

Собственник:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован в
Министерстве связи и информации РК
№12055-Ж, свид. о перерегистрации
от 14.10.2011 г.
Подписной индекс: 74537
Зарегистрированный тираж: 4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан.

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
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)
Кайшибаев Н.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)
Машкеев А.К. (Алматы)
Нукушева С.Г. (Алматы)
Нургушаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Нуртолкын Карманова

Журналисты:
Болатова Жамиля, Тленчиева Нагима,
Шматова Ольга

Технический редактор:
Орлова Светлана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судakov Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка текстов
возможна только с согласия авторов.
При использовании материалов ссылка на
источник обязательна.
Ответственность за достоверность информации
несут авторы и рекламодатели.
Полученные от авторов научные статьи не
рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.
Редакция не несет ответственности за этику
соблюдения авторских прав в статьях.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050051, Республика Казахстан,
г. Алматы, мкр. «Самал-1», д.23, оф.13
Тел: +7(727)327 72 45, факс: +7 (727) 263 22 46
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Geron»
г. Алматы пр. Сейфуллина, 458/460

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
тематический журнал**

**№ 6 (10), 2012
Педиатрия**

Уважаемые коллеги!

Мы рады приветствовать вас со страниц нашего журнала «Человек и Лекарство – Казахстан».

Номер посвящен такой области медицины, как педиатрия. Тематика журнала включает информацию о научных исследованиях, обзоры литературы, описания клинических наблюдений, лекции, практические рекомендации.

Традиционно наш журнал открывает интервью. На этот раз у нас в гостях директор Научного центра педиатрии и детской хирургии

МЗ РК, доктор медицинских наук, профессор Сауле Галимовна Нукушева.

На страницах издания опубликованы работы ведущих клиницистов Казахстана и СНГ, в которых представлены новейшие достижения в профилактике, диагностике, лечении и фармакотерапии заболеваний у детей и подростков.

Обращаем ваше внимание на статью профессора Машкеева Ауцен Киясовича «Целиакия как актуальная проблема детской гастроэнтерологии», открывающую пути профилактики и эффективного лечения не только самой целиакии, но и многих ассоциированных аутоиммунных патологий. Практическим врачам будут полезны рекомендации Американской Академии Педиатрии, статьи по вопросам грудного вскармливания и ухода за кожей малышей.

Мы надеемся, что наш журнал будет представлять интерес для педиатров самого широкого профиля, и в первую очередь для практических врачей, которые самоотверженно трудятся во имя здоровья детей.

Очевидно, что интерес к журналу растет, и у нас становится все больше новых авторов и читателей. В этом номере вы сможете найти анкету, заполнив и отправив ее в редакцию, вы получите бесплатную подписку на этот год.

Я желаю вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного чтения и прощаюсь с вами до августа, когда свет увидит очередной (одиннадцатый) тематический номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан».

Желаю всем хорошего лета, возможности отдохнуть, и до новых встреч!

С уважением, Дуйсеева Гульмира



СОДЕРЖАНИЕ

ЛИЧНОСТЬ

Дети должны быть здоровы, дети должны быть счастливы! Интервью с директором Научного центра педиатрии и детской хирургии МЗ РК, д.м.н., проф. Нукушевой С.Г.	6
---	---

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Опыт применения препарата Энтерожермина для лечения антибиотик-ассоциированной диареи у детей раннего возраста. <i>Сенаторова А.С., Логвинова О.Л.</i>	10
Целиакия как актуальная проблема детской гастроэнтерологии. <i>Маишкеев А.К.</i>	18
Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся синдромом бронхиальной обструкции в раннем детском возрасте. <i>Малахов А.Б., Генне Н.А., Старостина Л.С., Макарова С.А., Малахова-Капанадзе М.А., Малышев В.С.</i>	23

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендации Американской академии педиатрии (AAP)	28
Дифференцированные подходы к этапному лечению сочетанной гастропатологии у детей. <i>Квит Д.И., Марченко Т.З., Томкив Я.В., Шайдич В.Д. Заставная Л.В., Горайская Л.М., Овчаровская Г.З., Морозович О.М., Сакалош Л.П.</i>	31
О кишечной колике у грудных детей. <i>Самсыгина Г.А.</i>	36
Не бойтесь говорить о давно известном! <i>Холодова И.Н., Костенко А.Ю.</i>	40

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Атопический дерматит у детей. <i>Баранов А., Намазова Л., Огородова Л., Сидоренко И.</i>	43
Левосетиризин – инновационное решение проблемы терапии аллергических заболеваний. <i>Зординова К.А., Гуламова Г.М.</i>	50
Аллергические «маски» соматических болезней у детей. <i>Охотникова Е.Н.</i>	54

КЛУБ ПЕДИАТРА

Тема: Респираторные инфекции: системный взгляд

Патогенез формирования частых респираторных заболеваний у детей с Эпштейна-Барр вирусной и цитомегаловирусной инфекциями. <i>Бабаченко И.В., Кветная А.С., Мельник О.В., Левина А.С.</i>	64
Роль противовоспалительной терапии в лечении острых респираторных заболеваний у детей. <i>Овсянникова Е.М., Коровина Н.А.</i>	69
Клинические эффекты амброксола гидрохлорида (Лазолвана®): от чего зависит эффективность препарата? <i>Симонова О.И.</i>	72
Современные макролиды в терапии респираторных инфекций у детей. <i>Белобородова Н.В.</i>	78

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Перед грудным вскармливанием надо снять шляпу. А голову? <i>Дябина Т.А., Усова С.В., Бездольная Т.Н., Цориева И.Б.</i>	88
Триметабол в комплексной терапии часто болеющих детей. <i>Леонтьева О.Г.</i>	92
К вопросу о дифференциальной диагностике ювенильного ревматоидного артрита. <i>Челпан Л.Л.</i>	95
Влияние антиоксиданта на основе убихинона – Кудесана на активность перекисного окисления липидов и антиоксидантную защиту при пиелонефрите у детей. <i>Захарова И.Н., Обычная Е.Г., Скоробогатова Е.В., Малашина О.А.</i>	98

ГОСТЬ РЕДАКЦИИ

ЭКО дарит радость материнства.	102
-------------------------------------	-----

ДАЙДЖЕСТ

Современная наука – практике.	104
------------------------------------	-----

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН»*

ТЕМАТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Журнал освещает современные подходы в диагностике, лечении, профилактике заболеваний, результаты научных исследований, оригинальные статьи, лекции, литературные обзоры, интервью с видными деятелями медицины.

Журнал имеет практическую направленность и публикует статьи ведущих специалистов Казахстана и СНГ, лидеров мнения, освещающих актуальные проблемы клиники, диагностики и лечения широкого круга нозологий, оптимальные на сегодняшний день алгоритмы диагностики и терапии внутренних болезней.



ИЗДАНИЯ 2013 ГОДА:

АПТЕКИ КАЗАХСТАНА (1 журнал/квартал)
КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ (2 журнала/год)
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ (2 журнала/год)
НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ (2 журнала/год)
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ (2 журнала/год)
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ (2 журнала/год)
ПЕДИАТРИЯ (2 журнала/год)

* Журнал зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №12055–Ж

Дети должны быть здоровы, дети должны быть счастливы!

Основным приоритетом государственной политики в области здравоохранения является охрана здоровья матери и ребенка. Самая большая ценность для родителей – здоровье ребенка. Если ребенок болен, то уже никакие радости жизни не вызывают улыбки, а все мысли вращаются только вокруг здоровья малыша, вернее его болезни. Поэтому для каждого родителя важно, чтобы ребенок попал в хорошую клинику, к квалифицированному врачу. Здоровье детей складывается из многих факторов, что необходимо знать, чтобы подрастающее поколение выросло здоровым? Сегодня мы адресуем наши вопросы директору Научного центра педиатрии и детской хирургии МЗ РК, доктору медицинских наук, профессору Сауле Галимовне НУКУШЕВОЙ



Сауле Галимовна, расскажите, пожалуйста, об основных направлениях деятельности, возглавляемого Вами Центра?

– В этом году Научному Центру Педиатрии и Детской Хирургии, флагману, ведущему научно-практическому центру в области педиатрии исполняется 80 лет. Основные направления деятельности, это:

1. Оказание высокоспециализированной медицинской помощи детям нашей страны, причем самым сложным детям со всех регионов республики.

2. Научные исследования в различных областях педиатрии, результаты которой внедряются в практическую деятельность.

3. Организация практической помощи областям республики. Мы курируем Юго-западные регионы и оказываем методическую помощь всем областям.

4. В связи с внедрением новых технологий мы активно сотрудничаем с различными центрами – международными партнерами, а также активно работаем с неправительственными организациями, ассоциациями.

В нашем Центре могут получить медицинскую помощь все, кому она необходима. Центр располагает клиникой на 280 коек и имеет 3 крупных подразделения: педиатрический блок, хирургический блок и республиканский детский онкогематологический центр на 85

коек, дневной стационар на 5 коек. В нашем Центре работают главные специалисты Минздрава: главный гематолог, главный хирург, главный пульмонолог, главный специалист по орфанным заболеваниям. Мы принимаем участие в разработке различных нормативно-правовых актов МЗ РК.

Повышение доступности качественной медицинской и лекарственной помощи – один из основных приоритетов, определенных Стратегией развития Казахстана. Все ли желающие могут получить ее в вашем Центре?

– В Центре могут получить медицинскую помощь все, кому она необходима, как казахстанцы, так и не являющиеся гражданами нашей республики. В наш Центр поступают очень сложные дети, т.к. мы оказываем высокоспециализированную медицинскую помощь в полном объеме на бесплатной основе (за счет государства).

В Центре функционируют следующие отделения:

- ❖ Отделение онкогематологии
- ❖ Отделение хирургии
- ❖ Отделение детской кардиохирургии и интервенционной кардиологии
- ❖ Отделение соматики
- ❖ Отделения для недоношенных и новорожденных детей
- ❖ Отделение 2 этапа выхаживания недоношенных детей
- ❖ Отделение реанимации и интенсивной терапии
- ❖ Отделение урологии
- ❖ Гастроэнтерологическое отделение
- ❖ Отделение кардиоревматологии
- ❖ Отделение пульмонологии
- ❖ Клинико-диагностическое отделение
- ❖ Лаборатория функциональной диагностики.

Кроме того, воспользовавшись правом свободного выбора стационара через портал «Бюро госпитализации» для плановой госпитализации и выбрав определенного врача в наш центр на стационарное лечение поступают дети вместе с мамами. В онкогематологическом отделении находятся на лечении 17-летние дети вместе с родителями, т.е. программа ЕНСЗ внедрена в центре и успешно работает.

Дорогостоящая стационарная помощь в Казахстане сокращается. Упор делается на первичную медико-санитарную помощь. Как Вы полагаете, востребованность стационарной помощи теперь уменьшится?

– В мировой практике доля амбу-

латорной помощи составляет – 60%, стационарной – 40%. В Казахстане – обратная пропорция. Конечно, необходимо развивать первичную медико-санитарную помощь на дому, в детских поликлиниках, оказываемую врачами общего профиля в амбулаторных условиях. Но если есть необходимость в специализированной высокотехнологичной медицинской помощи, то ее можно оказать только в условиях стационара. Кроме того, только в стационаре возможно полноценное обследование детей, тем более, что в нашем Центре дети пребывают совместно с мамами.

Считаю, что стационарная помощь занимает важнейшее место в системе оказания качественной медицинской помощи и в ближайшее время будет востребована.



Госпрограмма «Саламатты Қазақстан» ориентирована прежде всего на межведомственное и межсекторальное взаимодействие с акцентом на профилактику, проведение скрининговых программ, развитие школьной, сельской и транспортной медицины, а также солидарную ответственность пациентов. Насколько приемлем механизм солидарной ответственности граждан за свое здоровье для детей?

– В Госпрограмме развития

здравоохранения «Саламатты Қазақстан» на 2011–2015 годы, в Кодексе Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» уделяется большое внимание солидарной ответственности граждан за свое здоровье. Однако по данным отечественных экспертов, большая часть населения не занимается физической культурой и спортом, около четырех миллионов казахстанцев курят, избыточной массой тела страдает порядка 35 процентов населения. И, к сожалению, во всех болезнях винят врачей, а нужно начинать с себя.

Солидарная ответственность за здоровье своих детей – это должна быть приоритетная задача каждой семьи. В каждой семье должен быть культ здоровья! Только у здоровой мамы рождается здоровый ребенок.

Однако состояние репродуктивного здоровья наших женщин вызывает беспокойство: большинство женщин страдает анемией, сердечно-сосудистой патологией, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы, сахарным диабетом и органов женской репродуктивной сферы. На сегодняшний день в Казахстане индекс здоровья женщин репродуктивного возраста 30,8%, а в ряде областей около 20%, в некоторых регионах 6-8%. Экстрагенитальная патология, как правило, негативно сказывается на состоянии будущих детей.

В последнее время наблюдается тенденция – чаще стали рожать

женщины старше 30 лет. Но к этому возрасту уже имеется «багаж» собственных заболеваний. Естественно существует риск, что какая-то патология может передаться по наследству.

Кстати, по данным международных экспертов установлено, что здоровье человека в 20% случаев зависит от наследственности, в 10% – от системы здравоохранения, 50% – образа жизни и 20% – экологии.

Я считаю необходимо прививать населению культуру бережного отношения к своему здоровью, к здоровью своих детей; необходимо повысить эффективность межсекторального взаимодействия в решении вопросов охраны здоровья казахстанцев. Улучшение здоровья граждан – залог устойчивого социально-демографического развития страны.

Как Вы оцениваете состояние здоровья детей на сегодня? Чем чаще стали болеть дети?

– Состояние здоровья детей не удовлетворительное, индекс здоровья детей падает – каждое последующее поколение слабее предыдущего. Число здоровых детей за последние двадцать лет сократилось с 81 до 59% (мальчики), с 79 до 53,3% (девочки). Причем дети чаще стали болеть аллергическими заболеваниями, 60% детей больны в результате перинатальной патологии, с врожденными пороками развития (вследствие инфекционных заболеваний, влияния неблагоприятных факторов окружающей среды), возросла анемия, болезни органов дыхания, зрения. Наблюдается увеличение случаев ожирения вследствие гиподинамии. 7% детей до 14 лет страдают заболеваниями органов пищеварения. Появляются новые заболевания у детей в результате стрессов, чрезмерных нагрузок в школе, нерационального питания, образа жизни.

Кроме того, выхаживая новорожденных маловесных детей весом 500 г, когда органы недоразвиты, мы не уверены, что впоследствии не проявятся какие-либо патологии.

Насколько вероятен риск рождения ребенка

с патологией у женщины, ведущей «нездоровый» образ жизни? Какова статистика детской смертности? Ваше видение причин данной проблемы и каковы пути ее решения.

– Повторюсь, только у здоровой матери рождается здоровый ребенок. Женщина, которая ведет «нездоровый» образ жизни изначально обрекает своего ребенка. У курящих женщин, злоупотребляющих алкоголем, принимающих наркотики, рождаются гипотрофичные дети, с той или иной патологией, с какими-либо отклонениями, порой с уродствами.

Относительно статистики детской смертности: на 1000 родившихся живыми 14 детей умирает в младенчестве, с каждым годом наблюдается стабилизация ситуации. Показатель смертности у детей до 5 лет ниже, но в 3-4 раза превышает показатель развитых европейских стран.

Для того чтобы росло здоровое поколение, необходимо, чтобы будущая мама была здорова. Безопасное материнство должно быть внедрено повсеместно. Конечно, необходимо повышать уровень квалификации медицинского персонала, проводить профилактические мероприятия. И воспитывать детей – объяснять, что они будущие родители, они с детства должны вести здоровый образ жизни, заниматься спортом, правильно питаться.

Расскажите, пожалуйста, о лечении онкогематологических заболеваний у детей в Вашем Центре. Сколько маленьких пациентов нуждается в пересадке костного мозга?

Как себя чувствуют прооперированные дети?

– В нашем центре в новом корпусе открыт детский онкогематологический центр на 85 коек и дневной стационар на 5 коек. Лечение детей с онкогематологическими заболеваниями осуществляется по современным немецким программам BFM, которые считаются одними из самых эффективных в мире для терапии

опухолей детского возраста. 20 лет назад дети с лейкозом в Казахстане практически не выживали. В настоящее время выживаемость детей с лейкозом в связи с внедрением немецкого протокола достигает 70%. В апреле месяце 2012 года в центре проведены успешно 2 операции по трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 2 детям из регионов Казахстана. Мы очень тщательно готовились к операциям, был системный подход. Наши врачи, лаборанты в течение нескольких лет обучались в лучших онкогематологических клиниках мира. Девочки сейчас чувствуют себя хорошо.

Девочки приезжие? Можно ли на ранних этапах выявить лейкоз, ведь детей, как правило, мы не проверяем?

– Одна девочка из Алматинской области, вторая – из Акмолинской.

Выявить на ранних этапах лейкоз возможно, **но не всегда**: если ребенок вялый, бледный, частые носовые кровотечения, **жалобы на боли в суставах, изменения в анализах крови** нужно обратиться к врачу.

Насколько Центр оснащен медицинской техникой, а лекарственные средства доступны детям? Что можете сказать об использовании генериков при лечении детей?

– Наш Центр оснащен самой современной медицинской техникой. В этом году мы приобретаем ангиограф, УЗИ-аппарат. Хочу поблагодарить «ENRC Көмек», оказавший спонсорскую помощь в приобретении MPT аппарата. Поскольку медицинская техника «изнашивается», постоянно совершенствуется, то хотелось бы дооснастить отделение реанимации, оперблок, функциональную диагностику физиоотделение, рентгенологическое отделение более усовершенствованным медоборудованием. Благодаря техническому оснащению мы можем проводить самые сложные операции, оказывать сложнейшую помощь, проводить самые сложные анализы.

Относительно лекарственной помощи, дети на 100% обеспечены необходимыми лекарственными средствами за счет государства. Что касается генериков, мое мнение – детям, особенно в кардиохирургическом и онкогематологическом отделениях необходимо применять только оригинальные препараты. Если использовать генерики, то это должны быть препараты очень высокого качества, произведенные в условиях GMP.



В соответствии с Государственной программой развития здравоохранения «Саламатты Қазақстан» на 2011–2015 годы предполагается поэтапное внедрение вакцинации против пневмококковой инфекции. Как Вы считаете, нужно ли дополнить национальный календарь прививок?

– Однозначно. Календарь необходимо дополнить, вакцинация позволит снизить количество заболеваемости пневмонией.

Сауле Галимовна, охватывает ли существующая на сегодня нормативно-правовая база все вопросы, касающиеся охраны здоровья детей?

– Нормативно-правовая база

постоянно требует совершенствования. В «Кодекс о здоровье», в разработке которого я принимала участие, в настоящее время вносятся изменения, дополнения в свете сегодняшней ситуации. Вопросы, касающиеся здоровья детей также требуют доработки.

НЦ Педиатрии и Детской хирургии имеет статус головного учреждения, где оказывается

высокоспециализированная медицинская помощь детям и подросткам. С какими международными организациями Вы сотрудничаете?

– Мы заключили меморандум о взаимном сотрудничестве с рядом международных клиник и университетов, среди них: Онкологический центр Германии, Белорусский НЦ онкологии и гематологии, Российский НЦ онкологии им. Д. Рогачева, Санкт-Петербургский онкоцентр им. Р. Горбачевой, Киевский НЦ кардиохирургии. Большую помощь оказывает Благотворительный Фонд им. Масимова – 9 врачей прошли обучение в клиниках лучших южно-корейских медицинских университетов. Фонд подарил Центру микроавтобус для детей.

Существует ли проблема кадров?

– Для нас это больной вопрос, кадров не хватает. К сожалению, выпускники медицинских университетов стремятся устроиться на работу в компании, где зарплата на порядок выше зарплаты молодого специалиста.

Поэтому необходимо поднимать престиж врача, внедрять дифференцированную систему оплаты, поднимать зарплату.

Сауле Галимовна, какие у Вас планы, каковы перспективы деятельности Центра на ближайшее будущее?

– Я рада сообщить, что из запланированных, 2 задачи решены: открыт детский онкогематологический центр с отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и отделение детской кардиохирургии и интервенционной кардиологии.

В планах внедрить самые современные технологии диагностики и лечения орфанных заболеваний, ретинопатии, внедрить эндовидеохирургию, провести 10 операций по пересадке костного мозга, внедрить операции по трансплантации печени, открыть отделение реабилитации.

Хочу, чтобы Научный центр педиатрии и детской хирургии достиг уровня, соответствующего международным стандартам.

Мы беседуем в преддверии Всемирного дня защиты детей, что бы Вы пожелали своим пациентам?

– Своим пациентам я желаю здоровья. Дети и болезнь – несовместимы!

Дети должны быть здоровы, дети должны быть счастливы.

Хочу пожелать здоровья, счастья всем детям нашей республики, а их у нас 4,5 млн (вместе с подростками).

Дети – наше будущее. Здоровые дети – здоровая нация!

Благодарю за беседу!

Беседовала Жамиля БОЛАТОВА

Опыт применения препарата Энтерожермина для лечения антибиотик-ассоциированной диареи у детей раннего возраста



Сенаторова А.С., Логвинова О.Л.
Харьковский национальный медицинский университет

В течение тысячелетий человечество страдало от инфекционных заболеваний, которые уносили миллионы жизней. Наиболее уязвимой категорией являлись дети первых 5 лет жизни. В 1929 году английский микробиолог А. Флеминг открыл первый антибиотик – пенициллин. Это стало одним из самых выдающихся открытий XX века. Началась новая эра в биологии и медицине – эра антибиотиков. С 40-х годов лекарственные препараты, убивающие микроорганизмы или препятствующие их росту, получили широкое распространение в медицинской практике. Способность антибиотиков успешно бороться с инфекционными заболеваниями, ранее считавшимися смертельно опасными, была воспринята как панацея. Однако вскоре после начала использования антибиотиков медики столкнулись с некоторыми осложнениями, одним из которых является поражение кишечника – антибиотик-ассоциированная диарея.

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД, нозокомиальный колит, антибиотик-ассоциированный колит) – появление жидкого стула в период после начала антибактериальной терапии и вплоть до 4-недельного срока после отмены антибиотика (в тех случаях, когда исключены другие причины ее развития). По данным различных авторов, диареей страдают от 2 до 26% пациентов, получавших антибиотикотерапию.

Частота развития антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) зависит от группы антибиотиков и дозы назначаемого препарата. Так, при назначении амоксициллина/клавуланата ААД развивается в 10-25% случаев, цефиксима – в 15-20% случаев. Несколько реже антибиотик-ассоциированная диарея

развивается при назначении ампициллина или клиндамицина (5-10% случаев). Терапия цефалоспоридами (кроме цефиксима) или макролидами (кроме эритромицина, спирамицина, кларитромицина) осложняется ААД в 2-5% случаев. Очень редко антибиотик-ассоциированная диарея развивается при назначении фторхинолонов (1-2%) и триметоприма/сульфаметоксазола (менее 1% случаев) [5].

Основным патогенетическим механизмом развития антибиотик-ассоциированной диареи считается подавление симбионтной флоры желудочно-кишечного тракта. Симбионтная микрофлора представлена бифидобактериями, лактобациллами, энтерококками, кишечной палочкой и другими микроорганизмами.

Симбионтная флора уникаль-

на. Она выполняет по меньшей мере 4 функции:

- ❖ морфокинетическую (трофическую) посредством питания эпителиоцитов и стимуляции моторики кишечника продуктами метаболизма микробов;
- ❖ защитную путем обеспечения колонизационной резистентности (микрофлора формирует биопленку и предотвращает адгезию чужеродных микробов, продуцирует лизоцим, органические и свободные желчные кислоты, холестерин, витамины и другие биологически активные вещества). Симбионтная флора конкурирует с патогенными микроорганизмами за рецепторы и пищевые субстраты в кишечнике;

- ❖ пищеварительную посредством участия в метаболизме клетчатки и неусвоенных нутриентов;
- ❖ важной и перспективной является иммуногенная функция. Доказано, что микрофлора способна к стимуляции синтеза иммуноглобулинов и иммунокомпетентных клеток.

Антибактериальные препараты подавляют рост не только патогенных микроорганизмов, но и нормальной (симбионтной) микрофлоры кишечника. В результате размножаются сапрофитные микробы с высокой устойчивостью к лекарственным препаратам, приобретающие патогенные свойства. К ним относятся стафилококки, протей, дрожжевые грибы, энтерококки, синегнойная палочка, клебсиелла.

Так, при приеме антибиотика внутрь помимо влияния на микроорганизмы происходит местное воздействие на слизистую оболочку тонкой кишки. При парентеральном введении антибиотиков воздействуют на микробиоценоз кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретами тонкой и толстой кишок.

В зависимости от этиологического фактора ААД бывает двух форм: обусловленная *C.difficile* (10-20% от всех случаев диареи) и идиопатическая, наблюдающаяся у остальных больных и чаще всего не связанная с конкретным инфекционным агентом.

Идиопатическая антибиотик-ассоциированная диарея

Определение «идиопатическая» подчеркивает, что в большинстве случаев не удается выявить конкретного возбудителя, вызывающего развитие диареи. В качестве возможных этиологических факторов рассматриваются *Clostridium perfringens*, бактерии рода *Salmonella*, которые удается выделить в 2-3% случаев, стафилококк, протей, энтерококк, а также дрожжевые грибы. Патоген-

нетические механизмы развития идиопатической ААД остаются недостаточно изученными. Так, например, при назначении антибиотиков, имеющих в своем составе клавулановую кислоту, диарея может развиваться за счет стимуляции двигательной активности кишечника (то есть в таких случаях диарея носит характер гиперкинетической). Цефоперазон и цефиксим способствуют развитию гиперосмолярной диареи за счет неполного всасывания этих антибиотиков из просвета кишечника. Наиболее вероятным патогенетическим механизмом развития идиопатической антибиотик-ассоциированной диареи представляется нарушение состава кишечной микрофлоры. Последствием нарушения состава кишечной микрофлоры является чрезмерная деконъюгация желчных кислот, которые поступают в просвет толстой кишки и стимулируют секрецию хлоридов и воды (развивается секреторная диарея).

Риск развития идиопатической антибиотик-ассоциированной диареи зависит от дозы применяемого препарата, протекает с умеренным послаблением стула (без патологических примесей в кале) на фоне нормальной температуры и не сопровождается лейкоцитозом в крови. При эндоскопическом исследовании воспалительные изменения слизистой оболочки толстой кишки не выявляются. Осложнения для идиопатической ААД не характерны.

Более тяжелое течение у ААД, обусловленной *C.difficile*. *Clostridium difficile* – облигатно-анаэробная грамположительная спорообразующая бактерия с природной резистентностью к большинству антибиотиков. *C. difficile* способна длительное время сохраняться в окружающей среде. Споры обладают устойчивостью к тепловой обработке. Микроорганизм впервые описан в 1935 г. американскими микробиологами Hall и O'Tool

при исследовании кишечной микрофлоры новорожденных. *C. difficile* трудно выделить куртуальным методом. Частота бессимптомного носительства *Clostridium difficile* у новорожденных достигает 50%, среди взрослого населения – 3-15%. Она существенно возрастает (до 15-40%) при приеме антибиотиков. Роль антибиотиков в патогенезе диареи сводится к подавлению нормальной микрофлоры кишечника, в частности к резкому снижению количества нетоксигенных клостридий, и созданию условий для размножения *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile продуцирует токсины, не инвазируя слизистую оболочку кишечника. Энтеротоксин А обладает про-секреторным и провоспалительным действием, способен активировать провоспалительные клетки, высвобождая медиаторы воспаления и субстанцию Р. Токсин В проявляет свойства цитотоксина и оказывает повреждающее действие на колоноциты и мезенхимальные клетки. Провоспалительное и дезагрегирующее действие токсинов А и В приводит к значительному повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника.

Риск развития ААД, связанной с *C. difficile*, не зависит от дозы антибиотика. Клинические проявления могут развиваться на фоне приема антибиотика (чаще с 4-го по 9-й день). Возможно появление диареи спустя 6-10 недель после прекращения его приема. Начало ААД, связанной с *C. difficile*, характеризуется развитием обильной водянистой диареи с частотой стула до 15-30 раз в сутки (нередко с примесью крови, слизи, гноя). Характерны лихорадка до 38,5-40°C, умеренные или интенсивные боли в животе схваткообразного или постоянного характера. В крови наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз. Описаны случаи развития реактивного полиартрита с вовлечением крупных суставов.

Наиболее информативными являются колоноскопия и компьютерная томография органов брюшной полости. При колоноскопии в прямой и сигмовидной кишках выявляются катаральные изменения в виде полнокровия и отека слизистой оболочки, ее зернистости. При тяжелой форме – псевдомембранозном колите – имеют место псевдомембраны, состоящие из некротизированного эпителия, пропитанного фибрином. Компьютерная томография при псевдомембранозном колите выявляет утолщение стенки толстой кишки и наличие воспалительного выпота в брюшной полости.

Бактериологическое исследование фекалий малоспецифично вследствие широкой распространенности бессимптомного носительства данного микроорганизма. С начала 90-х годов XX века в большинстве лабораторий используется иммуноферментный анализ для выявления токсина А или токсинов А и В, что повышает информативность диагностики. Преимуществами метода являются простота и быстрота выполнения. Чувствительность составляет 63-89%, специфичность – 95-100%.

Главный принцип лечения антибиотик-ассоциированной диареи – отмена антибактериального препарата или снижение его дозы (при необходимости продолжения лечения). Назначают средства для коррекции дегидратации. Поскольку антибиотик-ассоциированную диарею, обусловленную микроорганизмом *C. difficile*, можно квалифицировать как инфекционную диарею, при установлении этого диагноза целесообразно изолировать пациента в целях профилактики заражения окружающих лиц. При отсутствии эффекта и при наличии тяжелого течения клостридиального колита необходимо назначение антибактериальных препаратов (ванкомицин или метронидазол), подавляющих рост популяции *C. difficile*.

В лечении ААД наиболее распространено назначение пробиотиков. Согласно требованиям FAO/WHO (организация пищевого и сельскохозяйственного контроля ВОЗ, 2001), микроорганизмы, входящие в состав пробиотика, должны быть способными к выживанию при пассаже через желудок и кишечник, к адгезии на эпителии кишечника, не обладать патогенными свойствами, сохранять жизнеспособность в лекарственных формах, быстро размножаться в желудочно-кишечном тракте. Однако не все пробиотические препараты обладают достаточным антагонизмом по отношению к патогенным микроорганизмам. Клинико-экспериментальные исследования показали, что под действием желудочного сока и желчи пробиотики теряют до 90% своей активности до момента попадания в кишечник. Не менее важным моментом является конкурентная борьба с собственной микрофлорой толстого кишечника, которая не всегда в пользу пробиотического препарата. Некоторые препараты, особенно содержащие *E. coli*, способны заимствовать агрессивные свойства от других патогенных микроорганизмов своего или близкого вида.

Новым или хорошо забытым старым направлением в терапии ААД является применение бактериофагов. Бактериофаги – бактериальные вирусы, вызывающие разрушение (лизис) бактерий и других микроорганизмов. Бактериофаг прикрепляется своим отростком к бактериальной клетке и, выделяя фермент, растворяет клеточную стенку; затем содержимое его головки через канал отростка переходит внутрь клетки, где под влиянием нуклеиновой кислоты фага останавливается синтез бактериальных ДНК и РНК и начинается синтез нуклеиновой кислоты, а затем и фага. Однако существуют некоторые ограничения применения этих препаратов при ААД. Первое – специфичность по отношению

к определенному возбудителю, а как известно, при идиопатической диарее в большинстве случаев возбудители не выявляются. Второе – дороговизна препарата, что определяет невозможность его широкого применения.

Недостаточная эффективность пробиотиков, дороговизна и специфичность действия бактериофагов подтолкнули ученых к разработке принципиально новых препаратов. Такими, к примеру, являются биоэнтеросептики – живые микроорганизмы, не встречающиеся в составе облигатной микрофлоры человека, но способные к элиминации оппортунистической инфекции. Препарат Энтерожермина относится к группе биоэнтеросептиков. Энтерожермина содержит *Bacillus clausii* – непатогенную спорообразующую бактерию. В одной питевой ампуле препарата содержится 2 млрд спор *Bacillus clausii*. При приеме препарата внутрь в течение 2 часов споры остаются невредимыми даже при pH 2-7. В кишечнике споры превращаются в вегетативные формы, которые могут развиваться в присутствии желчи и в условиях сниженного количества кислорода. Особенностью Энтерожермины является транзитное персистирование (в кишечнике присутствуют не более месяца) и неспособность бактерии к передаче генетического материала патогенным бактериям. *Bacillus clausii*, превращаясь в вегетативные формы, адгезируется к локусам энтероцитов и выполняет следующие функции: продуцирует каталазу и дипиколиновую кислоту, которые ингибируют рост условно-патогенной и патогенной флоры, не влияя на нормальную флору кишечника; предотвращает адгезию микроорганизмов благодаря блокаде общих локусов; улучшает пищеварение за счет активации процессов метаболизма и продукции липазы, амилазы и других ферментов; способствует синтезу интерферона, IgA в пейеровых бляшках.

Энтерожермина®

Споры «*Bacillus Clausii*»
Суспензия для перорального применения

**ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ
НАРУШЕНИЙ МИКРОБНОЙ ФЛОРЫ КИШЕЧНИКА**



Споры устойчивы
к химическим
(желудочный сок)
и физическим
факторам

Возможен прием
во время лечения
антибиотиками

Вырабатывает
витамины,
в частности,
группы «В»

Перед применением внимательно прочтите Инструкцию по применению

SANOFI 

Энтерожермина®

Споры «Bacillus Clausii»

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- лечение и профилактика нарушений микробной флоры кишечника и последующего эндогенного нарушения витаминного баланса
- лечение по восстановлению кишечной микробной флоры, изменённой в ходе лечения антибиотиками или химиотерапевтическими средствами
- острые и хронические желудочно-кишечные расстройства у детей младшего возраста, характерные для интоксикации или нарушений микробной флоры кишечника и нарушений витаминного баланса.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям в возрасте от 1 месяца до 2 лет: 1-2 флакона (5-10 мл) в день.

Детям от 2 до 12 лет: 1-2 флакона (5-10 мл) в день.

Детям старше 12 лет и взрослым: 2-3 флакона (10-15 мл) в день.

Флаконы назначают с соблюдением регулярных интервалов (3-4 часа). Продолжительность лечения определяется индивидуально врачом и составляет от 6 до 14 дней.

Содержимое флаконов принимают без разведения или разводя в воде, молоке, чае, апельсиновом соке.

Перед использованием содержимое флакона необходимо встряхнуть.

Этот препарат предназначен для приема внутрь. Не вводить парентерально и не применять другим способом!

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к действующему веществу или какому-либо из ингредиентов препарата.
- детский возраст до 1 месяца

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Возможное наличие видимых включений во флаконах Энтерожермины обусловлено агрегатами спор *Bacillus clausii*, поэтому оно не означает, что препарат претерпел изменения.

Встряхивайте флакон перед применением.

Данный препарат не противопоказан для применения при целиакии.

Во время антибиотической терапии препарат следует принимать в перерывах между отдельными дозами антибиотика.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИИ

Приём данного лекарственного препарата не противопоказан во время беременности и в период лактации.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Без рецепта

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧТИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ТОО «Санофи-Авентис Казахстан»
050016, г. Алматы, ул. Кунаева, 216
Тел.: 8 (727) 244 50 96, 244 50 97
Факс: 8 (727) 258 25 96
www.sanofi-aventis.com

Для приема внутрь
Не вводить инъекционно



РК-БП-5-№013056 от 05.12.2008г.

Разрешение №3211 от «08» ноября 2011

KZ.ENT.11.10.01

Нами было проведено исследование спектра микрофлоры кишечника у детей с антибиотик-ассоциированной диареей с последующим определением эффективности препарата Энтерожермина для лечения данного заболевания.

Цель исследования – улучшение качества лечения антибиотик-ассоциированной диареи у детей раннего возраста.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на базе инфекционно-боксированного отделения Харьковской областной детской клинической больницы. Обследование проходило в 2 этапа. Первый этап включал оценку общего состояния ребенка, температуры тела, аппетита, частоты стула у 50 детей в возрасте от 2 месяцев до 3 лет с антибиотик-ассоциированной диареей. Средний возраст пациентов 10,9±3,4 месяца. Диагноз антибиотик-ассоциированной диареи устанавливался при появлении жидкого стула (более 4 раз в сутки) на фоне антибактериальной терапии. Проводились исследование копрограммы, кала на дисбактериоз, анализ кала на токсины А и В *C. difficile* иммуноферментным методом. Второй этап включал назначение препарата Энтерожермина 30 детям раннего возраста с ААД (основная группа); 20 детей входили в группу сравнения и получали другие пробиотические препараты. Общее состояние ребенка, характер, частота и цвет испражнений оценивались ежедневно на фоне применения препарата. Результаты копрограммы и анализа кала на дисбактериоз были проанализированы спустя 2 недели от начала терапии.

Результаты исследования и их обсуждение

Обследованные дети получали антибактериальную терапию: цефалоспорины – 35 (70%) пациентов, защищенными пенициллинами – 2 (4%) детей, макролидами – 13 (26%) обследованных. 28

(56%) детей изначально получали антибактериальную терапию парентерально препаратами группы цефалоспоринов, 2 (4%) пациента – защищенными пенициллинами, 13 (26%) – макролидами. Проявления ААД у детей были отмечены на 2,4±0,9 сутки применения антибактериальной терапии. Первыми клиническими проявлениями антибиотик-ассоциированной диареи у 42 (84%) обследованных было учащение стула до 4-6 раз в сутки, у 8 (16%) детей частота испражнений достигала 7-10 раз в сутки. У 32 (64%) детей одновременно с учащенным стулом отмечалась двух-, трехкратная рвота. Ухудшение аппетита наблюдалось у 37 (74%) детей, 3 (6%) отказывались от еды. Температура тела у 36 (72%) детей не повышалась, у 12 (24%) пациентов наблюдался субфебрилитет. У 2 (4%) обследованных температура тела повышалась до фебрильных цифр. Самочувствие у 36 (72%) детей не страдало. 14 (28%) пациентов были вялыми, сонливыми, периодически капризными.

При анализе цвета, консистенции кала и патологических примесей в стуле можно отметить, что только у 18 (36%) детей стул был желтым, у остальных 32 (64%) пациентов испражнения были с прожилками зелени. Что касается консистенции, то у 39 (78%) обследованных стул имел вид жидкой кашицы, у 11 (22%) детей испражнения были обводнены. Слизь в кале обнаружена у 46 (92%) пациентов. Крови в кале не было ни у одного обследованного. При анализе копрограммы выявлен нейтральный жир у каждого второго (50%) пациента. Йодофильная флора обнаруживалась у 32 (64%) детей, мыла – у 5 (10%) обследованных, непереваренная клетчатка – у 30 (60%) пациентов. У 2 детей в копрограмме определялись мышечные волокна, а у 18 (30%) – крахмал.

В анализе кала на дисбактериоз обращало на себя внимание снижение общего количества кишечных палочек у 38 (78%) детей.

У 8 (16%) пациентов кишечная палочка не обнаруживалась, а у 22 (44%) обследованных она была резко снижена (менее 1×10⁶ при нормативных показателях 2×10⁸). У 6 (12%) детей имела место гемолизующая кишечная палочка. Патогенная флора не выявлена ни у одного пациента. У 10 (20%) детей было повышено количество лактозонегативных энтеробактерий (в среднем до 52,6% при норме до 5%). У большинства обследованных выявлена условно-патогенная флора: *Enterobacter cloacae* – у 3 (6%) детей, *K. pneumonia* – у 14 (28%) пациентов, *Ent. aerogenes* – у 8 (16%) обследованных, *Staphylococcus aureus* – у 6 (12%) детей, у 1 (2%) ребенка обнаруживалась *P. aerogenosa* и у 1 (2%) ребенка – *Citrobacter*. Полученные нами данные соответствуют литературным данным о характере пейзажа микрофлоры кишечника при ААД. Бифидобактерии были снижены в среднем на 23±12,3%. Методом иммуноферментного анализа у 5 (10%) детей выявлены токсины А и В *C. difficile*.

Всем детям с антибиотик-ассоциированной диареей были назначены пробиотические препараты. Основной группе назначен препарат Энтерожермина в дозе 1 питьевая ампула (2 млрд спор *Bacillus clausii*) 1 раз в сутки детям до одного года и пациентам 1-3 лет – 1 питьевая ампула 2 раза в день. Препарат Энтерожермина все пациенты получали в течение 2 недель. 20 детям группы сравнения применялись другие пробиотические препараты также в течение 2 недель в возрастных дозировках.

Можно отметить удобство применения, отсутствие неприятного вкуса и побочных эффектов на фоне лечения препаратом Энтерожермина, что особенно важно для детей раннего возраста. У 24 (80%) пациентов, получавших Энтерожермину, частота стула стала реже 4 раз в сутки на 2-й день лечения. В среднем стул нормализовался на 2,3±0,98 сутки от начала получения препарата, что было достоверно раньше, чем в группе срав-

нения ($p < 0,05$). В группе детей, получавших другие пробиотические препараты, частота испражнений становилась нормальной на $4,2 \pm 0,96$ сутки от начала лечения. Следует отметить, что у пациентов основной группы на фоне лечения улучшалась консистенция кала – испражнения приобретали вид кашицы ко второму дню лечения, в среднем на $1,1 \pm 0,5$ сутки. У детей группы сравнения стул приобретал вид кашицы на $2,8 \pm 1,5$ сутки – достоверно позже, чем у пациентов, получавших Энтерожермину ($p < 0,05$). Полученные результаты, вероятно, обусловлены хорошим противовоспалительным действием дипикотиновой кислоты *Bacillus clausii*, выделение которой начинается через 2 часа после применения препарата Энтерожермина. Рвота обычно прекращалась на первые сутки у детей основной группы (в среднем спустя $0,74 \pm 0,32$ суток), у детей группы сравнения рвота прекращалась несколько позже – спустя $0,98 \pm 0,45$ суток от начала лечения, что недостоверно по сравнению с показателями группы пациентов, получавших Энтерожермину ($p > 0,05$). У детей основной группы нормализация стула линейно коррелировала с улучшением аппетита ($r = +0,826$), что свидетельствует в пользу ранней нормализации пищеварительной функции желудочно-кишечного тракта. Достоверных коррелятивных связей с улучшением самочувствия пациентов и применением препарата Энтерожермина выявлено не было ($r = +0,013$). Данные результаты свидетельствуют о большем влиянии на состояние ребенка интоксикационного синдрома, синдрома дыхательной недостаточности, присущих клинике основного заболевания, чем дисфункции желудочно-кишечного тракта на фоне антибиотик-ассоциированной диареи.

Достоверных различий в изменении цвета кала у детей группы сравнения и основной группы выявлено не было ($r = +0,013$). Слизь в испражнениях у пациентов ос-

новной группы сохранялась достоверно дольше, чем происходила нормализация стула ($r = +0,457$), что объясняется физиологически более длительными процессами репарации слизистой кишечника у ребенка с ААД, чем процессы улучшения перистальтики. Наряду с этим можно отметить достоверно более раннее исчезновение слизи в кале у детей, получавших Энтерожермину, по сравнению с пациентами, у которых в схему терапии входили другие пробиотические препараты ($p < 0,05$).

Спустя 14 дней от начала лечения нами была проанализирована копрограмма. Так, у детей основной группы можно отметить достоверное улучшение переваривающей функции желудочно-кишечного тракта по сравнению с пациентами, получавшими другие пробиотики ($p < 0,05$). Нейтральный жир был обнаружен у 17% пациентов основной группы и у 30% пациентов группы сравнения ($p < 0,05$), непереваренная клетчатка – у 6% детей, получавших Энтерожермину, и у 25% пациентов группы сравнения ($p < 0,05$). У 3% обследованных основной группы выявлена йодофильная флора, в группе сравнения – у 15% детей ($p < 0,05$). Полученные нами результаты можно расценивать как достоверное улучшение пищеварения, обусловленное влиянием вегетативных форм *Bacillus clausii* Энтерожермины на активацию процессов метаболизма и продукцию липазы, амилазы и других ферментов.

В обеих группах спустя 2 недели от начала терапии нами был исследован кал на дисбактериоз. В основной группе снижение общего количества кишечных палочек наблюдалось у 16% пациентов, что достоверно ниже по сравнению с изначальными показателями (78%) ($p < 0,05$). В группе сравнения снижение общего количества кишечных палочек наблюдалось у 30% пациентов. Количество бифидобактерий достоверно повышалось как в основ-

ной группе ($84 \pm 11,2\%$; $p < 0,05$), так и в группе сравнения ($88 \pm 9,8\%$; $p < 0,05$). Однако в основной группе достоверно реже высевалась условно-патогенная флора. Спустя 2 недели от начала терапии *K. pneumonia* определялась у 6% детей, *Enterobacter cloacae* – у 6% детей группы сравнения и ни у одного ребенка в группе пациентов, получавших Энтерожермину. У 2 (6%) детей основной группы выявлены единичные колонии *Staphylococcus aureus*, что расценено нами как подсеивание микрофлоры из окружающей среды.

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. Антибиотик-ассоциированная диарея является одним из наиболее частых осложнений антибактериальной терапии у детей раннего возраста, клиническим проявлением которой можно считать учащение стула более 4 раз в сутки.
2. Результаты проведенного исследования биоэнтеросептика Энтерожермина свидетельствуют о его высокой эффективности в комплексном лечении детей с антибиотик-ассоциированной диареей.
3. Энтерожермина отличается удобством применения и отсутствием неприятного вкуса, хорошей переносимостью и безопасностью, что особенно важно для детей раннего возраста.
4. Препарат Энтерожермина способствует ингибированию роста условно-патогенной флоры, достоверно улучшает пищеварение у детей раннего возраста с антибиотик-ассоциированной диареей.
5. Применение биоэнтеросептика Энтерожермина может быть рекомендовано в комплексной терапии пациентов раннего возраста с антибиотик-ассоциированной диареей.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в газете «Новости медицины и фармации»

V МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС – 2012

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН

24-25 октября Алматы

26 октября Шымкент

Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия, гастроэнтерология,
эндокринология, неврология, педиатрия, дерматология

Ведущие
ученые
Казахстана,
России,
Украины

**Лекции, мастер-классы,
круглые столы, симпозиумы**

Генеральный спонсор



Целиакия как актуальная проблема детской гастроэнтерологии



Машкеев А.К.

Научный центр педиатрии и детской хирургии,
г. Алматы

Целиакия, характеризующаяся непереносимостью глютена – белка злаковых культур, наиболее часто употребляемых в пищу, на сегодня вызывает нарастающий научно–клинический интерес во всем мире.

На современном уровне знаний общепринятым является следующее определение заболевания. «Целиакия – хроническая генетически детерминированная аутоиммунная Т–клеточно–опосредованная энтеропатия, характеризующаяся стойкой непереносимостью специфических белков эндосперма зерна некоторых злаковых культур с развитием гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и связанным с ним синдромом мальабсорбции» (Парфенов А.Н., 2007).

Как показали исследования последних 2 десятилетий, целиакия не является редким заболеванием. Более того, она оказалась чрезвычайно распространена в большинстве исследованных стран, представляя серьезную угрозу здоровью и жизни населения, особенно детского. Коварство этого заболевания состоит в том, что ее клиника представлена не только типичными, но в большинстве случаев атипичными формами, протекающими под «маской» целого ряда хронических системных патологий. Поэтому диагностика целиакии нередко бывает весьма затруднительной, что влечет за собой отсрочку начала патогенетического лечения и, следовательно, прогрессирование болезни с вовлечением в патологический процесс многих органов и систем организма больного ребенка.

Генетическая обусловленность целиакии связана с HLA – гаплотипами главного комплекса гистосовместимости II типа. Установлено, что гаплотип DQ2 встречается более чем у 90%, а DQ8 у 10% больных целиакией.

Патофизиологический механизм повреждающего действия глютена начинается с гидролитического расщепления его в кишечнике глиадина на глютен и пролин с участием трансглутаминазы 2 энтероцитов. Последние связываются с продуктами гаплотипов DQ2 и DQ8 с образованием комплекса «DQ молекула+пептид глютена», который вызывает активацию Т–клеточного звена иммунной системы в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки, приводящей к аутоиммунному повреждению энтероцитов цитотоксическими лимфоцитами. Однако вопрос запуска аутоиммунного процесса до недавнего времени оставался открытым. В ходе последних фундаментальных исследований американских исследователей (Fasano A., 2003; Fasano A. et al., 2004) было обнаружено: глютен вызывает усиленную выработку в клетках кишечного эпителия зонулина – протеина, который за счет открытия межклеточных связей резко повышает проницаемость кишечной стенки. В результате

токсичные фрагменты глютена получают возможность проникать в подслизистый слой кишечника и запускать аутоиммунный процесс.

Следствием аутоиммунного повреждения энтероцитов является атрофия слизистой оболочки тонкой кишки с развитием синдрома нарушенного кишечного всасывания. Повышенная проницаемость эпителиального барьера кишечника открывает путь к проникновению во внутренние среды организма различных макромолекул–антигенов, что может лежать в основе высокой частоты ассоциированной с целиакией аутоиммунной патологией.

Генетическая обусловленность целиакии связана с выявлением множественных ассоциаций в различных HLA локусах (A1, B8, DR3). Их аллельные варианты представляют собой генетические маркеры риска возникновения целиакии. Причем количество патологических аллелей коррелирует с тяжестью целиакии и серьезностью ее осложнений. Таким образом, генетическая гетерогенность целиакии обоснована.

Таблица 1. Частота целиакии в популяции детей в различных странах (возраст от 3 до 15 лет)

Страны	Годы	Число обследованных	Число больных	Частота
Италия	1994	3351	11	1 : 300
Италия	1999	1607	17	1 : 95
Регион Сахары	1999	984	56	1 : 18
Финляндия	2003	3654	37	1 : 99
Англия	2004	5470	54	1 : 100
Казахстан	2008	17800	86	1 : 262

вызывает отнесение этого заболевания к мультифакторным и полигенным. Все другие возможные факторы и внешнесредовые воздействия имеют пусковое значение.

Важнейшим этиопатогенетическим и пусковым фактором целиакии является раннее введение грудному ребенку (до 6 месяцев его жизни), прикорма продуктами, содержащими глютен. Поэтому истоки и развитие болезни кроются в раннем детском возрасте и, следовательно, целиакия – это прежде всего проблема педиатрическая. Терапевты же имеют дело часто с далеко зашедшими трудноизлечимыми последствиями болезни.

Общепринятой классификации целиакии не существует. На XI Конгрессе детских гастроэнтерологов России (Москва 2004 г.) была принята следующая рабочая классификация:

- ❖ **Формы:** типичная, атипичная (малосимптомная), скрытая (латентная);
- ❖ **Периоды:** активная (клинически манифестная), ремиссия.
- ❖ **Осложнения:** остеопения, задержка роста, задержка полового развития, кровотечения, нейтропения;
- ❖ **Ассоциированные с целиакией заболевания:** сахарный диабет 1 типа, надпочечниковая недостаточность, опухоли, аутоиммунный тиреоидит, витилиго, алопеция, селективная недостаточность IgA.

Однако перечисленными патологиями не исчерпывается круг ассоциированных заболеваний. К ним

также относят: аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз печени, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, аутоиммунную кардиомиопатию, системную красную волчанку, склеродермию, ревматоидный артрит и др. Как видим, спектр ассоциированных аутоиммунных заболеваний при целиакии достаточно обширный.

Аутоиммунное поражение различных органов при целиакии связано с образованием антител, неспецифических для конкретного органа, в частности антител к тканевой транслглютаминазе 2, присутствующей в любом органе и тканях организма. Тканевая транслглютаминаза 2 играет роль в регуляции пролиферации, дифференцировке, апоптозе и в других процессах клеточного взаимодействия. Поэтому антигенное поражение функций транслглютаминазы 2 приводит к дезорганизации ткани того или иного органа-мишени, определяя тем самым клиническую форму осложнения болезни или ассоциированной патологии.

Такова, вкратце, далеко не полная характеристика патогенеза развития целиакии – глютеневой энтеропатии, берущей начало в раннем детском возрасте при неисключении глютена из диеты и сопровождающего больного всю жизнь, сокращая ее неуклонно подобно «шагреновой коже».

По данным зарубежных исследователей, частота целиакии в Италии составляет в среднем 1:300 детской популяции при соотношении типичных и атипичных форм 1:6 (Catassi C. et al., 1996). Частота

целиакии в ряде стран, в том числе и в Казахстане (по нашим данным) представлена в таблице 1.

До проведения наших исследований проблема целиакии в Казахстане не изучалась. Не было сведений по эпидемиологии целиакии как среди взрослых, так и детей.

Для проведения достоверных эпидемиологических исследований целиакии в детской популяции нами был использован метод трехэтапного обследования детей в репрезентативной выборке с применением унифицированных критериев диагностики.

Работа была проведена научными сотрудниками гастроэнтерологического отделения НЦ педиатрии и детской хирургии в сотрудничестве с участковыми педиатрами на территории обслуживания двух крупных детских поликлиник г. Алматы. Выбор данного города для изучения распространенности целиакии в Казахстане был обусловлен тем, что он наиболее крупный мегаполис с полиэтническим населением, составляющим 10% от общего количества населения страны, в том числе 6,6% детского. Эти предпосылки позволили, в определенной степени, считать г. Алматы «отражением» демографической структуры Республики в целом.

На I этапе проведен анализ медицинской документации 17 800 детей. Для первичного скрининга применялись наиболее броские критерии диагностики целиакии, предложенные Catassi C. et al., в том числе: низкорослость, гипотрофия, проявления анемии, нарушение стула, деформация костей,

множественный кариес и некоторые другие.

II этап проводился в условиях поликлиники. Исследовались 6380 детей из общего контингента, имевших хотя бы одно из вышеперечисленных состояний. Из них была сформирована группа риска по целиакии, отобранная по более характерным основным симптомам, предложенным М.А. Ревновой и Х.Б. Лайл [6]: стул обильный, зловонный, плохо отмывающийся, 2 и более раз в сутки; увеличение окружности живота, боли в животе, рвота; снижение массы тела и роста; раздражительность, беспокойный сон, изменения в поведении; анемия, атопический дерматит, дисбактериоз кишечника; нарушения пищеварения, мыла в серии копрограмм.

По данным анамнеза учитывались и дополнительные критерии наследственной предрасположенности: кровотечения из носа, ювенильные и другие кровотечения, рецидивирующий стоматит, гипопроотеинемические отеки; наличие у больного и его родственников сахарного диабета 1 типа, полиэндокринопатий, заболеваний соединительной ткани, опухолей кишечника и других органов желудочно-кишечного тракта.

Выявленные с 3 основными симптомами или 2 основными и 2 и более дополнительными были выделены в группу риска, составившую 1220 детей. Среди них методом случайной выборки, у каждого третьего (400 детей), было проведено скрининговое исследование антиглютенных антител классов IgA и IgG. Значимое повышение уровней антител выявлено у 86 детей, т.е. у каждого пятого из отобранной группы высокого риска.

На III-ем стационарном этапе, в клинике НЦПиДХ, для верификации диагноза проведены: определение антиглютенных антител, HLA-типирование, эндоскопия с энтеробиопсией, морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки. При этом гистологическое исследование, в том числе электронно-микро-

скопическое, в качестве «золотого стандарта» служило решающим критерием в установлении окончательного диагноза целиакии.

В итоге диагноз целиакии был подтвержден морфологически у 68 (79%) детей из 86 с положительными результатами серологического обследования на целиакию. При этом по клинической картине заболевания соотношение типичной формы к атипичной составило 1:6.

Таким образом, при экстраполяции частоты встречаемости верифицированной целиакии (у 68 детей) на всю когорту обследованных (17800) распространенность целиакии в условиях г. Алматы составила 1 случай на 262 детской популяции.

Представляют интерес результаты генетического исследования целиакии, рассмотренные в этническом аспекте, поскольку в литературе имеются сведения об особенностях экспрессии генов у населения разных стран.

В Казахстане, имеющем полиэтнический состав населения, данный вопрос прежде не изучался. В НЦ ПиДХ нашими сотрудниками было обследовано 72 ребенка казахской национальности с верифицированным диагнозом целиакии. Контрольную группу составили 28 здоровых детей-казахов. У всех детей проводилось типирование генов HLA по 13 аллелям DRB1, 8 аллелям DQA1 и 12 аллелям DQB1.

Экспрессия гетеродимеров DQ2 и DQ8 у детей казахов при целиакии, в сравнении с контрольной группой, имела достоверные различия по большей частоте сочетанного выявления DQ2 (26,3%), DQ8 (8,3%) и одного из аллелей DQA1*0501 или DQB1*0201 (34,7%). Однако их суммарная доля (69%) оказалась не столь подавляющей, как в Европейских популяциях, достигающей 95-98% (Carlson et al., 2001).

В то же время, установлена достоверная связь заболевания целиакией детей казахской национальности с экспрессией гена DRB1*10 (23,6%), что расценено нами как проявление этнической особенности. При сравнении экспрессии аллелей в зависимости от клинической фор-

мы целиакии была установлена достоверная ($p < 0,05$) особенность, заключающаяся в 2-кратной частоте у детей с атипичной целиакией выявляемости DRB1*10 специфичности по сравнению с типичной формой.

Изучение клинических особенностей различных форм целиакии проведено в клинике НЦПиДХ у 190 детей в возрасте от 8 мес. до 15 лет с впервые установленным диагнозом целиакии.

Ведущими клиническими симптомами при типичной форме заболевания были: дисфункция кишечника (94%), вздутие живота (93,8%), полифекалия (51,9%). Боли в животе определялись в 3 раза чаще, чем при атипичном варианте, соответственно в 71,3% и 24,6%.

Основные клинические проявления при атипичной форме целиакии: остеопороз, деформация костей, кариес – $67,2 \pm 5,9\%$; низкорослость – $63,9 \pm 6,1\%$; анемия – $62,3 \pm 6,2\%$; психоневрологические нарушения – $59 \pm 6,0\%$; аллергические реакции – $34,4 \pm 6,1\%$; болевой абдоминальный синдром – $24,6 \pm 5,5\%$.

При типичной целиакии значительно чаще, чем при атипичной, определялись выраженные морфологические изменения в структуре СОТК (стадия В2) в 59,7%. Тогда как при атипичной форме целиакии, наоборот, у большей части больных (54,8%) установлена стадия А, стадия В не найдена.

При электронно-микроскопическом исследовании биоптатов СОТК у больных с типичной формой целиакии отмечались выраженные патологические изменения эпителиальных клеток, призматические клетки ворсинок характеризовались резким уменьшением числа и длины ворсинок. При морфологической степени А пролиферация и дифференцировка эпителия крипт сопровождалась появлением стволовых недифференцированных клеток. Пролиферирующие эпителиальные клетки характеризовались ультраструктурной патологией микроворсинок, что свидетельствовало о неполноценности функции мембранного пищеварения и всасывания, имеющей кардинальное зна-

чение в поломке процессов усвоения пищи.

В частоте клинических признаков нарушений обмена кальция достоверных различий между типичными и атипичными формами целиакии не обнаружено, они характеризовались болью в нижних конечностях при физической нагрузке ($61,5 \pm 5,6\%$), деформацией скелета ($16,6 \pm 3,8\%$), поражением зубов ($64,1 \pm 5,4\%$), слоистостью и ломкостью ногтей ($34,6 \pm 5,3\%$), отставанием в росте ($64,1 \pm 5,4\%$), отставанием костного возраста от паспортного на 2 года и более ($46,1 \pm 5,6\%$), остеопорозом ($17,9 \pm 4,3\%$).

Одним из наиболее частых гормональных нарушений при целиакии является гипотиреоз. Комплексным исследованием морфо-функционального состояния тиреоидной системы 110 детей с целиакией нами установлены ее изменения у 82 (74,5%) из них: манифестная форма гипотиреоза в 8,2%, субклиническая в 66,3%. У 25,4% детей патологии выявлено не было (эутиреоз) (рис. 1).

Особенности течения и лечения целиакии, ассоциированной с заболеваниями аутоиммунного генеза, можно рассмотреть на примере гипотиреоза. По данным литературы частота аутоиммунного тиреоидита (АИТ) среди детей школьного возраста составляет от 1,7 до 10 на 1000 (Pedersen I., Carlson., 2005).

Пациенты с АИТ страдают целиакией в 4-15 раз чаще, чем остальные, поэтому относятся к группе риска по целиакии (Cing C., Biswas M., 2005).

В нашем исследовании повышение титров антитиреоидных антител было обнаружено у детей с целиакией в 55,7% случаев, что почти в 2 раза превышает данные по странам Европы. Аутоиммунный тиреоидит был диагностирован в 32,0% случаев, тогда как по данным Collin P. et al. (2006) данная патология выявлялась среди детей больных целиакией в 10-15%.

Метаболическую роль тиреоидных гормонов в организме трудно переоценить (Л.А. Щеплягина, 2001). Дефицит их в детском возрасте тормозит физическое и умственное развитие, вплоть до гипотиреоидного нанизма и кретинизма (фото 1).

По результатам наших исследований низкорослость выявлена у детей с целиакией, ассоциированной с тиреоидитом, у 80-90% детей. При манифестном и субклиническом гипотиреозе – SDS составил в среднем соответственно (-) 3,67 и (-) 3,01. Установлена взаимозависимость функции тиреоидной системы и состояния слизистой кишечника. Если при стадии А средний показатель ТТГ составил $2,5 \pm 0,018$ МЕ/мл, то при деструктивной стадии В2 – в среднем $13,15 \pm 0,61$ МЕ/мл, что свидетельствует о до-



Фото 1. Больной С., 5 лет со сверстником (слева)

стоверном ухудшении тиреоидного статуса при прогрессировании кишечной атрофии.

Такая же обратная зависимость наблюдалась и в отношении динамики антитиреоидных антител, т.е. чем глубже степень поражения слизистой кишечника, тем выше показатели антитирео-глобулина (АТ-ТГ) и антитирео-пероксидазы (АТ-ТПО). Это позволяет сделать вывод об аутоиммунном поражении щитовидной железы и развитии гипотиреоза при тяжелой степени атрофии ворсинчатого слоя СОТК. Кроме того, становится ясным, что гипотиреоз и атрофия слизистой тощей кишки являются взаимоотягощающими факторами.

Следовательно, лечение целиакии, ассоциированной с АИТ-ом, не может ограничиваться лишь строгой аглютеновой диетой, без одновременной гормональной коррекции.

Не менее часто встречается ассоциация целиакии с сахарным диабетом 1 типа (СД1). По результатам исследований в США выявление целиакии у больных СД1 составило 10-15%, что оказалось в 10-30 раз чаще, чем в общей популяции. А при выявлении СД1 среди больных целиакией частота встречаемости достигала 11% (Gillett P.M., Gillett H.R., 2001).

В нашей клинике мы наблюдали случай целиакии сочетанной с полиэндокринной патологией – СД1 и аутоиммунным тиреоидитом у ребенка 2,5 лет (фото 2). Заболевание целиакией проявилось в возрасте 1,5 лет с симптоматикой типичной формы. Однако, назначенная в стационаре аглютеновая диета не оказала достаточно-

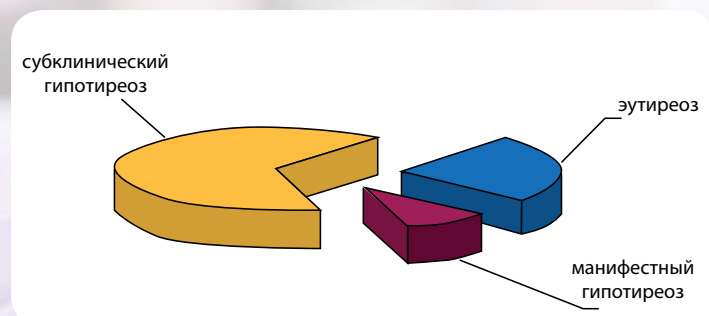


Рисунок 1. Функциональное состояние щитовидной железы у детей, больных целиакией



Фото 2. Ребенок О. 2 года, 5 мес.

го эффекта. Состояние больной прогрессивно ухудшалось. В клинике диагноз целиакии был подтвержден серологическим исследованием на антиглиадиновые антитела и морфологическим исследованием биоптата СОТК. Дополнительным лабораторным исследованием выявлены гипергликемия (27 ммоль/л), глюкозурия (17%), кетоны в моче и другие показатели СД1. Исследование на функции щитовидной железы показало повышение ТТГ (до 100 U/L), снижение Т3 и Т4.

В данном случае улучшения состояния больного ребенка удалось добиться только при применении комплексной терапии: соблюдением строгой безглютеновой диеты и коррекцией гормональной недостаточности назначением инсулина и L-тироксина.

Современные знания о генетически обусловленном аутоиммунном патогенезе целиакии, провоцирующем развитие множества ассоциированной патологии, вызывают у нас ассоциации с исторической легендой о крушении неприступной крепости Трои. Не выступает ли целиакия в роли того «троянского коня», просочившегося в крепость врагов, открывших крепостные ворота? Можно представить себе, что в случае с целиакией роль провокатора играет зонулин. Приведенные нами клинические случаи могут служить тому иллюстрацией в штрихах. Тем самым мы считали нелишним подчеркнуть следующее двуединство.

Лечение целиакии требует у каждого больного устранения единого причинного патогена – глютена общего для всех больных. В случаях же выявления ассоциированного заболевания – применения дополнительного патогенетического лечения, специфичного для каждого больного.

В целях внедрения в практику результатов исследования нами апробирован в клинике

новый иммунохроматографический метод экспресс-диагностики целиакии по капле крови на наличие антител IgA к тканевой трансглутаминазе (Biocard Celiac Test, Финляндия). Тест обладает специфичностью 97%, чувствительностью 100%, прост и удобен для применения в амбулаторных условиях.

Разработан алгоритм 3-этапного динамического наблюдения и лечения детей, больных целиакией: 1-ый – для амбулаторно-поликлинического, 2-ой – стационарного и 3-й – для реабилитационного этапа. Для каждого этапа определены цели и программы диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий.

Заключение

На основании комплексных популяционно-эпидемиологических, клинко-лабораторных исследований целиакии, а также, исходя из анализа данных зарубежных исследований последних лет, нами сформулированы концептуальные положения для развития дальнейших научных исследований, организации ранней диагностики и специализированного лечения целиакии у детей в стране, заключающейся в следующем:

- ❖ Целиакия (глютеновая энтеропатия), как распространенное генетически обусловленное заболевание, дебютирующее в раннем детском возрасте, нередко сопровождающееся ассоциированной аутоиммунной патологией, представляет собой особо значимую угрозу для здоровья и жизни детского населения и поэтому является важной проблемой прежде всего педиатрической науки и практики детского здравоохранения.
- ❖ Решение проблемы целиакии зависит от организации на уровне первичной медицинской службы раннего выявления заболевания в

первые годы жизни ребенка и своевременного обеспечения строгого аглютенового питания на всю его последующую жизнь. На уровне стационарной лечебной помощи необходим систематический контроль метаболического и иммунного статусов больного ребенка для предотвращения осложнений и ассоциированной патологии.

- ❖ Целиакия, как распространенное заболевание с тяжелыми последствиями, отвечает всем требованиям ВОЗ по применению скрининговых исследований в группах риска, в том числе: у детей раннего возраста по показаниям, у детей старшего возраста с проявлениями метаболических нарушений и часто встречающихся заболеваний, ассоциированных с целиакией. При этом может найти широкое применение апробированный в клинике НЦПДХ новый малоинвазивный метод экспресс-диагностики – иммунохроматографический тест на определение в капле крови аутоантител класса IgA к тканевой трансглутаминазе.

Достигнутые в мире результаты углубленных научных исследований сложного патогенеза целиакии, как мультифакторного и полигенного заболевания, открывают пути профилактики и эффективного лечения не только самой целиакии, но и многих ассоциированных аутоиммунных патологий.

Поэтому проблема целиакии на сегодня раскрывает новые грани значимости детской гастроэнтерологии, как важнейшей научно-клинической дисциплины, развитие которой в Казахстане требует внедрения в практику современных высокотехнологичных методов диагностики и лечения.

Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся синдромом бронхиальной обструкции в раннем детском возрасте



Малахов А.Б.¹, Геппе Н.А.¹, Старостина Л.С.¹, Макарова С.А.²,
Малахова-Капанадзе М.А.³, Малышев В.С.⁴

¹ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

²Областная детская клиническая больница, Владимир

³МУЗ Центральная районная больница, Коломна

⁴ГОУ ВПО Московский энергетический институт

Заболевания органов дыхания в детском возрасте имеют наибольший удельный вес в структуре общей заболеваемости детей. Общеизвестно, что часто болеющие респираторными заболеваниями дети составляют группу высокого риска по развитию инфекций нижних дыхательных путей, включая их обструктивные формы. Большинство эпизодов бронхиальной обструкции у детей до 3 лет возникает на фоне острых респираторных инфекций. Следует также иметь в виду, что в раннем возрасте возможно развитие транзиторного состояния бронхиальной обструкции, обусловленное анатомо-физиологическими особенностями на фоне вирусных инфекций, которое исчезает к 6 годам и не ведет к формированию какой-либо нозологической формы в более позднем возрасте. Однако рецидивирующий (повторяющийся) обструктивный синдром является главным фактором риска снижения легочной функции. Повторные эпизоды респираторных заболеваний, сопровождающихся бронхиальной обструкцией, как правило, усугубляют бронхиальную гиперреактивность и создают условия для реализации генерализованной реакции и повышенной чувствительности с формированием хронических форм бронхитов или бронхиальной астмы. Поэтому поиск оптимальных лечебно-диагностических технологий, позволяющих проводить донозологическую диагностику и своевременную коррекцию нарушений проходимости бронхов, является актуальной проблемой в практике врача-педиатра и пульмонолога.

По современным представлениям, стартовыми препаратами при купировании синдрома бронхиальной обструкции в соответствии с его патогенетическими механизмами, должны быть холинолитические препараты. Доказательством такой лечебной тактики является хорошо известный факт превалирующего влияния блуждающего нерва в регуляции бронхиального тонуса в детском возрасте.

Однако эффективность терапии зависит не только от правильно подобранного лекарственного препарата, но и способа его доставки. Ингаляционный путь введения

бронхолитических препаратов является наиболее целесообразным при лечении респираторной патологии. В раннем детском возрасте существуют естественные ограничения для использования дозированных аэрозолей бронхолитических средств (поверхностное дыхание, недостаточно эффективный вдох и пр.) даже при наличии вспомогательных средств (аэроамбуеры, спейсеры и т.д.). В последнее десятилетие при оказании неотложной помощи и лечении БОС получает более широкое распространение небулайзерная терапия.

К ее преимуществам относятся

удобство и простота применения, отсутствие необходимости совершения координированных дыхательных маневров и ингаляции, поступление в нижние дыхательные пути аэрозольных частиц лекарства оптимальной величины менее 5 мкм и создание его высокой концентрации в зоне воспаления.

В данной работе приведено изучение эффективности небулайзерной терапии бронхолитическими средствами обструктивного синдрома различной этиологии у детей раннего возраста (табл. 1).

Под наблюдением находилось 316 пациентов в возрасте от 1 мес до

Таблица 1. Характеристика групп наблюдаемых детей

Группы наблюдения	Диагноз	Число наблюдений	Средний возраст
1-я	ОБ	113	2,01±0,72
2-я	БА	107	2,08±0,68
3-я	Контроль (здоровые)	96	2,01±0,66

Таблица 2. Факторы риска развития различных этиологических вариантов БОС у детей раннего возраста

Показатели	БОС аллергической этиологии, %	БОС инфекционной этиологии, %
Патология антенатального периода	34,3	50
Активное курение матери во время беременности	11,3	65,4
Раннее начало респираторных инфекций	8,3	10,1
Атопия у ребенка	46,8	10,3
Отягощенная наследственность по бронхолегочной патологии и аллергии	91,1	65
Отягощенная наследственность по патологии ЖКТ	9,7	1,5
Микроэкология жилища (старый дом, повышенная влажность, плесень и пр.)	61	56
Макроэкология	27	0,9
Пассивное курение	87,5	84,3

3 лет, в том числе мальчиков – 179, девочек – 136. При анализе факторов риска реализации БОС (табл. 2) у наблюдаемых детей с обструктивным бронхитом значимыми были: отягощенное течение антенатального периода, курение матери во время беременности и отягощенная наследственность по бронхолегочной патологии.

В группе детей с бронхиальной астмой ведущими факторами риска стали: отягощенная наследственность по атопии и наличие аллергических реакций или заболеваний у ребенка, неблагоприятная микроэкология жилища и наличие пассивного курения с первых месяцев жизни. При сравнении времени появления первого эпизода обструкции (рис. 1) у обследованных детей отмечено, что наиболее часто обструктивный синдром (ОС) на первом году жизни встречался у детей первой группы (75,8%), а в группе

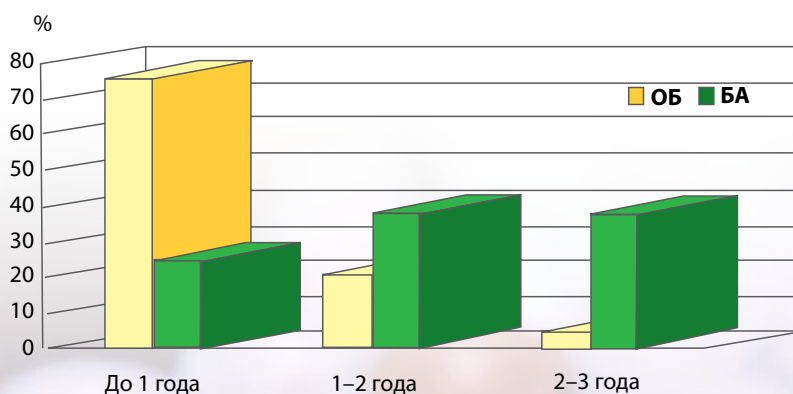


Рисунок 1. Дебют бронхообструктивного синдрома в зависимости от возраста

детей с бронхиальной астмой только у одной четверти (25,3%). Формирование астмы в нозологическую форму чаще всего происходило в возрасте с 1 до 3 лет (74,7%).

Верификация диагноза проводилась по комплексу общепринятых критериев: анамнестических данных, клинических признаков

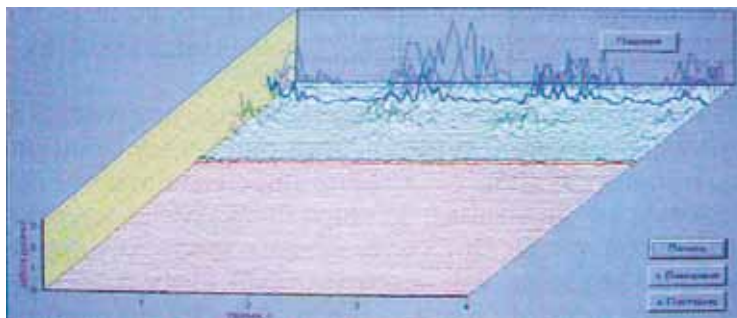
респираторной инфекции (малопродуктивный кашель, одышка с затрудненным выдохом, диффузные аускультативные нарушения в виде сухих и/или влажных разнокалиберных хрипов) и показателей проходимости бронхов, по данным бронхофонографии. Выраженность клинических симпто-

мов бронхиальной обструкции оценивали по 4-балльной системе (табл. 3). Нарушения бронхиальной обструкции документировались записями бронхофонограмм исходно и в динамике наблюдения и лечения. С помощью компьютерной бронхофонографии (КБФГ) оценивается интенсивность акустического феномена дыхания, связанного с усилением турбулентности воздушных потоков по респираторному тракту. Принцип работы комплекса основан на фиксировании и последующей оценке частотно-амплитудных характеристик дыхательных шумов, что позволяет визуализировать и объективно оценивать выраженность нарушений.

Сканирование респираторной волны производится в частотном диапазоне от 0,2 до 12,6 кГц. Выделяются три зоны частотного спектра: 0,2-1,2 (низкочастотный диапазон), >1,2-5,0 (средние частоты), >5,0 кГц (высокочастотный диапазон). Для оценки обратимости выявленной бронхообструкции проводили КБФГ с бронходилатационными пробами: до и через 40 мин после ингаляции раствора Беродуала (ипратропия бромид+фенотерола гидробромид) через небулайзер (рис. 2).

Для проведения анализа эффективности лечения пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю составили 176 детей, у которых терапия БОС проводилась современными медикаментозными комплексами (атровент или беродуал + базисные противовоспалительные средства) (рис. 3).

Пациенты 2-й группы (44) получали традиционный медикаментозный комплекс, основу которого составляли эуфиллин или эуфиллин в сочетании с парентеральным введением преднизолона. При назначении терапии учитывалась степень выраженности синдрома бронхиальной обструкции по клиническим симптомам и функциональным изменениям на бронхофонограмме. По степени тяжести 165 (75,4%) детей имели обструктивный синдром средней степени тяжести, остальные (24,6%) – тяжелой. Алгоритм неотложной помощи и последующей интенсивной терапии наблюдаемых детей представлен на рис. 4. Ингаляции лекарственных средств у детей 1-й группы проводили с помощью небулайзеров Pari Junior Boy (Германия), максимально приспособленных для низких объемов дыхания детей раннего возраста. Для небулайзерной терапии использовались специальные растворы бронхолитиков, не вызывающих повреждения слизистой бронхов и альвеол, а аэрозольные частицы которых сохраняли все терапевтические свойства



Синие графики – область везикулярного дыхания
Зеленые графики – область влажных дыхательных шумов
Красные графики – область сухих дыхательных шумов

Рисунок 2. Бронхофонограмма ребенка К. с обструктивным бронхитом (3-й день болезни)



Рисунок 3. Дизайн исследования

лекарственного вещества. Комплекс терапии обструктивного синдрома включал:

- ❖ оксигенотерапию;
- ❖ ингаляционные β_2 -агонисты быстрого действия или комбинацию β_2 -агониста и антихолинергического препарата;
- ❖ теофиллин;
- ❖ глюкокортикостероиды ингаляционные. При тяжелом течении БОС и недостаточной эффективности у ряда пациентов использовали коротким курсом системные стероиды (как правило, это были тяжелые обострения БА).

Многолетние исследования говорят о необходимости разумного использования β_2 -агонистов у детей и применения препаратов с большей специфичностью к β_2 -рецепторам. Для достижения сатурации артериальной крови от 95% и выше проводили оксигенотерапию с помощью интраназального зонда или маски, а у маленьких детей – с помощью шлема. Ингаляционные β_2 -агонисты быстрого действия применяли через равные интервалы времени. Известно, что комбинации β_2 -агониста и антихолинергического препарата ипратропия бромид сопровождается более низкой частотой госпитализации и более выраженным увеличением ПСВ и ОФВ1. Поэтому основу современного терапевтического комплекса составил раствор Беродуала (ипратропия бромид и фенотерол) – комбинированный препарат, содержащий β_2 -адреномиметик фенотерол и холинолитик (ипратропия бромид). Компоненты препарата имеют различные точки приложения и соответственно механизмы действия.

Механизм действия фенотерола (β_2 -адреномиметика) связан с активацией, сопряженной с рецептором аденилатциклазы, что приводит к увеличению образования ц-АМФ, который стимулирует работу кальциевого насоса. В результате этого снижается концентрация кальция в миофибриллах и происходит дилатация бронхов. Фенотерол расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов и противодействует развитию бронхоспастических реакций, обусловленных влиянием гистамина, метахолина, аллергенов и холодного воздуха (реакция гиперчувствительности немедленного типа). Он блокирует высвобождение медиаторов воспаления и бронхообструкции из тучных клеток, а также усиливает мукоцилиарный клиренс. Ипратропия бромид является блокатором м-холинорецепторов, эффективно устраняет бронхоспазм, связанный с влиянием блуждающего нерва, уменьшает секрецию желёз, в том числе, бронхиальных. Комбинация этих веществ потенцирует бронхолитическое действие и увеличивает его продолжительность. Взаимодополняющее действие таково, что для достижения желаемого эффекта требуется более низкая доза β -адренергического компонента, что позволяет практически полностью избежать побочных эффектов.

В ряде случаев (у детей первых 6 мес при первичном появлении БОС со среднетяжелым течением) лечение начинали с ипратропия бромида (атровента), который назначали

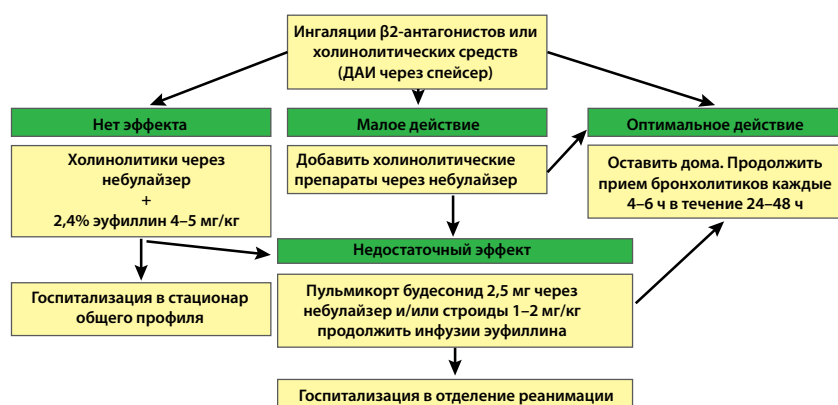


Рисунок 4. Терапевтический алгоритм неотложной терапии БОС у детей

в виде ингаляций в возрастной дозировке вместе с физиологическим раствором и муколитиками (лазолван в растворе).

Порядок и объем терапии БОС соответствовал его степени тяжести и всегда подчинялся следующим общим принципам:

- ❖ оценивалось состояние больного и проводилась балльная оценка выраженности симптомов;
- ❖ уточнялось ранее проводимое лечение (количество доз бронхолитиков, путь их введения и время, прошедшее с момента последнего приема);
- ❖ объем терапии соответствовал тяжести бронхиальной обструкции (см. алгоритм). В динамике наблюдения тяжесть могла быть пересмотрена;
- ❖ мониторировались клинические симптомы и параметры бронхофонографии и/или

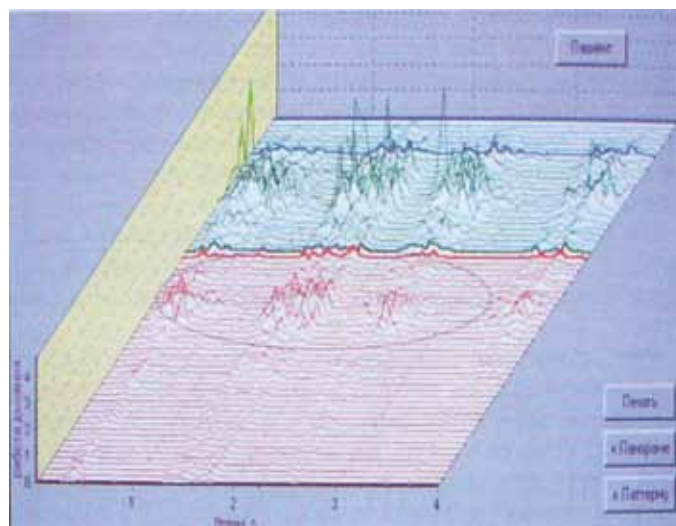
спирометрии (исходно, на фоне терапии, в 1, 3-5 и 7-10-й дни).

При нестабильном состоянии и недостаточном эффекте больного госпитализировали, и дальнейшее лечение проводили согласно вышеприведенному алгоритму (рис. 4). При углубленном анализе основных параметров у большинства больных (68,3%) со среднетяжелым течением БОС симптомы обструкции были купированы к 3-5 дню. Однако при полном регрессе клинических симптомов на КБФГ (рис. 2, 5) нарушения бронхиальной проходимости сохранялись более длительно, что требовало продолжения бронхолитической терапии еще 4-5 дней. У пациентов с тяжелыми проявлениями бронхиальной обструкции клинические симптомы подвергались обратной динамике медленной. Почти у половины наблюдаемых (47,5%) к 3-у дню отмечалось

Таблица 3. Оценка клинических симптомов БОС (в баллах)

Балл	Дневные симптомы	Ночные симптомы
0	Отсутствуют	Отсутствуют
1	Кратковременные, быстро исчезают	Проявляются при пробуждении, не вызывают раннего пробуждения
2	Кратковременные, повторяются в течение дня	Вызывают пробуждение среди ночи или раннее пробуждение
3	Большую часть дня не нарушают активность ребенка	Вызывают пробуждение два раза или более за ночь
4	Выражены большую часть дня, нарушают нормальную активность ребенка	Значительно нарушают сон

уменьшение симптомов до 3-4 баллов, а к 5-7 дню клинические показатели были выражены 1-2 баллами. Аускультативные изменения в легких в этот период не выявлялись. Однако на бронхофонограмме, как правило, нарушения легкой бронхиальной проходимости регистрировались до 10 дня болезни (рис. 6). На рис. 7 представлена в обобщенном виде динамика основных клинических симптомов на фоне небулайзерной терапии БОС различной степени тяжести. Ретроспективно проведена оценка переносимости и эффективности небулайзерной терапии бронхолитиками (атровент, беродуал) у детей 1-й группы. Следует отметить, что, по мнению родителей и врачей, эффективность небулирования указанными растворами достаточно высока. Так, в 97,2% случаев врачи регистрировали результат лечения как «отличный» или «хороший». В то же время имеет место хорошая переносимость антихолинергических препаратов (95,6% не отмечали побочных эффектов или нежелательных реакций). Проведен также сравнительный анализ регресса симптомов и изменений на бронхофонограмме у детей 2-й группы на фоне парентерального введения при БОС эуфиллина в сочетании с преднизолоном (в/в капельно). Достоверной разницы по совокупности оценки клинических симптомов не наблюдалось. Однако при балльной оценке клинической картины изменения были более длительными по времени при терапии эуфиллином (приблизительно в 1,3 раза), а нарушения проходимости бронхов на бронхофонограмме у детей этой группы были в 1,6 раза выше, чем в 1-й группе (рис. 7, 8). Обращает на себя внимание и факт значительного процента побочных эффектов или реакций на фоне лечения производными метилксантиновой группы. Так, более 22% детей, получавших раствор эуфиллина, отмечали гастроинтестинальные, кардиоваскулярные нарушения или изменения со стороны ЦНС. Следовательно, результаты проведенных исследований убедительно показывают, что небулайзерная терапия БОС у детей является более предпочтительной ввиду ее высокой эффективности, хорошей переносимости и легкости выполнения. Небулирование современных бронхолитических средств снижает потребность в парентеральном введении эуфиллина. Все вышеперечисленное обосновывает необходимость более широкого использования антихолинергических препаратов в качестве стартовых при купировании и последующем лечении синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста.



Зеленые графики – область влажных дыхательных шумов
Красные графики – область сухих дыхательных шумов

Рисунок 5. Бронхофонограмма ребенка Н. с обострением бронхиальной астмы

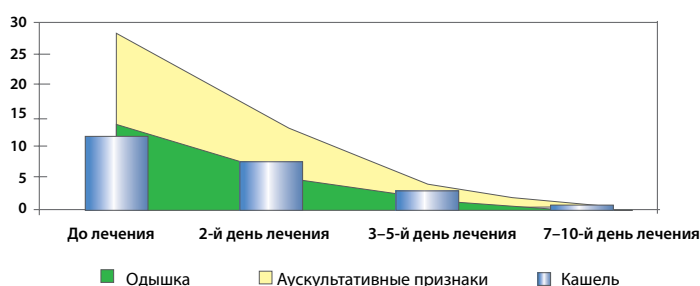


Рисунок 6. Динамика основных клинических симптомов на фоне терапии

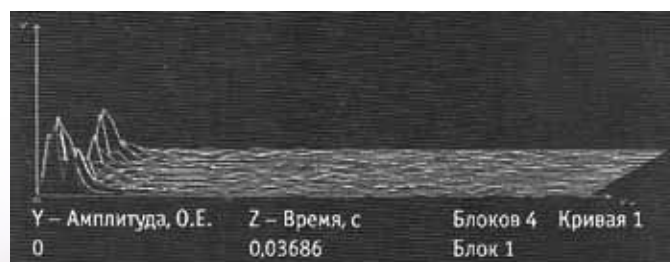


Рисунок 7. Бронхофонограмма ребенка К. со среднетяжелой обструкцией на фоне терапии эуфиллином 8-й день лечения



Рисунок 8. Бронхофонограмма ребенка П. 10-й день лечения эуфиллином исходно со среднетяжелым БОС



Американская Академия Педиатрии American Academy of Pediatrics (AAP)

Американская Академия Педиатрии (AAP) является авторитетным источником рекомендаций по педиатрии в Соединенных Штатах и за ее пределами.

Рекомендации по использованию методов визуализации в оценке степени телесных повреждений при жестоком обращении с детьми

В последние годы участились случаи жестокого обращения (ЖО) с детьми, которые находят широкое освещение в средствах массовой информации. «Синдром избитого ребенка» (СИР) представляет собой повреждения мягких тканей, костей и органов, нанесенные родителями. СИР стал медицинской проблемой, благодаря исследованиям детского рентгенолога John Caffey (1946), а также многих других его последователей, использующих методы визуализации (МВ) с диагностической целью. В некоторых случаях повреждения, связанные с ЖО, диагностируются именно с помощью МВ, которые проводятся по поводу, казалось бы, обычной патологии у ребенка.

Результаты МВ в сочетании с клиническими и лабораторными симптомами в подобных ситуациях являются дополнительным объективным доказательством ЖО с ребенком. У младенцев данные, полученные с помощью МВ, могут быть единственной основой для диагноза и свидетельством ЖО. При выборе МВ для подтверждения ЖО врач должен учитывать все показания и противопоказания, возможную лучевую нагрузку, а также риск, связанный с седацией ребенка.

Для диагностики **травм скелета (ТС)**, связанных с ЖО, методом выбора является рентгенологическое (Rg) исследование. Согласно рекомендациям Американской Коллегии Рентгенологии (The American College of Radiology), у младенцев для подтверждения ТС, обусловленных ЖО, следует использовать высокоточные Rg-системы без антирассеивающей решетки; у более старших детей можно применять универсальные Rg-установки. Современные педиатрические «низкодозные» Rg-системы, использующие специальные кассеты для пленок и усиливающие экраны, применяют только для исследования грудной клетки и брюшной полости; однако для выявления метафизарных, реберных и других, характерных для ЖО повреждений, они не подходят из-за недостаточной разрешающей способности. Альтернативным методом диагностики ТС может быть цифровое Rg-исследование, которое в силу высокой контрастности предоставляет данные, сопоставимые с результатами, полученными с помощью высокоточной Rg-системы.

Rg-исследование при ТС проводится в соответствии со стандартным протоколом и следующими дополнениями:

- 1) для выявления возможных переломов и дислокаций позвонков делают боковые снимки позвоночника;
- 2) отдельно снимают кисти и стопы;
- 3) передне-задние и боковые рентгенограммы черепа обязательны, даже когда проводится компьютерная томография (КТ) головы, поскольку переломы в аксиальной плоскости могут быть пропущены на КТ;
- 4) при повреждениях головы необходимо полное Rg-исследование черепа в 4-х проекциях;
- 5) частота выявления переломов ребер повышается, если снимки грудной клетки делать в косых положениях, что особенно необходимо при очевидных переломах ребер;
- 6) повторное Rg-исследование через 2 недели при атипичных результатах первого исследования.

Радиоизотопное исследование (сцинтиграфия [СГ]) костей скелета может быть дополнением либо альтернативой Rg-диагностики, особенно у детей старше 1 года. В последнем случае, при выявлении изменений на СГ, показано Rg-исследование данной области.

Скринирующее полное Rg-исследование скелета («бэ-би-грамма») обязательно во всех случаях ЖО с ребенком младше 2 лет. Выбор МВ у ребенка в возрасте 2-5 лет и старше должен быть индивидуальным и зависит от области повреждения. Магниторезонансная томография (МРТ) и ультрасонография (УСГ) показаны в случаях подозрения на эпифизарную сепарацию по данным Rg-исследования.

Травма головы (ТГ) и связанная с этим патология ЦНС, обусловленные ударом или сотрясением, могут диагностироваться с помощью современных МВ. Всем детям с подозрением на внутричерепное повреждение необходимо выполнить КТ и/или МРТ. С помощью КТ без внутривенного (в/в) контраста (как часть начального исследования при подозрении на ТГ) хорошо диагностируются паренхиматозные, субарахноидальные, субдуральные и эпидуральные кровоизлияния. Для диагностики повреждений, требующих немедленного хирургического вмешательства, в том числе острых кровоизлияний, КТ имеет преимущества над МРТ. С помощью КТ также можно выявлять переломы мозгового и лицевого черепа и связанный с ними отек мягких тканей. Современные мультidetекторные КТ-сканеры позволяют полу-

чить изображение головного мозга за несколько секунд, не прибегая к наркозу.

Чрезродничковая УСГ у младенцев играет большую роль в диагностике жидкостных образований головного мозга. Особое значение УСГ имеет в дифференциальной диагностике субдуральных и субарахноидальных скоплений жидкости у детей с макроцефалией, в случаях выявления на КТ образований больших размеров с низкой плотностью. УСГ в сочетании с КТ или МРТ показана для



диагностики небольших острых субдуральных гематом, локализующихся в области межполушарной борозды, и многих других острых внутричерепных повреждений.

МРТ является наилучшим способом полной диагностики интракраниальных повреждений. Серьезным аргументом в пользу выполнения МРТ являются все случаи позитивных изменений при КТ головного мозга, а также нормальные данные КТ в сочетании с выраженной клинической симптоматикой. Острые субарахноидальные и субдуральные кровоизлияния могут быть незаметны на МРТ, в связи с чем необходимо отсроченное исследование на 5-7 день. МРТ незаменима для диагностики подострых

и хронических повреждений.

Для диагностики **спинальной травмы (СТ)** достаточным является обычное Rg-исследование, позволяющее хорошо выявлять компрессию позвонков и переломы остистых отростков. Сложные переломы могут потребовать КТ с гелием, а симптомы поражения спинного мозга или корешков – МРТ.

Обследование и ведение детей с торакоабдоминальной травмой (ТАТ) вследствие ЖО ничем не отличается от стандартного протокола. Тупые, вовремя не диагностированные ТАТ, характеризуются высокими показателями заболеваемости и смертности вследствие панкреатита, дуоденальных гематом, перфорации кишечника, повреждений грудной клетки и живота из-за переломов ребер. Первоначальным этапом является Rg-исследование грудной клетки, брюшной полости и шейного отдела позвоночника. Последующий этап - КТ брюшной полости и/или органов грудной клетки с в/в контрастированием для выявления сосудистых повреждений, травм печени, селезенки, поджелудочной железы, почек. Относительными противопоказаниями для введения контраста являются аллергия на йод, тяжелый шок и почечная недостаточность.

Выводы

Роль методов визуализации в случаях жестокого обращения с детьми заключается в том, чтобы оценить степень телесных повреждений, а также исключить возможную связь результатов, полученных в ходе диагностического исследования, с альтернативными причинами. Эффективность диагностики с помощью визуализирующих исследований основывается на высокой технологии применяемых методов, а также возможности наиболее полной оценки клинических и патоморфологических изменений у пострадавшего ребенка. МВ, выполняемые при подозрении на ЖО с ребенком, проводятся с соблюдением стандартных требований, используемых для диагностики случайных травм или заболеваний. Врач, который дает заключение о диагнозе в случае ЖО с ребенком, должен работать в тесном сотрудничестве со специалистами, имеющими опыт проведения МВ у детей.

Рекомендации по вакцинации против полиомиелита

В результате начавшегося в 60-х гг. прошлого века использования оральной полиомиелитной вакцины вирус полиомиелита в США был полностью уничтожен. Последняя вспышка заболевания была зарегистрирована в 1979 г. Всемирная ассамблея здравоохранения в 1988 г. поставила цель – повсеместная эрадикация вируса полиомиелита. К тому моменту в мире насчитывалось 350000 случаев полиомиелита, зарегистрированных на территории 125 стран. К 2009 г. данный показатель уменьшился до 1604 случаев.

Несмотря на наметившуюся положительную тенденцию по борьбе с полиомиелитом во всём мире, до сих пор сохраняется угроза появления новых импортированных случаев заболевания во многих странах, в том числе и в США.

Резервуар «дикого» вируса полиомиелита до сих пор существует, концентрируясь в 4 странах – Афганистане, Индии, Нигерии и Пакистане. Именно отсюда и происходит распространение опасного заболевания.

Так, в 2010 г. в 20 государствах было зарегистрировано 1349 случаев полиомиелита. В 2011 г. до 23 августа было зарегистрировано 333 случая заболевания в 14 странах.

В США 2000 г. ознаменовался началом широкого практического применения инактивированной полиомиелитной вакцины, которая является «вакциной выбора» с целью предотвращения редкого, но серьёзного осложнения – вакцин-ассоциированного паралича.

Существует стандартная схема вакцинации против полиомиелита, состоящая из четырёхкратного введения

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

инактивированной полиомиелитной вакцины в возрасте 2, 4, 6-18 месяцев и в возрасте 6 лет. Минимально допустимый интервал между введением 1 и 2, а также между 2 и 3 дозами составляет 4 недели, между 3 и 4 – 6 месяцев. Вакцинацию можно проводить детям, достигшим 6-недельного возраста. В случае угрожаемого прямого контакта с вирусом, например, во время путешествия в область, эндемичную или эпидемиологически опасную по полиомиелиту, вакцинацию необходимо проводить в минимально допустимые сроки и с минимально допустимым временным интервалом между дозами. Последняя доза инактивированной полиомиелитной вакцины должна назначаться в возрасте 4-6 лет независимо от количества проведенных ранее вакцинаций и по прошествии не менее 6 месяцев с момента введения предшествующей дозы вакцины.

Согласно заявлению Американской академии педиатрии (AAP), после завершения схемы вакцинации остаётся длительный, возможно пожизненный иммунитет. Однако при повышенном риске прямого контакта с «диким» вирусом полиомиелита в одной из перечисленных ранее 4-х странах-резервуарах необходимо дополнительное однократное введение дозы вакцины, в том числе и взрослым, прошедшим полный курс вакцинации в детстве. В США разрешены к применению три комбинированные вакцины и одна моновакцина. Инактивированная полиомиелитная вакцина, содержащая дифтерийный и столбнячный анатоксины и адсорбированный ацеллюлярный коклюшный компонент, а также против гепатита В (DtaP-НepB-IPV; Pediarix, GlaxoSmithKline), разрешена для 3-кратного вве-

дения и на шестом году жизни. Инактивированная полиомиелитная вакцина, содержащая дифтерийный и столбнячный анатоксины и адсорбированный ацеллюлярный коклюшный компонент, а также против Haemophilus influenza типа b (DtaP-IPV/Hib; Pentacel, Sanofi Pasteur), разрешена для 4-кратного введения в течение первых четырёх лет жизни. Инактивированная полиомиелитная вакцина, содержащая дифтерийный и столбнячный анатоксины и адсорбированный ацеллюлярный коклюшный компонент (Kinrix, GlaxoSmithKline) разрешена для введения последней дозы в возрасте от 4 до 6 лет. Инактивированная полиомиелитная моновалентная вакцина (Poliovax, Sanofi Pasteur) разрешена для введения необходимого количества доз у младенцев, детей и взрослых.



Рекомендации по фебрильным инфекциям мочевыводящих путей (ИМП) у детей младенческого/раннего возраста

Американская академия педиатрии (AAP) опубликовала технический отчет: «Диагностика и лечение первого эпизода инфекции мочевыводящих путей с лихорадкой у младенцев и маленьких детей». Изменения включают обновленные рекомендации по визуализации мочевыводящих путей.

Исследователи Медицинской школы Университета Индианы предложили внести изменения в нынешние рекомендации для педиатрической популяции, по которым все дети младшего возраста с первым эпизодом инфекции мочевыводящих путей подвергаются болезненному радиологическому исследованию, а также длительной антибактериальной профилактике, которая может проводиться годами. ИМП диагностируется у 5% детей, у которых развивается лихорадка без наличия очевидной причины, и она является одной из наиболее распространенных бактериальных инфекций в этой возрастной группе. Диагностика и лечение представляют собой клиническую проблему, так как пациенты не могут предъявить жалобы; также имеется риск развития склероза почки при повторных ИМП, со снижением почечной функции.

Kenneth B. Roberts и его коллеги, из подкомитета AAP по инфекциям мочевыводящих путей, вместе с Руководящим комитетом по улучшению качества и лечения, после

подробного обзора опубликованной литературы пересмотрели практическое руководство AAP в отношении диагностики и лечения первого эпизода ИМП с лихорадкой у младенцев и маленьких детей (в возрасте от 2 до 24 месяцев). Также был выполнен мета-анализ эффективности проведения антибактериальной терапии, в целях профилактики рецидивирующей ИМП.

Были сделаны следующие выводы:

Новые методы анализа мочи и некоторые клинические данные могут помочь врачам выявить детей с лихорадкой, которые имеют очень низкий риск развития ИМП.

Пероральные антибактериальные препараты при лечении ИМП так же эффективны, как и парентеральные.

После первого эпизода инфекции мочевыводящих путей не рекомендуется микционная цистоуретрография, в связи с тем, что последние данные не подтверждают эффективность использования антибактериальных препаратов для профилактики рецидивов фебрильных ИМП у пациентов без пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) или с ПМР I-IV степени.

Эти изменения окажут существенное влияние на клиническую практику, и они включают в себя критерии диагностики ИМП и визуализации мочевыводящих путей.

Дифференцированные подходы к этапному лечению сочетанной гастропатологии у детей



Квит Д.И., Марченко Т.З., Томкив Я.В., Шайдич В.Д. Заставная Л.В., Горайская Л.М., Овчаровская Г.З., Морозович О.М., Сакалош Л.П. Кафедра педиатрии и неонатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, Львовская городская детская клиническая больница, Городской детский гастроэнтерологический центр

Одной из причин отрицательной динамики показателей состояния здоровья детей и молодежи является проблема нездорового образа жизни (в структуре факторов влияния на формирование состояния здоровья она составляет 50%). По данным социологического опроса, проведенного Украинским институтом социальных исследований им. О. Яременко в рамках международного проекта ВОЗ «Здоровье и поведенческие ориентации учащейся молодежи», суточный режим питания был близким к рекомендованному лишь у 30–45% опрошенных, а 10–35% детей не употребляли овощи и фрукты или ели эти продукты один раз в неделю. Гиподинамия выявлена у половины опрошенных (физическая активность была продолжительностью менее 1 часа в неделю), в то время как просмотр телепередач у 75% детей длился в будние дни до четырех часов, а проведенное время за компьютером у 90% детей достигал 3-х часов в сутки. В результате отсутствия контроля родителей за детьми в свободное от занятий время (60% отцов и 40% матерей) настораживает показатель употребления алкоголя, наркотиков, табакокурения: 25% учеников употребляли алкоголь ранее 13 лет, а в возрасте до 12 лет имели опыт употребления алкоголя 12% учеников. Были пьяными хотя бы раз в жизни 20% шестиклассников. 25% ребят впервые начинали курить в 11 лет или ранее, а 25–40% девушек – в 14–15 лет. До 26% 13–16 летних учеников и студентов употребляли наркотики [1].

Накопление хронической патологии (разница между всеми зарегистрированными заболеваниями и впервые выявленными) начинается у детей дошкольного возраста, поэтому необходимо уделять особое внимание раннему выявлению и профилактике хронической патологии [1]. Своевременная диагностика, лечение, реабилитация функциональных заболеваний пищеварительного тракта (ФЗПТ) может предупредить хронизацию процесса [2]. Более 70% заболеваний пищеварительного канала приходится на гастродуоденальную зону, стабильно высоким остается уровень заболеваемости хроническим гастродуоденитом (ХГД) [3].

Учитывая анатомо-функциональную близость органов, общие крово- и лимфоток, нейрогуморальную и вегетативную регуляцию, сочетанная патология пищеварительного тракта с вовлечением в патологический процесс гепатобилиарной системы является актуальной проблемой детской гастроэнтерологии [4, 5, 6].

В связи с ростом частоты патологии пищеварительного тракта у детей увеличивается количество нозологических форм гастропатологии у одного ребенка.

Одними из наиболее частых сопутствующих заболеваний являются гельминтозы и паразитозы, которые чаще всего обнаруживаются случайно.

Токсический эффект влияния гельминтов проявляется снижением аппетита, диареей, задержкой роста, отставанием в умственном и физическом развитии детей. Эти явления связаны с уменьшением продукции инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) и увеличением продукции фактора некроза опухолей (TNF-α), а также со снижением синтеза коллагена [7].

Необходимо учитывать неоднозначное гепатотоксическое влияние используемых для лечения сочетанной гастропатологии медикаментов, а также выраженное токсическое влияние гельминтов и паразитов на организм ребенка, в том числе на функцию печени. Целью данной работы стало изучение частоты воз-

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

никновения сочетанной патологии пищеварительного тракта у детей и усовершенствование реабилитации путем включения в комплекс лечения препарата Антраль.

Дизайн исследования

Под наблюдением находилось 80 детей в возрасте от 4 до 18 лет, которые находились на лечении (стационар, дневной стационар, амбулаторный прием) во Львовском городском детском гастроэнтерологическом центре. Дети были распределены на 2 группы, идентичные по возрасту, полу, основным и сопутствующим заболеваниям. Основная группа состояла из 50 детей, в реабилитационный комплекс лечения которых включен Антраль по 1 таблетке 3 раза в день через 30 мин. после приема пищи (в дозе 0,1 г детям в возрасте 4-10 лет и по 0,2 г детям старше 10 лет) на протяжении 14 дней. Контрольная группа состояла из 30 детей, которые в реабилитационном периоде лечения Антраль не получали.

Обе группы детей получали комплексное лечение согласно стандартам и протоколам лечения (Приказ МЗ Украины от 26.05.2010 г. №438 «Об утверждении протоколов диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения у детей»).

Антигельминтная терапия проводилась согласно рекомендациям МЗ Украины по схеме:

I этап – подготовительный (сорбенты, антигистаминные препараты);

II этап – дегельминтизация (вормил, пирантел);

III этап – реабилитация (пробиотики, витамины, ферменты, гепатопротекторы).

В комплекс обследования входили: сбор анамнеза, в т.ч. выявление отягощенной наследственности относительно гастроэнтерологической и билиарной патологии, общеклинические, биохимические, сонографические, эндоскопические обследования, копроскопия (методом обогащения по Фюллеборну), определение *H. Pylori* (Hp) дыхательным тестом [7], антител к лямблиям, аскаридам, токсокар.

Оценка динамики клинических синдромов проводилась на 3, 14, 28 дни лечения. Результаты анализировали стандартными методами медицинской статистики. Для оценки клинических данных использованы шкалу абдоминальной боли [8] и шкалы тошноты и рвоты Дюка [9].

Антраль синтезирован в НИИ физической химии АН Украины на основе координационного соединения алюминия с N-(2, 3-диметил)-фенилантраниловой кислотой и разрешен к клиническому использованию фармкомитетом МОЗ Украины в 1994 году.

Как универсальный гепатопротектор Антраль имеет выраженное гепатопротекторное, мембраностабилизирующее, антиоксидантное, противовоспалительное, анальгези-

рующее, иммуномодулирующее действие. Не имеет желчегонного действия, но стабилизируя клеточные мембраны, содействует физиологической секреции желчи и нормализации содержимого желчного пузыря (слизь, эпителий), уменьшает явления воспаления и застоя в желчном пузыре. Антраль улучшает процессы регенерации слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Все это позволяет использовать Антраль при всех токсичных повреждениях печени разнообразными медикаментами и другими неблагоприятными экзогенными факторами.

Как видно из данных рис.1, распределение детей по полу выявило преобладание девочек (53% в обеих группах). Средний возраст детей составлял в основной группе 9,9±1,0, в контрольной группе 9,2±1,0.

Отягощенность наследственного анамнеза по гастропатологии (ХГД, ЯБ, ЖКБ, ДЖВП) имела место у 40% детей основной и 50% детей контрольной групп. Нарушение режима питания (менее 3 раз в сутки, наличие в рационе жареных и жирных блюд, чипсов, сладких газированных напитков, конфет и кондитерских изделий, недостаточное количество фруктов и овощей) имело место у всех детей. Гиподинамия выявлена у 96% основной и 93% детей контрольной группы. Признались в табакокурении и употреблении пива только 3,2% детей основной и 4,8% детей контрольной группы.

Шкала абдоминальной боли	
0 – нет	
Мягкая, не мешает активности	1 – очень мягкая
	2 – дискомфорт
	3 – терпимая, толерантная
Умеренная, мешает активности	4 – утомительная
	5 – очень дистрессовая
	6 – интенсивная
Острая, Не может функционировать самостоятельно	7 – очень интенсивная
	8 – ужасная
	9 – невыносимая
	10 – невероятная, невыразимая

Шкала тошноты	
1 – Нет	
2 – Мягкая, не препятствует активности	
3 – Умеренно препятствует активности	
4 – Острая, прикован к кровати более 2-х часов	
Шкала рвоты	
1 – Нет	
2 – Мягкая, до 5 раз в сутки	
3 – Умеренная, 5-10 раз в сутки	
4 – Острая, более 10 раз в сутки	

В нозологической структуре заболеваемости преобладали функциональные заболевания желудка, ДЖВП, ХГД в обеих группах, у меньшего количества детей имели место СРК и отравление метгемоглобином (рис. 2).

Как видно из данных рис.3, большинство детей в обеих группах (46,6% и 40%) имели одновременно три патологии, две патологии выявлено у 40% и 39% детей, а одна патология выявлена у наименьшего количества детей в обеих группах (13% и 23% соответственно).

Как сопутствующее заболевание гельминтозы выявлены у 43% и 40% детей основной и контрольной групп.

Как видно на рис.4, чаще всего обнаруживали аскариды (копроскопически и серологически). Вместе с тем, эозинофилия в периферических крови встречалась нечасто (37,5% и 40% в обеих группах). Поэтому были проанализированы показатели совпадения эозинофилии и положительных копроскопических и серологических исследований, которые представлены на рис.5.

Как видно по данным рис.5, самый высокий процент выявлений имел место

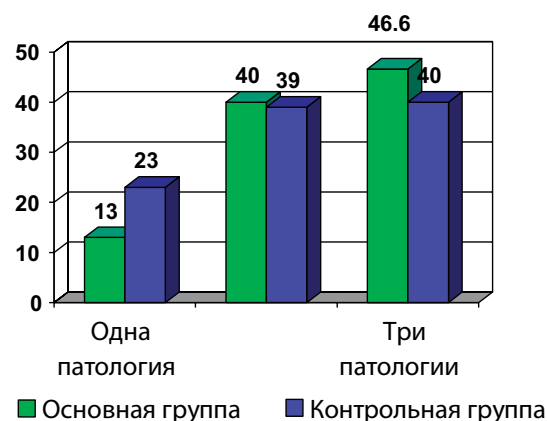


Рисунок 3. Характеристика сочетанной патологии у детей

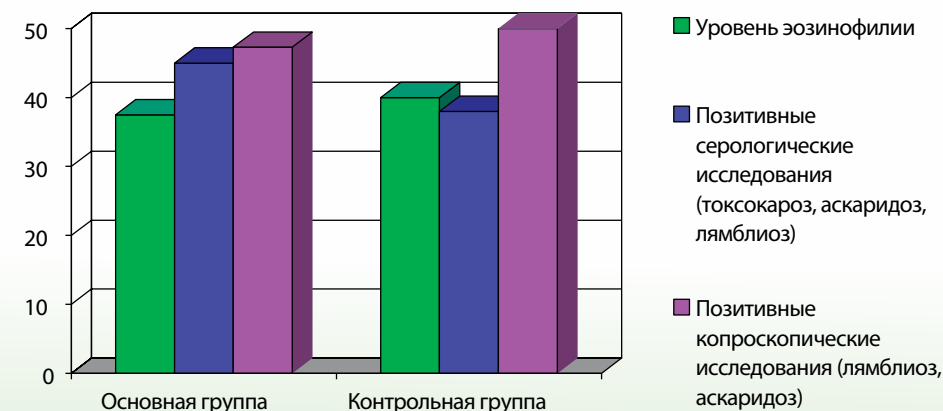


Рисунок 5. Совпадение эозинофилии и положительных копроскопических и серологических исследований

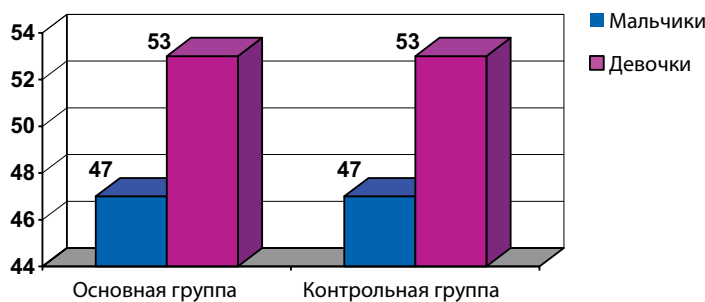


Рисунок 1. Распределение детей по полу

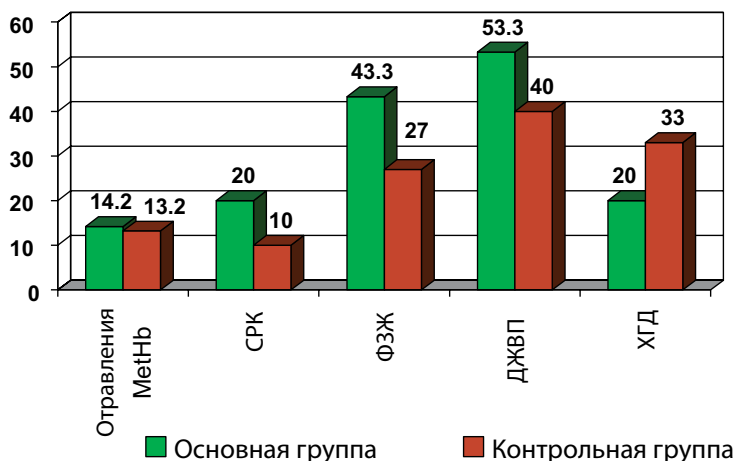


Рисунок 2. Нозологическая структура заболеваний основной и контрольной групп

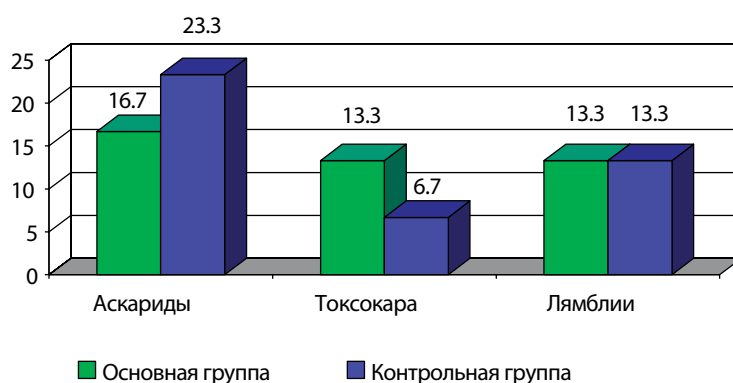


Рисунок 4. Виды выявленных гельминтов и простейших у детей

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

у детей обеих групп при применении копроскопических исследований. Серологические исследования позволяли выявить гельминтозы у 48% детей основной и 39% детей контрольной группы, а эозинофилия была диагностирована только у 37,5% детей основной группы и 40% контрольной, что свидетельствует

о низкой диагностической ценности такого показателя, как эозинофилия при диагностике гельминтозов у детей. Настораживает частота выявления ДЖВП у детей (рис.6).

Так, у 52% детей основной группы и у 41% детей контрольной группы было впервые выявлено ДЖВП по гипокINETическому типу, с

сонографически выявленным пристеночным холестазом у 8% детей основной группы и 9% контрольной. У всех детей при поступлении на лечение наблюдался болевой абдоминальный синдром, синдром тошноты – у 67% основной группы и у 66% контрольной группы, синдром рвоты – у 21% и 22% детей соответственно. Изменения биохимических параметров определялись по уровню метгемоглобина, который был повышенным (от 2 до 3 норм) при поступлении на лечение у 14,2% основной группы и 13,2% контрольной группы детей. Ацетонурия (от «+++» до «++++») наблюдалась у 19,4% детей основной группы и 18,6% контрольной. Умеренное повышение трансаминаз (до 1,5 нормы) диагностировано у 15,1% детей основной группы и у 13,2% контрольной. Хеликобактер пилори диагностировали с помощью дыхательного теста у 2 детей основной группы и 1 ребенка контрольной, которые страдали ХГД.

Анализ клинической оценки эффективности лечения показал, что средний балл абдоминального болевого синдрома снижался быстрее в основной группе по сравнению с контрольной. Так, уже на 3 день средний балл в основной группе был 2,3, а в контрольной – 3, на 14 день – 0,9 и 1,9, и только на 28 день болевого абдоминального синдрома не было ни в одной из групп (рис.7).

Средний балл тошноты также быстрее снижался у детей основной группы (рис.8). На 3 день в основной группе он снизился с 2,2 до 1,2, а в контрольной – с 2,6 до 2,0. На 14 и 28 день тошнота отсутствовала в обеих группах детей.

Динамика среднего балла рвоты у детей (рис.9) была одинаковой в основной и контрольной группе: уже на третий день рвоты не было.

Наблюдалась следующая динамика биохимических параметров: нормализация уровней метгемоглобина и трансаминаз на 5 сутки имела место у всех детей основной группы, однако в контрольной группе сохранялась у 4,1% детей (из 13,2%) (рис. 10).

На третьи сутки ацетонурия исчезла у всех детей основной группы, в контрольной группе она продолжала сохраняться у 6,2% детей из 18,6%, что обусловило необходимость продолжать

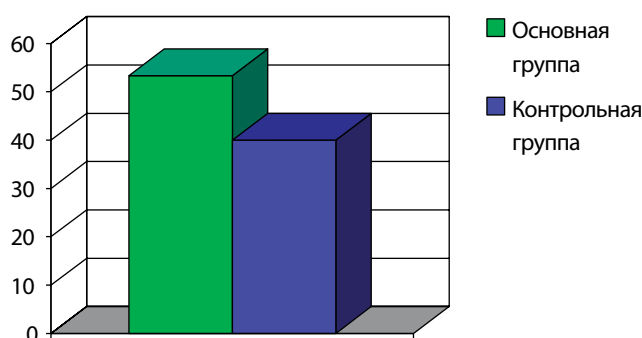


Рисунок 6. Частота ДЖВП у детей

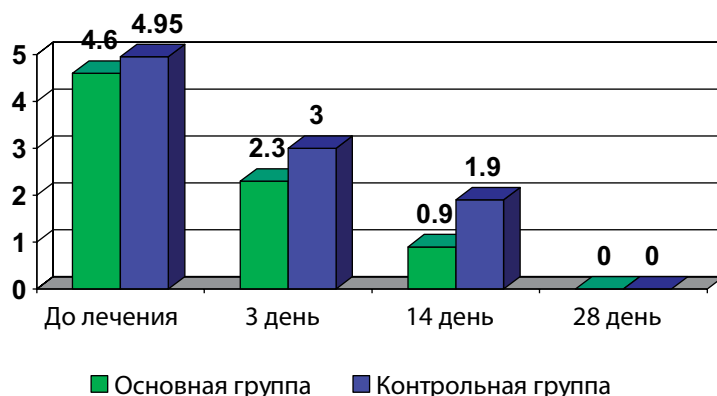


Рисунок 7. Динамика среднего балла абдоминально-болевого синдрома у детей в процессе лечения

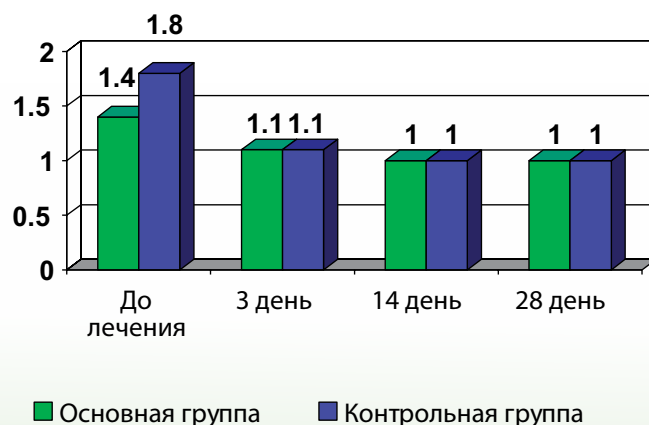


Рисунок 8. Динамика среднего балла тошноты у детей

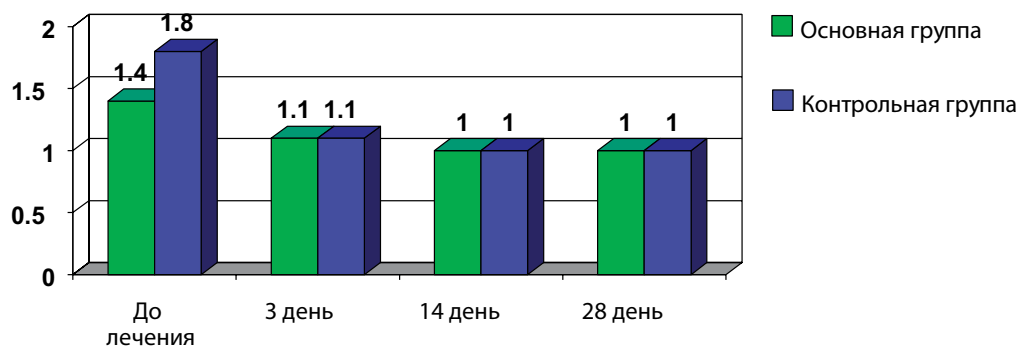


Рисунок 9. Динамика среднего балла рвоты у детей

лечение на протяжении 6-7 дней до полной ликвидации ацетонурии (рис. 11).

Через 4 недели лечения Нр не был выявлен ни у одного ребенка. Проведенные контрольные сонографические исследования через 4 недели у детей с сопутствующей ДЖВП по гипокинетическому типу не выявили пристеночный холестаз ни у одного ребенка из основной группы, и у 4% из 9% детей контрольной группы – сонографическая картина не изменилась.

Выводы

1. У большинства детей (46,6% основной группы и 40% контрольной группы) было диагностировано одновременно 3 нозологические формы. В нозологической структуре основной и контрольной групп преобладали функциональные заболевания гастродуоденальной зоны: ФЗЖ – 43% основной и 27% контрольной; ДЖВП – 53% основной и 40% контрольной групп.

2. Гельминтозами были поражены 40% детей основной группы и 43,3% детей контрольной соответственно.

3. Совпадение эозинофилии и положительных серологических исследований (токсокароз) имело место у 37,5% и 45% основной группы и 40% и 38% контрольной группы. Совпадение эозинофилии и положительных копроскопических исследований с целью диагностики аскаридоза име-

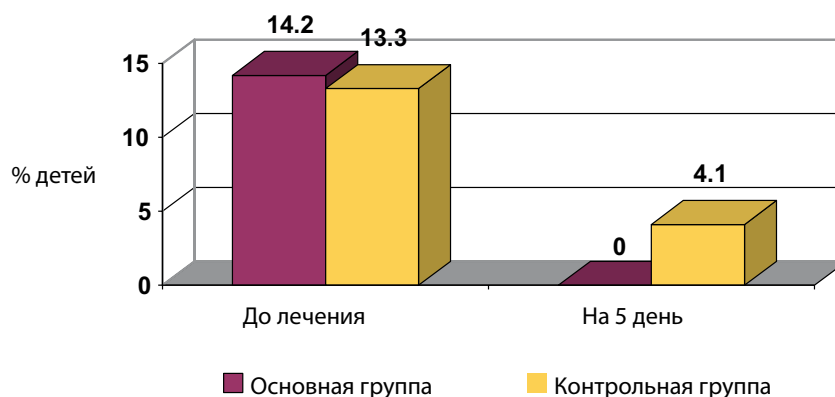


Рисунок 10. Динамика нормализации уровня метгемоглобина и трансферина

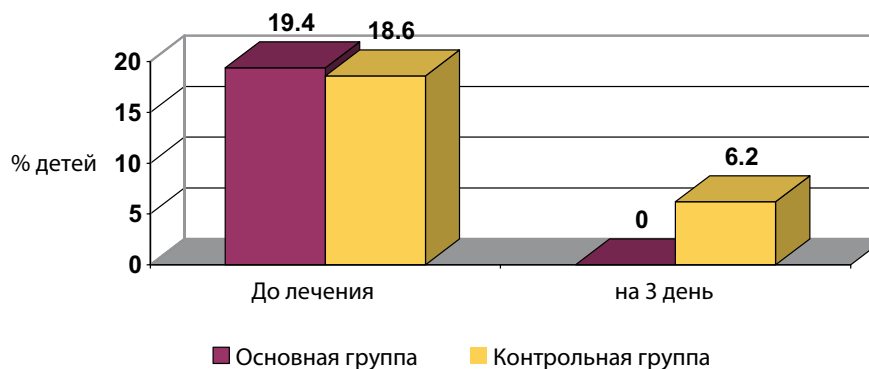


Рисунок 11. Динамика ацетонурии

ло место у 37,5% и 47,3% основной группы и 40% и 50% контрольной группы. Полного совпадения эозинофилии, положительных серологических и копроскопических результатов не отмечалось. Самыми информативными для диагностики аскаридоза и лямблиоза оказались копроскопические исследования (методом обогащения по Фюллеборну), а для токсокароза – серологические.

4. Динамика среднего балла абдоминального болевого синдрома и

тошноты была более динамичной у детей основной группы, где в комплекс лечения входил Антраль.

5. Включение Антраля в схему лечения сочетанной гастропатологии, в т.ч. гельминтозов, на этапе реабилитации содействует ускорению ликвидации основных клинических синдромов, нормализации биохимических параметров (метгемоглобинемии, ацетонурии).

Список литературы находится в редакции

О кишечной колике у грудных детей



Самсыгина Г.А.

Кафедра педиатрии РГМУ, г. Москва

Кишечная колика (КК), пожалуй, одна из самых частых жалоб родителей грудного ребенка. Она регистрируется у 10–15 %, а по некоторым данным, у 30–70 % грудных детей, в основном начиная с первого месяца жизни [1].

Под КК понимают эпизоды схваткообразных острых болей в животе, которые сопровождаются пронзительным плачем ребенка и сучением притянутыми к животу ножками. Причем КК могут наблюдаться как у практически здоровых детей (так называемая функциональная КК), так и у детей с заболеваниями, в основном желудочно-кишечного тракта (здесь КК – симптом основного заболевания).

Термин «колика» происходит от греческого *colicos*, что означает «боль в толстой кишке». Боль возникает в кишечнике ребенка из-за повышенного газообразования и растягивания стенок кишечника образующимися газовыми пузырями.

Обычно функциональная КК не вызывает тяжелого расстройства здоровья ребенка, но тем не менее она оказывает влияние на его психическое развитие и существенно нарушает психологический климат в семье, создавая напряженность родителей из-за болей в животе и беспокойства малыша. В тех же случаях, когда КК постоянная, повторяется изо дня в день, и длительная, по несколько часов в день, она может осложниться вторичными расстройствами микробиоценоза кишечника и ферментативными расстройствами.

Выделяют две группы факторов, вызывающих КК у детей грудного возраста. Первая характерна для практически здоровых детей, у которых даже прицельное дополнительное обследование не выявляет никакой патологии. КК обычно развивается на первом месяце жизни

ребенка, неожиданно, во второй половине дня, обычно после 15 часов, и сначала кратковременна (длится в течение 15–20 минут). Как правило, она развивается у первенцев, чаще у мальчиков. Эти дети обычно рождаются у матерей с повышенным уровнем тревожности.

К первой группе факторов относятся вскармливание малыша неправильно приготовленными смесями (излишнее разведение или, наоборот, малое разведение смесей). Слишком быстрое сосание, заглатывание воздуха при сосании (аэрофагия) также могут быть причиной развития колик. Одной из возможных причин колики может быть реакция кишечника малыша на продукты питания, используемые матерью и обладающие повышенным газообразованием, которые проникают в грудное молоко. Кроме того, предполагается, что КК у практически здоровых детей может быть обусловлена недостатком выработки или особенностями метаболизма в материнском организме прогестерона, что также отражается на составе грудного молока [2, 3].

Вторая группа факторов, вызыва-

ющих КК, – это заболевания ребенка, и прежде всего заболевания желудочно-кишечного тракта. В данном случае КК выступает в качестве клинического симптомокомплекса основного заболевания. Чаще всего это бывает пищевая непереносимость на почве лактазной недостаточности, аллергии к белкам коровьего молока или другим компонентам питания и энтероколиты, вызванные условно-патогенными микроорганизмами и кишечной инфекцией [2, 4].

Клинически функциональная КК характеризуется появлением беспокойства малыша, метеоризма с вздутием живота, пронзительного крика, нередко это сопровождается покраснением лица и сучением ножек. Как уже говорилось, КК чаще всего начинается на 3-й неделе жизни ребенка, причем чаще она проявляется в вечернее время суток. Сначала колика отмечается один или два раза в неделю и длится 15–20 минут. В последующем она начинает повторяться все чаще и чаще, становится все более регулярной. Увеличивается и ее продолжительность, причем КК может длиться с короткими перерывами в течение 3–5 часов. После

отхождения газов и/или кала боли в животе, как правило, стихают, но после небольшого перерыва могут вновь возобновляться. Стул и аппетит у детей при этом не страдают, более того, дети, как правило, жадно сосут и в первое время хорошо прибавляют в массе [5, 6].

Если КК продолжается несколько недель (3 и более), то начинают присоединяться другие кишечные расстройства (умеренная диарея, срыгивания, иногда рвота), изменяется характер стула, появляется задержка прибавки массы тела. Все это связано с присоединением явлений дисбактериоза.

Вторичная КК, возникающая на фоне, например, дисахаридазной недостаточности или энтероколита, характеризуется теми же клиническими проявлениями, кроме характера стула, который изменяется (причем преобладает диарея), и снижения массы тела после появления диареи. Кроме того, КК, осложнившая энтероколит, может развиваться в любом возрасте начиная с периода новорожденности.

Диагностика КК может быть очень простой, практически визуальной, но при синдроме мальабсорбции и энтероколите может включать несколько этапов, иногда требуя госпитализации ребенка.

Начинается диагностика с опроса родителей, с выяснения четырех основных вопросов: возраст ребенка, в котором впервые появилась колика; каковы проявления колики, какова ее частота и длительность; каков характер стула и какова прибавка массы тела. Если приступы КК начались с первого месяца жизни, колика проявлялась пронзительным криком, вздутием и урчанием в животе и стихала после отхождения газов и/или кала, а характер стула не изменен и прибавка в массе тела соответствует возрасту, то с большей вероятностью можно предполагать, что у ребенка имеет место функциональная КК. В таком случае, если колика отмечается не каждый день, а ее продолжительность не превышает 4 часов, можно начать лечение, не проводя дополнительного обследования (рис. 1).

Если КК длительная, возобновляется после отхождения газов и кала,



Рисунок 1. Алгоритм диагностики кишечной колики

или стул ребенка изменен (жидкий, частый или, наоборот, редкий, содержит примеси или имеет измененный цвет или запах), а прибавка в массе тела неустойчивая или недостаточная, или колика возникла в более раннем возрасте либо у ребенка старше 3-4 месяцев жизни, необходимо наряду с мероприятиями по смягчению симптоматики провести дополнительное обследование. Оно включает достаточно широко доступные методы исследования:

- ❖ копрологическое исследование (2-3-кратное);
- ❖ определение содержания углеводов в кале;
- ❖ посев кала на кишечную и тифо-паратифозную группу

возбудителей кишечных инфекций;

- ❖ посев кала на дисбактериоз.

Эти данные позволяют с большой долей вероятности предположить синдром мальабсорбции, вызванный лактазной недостаточностью, или пищевой аллергией, или глютенковой непереносимостью, или муковисцидозом и т.д., либо острые кишечные инфекции или дисбактериоз (рис. 1).

Повышение содержания углеводов в кале в 2-3 раза и более по сравнению с нормой и указание в анамнезе на плохую переносимость молока и молочных продуктов у других членов семьи может свидетельствовать в пользу диагноза

лактазной недостаточности. Необходимо помнить, что при легких, так называемых стертых формах этой наследственной ферментопатии (а они встречаются чаще всего) характер стула длительное время не меняется, а прибавка массы тела остается удовлетворительной и практически единственным проявлением заболевания является КК. Тем более что возраст ребенка, в котором проявляется лактазная недостаточность, примерно соответствует возрасту детей с функциональной КК. Более достоверная диагностика лактазной недостаточности возможна только в условиях специализированных отделений, так как требует проведения нагрузочных проб лактозой с определением уровня глюкозы и галактозы в крови ребенка.

КК, связанная с непереносимостью белков коровьего молока, появляется после введения молочных смесей. При копрологическом исследовании фекалий нередко обнаруживается примесь небольшого количества слизи, единичных форменных элементов крови (нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов), незначительное увеличение количества жирных кислот. Подтверждением диагноза является обнаружение высокого уровня IgE к белкам коровьего молока в крови ребенка.

Глютенная недостаточность (целиакия), муковисцидоз проявляются тем, что КК развивается после введения ребенку прикорма, т.е. не ранее 4-6 месяцев жизни. Характерно также появление жирного обильного и зловонного стула и значительное увеличение количества жирных кислот и нейтральных жиров в копрограмме. В этом случае ребенка следует направить на дополнительное обследование в специализированное отделение.

Энтероколиты часто являются одной из причин КК, вызванной воспалительным поражением слизистых оболочек кишечника условно-патогенной микрофлорой. Такое поражение кишечника развивается у детей первых недель жизни вследствие выраженного кишечного дисбиоза. Чаще этому предшествует проводимая в первые дни жизни по различным причинам антибактериальная терапия, частичное или полное па-

рентеральное питание, искусственное вскармливание с первой недели жизни, длительное пребывание ребенка в стационаре. Благоприятствует развитию таких энтероколитов перенесенная перинатальная гипоксия и недоношенность.

Обычно энтероколиты протекают в виде острых и хронических диарей. Стул умеренно учащен, могут отмечаться срыгивания, редко – рвота. Кал с примесью слизи, зелени, комочков. Прибавка в массе недостаточная. Характерна выраженная КК. В копрограмме обнаруживаются значительная примесь слизи, лейкоциты, иногда их скопления, могут быть единичные эритроциты; обнаруживается умеренное повышение количества жирных кислот, нейтральных жиров, крахмала. При исследовании содержания углеводов в кале оно, как правило, повышено, но незначительно. Исследование биоценоза фекалий (так называемое исследование на дисбактериоз) и при необходимости серологическое (иммунологическое) исследование в парных сыворотках на антитела к возбудителям или определение (детекция ДНК) возбудителей, включая полимеразно-цепную реакцию, позволяет уточнить диагноз.

Помощь ребенку с КК надо начинать с немедикаментозных мероприятий, к которым относятся следующие:

- ❖ во время и после кормления надо держать ребенка в вертикальном или полувертикальном положении для устранения аэрофагии;
- ❖ при кормлении из бутылочки надо убедиться, что ребенок плотно захватывает соску, она удобна для него, а диаметр отверстия не слишком велик;
- ❖ при появлении первых признаков колики надо положить на живот ребенка подогретую фланелевую пеленку или теплую грелку, можно сделать теплую ванну, простую или с отварами трав, обладающих спазмолитическим эффектом (ромашка, шалфей, душица);
- ❖ укладывая ребенка спать, полезно включить тихую спокойную музыку;
- ❖ при естественном вскармливании

следует ограничить в ежедневном рационе матери или совсем исключить молочные и газообразующие продукты – капусту, особенно квашеную, лук, помидоры, квашеные овощи, фрукты (груши, арбузы), грибы, черный хлеб, квас;

- ❖ если ребенок находится на искусственном вскармливании, следует проверить, правильно ли готовятся смеси. При искусственном вскармливании рекомендуется выбирать смеси, не содержащие железо, а в суточный рацион ребенка включить около 1/3 от всего количества питания кисломолочные смеси.

Медикаментозная терапия функциональной КК основана на использовании эмульсии Эспумизана. Эспумизан является безрецептурным препаратом. Он не всасывается в кишечнике, благодаря чему не оказывает воздействия ни на слизистую кишечника, ни на организм ребенка в целом. Его действие заключается в том, что он, разрушая оболочку газовых пузырей, образующихся в кишечнике, предупреждает растяжение кишечной стенки и развитие болевого синдрома. С другой стороны, он облегчает отхождение газов, уменьшает их накопление и все проявления метеоризма [5, 6].

Доза эмульсии Эспумизана: 1 мерная ложка 3-5 раз в день. Эмульсию Эспумизана можно добавлять в детское питание или питье. Эффект от препарата отмечается при функциональной КК обычно сразу же.

Хотелось бы обратить внимание на то, что отсутствие эффекта от лечения эмульсией Эспумизана в течение 3 дней свидетельствует о наличии заболевания, при котором КК – лишь одно из его проявлений. Это является дополнительным поводом для обследования ребенка, потому что основной акцент в лечении вторичной КК делают на коррекцию питания и терапию тех отклонений, которые лежат в основе формирования и поддержания КК.

Так, при лактазной недостаточности используют лечебное питание, заместительную ферментотерапию, эмульсию Эспумизана. Выраженная

лактазная недостаточность требует назначения питания с ограничением лактозы или полностью ее лишением. Это Хумана ЛП, Фрисосой, АЛЛ 110 и др. Детям со стертой формой лактазной недостаточности, находящимся на искусственном вскармливании, а также детям, находящимся на грудном вскармливании, рекомендуется вначале сочетать использование низколактозных смесей или грудного вскармливания с назначением фермента лактазы, который представлен в виде препаратов и пищевых ферментативных добавок – лактазы, лактазы солушен, тилактазы, лактаида и др. Назначают панкреатические ферментные препараты. Только при неэффективности этой терапии необходимо переходить на алактозные смеси, также в сочетании с ферментативными препаратами.

Эффект от терапии появляется уже на 1-й неделе лечения, полное исчезновение колик достигается к 3-4-й неделям. В течение этого времени ребенок получает эмульсию Эспумизана.

Следует подчеркнуть, что при непереносимости лактозы у детей всегда вторично нарушается кишечный биоценоз. Но эти нарушения не являются определяющими в патогенезе кишечной дисфункции. Поэтому все попытки ограничить лечение таких пациентов лишь назначением пробиотиков не только не приводят к успеху, но и усугубляют состояние детей, так как не устраняют основную причину заболевания.

При лечении пищевой аллергии показано назначение следующей терапии:

- ❖ лечебное питание;
- ❖ эмульсия Эспумизана;
- ❖ по показаниям – проведение ферментотерапии и коррекции дисбиоза кишечника.

При непереносимости белков коровьего молока со слабо выраженной сенсibilизацией можно на первых этапах лечения увеличить долю кисломолочных продуктов в суточном рационе питания до 1/2 или даже 2/3 объема. Можно также попытаться заменить коровье молоко в питании ребенка на молоко других животных

(козье, кобылье, верблюжье). При отсутствии положительного результата от применения кисломолочных продуктов, а также при выраженной сенсibilизации к белкам коровьего молока (высокие титры антител) необходимо полное исключение молока и продуктов на молочной основе из питания больного ребенка. В этом случае показано лечебное питание на соевой основе и на основе гидролизата коровьего молока.

Аллергия к белкам сои и поливалентная пищевая аллергия являются абсолютным противопоказанием к назначению смесей на соевой основе, о которых говорилось выше. При сочетанной непереносимости белков коровьего молока и сои показано использование лечебных смесей на основе гидролизата белков коровьего молока.

Правильный выбор лечебного питания дает достаточно быстрый результат: у ребенка через 1,5-2 недели начинает улучшаться самочувствие и состояние, уменьшаются проявления метеоризма и КК. Но если в этот период назначить эмульсию Эспумизана, то проявления КК исчезают уже к концу 1-й недели лечения.

При КК, сопровождающей воспалительные процессы в кишечнике, вызванные условно-патогенной микрофлорой, основное значение придается нормализации микробных взаимоотношений в кишечнике ребенка. С этой целью используют: лечебное питание, энтеросорбенты, пребиотики (препараты, способствующие восстановлению нормального биоценоза кишечника), пробиотики (препараты, содержащие индигенную микрофлору кишечника) и для купирования синдрома комплекса КК – эмульсию Эспумизана. Препараты с антибактериальным действием, включая антибиотики, используются только при наличии острой кишечной инфекции.

Лечебное питание при кишечном дисбактериозе предполагает следующее. Если ребенок получает естественное вскармливание, важно сохранить его как можно дольше. Для детей, находящихся на искусственном вскармливании, рекомендуется

активнее использовать кисломолочные смеси. Их доля в суточном рационе может быть увеличена до 1/2-2/3 всего объема. Лучше использовать смеси с пребиотическим эффектом – на сывороточной, а не казеиновой основе, низколактозные. С лечебной целью показано использование смесей, обогащенных пробиотиками.

Энтеросорбенты назначают, когда имеется склонность к диарее. При склонности к срыгиваниям и рвоте лучше использовать диосмект и др., в то время как активированный уголь и лигнин гидролизный способствуют запорам и могут усиливать за счет этого проявления КК, срыгивания и рвоту.

Пребиотики и пробиотики показаны при выраженных нарушениях в кишечном биоценозе, явном дефиците пробиотических микроорганизмов (лакто- и бифидобактерии) и/или устойчивой высокой концентрации условно-патогенных микроорганизмов, не свойственных нормальному кишечному биоценозу.

Панкреатические ферментные препараты назначают, когда у детей отмечается наличие в кале непереваренных продуктов, а в копрограммах обнаруживаются повышенные количества мыла, нейтральных жиров и жирных кислот, крахмала, клетчатки.

Эмульсию Эспумизана включают в терапию как обязательный компонент лечения КК со 2-5-го дней коррекции биоценоза кишечника.

Таким образом, КК представляет собой многостороннюю проблему у значительного числа грудных детей. Она возникает практически в любой период жизни грудного ребенка. Если КК возникает в первом месяце жизни, то, скорее всего, она носит функциональный характер. Если КК возникает после 4 месяцев жизни или до первого месяца жизни, то она наверняка представляет собой вторичную КК, являющуюся лишь симптомом основного заболевания. Поэтому КК, несмотря на свою, казалось бы, простоту, является состоянием грудных детей, требующем индивидуального подхода в каждом отдельном случае, внимательной дифференциальной диагностики и дифференцированного лечения.

Не бойтесь говорить о давно известном!



Холодова И.Н., Костенко А.Ю.
ГОУ ВПО Российский государственный университет им.
Н.И. Пирогова Росздрава

Педиатр обязан уметь ответить на все вопросы, задаваемые молодыми родителями, ведь проблем в связи с рождением ребенка возникает немало: кормление и купание, прогулки и сон и конечно же уход за нежной кожей малыша. Как сохранить ее в хорошем состоянии – без аллергических сыпей, сухости, опрелостей? Чего стоит опасаться, о чем не беспокоиться, на что обращать внимание, как выбирать средства для ухода за кожей малыша?

Многолетнее общение педиатра с родителями, особенно с первородящими мамами, нередко выявляет случаи вопиющей неосведомленности, которая приводит к печальным последствиям. Задача педиатра не только лечить маленького пациента, но и проводить профилактику наиболее часто встречающихся заболеваний (атопический дерматит, местные гнойно-септические реакции в виде везикулопустулеза, кандидоза и др.), грамотно и доступно просвещать родителей. Дело в том, что с каждым годом растет количество дерматологических проблем детского возраста, основная причина которых – высокая аллергическая настроенность у детей первого года жизни. Причин этому много. К ним можно отнести и широкое применение антибиотиков и других препаратов у беременных женщин, и плохую экологическую обстановку, высокий процент искусственного вскармливания и проч.

Педиатр должен объяснять родителям прежде всего особенности течения аллергических заболеваний в детском возрасте, к которым относятся:

- ❖ первоначальные проявления в виде кожных высыпаний преимущественно на лице, подбородке, запястьях, лок-

тевых и коленных сгибах;

- ❖ высокий риск развития пиодермии за счет присоединения бактериальной инфекции, что связано с особенностями строения детской кожи;
- ❖ нередко перекрестная аллергия;
- ❖ обратимость патологических процессов – чем раньше начато лечение аллергических дерматологических проявлений у ребенка, тем больше шансов на полное выздоровление; нередко в результате игнорирования родителями симптомов (аллергический ринит плюс кожные проявления) аллергия переходит в более развернутую форму.

В нашей статье мы хотим ответить на наиболее часто задаваемые вопросы. Однако начать надо с анатомических особенностей кожи младенца.

Кожа – самый большой по площади и многофункциональный орган человека. Она состоит из тканей, которые постоянно растут, дифференцируются и регенерируют. Эпидермис – наружная пластинка кожи, состоящая из рогового и базального слоев (первый представлен несколькими ря-

дами постоянно слущивающихся ороговевших клеток, во втором на смену удаленным ороговевшим образуются новые клетки). Под эпидермисом находится дерма – слой рыхлой соединительной ткани, в котором располагаются сальные и потовые железы, а также корни волос. Кожа младенца из-за недоразвития рогового слоя чрезвычайно ранима, хорошо васкуляризована, с ее поверхности идет быстрое всасывание токсичных веществ, легкое проникновение вглубь микробных агентов – все это способствует появлению гнойничковых элементов на коже, а в тяжелых случаях может возникнуть септический процесс, где кожа будет являться входными воротами.

Функции кожи и ее состояние тесно связаны с функцией всех органов и систем организма. Это обеспечивается единым для всего организма гомеостазом и обильной иннервацией кожи, благодаря которой осуществляется ее связь с центральной и вегетативной нервной системой, внутренними органами. По коже проходят все меридианы и тем самым связывают ее со всеми важнейшими органами. Кожа активно участвует в обмене веществ: водном, минеральном, жировом, углеводном, в ней син-

тезируются белковые вещества, витамины, ферменты, медиаторы и др. Она выполняет важные физиологические функции: защитную, дыхательную, терморегуляционную, секреторную, резорбционную и рецепторную. Но при этом кожа находится под постоянным воздействием экзо- и эндогенных факторов, подвергаясь при этом влиянию патологических изменений. Этим и обусловлена частота возникновения различных аллергических сыпей на коже у детей первого года жизни.

Другой особенностью кожи младенца является то, что она в силу незрелости центра терморегуляции и небольшой толщины быстро «отдает» воду и становится сухой; очень быстро охлаждается и перегревается. При этом детская кожа содержит мало меланина, поэтому практически беззащитна перед воздействием солнечных лучей. А в сырую холодную погоду легко обветривается, становится сухой, болезненной, доставляя малышу немало беспокойства. Учитывая недостаточное функционирование сальных желез у младенцев, под воздействием «неправильных» щелочных и кислых моющих средств кожа сохнет и травмируется.

Зная все эти особенности кожных покровов младенцев, можно соблюдать мероприятия по защите кожи от внешних негативных воздействий. Во-первых, помещение, где находится ребенок, должно регулярно проветриваться, в нем ежедневно проводится влажная уборка, поддерживается оптимальный тепловой режим (21-22°C). Важно, чтобы ребенок не переохлаждался и не перегревался. Необходимо подмывать ребенка перед каждым кормлением, а на ночь мыть. Для защиты кожи следует использовать специальные средства под подгузники, для обработки складок, перед выходом на улицу также наносить крем или мазь, предназначенные для разных времен года (сезонная детская косметика) и др. Именно поэтому к средствам детской косметики предъявляются особые требования: отсутствие компонен-



тов, пересушивающих, раздражающих кожу, нарушающих естественный липидный и щелочной баланс; мыла, пенки, гели для душа, шампуни, мази, кремы, имеющие щелочную реакцию, исключаются из-за высушивающего и делипидирующего действия; мыло должно быть с нейтральным pH и минимальной обезжиривающей активностью, лучше на основе фитокомпонентов.

Чаще всего в детской косметике применяются экстракты череды, ромашки, календулы, тысячелистника, реже – алоэ, шиповника, липы и др.

Натуральность основы: в детских косметических линиях используются животные и растительные жиры в различных комбинациях, которые играют роль не только носителей активных веществ, но и сами являются действующими компонентами: это свиной, норковый, куриный, рыбий жиры, ланолин (жир промытых вод овечьей шерсти), оливковое, подсолнечное, миндальное масла (дезодорированные), масло какао. Увлажняющие смягчающие средства не должны содержать алкоголь, стабилизаторов, минеральных масел, вазелина, ланолина; при отсутствии показаний нельзя использовать средства с антибактериальным эффектом, так

как они могут вызвать аллергическую реакцию и оказать влияние на качественный и количественный состав микробиоценоза кожи.

Гипоаллергенность – такая отметка на косметике означает, что она прошла испытание на потенциальную способность вызывать аллергическую реакцию – проводятся так называемые сенсibilизационные пробы (накожные, внутрикожные и др.). По санитарно-косметическим нормам вся косметика проходит подобные испытания, однако к детским препаратам предъявляются особые требования, в результате чего список используемых в производстве детской косметики веществ крайне ограничен.

Наличие протективного действия от воздействия УФ лучей, влаги, холода и ветра.

Минималистичность состава детского косметического средства: эффект от применения обеспечивается высокой концентрацией активного вещества, которое было отобрано в результате предварительных испытаний. В совокупности с рациональным составом основы крема, молочка или другого детского средства 2–3 активных компонентов бывает вполне достаточно для поддержания здоровья кожи младенца.

Остановимся на этих вопросах подробнее.

Купание

Если нет противопоказаний по состоянию здоровья, новорожденного купают ежедневно. Обычно используется водопроводная вода из-под крана (36-37°C). До полного закрытия пупочной ранки следует добавлять в воду раствор перманганата калия (слабо розовый). 2 раза в неделю рекомендуется мыть ребенка детским мылом. 1-2 раза в неделю надо мыть ему голову детским мылом или специальными детскими шампунями, которые хорошо удаляют жир и грязь, не пересушивают кожу, не вызывают аллергических реакций, не раздражают слизистую глаза, состоят из природных компонентов и не содержат щелочных мыл, синтетических моющих средств и консервантов. Использование в составе экстрактов мыльнянки, солодки, березы позволило полностью отказаться от синтетических поверхностноактивных веществ (ПАВ), красителей и отдушек. Поэтому данный гель, шампунь не раздражает кожу ребенка, не щиплет глаза, не токсичен. Волосы становятся мягкими, легко расчесываются, меньше пачкаются.

Обработка пупочной ранки

Пупочная ранка обрабатывается до тех пор, пока она полностью не закроется и не отпадет корочка. Рекомендуются 3%-ный раствор перекиси водорода, 1-2%-ный раствор бриллиантового зеленого или 5%-ный раствор перманганата калия. (Технике обработки пупочной ранки родителей обучает медицинская сестра).

Увлажнение кожи

Кожу ребенка осматривают каждый день. При появлении участков сухости их необходимо увлажнить. Для этого подходят подсолнечное или оливковое масло (только предварительно простерилизованные), промышлен-

ные масла для ухода за детской кожей. Использовать вазелиновое масло нежелательно, оно может, напротив, подсушивать кожу, а также создать плотную пленку, нарушающую дыхательную функцию кожи. С целью смягчения кожи хорошо использовать детские кремы и масла, состоящие из фитокомпонентов, которые не только смягчают кожу, но и питают ее, предотвращают образование опрелостей, облегчают зуд и уменьшают раздражение. Надо помнить, что нельзя мазать кремом все тело: это нарушает дыхательную функцию кожи, может способствовать возникновению воспаления.

Обработка естественных складок кожи

Для обработки паховых, шейных, подколенных и других складок кожи используются специализированные кремы, которые не создают плотную пленку, препятствующую вентиляции. При гиперемии и мокнущи складок пользуются детской присыпкой. При появлении у ребенка корочки на голове, легких опрелостей в области складок в качестве увлажняющего средства после купания или подмывания, для обработки кожи с опрелостями или раздражением можно также воспользоваться детским косметическим маслом для очищения кожи малыша в области ягодиц и паховой области при смене подгузников. Оно смягчает и увлажняет, снимает шелушение, покраснение кожи. Бережно размягчает себорейные корочки на голове ребенка и способствует их легкому и нетравматичному удалению.

Чтобы не было опрелостей и потницы, ребенок должен регулярно принимать воздушные и солнечные ванны, дома или на улице, но не под воздействием прямых солнечных лучей! Если на улице холодно и сыро, перед прогулкой надо обработать открытые поверхности кожи младенца специальным кремом, который оберегает от обморожения и обветривания,

снимает сухость и раздражение кожи.

Повсеместное распространение одноразовых подгузников облегчило мамам заботу о младенцах, однако требует соблюдения определенных гигиенических правил. Прежде всего подгузники надо регулярно менять, желательно перед каждым кормлением ребенка. Перед сменой подгузника ребенка надо подмыть и обработать кожу специальным защитным кремом, образующим воздухопроницаемый слой, бережно защищающий кожу малыша от раздражения при соприкосновении с влажными пеленками и подгузниками. Он оказывает успокаивающее воздействие при покраснении. Не забывайте: все предметы ухода за ребенком должны быть только индивидуальными, т.е. предназначенными исключительно для него, их следует держать в строго определенном месте и всегда накрывать чистой салфеткой. Кроме этого, обязательно обращайте внимание на срок изготовления и срок годности средств для кожи, храните их в прохладном месте.

В заключение хотелось бы отметить, что здоровая кожа – это прежде всего показатель благополучия внутренней среды человека, особенно его желудочно-кишечного тракта. Если на коже появились элементы, которые не поддаются коррекции детскими косметическими средствами, необходимо тщательное обследование малыша для установления причины неблагополучия. Кроме того, не стоит забывать и о лечебно-косметических средствах, специально предназначенных для детей с дерматологическими проблемами. При необходимости назначения дерматологического лечения такая косметика будет хорошо сочетаться с лекарственными препаратами. В некоторых случаях правильный ежедневный уход позволяет свести на нет кожные проявления у детей первого года жизни.

Атопический дерматит у детей



Баранов А., Намазова Л., Огородова Л., Сидоренко И.
Научный центр здоровья детей РАМН,
Департамент здравоохранения г. Москвы

Атопический дерматит (атопическая экзема, синдром атопической экземы/дерматита) (МКБ–10: L20) – хроническое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся зудом, которое в типичных случаях начинается в раннем детском возрасте, может продолжаться или рецидивировать в зрелом возрасте и приводит к физической и эмоциональной дизадаптации пациента и членов его семьи. Атопический дерматит в детском и взрослом возрасте представляется единой болезнью, несмотря на то что в дальнейшем, возможно, будут выделены генетические подтипы, имеющие различные варианты экспрессии. Атопический дерматит в большинстве случаев развивается у лиц с наследственной предрасположенностью и часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма, аллергический ринит, пищевая аллергия, а также с рецидивирующими кожными инфекциями.

Эпидемиология

Распространенность заболевания возросла за последние три десятилетия и составляет в развитых странах, по мнению разных авторов, 10–15% у детей в возрасте до 5 лет и 15–20% у школьников. Причины увеличения заболеваемости неизвестны. С другой стороны, в некоторых сельскохозяйственных регионах Китая, Восточной Европы и Африки заболеваемость остается на прежнем уровне.

Установлено, что атопический дерматит развивается у 81% детей, если больны оба родителя, у 59% – если болен только один из родителей, а другой имеет аллергическую патологию дыхательных путей, и у 56% – если болен только один из родителей.

Профилактика

Первичная профилактика

Назначение гипоаллергенной диеты (исключение из рациона питания коровьего молока, яиц или других потенциально аллергенных продуктов) беременным из группы риска по рождению ребенка с аллергической патологией не сни-

жает риска развития атопических заболеваний у ребенка, более того, назначение подобной диеты может негативно сказаться на нутритивном статусе как беременной, так и плода.

Соблюдение гипоаллергенной диеты женщиной из группы риска по рождению ребенка с аллергическими заболеваниями в период грудного вскармливания может снизить риск развития атопического дерматита у ребенка. Не существует достоверных доказательств, что исключительно грудное вскармливание, ограничение контакта с аэроаллергенами и/или раннее введение прикорма оказывают влияние на риск развития атопического дерматита, однако исключительно грудное вскармливание на протяжении первых 3 месяцев жизни может отсрочить развитие атопического дерматита у предрасположенных детей в среднем на 4,5 года.

Прием матерью во время беременности и лактации, а также обогащение рациона ребенка 1-го полугодия жизни *Lactobacillus* sp. снижает риск раннего развития

атопических болезней у предрасположенных детей.

При невозможности исключительно грудного вскармливания в первые месяцы жизни у предрасположенных детей рекомендуют использование гипоаллергенных смесей, частичных или полных гидролизатов, хотя убедительных данных об эффективности их профилактического влияния в настоящее время нет.

Вторичная профилактика

Соблюдение гипоаллергенной диеты во время лактации матерью ребенка, страдающего атопическим дерматитом, может уменьшить тяжесть течения заболевания.

Данные, касающиеся влияния элиминационных мероприятий (использование специальных постельных принадлежностей и чехлов для матрасов, вакуумных пылесосов для уборки, акарицидов) на течение атопического дерматита, противоречивы, однако в двух исследованиях подтверждено значительное уменьшение тяжести симптомов атопического дерматита у детей с сенсibilизацией к

клещам домашней пыли при снижении концентрации клещей в окружающей среде.

Классификация

Общепринятой классификации атопического дерматита нет. В меморандуме Европейской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (ЕААСИ) – «Пересмотренная номенклатура аллергических болезней» (2001) – для обозначения кожных реакций гиперчувствительности, сопровождающихся экземой, предложен термин «синдром атопической экземы/дерматита» как наиболее точно отвечающий представлениям о патогенезе этого заболевания.

Синдром атопической экземы/дерматита может быть:

- ❖ аллергическим (ассоциированным или не ассоциированным с IgE);
- ❖ неаллергическим.

Диагностика

Диагностика атопического дерматита основывается преимущественно на клинических данных. Объективных диагностических тестов, позволяющих подтвердить диагноз, в настоящее время не существует. Обследование включает тщательный сбор анамнеза, оценку распространенности и тяжести кожного процесса, оценку степени психологической и социальной дезадаптации и влияния заболевания на семью пациента.

Диагностические критерии.

Впервые диагностические критерии атопического дерматита были разработаны в 1980 г. (Hanifin, Rajka). Согласно этим критериям, для диагностики атопического дерматита необходимо наличие как минимум 3 из 4 основных критериев и 3 из 23 дополнительных. В дальнейшем диагностические критерии неоднократно пересматривались. В 2003 г. Американской академией дерматологии на согласительной конференции по атопическому дерматиту у детей были предложены следующие критерии.

Основные (должны присутствовать):

- ❖ зуд;
- ❖ экзема (острая, подострая, хроническая): с типичными морфологическими элементами и локализацией, характерной для определенного возраста (лицо, шея и разгибательные поверхности у детей 1-го года жизни и старшего возраста; сгибательные поверхности, пах и подмышечные области – для всех возрастных групп); с хроническим или рецидивирующим течением.

Второстепенные (наблюдаются в большинстве случаев):

- ❖ дебют в раннем возрасте;
- ❖ наличие атопии: отягощенный семейный анамнез по атопии или наличие атопических болезней у пациента;
- ❖ наличие специфических IgE-АТ;
- ❖ ксероз.

Добавочные (помогают заподозрить атопический дерматит, но являются неспецифическими и не могут быть использованы для установления диагноза в научных или эпидемиологических исследованиях):

- ❖ атипичный сосудистый ответ (в том числе бледность лица, белый дермографизм);
- ❖ фолликулярный кератоз, усиление кожного рисунка ладоней, ихтиоз;
- ❖ изменения со стороны глаз, периорбитальной области;
- ❖ другие очаговые изменения (в том числе периоральный, периаурикулярный дерматит);
- ❖ лихенификация, пруриго.

Клиника

Клинические проявления АД зависят от возраста ребенка.

У детей первого года жизни выделяют два типа течения заболевания.

1. Себорейный тип характеризуется наличием чешуек на волосистой части головы, которые появляются уже в первые недели

жизни, либо болезнь протекает как дерматит в области кожных складок. В дальнейшем возможна трансформация в эритродермию.

2. Нумулярный тип возникает в возрасте 2-6 месяцев и характеризуется появлением пятнистых элементов с корочками; характерная локализация – щеки, ягодички и/или конечности. Также часто трансформируется в эритродермию.

Дошкольный возраст: у 50% детей, страдающих детской экземой, кожные проявления нивелируются к 2 годам жизни. У оставшейся половины характерная локализация процесса – кожные складки.

Школьный возраст: характерная локализация – кожные складки. Отдельная форма атопического дерматита в этом возрасте – ювенильный ладонно-подошвенный дерматоз, при котором кожный патологический процесс локализуется на ладонях и подошвах. Для этой формы атопического дерматита характерна сезонность: обострение симптомов в холодное время года и ремиссия в летние месяцы.

При наличии дерматита подожв необходимо помнить, что дерматофитии у детей наблюдают очень редко. Атопический дерматит с локализацией в области ягодичек и внутренней поверхности бедер обычно появляется в 4-6 лет и сохраняется в подростковом возрасте.

Для оценки тяжести клинических симптомов в настоящее время наиболее широко используют шкалы SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), EASY (Eczema Area and Severity Index), SASSAD (SixAreaSixSignAtopic Dermatitis Severity Score). В России широкое распространение получила шкала SCORAD, которая учитывает распространенность кожного процесса (А), интенсивность клинических проявлений (В) и субъективных симптомов (С).

А. Распространенность кожного процесса – площадь пора-

женной кожи (%), которую рассчитывают по правилу «девятки» (рис., в скобках указана площадь поверхности для детей до 2 лет). Для оценки также можно использовать правило «ладони» (площадь ладонной поверхности кисти принимают равной 1 % всей поверхности кожи).

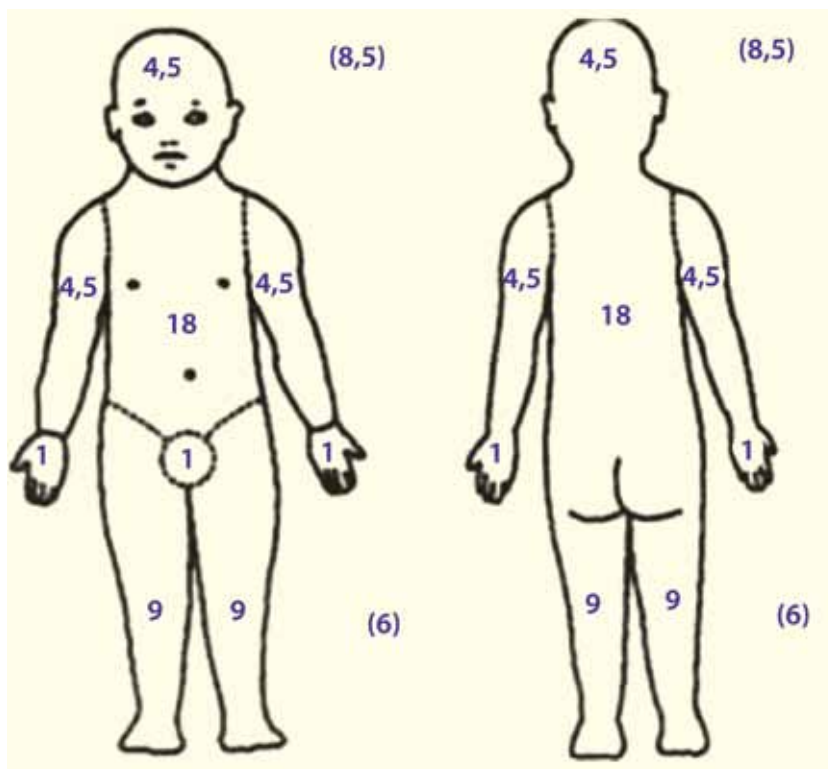
В. Для определения интенсивности клинических проявлений подсчитывают выраженность 6 признаков (эритема, отек/папулы, корки/мокнутые, эскориации, лихенификация, сухость кожи). Каждый признак оценивают от 0 до 3 баллов (0 – отсутствует, 1 – слабо выражен, 2 – выражен умеренно, 3 – выражен резко; дробные значения не допускаются). Оценку симптомов проводят на участке кожи, где они максимально выражены. Общая сумма баллов может быть от 0 (кожные поражения отсутствуют) до 18 (максимальная интенсивность всех 6 симптомов). Один и тот же участок пораженной кожи можно использовать для оценки выраженности любого количества симптомов.

С. Субъективные симптомы – зуд кожных покровов и нарушения сна – оценивают у детей старше 7 лет. Пациенту или его родителям предлагается указать точку в пределах 10-сантиметровой линейки, соответствующую, по их мнению, степени выраженности зуда и нарушений сна, усредненную за последние 3 суток. Сумма баллов субъективных симптомов может колебаться от 0 до 20.

Общую оценку рассчитывают по формуле: $A/5 + 7B/2 + C$. Общая сумма баллов по шкале SCORAD может составлять от 0 (клинические проявления поражения кожи отсутствуют) до 103 (максимально выраженные проявления атопического дерматита).

Лабораторные и инструментальные исследования

Определение концентрации общего IgE в сыворотке крови (тест не является диагностическим).



Кожные тесты с аллергенами (прик-тест, скарификационные кожные пробы, внутрикожные пробы) выявляют IgE-опосредованные аллергические реакции, их проводят при отсутствии острых проявлений атопического дерматита у больного. Прием антигистаминных препаратов и трициклических антидепрессантов снижает чувствительность кожных рецепторов и может привести к получению ложноотрицательных результатов, поэтому эти препараты необходимо отменить за 72 ч и 5 суток соответственно до предполагаемого срока исследования.

Назначение элиминационной диеты и провокационный тест с пищевыми аллергенами обычно проводят для выявления пищевой аллергии, особенно к злаковым и коровьему молоку.

Определение аллерген-специфических IgE-АТ в сыворотке крови (радио-аллергосорбентный тест, ИФА и др.) предпочтительно для пациентов:

- ❖ с ихтиозом, распространенными кожными проявлениями;

- ❖ принимающих антигистаминные препараты или трициклические антидепрессанты;
- ❖ с сомнительными результатами кожных тестов или при отсутствии корреляции клинических проявлений и результатов кожных тестов;
- ❖ с высоким риском развития анафилактических реакций на определенный аллерген при проведении кожного тестирования.

Радио-аллергосорбентный тест – альтернативный метод выявления аэроаллергенов, но в подавляющем большинстве случаев пищевой аллергии кожные тесты являются более достоверными.

Дифференциальная диагностика

Атопический дерматит необходимо дифференцировать с чесоткой, себорейным дерматитом, аллергическим контактным дерматитом, ихтиозом, псориазом, иммунодефицитными состояниями (синдром Вискотта-Олдрича, синдром гипериммуноглобулинемии Е).

Показания к консультации других специалистов

Аллерголог: для установления диагноза, проведения аллергологического обследования, назначения элиминационной диеты, установления причинно-значимых аллергенов, подбора и коррекции терапии, диагностики сопутствующих аллергических заболеваний, обучения пациента.

Дерматолог: для установления диагноза, проведения дифференциальной диагностики с другими кожными заболеваниями, подбора и коррекции местной терапии, обучения пациента. Консультация дерматолога и аллерголога также необходима в случае плохого ответа на лечение местными глюкокортикоидами (МГК) или антигистаминными препаратами, наличия осложнений, тяжелого или персистирующего течения заболевания: длительное или частое применение сильных МГК, обширное поражение кожи (20% площади тела или 10% с вовлечением кожи век, кистей рук, промежности), наличие у пациента рецидивирующих инфекций, эритродермии или распространенных эксфолиативных очагов.

Диетолог: для составления и коррекции индивидуального рациона питания.

Гастроэнтеролог: для диагностики и лечения сопутствующей патологии ЖКТ.

ЛОР-врач: для выявления и санации очагов хронической инфекции.

Психоневролог: при выраженном зуде, поведенческих нарушениях.

Медицинский психолог: для проведения психотерапевтического лечения, обучения технике релаксации, снятия стресса и модификации поведения.

Лечение

В настоящее время для лечения атопического дерматита рекомендовано эпизодическое применение МГК в комбинации со смягчающими средствами для быстрого купирования симптомов заболевания. В

любом периоде заболевания, в том числе и в период ремиссии, применяют смягчающие и увлажняющие средства. Препараты выбора для купирования симптомов обострения и поддерживающей терапии – местные иммуномодуляторы.

Цели лечения. Полное излечение пациента невозможно. Необходимо:

- ❖ уменьшение выраженности симптомов болезни;
- ❖ обеспечение длительного контроля над заболеванием путем предотвращения или снижения тяжести обострений;
- ❖ изменение естественного течения заболевания.

Показания к госпитализации: обострение атопического дерматита, сопровождающееся нарушением общего состояния; распространенный кожный процесс, сопровождающийся вторичным инфицированием; рецидивирующие кожные инфекции; неэффективность стандартной противовоспалительной терапии.

Немедикаментозное лечение

Режимные мероприятия должны быть направлены на исключение или сведение к минимуму воздействия факторов, которые могут спровоцировать обострение заболевания:

- ❖ микробное обсеменение и инфекции;
- ❖ стрессы;
- ❖ нарушение гидролипидного слоя эпидермиса (ксероз);
- ❖ неблагоприятные факторы окружающей среды, в том числе поллютанты, контактные, ингаляционные и пищевые аллергены;
- ❖ химические раздражители (в том числе мыло);
- ❖ чрезмерное потоотделение;
- ❖ контактные раздражители (в том числе шерсть).

Диета. Менее чем у 10% детей с атопическим дерматитом сопутствующая пищевая аллергия или пищевая непереносимость является провоцирующим фактором,

поэтому элиминационные диеты оказывают благоприятное влияние на течение заболевания лишь у небольшой группы детей с атопическим дерматитом. Рацион питания подбирают каждому пациенту индивидуально на основании данных анамнеза и результатов аллергологического обследования. «Вечных» диет для детей не существует. Исключение из рациона куриных яиц снижает тяжесть течения атопического дерматита у детей первых лет жизни, имеющих положительную IgE-сенситизацию к куриному яйцу, однако достоверных доказательств эффективности исключения из рациона других продуктов не существует. Такие пищевые добавки, как рыбий жир, масло огуречника аптечного, масло примулы вечерней, традиционно используют для лечения и профилактики атопического дерматита, однако достоверных данных об их терапевтической эффективности нет. Препараты цинка, пиридоксин, витамин Е, мультивитаминные комплексы также традиционно применяют в комплексной терапии атопического дерматита, но доказательств их влияния на снижение тяжести заболевания не получено.

Фототерапию (УФ-облучение) применяют у пациентов с распространенными кожными проявлениями, устойчивыми к стандартной терапии.

Использование комбинации широкого спектра УФА/УФВ предпочтительнее, чем только широкого спектра УФВ.

Лечение высокими дозами УФА (длина волны 340-400 нм) по сравнению с терапией ГК значительно лучше снижает тяжесть проявлений атопического дерматита, в то же время монотерапия УФА и монотерапия ГК эффективнее, чем УФА/УФВ-терапия.

PUVA-терапия (прием псоралена в сочетании с УФА-фототерапией) эффективна для лечения тяжелых форм атопического дерматита у детей старше 12 лет.

Биорезонансная терапия. Рандомизированных контролируемых исследований эффективности это-

го метода воздействия не проводили.

Психотерапия. Для лечения атопического дерматита наиболее предпочтительны групповое психотерапевтическое воздействие, обучение техникам релаксации, снятия стресса и модификации поведения.

Лекарственная терапия

Местная терапия. Увлажняющие и смягчающие средства входят в стандартную терапию атопического дерматита, обладают ГК-сберегающим эффектом и используются для достижения и поддержания контроля над симптомами заболевания. К этой группе ЛС относят индифферентные кремы, мази, лосьоны, масляные ванны, а также ванны с добавлением различных смягчающих и увлажняющих кожу компонентов.

В связи с тем что у пациентов с атопическим дерматитом нарушена барьерная функция кожи, необходимо проведение вспомогательной базисной терапии, заключающейся в регулярном нанесении средств для увлажнения кожи. Смягчающие средства поддерживают кожу в увлажненном состоянии и могут уменьшать зуд. Их следует наносить регулярно, не менее 2 раз в день, в том числе после каждого мытья или купания, даже в те периоды, когда симптомы заболевания отсутствуют.

Мази и кремы более эффективно восстанавливают поврежденный гидролипидный слой эпидермиса, чем лосьоны. Максимальная продолжительность их действия составляет 6 ч, поэтому аппликации увлажняющих средств должны быть частыми. Каждые 3-4 недели необходима смена увлажняющих средств для предотвращения явления тахифилаксии.

Местные глюкокортикоиды (МГК) – препараты первой линии для лечения атопического дерматита. В настоящее время нет точных данных относительно оптимальной частоты аппликаций, продолжительности лечения, количеств и концентрации используемых МГК

Классификация МГК по степени активности

Класс (степень активности)	Международное непатентованное наименование
IV (очень сильные) III (сильные) II (средней силы) I (слабые)	Клобетазол (клобетазола пропионат) 0,05% крем, мазь (I класс США) Флутиказон (флутиказона пропионат) 0,005% мазь (III класс США) Бетаметазон (бетаметазона дипропионат) 0,05% мазь, крем Алклометазон (алклометазона дипропионат) 0,05% мазь, крем (V класс США) Флутиказон (флутиказона пропионат) 0,05% крем (IV класс США) Гидрокортизон (гидрокортизона бутират) 0,1% мазь, крем (V класс США) Мометазон (мометазона фуруат) 0,1% мазь, крем, лосьон (IV класс США) Триамцинолон (триамцинолона ацетонид) 0,1% мазь (IV класс США) Метилпреднизолона ацепонат 0,1% жирная мазь, мазь, крем, эмульсия Гидрокортизон (гидрокортизона гидрохлорид) 1%, 2,5% крем, мазь (VII класс США) Преднизолон

для лечения атопического дерматита.

Не существует четких доказательств преимуществ нанесения МГК 2 раза в сутки по сравнению с однократным нанесением. Исходя из этого положения, в качестве первого этапа терапии оправдано назначение однократных аппликаций МГК для всех пациентов с атопическим дерматитом.

Назначение коротких курсов (до 3 дней) сильнодействующих МГК у детей столь же эффективно, как и длительное применение (до 7 дней) слабых МГКА. Положение, что применение разведенных МГК снижает частоту появления побочных эффектов при сохранении противовоспалительной активности препарата, не подтверждается данными рандомизированных контролируемых исследований.

При достижении контроля над симптомами заболевания МГК можно применять интермиттирующим курсом (обычно 2 раза в неделю) в сочетании с увлажняющими средствами для поддержания ремиссии заболевания, но лишь в том случае, если длительная терапия МГК оправдана волнообразным течением заболевания. Применение местных комбинированных препаратов ГК и антибиотиков не имеет преимуществ перед МГК.

Возможные местные побочные эффекты терапии МГК (стрии, атрофия кожи, телеангиоэктазии) ограничивают возможность длительного применения этой группы препаратов. Проблема развития тахифилаксии при применении МГК не изучена. Подавление гипоталамо-гипофизарной системы на фоне терапии МГК связано с чрескожной абсорбцией гормона и возможно у пациентов с тяжелым течением заболевания и в возрасте младше 2 лет.

МГК в зависимости от способности вызывать спазм сосудов кожи, степень которого коррелирует с их противовоспалительным эффектом, а также от концентрации действующего вещества и лекарственной формы препарата принято делить на классы активности (в Европе выделяют I-IV классы, в США - I-VII), объединенные в 4 группы (см. табл.):

- ❖ очень сильные (класс IV в Европе, класс I в США);
- ❖ сильные (класс III в Европе, класс II и III в США);
- ❖ средние (класс II в Европе, класс IV и V в США);
- ❖ слабые (класс I в Европе, класс VI и VII в США).

Ниже в тексте применена Европейская классификация активности МГК. Общие рекомендации

по использованию МГК у детей следующие.

При тяжелых обострениях и локализации патологических кожных очагов на туловище и конечностях лечение начинают с МГК III класса, для обработки кожи лица возможно использование МГК II класса в разведении.

Для рутинного применения при локализации поражений на туловище и конечностях рекомендуются МГК I или II классов, на лице – I класса. Не следует применять МГК IV класса у детей до 14 лет.

Топические ингибиторы кальциневрина (местные иммуномодуляторы) включают такролимус и пимекролимус (1% крем). Пимекролимус – нестероидный препарат, клеточно-селективный ингибитор воспалительных цитокинов. Подавляет синтез воспалительных цитокинов Т-лимфоцитами и тучными клетками (интерлейкины 2, 4, 10, гамма-интерферон) путем угнетения транскрипции генов провоспалительных цитокинов. Подавляет высвобождение медиаторов воспаления тучными клетками, что приводит к предотвращению зуда, покраснения и отека. Обеспечивает длительный контроль над заболеванием при

применении в начале периода обострения. Доказана эффективность пимекролимуса при atopическом дерматите. Доказано, что применение пимекролимуса безопасно, эффективно уменьшает тяжесть симптомов atopического дерматита у детей с легким и среднетяжелым течением заболевания; препарат предотвращает прогрессирование заболевания, снижает частоту и тяжесть обострений, уменьшает потребность в применении МГК. Пимекролимусу свойственна низкая системная абсорбция; не вызывает атрофии кожи. Может применяться пациентам с 3 месяцев на всех участках тела, включая лицо, шею и кожные складки, без ограничения по площади применения.

Учитывая механизм действия, нельзя исключить возможность местной иммуносупрессии, однако у пациентов, применяющих пимекролимус, риск развития вторичных кожных инфекций ниже, чем у пациентов, получающих МГК. Пациентам, использующим топические ингибиторы кальциневрина, рекомендуют минимизировать экспозицию естественного солнечного света и искусственных источников облучения, а в солнечные дни использовать солнцеза-

щитные средства после нанесения препарата на кожу.

Препараты дегтя эффективны для лечения atopического дерматита и в некоторых случаях могут служить альтернативой МГК и ингибиторам кальциневрина. Однако их косметический эффект ограничивает широкое применение. Следует помнить о теоретическом риске канцерогенного эффекта дериватов дегтя, что основано на исследованиях профессиональных заболеваний у лиц, работающих с компонентами дегтя.

Местные антибиотики эффективны у пациентов с подтвержденной бактериальной инфекцией кожи.

Антисептики широко применяют в комплексной терапии atopического дерматита, однако доказательства их эффективности, подтвержденных рандомизированными контролируемыми исследованиями, нет.

Системная терапия

Антигистаминные препараты, стабилизаторы тучных клеток. Доказательства эффективности антигистаминных препаратов (с седативным действием и без такового) для лечения atopического дерматита недостаточны. Анти-

Обучение пациента

Пациент должен знать:

- ❖ правила ухода за кожей;
- ❖ правила использования увлажняющих средств, МГК и других местных препаратов;
- ❖ ограничивать контакт с неблагоприятными факторами внешней среды.

Общие рекомендации для больного atopическим дерматитом

1. Максимально ограничивать контакт с факторами внешней среды, вызывающими обострение заболевания.
2. Коротко стричь ногти.
3. В период обострения спать в хлопчатобумажных носках и перчатках.
4. Использовать мыло и моющие средства с увлажняющим эффектом. Водные процедуры должны быть кратковременными (5-10 мин), в теплой (не горячей) воде.

5. Носить просторную одежду из чистого хлопка.
6. Новую одежду стирать перед ношением.
7. Для стирки использовать жидкие, а не порошковые моющие средства.
8. При стирке одежды и постельных принадлежностей использовать минимальное количество кондиционера для белья, после чего белье необходимо дополнительно прополоскать.
9. В жаркую погоду пользоваться кондиционером для воздуха.
10. Свести к минимуму контакт с аллергенами, вызывающими обострение заболевания, а также с раздражающими веществами.
11. В солнечную погоду пользоваться солнцезащитными кремами, не вызывающими контактного раздражения кожи.
12. После плавания в бассейне необходимо принимать душ и наносить крем или мазь с жировой основой.
13. Полностью выполнять назначения лечащего врача.

гистаминные препараты с седативным действием можно рекомендовать пациентам при значительном нарушении сна, вызванном зудом, сопутствующих аллергической крапивнице или риноконъюнктивите. Эффективность антигистаминных препаратов, не обладающих седативным действием, для лечения атопического дерматита не доказана. Таким образом, оснований для рутинного применения антигистаминных препаратов при атопическом дерматите нет. Эффективность при атопическом дерматите кетотифена и пероральных форм кромоглициевой кислоты в рандомизированных контролируемых исследованиях не доказана.

Антибактериальная терапия.

Кожа пациентов с атопическим дерматитом в очагах патологического процесса и вне таковых часто колонизирована *Staphylococcus aureus*. Местное и системное применение антибактериальных препаратов временно снижает степень колонизации *Staphylococcus aureus*. При отсутствии клинических симптомов инфицирования системное применение антибактериальных препаратов оказывает минимальный эффект на течение атопического дерматита. Системное назначение антибиотиков может быть оправданным у пациентов с подтвержденной бактериальной инфекцией кожи. Длительное применение антибиотиков для других целей (например, для лечения устойчивых к стандартной терапии форм заболевания) не рекомендуется.

Системная иммуномодулирующая терапия. Применяют в качестве «третьей линии терапии» в случаях тяжелого течения атопического дерматита, рефрактерного к стандартной терапии местными средствами.

1. Циклоспорин эффективен для лечения тяжелых форм атопического дерматита, но его токсичность, наличие большого количества побочных эффектов ограничивают применение препарата. Короткие курсы циклоспорина обладают значительно меньшим кумулятивным эффектом по

Пациентам не следует

1. Использовать спиртосодержащие средства гигиены.
2. Использовать средства с антимикробными компонентами без рекомендации лечащего врача.
3. Носить грубую и тяжелую одежду.
4. Загорать.
5. Участвовать в спортивных состязаниях, так как это вызывает интенсивное потоотделение и сопровождается тесным контактом кожи с одеждой.
6. Слишком часто принимать водные процедуры.
7. Во время мытья интенсивно тереть кожу и использовать для мытья приспособления более жесткие, чем мочалка из махровой ткани.

сравнению с длительной терапией (прием препарата в течение 1 года). Начальная доза циклоспорина – 2,5 мг/кг/день, разделяется на 2 приема в сутки и принимается перорально. С целью снижения вероятности побочных эффектов суточная доза не должна превышать 5 мг/кг/сут.

2. Азатиоприн. Существуют ограниченные доказательства эффективности препарата при лечении тяжелых форм атопического дерматита у подростков, применение данного ЛС ограничивает его высокая токсичность.

3. Системные ГК. Короткие курсы лечения преднизолоном (перорально) или триамцинолоном (внутримышечно) используют для купирования тяжелых обострений атопического дерматита. Однако побочные эффекты, возможность усиления симптомов заболевания после отмены препарата, кратковременность эффекта ограничивают применение этого метода лечения у подростков, тем более у детей младшего возраста. Системное применение ГК не может быть рекомендовано для рутинного использования. Рандомизированных контролируемых исследований, подтверждающих эффективность этого метода лечения, нет, несмотря на его длительное применение.

4. Левамизол, известный своим иммуномодулирующим действием, применяют для лечения атопического дерматита в некоторых странах, однако доказательства эффективности препарата в современной литературе ограничены.

Аллергенспецифическая иммунотерапия. При атопическом дерматите этот метод лечения не применяют, однако он может быть эффективен при сопутствующей БА, аллергическом риноконъюнктивите.

Альтернативные методы лечения. Нет никаких данных рандомизированных контролируемых исследований, подтверждающих эффективность гомеопатии.

Прогноз

Первые симптомы обычно появляются в раннем возрасте, в 50% случаев диагноз устанавливают к 1-му году жизни. Атопический дерматит имеет волнообразное рецидивирующее течение: у 60% детей симптомы со временем полностью исчезают, у остальных сохраняются или рецидивируют в течение всей жизни.

Предположительно дети, заболевшие атопическим дерматитом на 1-м году жизни, имеют лучший прогноз заболевания. Тем не менее, в целом, чем раньше дебют и чем тяжелее протекает заболевание, тем выше шанс его персистирующего течения, особенно в случаях сочетания с другой аллергической патологией. Доказано наличие патофизиологической связи между тяжелым атопическим дерматитом, БА и аллергическим ринитом.

Атопический дерматит оказывает существенное влияние на качество жизни детей. По степени негативного влияния он превосходит псориаз и сравним с таким серьезным состоянием, как дебют сахарного диабета.

Источник: www.pediatr-russia.ru

Левецетиризин – инновационное решение проблемы терапии аллергических заболеваний

«Может, зазеркальное молоко непригодно для питья», – сказала Алиса своей кошке из книги Льюиса Кэрролла «Алиса в Зазеркалье»



Зординова К.А., Гуламова Г.М.

Кафедра клинической фармакологии с курсом доказательной медицины
Алматинского государственного института усовершенствования врачей

Наукой сегодня доказано, что органическим веществам свойственна стереохимическая модель существования. Исследователи установили, что вещества существуют в природе в форме изомеров – соединений, одинаковых по элементарному составу и молекулярной массе, но различных по физическим и химическим свойствам. Это свойство органических веществ получило название «хиральность» – отсутствие симметрии между правовращающими и левовращающими молекулами. Оптическая хиральность присуща приблизительно 2/3 молекул, существующих в природе. При этом большинство лекарственных препаратов, основу которых составляют органические молекулы, представляют собой смесь лево- и правовращающих изомеров, при этом активными в организме оказываются левовращающие молекулы. Это связано с тем, что все белки и рецепторы в организме представляют собой также левовращающие изомеры.

В текущем столетии фармакологическая наука и передовые технологии позволили обеспечить поиск и внедрение веществ именно такой структуры в клиническую практику. Одним из таких препаратов является левецетиризин – левовращающийся изомер, извлеченный из известного вещества – цетиризина.

В пользу своевременности разработки такого противоаллергического препарата говорит то обстоятельство, что в настоящее время распространенность аллергических заболеваний достигла масштабов эпидемии. По данным ВОЗ, ими страдают более 20% населения планеты и каждый год отмечается увеличение количества пациентов в среднем на 5%.

В текущее время на вооружении врачей имеется большое количество антигистаминных препаратов. Вместе с тем приходится признать, что

проблемой остаются недостаточные знания врачей об особенностях действия ряда лекарств этого класса, объеме доказательной информации по их эффективности и безопасности. Поэтому представляется важным ознакомить клиницистов с достоверной информацией согласно принципам доказательной фармакотерапии.

Поиск препаратов с антигистаминным эффектом, начатый в союзовые годы XX века, продолжается по настоящее время и главными приоритетами в этом направлении являются обнаружение полифункциональных свойств у препаратов нового поколения: антигистаминной, противоаллергической и противовоспалительной активности.

Левецетиризин радикально отличается от современных антигистаминных препаратов благодаря тому, что его химическая чистота

(не содержит примесей), а, значит, и фармакологическая чистота, которая трансформируется в оптимальные терапевтические эффекты, является основополагающим фактором эффективности и безопасности препарата. Если сам цетиризин, представляющий рацемическую смесь двух энантиомеров (S и R), является активным метаболитом гидроксизина, то левецетиризин, в свою очередь, активный метаболит цетиризина (S-энантиомер цетиризина), очищенный от декстрецетиризина, на текущий момент заслуженно считается непревзойденным препаратом среди своих аналогов.

Так, доказано, что селективность связывания с H_1 -рецептором у левецетиризина в 2 раза выше, чем у цетиризина, а также в 600 раз выше, чем к другим рецепторам и ионным каналам, близким по структуре, в связи с чем, его антихолинэргиче-

ское и антисеротониновое действие сводится к минимуму [1,2,7]; селективность лежит в основе эффективности препарата, которая при лечении любых видов аллергии превосходит таковую цетиризина в 2 раза.

Как известно, наивысшая занятость рецепторов обеспечивает лучший терапевтический эффект, имеются данные, что через 4 и 24 часа после приема левоцетиризина этот показатель составляет 90% и 57%, для фексофенадина – 95% и 24%, для дезлоратадина – 71% и 43% [3,4,11].

Важной характеристикой левоцетиризина является и то, что в терапевтических дозах он не проходит через гематоэнцефалический барьер, значит, эффекты угнетения ЦНС практически отсутствуют. Продолжительная связь с H_1 -рецептором обуславливает пролонгированное действие (до 32 ч), вместе с тем начало действия не запаздывает, что особенно важно для купирования острых аллергических реакций.

В основе противовоспалительного действия лежит способность лекарства блокировать позднюю фазу аллергической реакции, уменьшать продукцию лейкотриенов, подавлять инфильтрацию эозинофилов, продукцию цитокинов и адгезивных молекул.

Отсутствие взаимодействия с системой цитохрома P450 печени позволяет использовать препарат одновременно с антибиотиками, противогрибковыми и другими препаратами. Следует отметить, что длительное применение (до 18 месяцев) не приводит к развитию толерантности.

Кроме того, сравнение на молекулярном уровне действия антигистаминных средств показало, что левоцетиризин остается снаружи клеток, тогда как другие аналогичные средства имеют свойство проникать внутрь клетки. Если принять во внимание то, что гистаминовые рецепторы располагаются на наружных мембранах клеток, а не внутри них, следовательно, способность левоцетиризина создавать более низкий объем распределения повышает сравнительную эффективность препарата. Это свойство об-

ясняет очень многое: минимальную клеточную и органную токсичность, стабильность терапевтического эффекта, отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами, отсутствие кумуляции в жизненно важных органах, в частности, в сердце и печени [5,6].

Выраженная способность левоцетиризина тормозить спонтанную и стимулированную гистамином активность ядерного фактора объясняет его угнетающее действие на секрецию медиаторов аллергического воспаления [8, 9, 10]. Этим объясняется его лечебное действие – уменьшать заложенность носа, благоприятное влияние на течение бронхиальной астмы, зудящих дерматозов, крапивницы и др. [11, 12].

В настоящем сообщении изложены наиболее важные результаты клинических исследований препарата при различных заболеваниях аллергической природы. Так, антигистаминное действие препарата изучали у пациентов с аллергическим ринитом (АР). В двойном слепом перекрестном исследовании у 39 пациентов с аллергией к клещам домашней пыли проводили провокационный тест с аллергеном. Затем пациенты принимали 5 мг левоцетиризина, или 10 мг лоратадина, или плацебо. Существенное улучшение отмечено у 83,8% пациентов, получавших левоцетиризин, и у 66,7% получавших лоратадин [11].

В другом исследовании сравнивали начало, продолжительность действия и эффективность при применении левоцетиризина и фексофенадина при контролируемом контакте пациентов с аллергеном (пыльцой луговых трав). Было показано, что левоцетиризин и фексофенадин имели одинаковое время начала действия – через 1 ч после приема; оба препарата были значительно эффективнее, чем плацебо. Через 24 ч после приема препаратов появлялась достоверная разница в их эффективности. Так, левоцетиризин имел большую продолжительность действия по сравнению с фексофенадином [11].

В другом исследовании (двойное слепое плацебо-контролируемое) сравнивали быстроту наступления и продолжительность действия ле-

воцетиризина и дезлоратадина. Так, 373 пациента с аллергией к пыльце амброзии получали левоцетиризин 5 мг в сутки или дезлоратадин 5 мг в сутки, или плацебо и наблюдались в течение 2 дней контролируемого контакта с пыльцой амброзии. Самооценка симптомов проводилась каждые полчаса. Среднее время начала действия составило у дезлоратадина 3 ч, в то время как у левоцетиризина – 1 ч. Оба препарата были эффективнее, чем плацебо, а левоцетиризин эффективнее дезлоратадина для купирования симптомов аллергического риноконъюнктивита. Оба препарата также достоверно уменьшали заложенность носа, причем в первые сутки приема данный эффект у левоцетиризина был более выражен, чем у дезлоратадина. Через 24 ч после приема первой дозы препарата выраженность симптомов была достоверно ниже в группе левоцетиризина, что говорит о большей продолжительности действия препарата по сравнению с дезлоратадином [11, 12].

Курсы лечения у взрослых и детей, больных аллергическим ринитом, составили от 2, 4, 8 недель и до 6 месяцев. Во всех испытаниях продемонстрировано достоверное снижение интенсивности симптомов воспаления как верхних, так и нижних дыхательных путей по сравнению с группой плацебо. Курс лечения левоцетиризином, кроме основного, антигистаминного эффекта, оказывал благоприятное влияние на общее состояние и самочувствие пациентов: эмоциональный статус, болевой синдром и физическую активность, которые сохранялись и после отмены препарата [11,12].

Клиническая эффективность левоцетиризина продемонстрирована у больных с круглогодичными и сезонными ринитами. В открытом многоцентровом исследовании с участием 397 врачей общей практики из Бельгии и 1290 пациентов с сезонным аллергическим ринитом (САР), у которых отмечалась неэффективность предыдущей антигистаминовой терапии или побочные эффекты терапии, лечение левоцетиризином 5 мг однократно в течение 4 недель продемонстрировало преимущества назначенного лечения [11, 13].

С появлением новой классификации ринитов (интермиттирующий и персистирующий) продолжено изучение оптимальных доз, влияние на глазные симптомы, оценку качества жизни на фоне фармакотерапии в этих группах пациентов [11]. К таким исследованиям относится XPERT, которое проводилось в 5 странах Европы: Бельгии, Франции, Германии, Италии, Испании и включало 551 пациента с персистирующим аллергическим ринитом с сенсibilизацией к пыльце трав и домашней пыли. Пациенты были рандомизированы на две группы: 273 получали плацебо, 278 – левоцетиризин. Было установлено, что левоцетиризин обладает высокой клинической эффективностью, улучшает качество жизни и снижает стоимость длительного лечения персистирующего аллергического ринита. Левоцетиризин в дозе 5 мг продемонстрировал высокую эффективность и безопасность при лечении пациентов с персистирующим аллергическим ринитом в отношении всех симптомов данного заболевания, включая назальные и глазные симптомы при хорошей переносимости лечения. Терапевтический эффект препарата у больных аллергическим персистирующим ринитом не только на назальные, но и глазные симптомы подтвержден в российском многоцентровом открытом несравнительном исследовании [11].

Левоцетиризин подавлял существенно проявления аллергии у больных с разным спектром сенсibilизации (аллергия к клещам домашней пыли, пыльце растений), а при сравнительных исследованиях с другими антигистаминами демонстрировал ряд преимуществ [11, 12, 13].

В двойном слепом, плацебо-контролируемом длительном исследовании была установлена эффективность затрат на лечение левоцетиризином у больных с персистирующим аллергическим ринитом [12].

Таким образом, уровень рекомендаций по использованию левоцетиризина в терапии пациентов с аллергическими ринитами относится к категории А, так как они базируются на большом количестве рандомизи-

рованных, двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследований.

В исследовании XPERT установлено существенное влияние препарата на астматические симптомы. Число приступов астмы при сочетанной патологии было достоверно ниже в группе больных, получавших левоцетиризин (7,4%), по сравнению с группой плацебо (13,1%).

Высокая эффективность применения препарата в стандартных терапевтических дозах (5 мг однократно в сутки) установлена в разных возрастных группах, в том числе у детей дошкольного и школьного возраста, пожилых людей. Продолжительные наблюдения (в течение полугода лечения, 26 недель и более), достаточное количество пациентов (размеры выборки более 300–500 человек) показали, что длительная (годы) терапия левоцетиризином безопасна [11].

По данным многочисленных рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследований левоцетиризин показал свою эффективность для лечения крапивницы. Данные о высокой эффективности и безопасности представлены в целом ряде обзоров и публикациях о проведенных открытых несравнительных постмаркетинговых исследованиях. Убедительное патогенетическое обоснование его применения было получено на модели гистамин-индуцированной волдырно-гиперемийной пробы [13]. Оценка эффективности левоцетиризина продемонстрировала высокую активность препарата на коже здоровых добровольцев в отношении уменьшения волдыря, эритемы и зуда после его применения. Аналогичный эффект отмечался на модели аллерген-индуцированного волдыря и покраснения. Эффект угнетения эритемы был продолжительным и сохранялся даже через 24 часа.

Исследование клинической эффективности левоцетиризина в дозе 5 мг в сутки при лечении хронической крапивницы через 4 недели терапии показало снижение общей тяжести симптомокомплекса. Так, интенсивность и продолжительность зуда, количество и размеры высыпаний уменьшились с 7,7 до 3,5 балла.

В двойном слепом исследовании «Оценка лечения хронической крапивницы» (CUTE) проводили прямое сравнение эффективности левоцетиризина (5 мг) и дезлоратадина (5 мг) у 886 взрослых пациентов из 9 стран (Бельгия, Франция, Германия, Италия, Малайзия, Румыния, ЮАР, Испания и Великобритания). По достижении обеих конечных точек исследования (1-я и 4-я недели) левоцетиризин оказался более эффективным, чем дезлоратадин в снижении показателей выраженности зуда, демонстрируя быстрое и продолжительное улучшение симптомов. Кроме того, разница между обеими группами пациентов была статистически значима уже с 1-го дня терапии.

В ходе исследования установлено, что для эффективного воздействия на гистамин-индуцированный элемент при крапивнице необходимы более высокие дозы антигистаминных препаратов, особенно по сравнению с ринитом, где в слизистых гистамин хорошо диффундирует от места высвобождения и местные концентрации гистамина не бывают такими высокими. Контролируемые двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования показали, что 4-кратное увеличение дозы левоцетиризина и дезлоратадина значительно повышает клиническую эффективность при сохранении высокого профиля безопасности [13]. Доказательность рекомендаций по использованию левоцетиризина при крапивнице соответствует уровню А.

Получены весомые результаты применения левоцетиризина при лечении хронических дерматозов, сопровождающихся зудом (атопическом дерматите, хронической экземе, псориазе) [11].

В заключение хотелось бы отметить, что в настоящее время в Казахстане присутствует ряд качественных и доступных в экономическом плане генерических препаратов левоцетиризина, которые, несомненно, расширяют возможности оптимизации терапии пациентов с аллергическими заболеваниями.

Список литературы находится в редакции

Поллезин

левоцетиризин

Таблетки покрытые оболочкой 5 мг
Капли для приема внутрь 5 мг/мл

А что такое аллергия?



Показания к применению

- лечение симптомов круглогодичного и сезонного аллергического ринита (в том числе персистирующего аллергического ринита) и аллергического конъюнктивита
- сенная лихорадка (поллиноз)
- крапивница, в том числе, хроническая идиопатическая крапивница
- другие аллергические дерматозы, сопровождающиеся зудом и высыпаниями
- отек Квинке

Способ применения и дозы

Возраст \ Форма	Дети от 2 до 6 лет	Дети от 6 лет и взрослые
Капли для приема внутрь 5 мг/мл	по 5 капель (2,5 мг) 2 раза в день	20 капель (5 мг), 1 раз в день
Таблетки покрытые оболочкой 5 мг		1 таблетка, (5 мг) 1 раз в день

Побочные действия

Часто: головная боль, сонливость, повышенная утомляемость; сухость во рту

Нечасто: астения; боль в животе

Очень редко: аллергические реакции, в том числе анафилаксия; ангионевротический отек, зуд, кожная сыпь, крапивница; увеличение массы тела; диспноэ; тошнота; нарушение функциональных печеночных проб.

Противопоказания

-повышенная чувствительность к левоцетиризину, другим производным пиперазина или любому из вспомогательных компонентов препарата; тяжелая почечная недостаточность; детский возраст до 2 лет (капли для приема внутрь); детский возраст до 6 лет (таблетки).

Лекарственные взаимодействия

Исследований взаимодействия Поллезина с другими препаратами (в том числе с индукторами CYP3A4) проведено не было. Отсутствуют клинически значимые неблагоприятные взаимодействия с псевдоэфедрином, циметидином, кетоконазолом, эритромицином, азитромицином, глипизидом и диазепамом.

Особые указания

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит лактозу, поэтому его не следует назначать пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, наследственным дефицитом лактазы или синдромом неусваивания глюкозы-галактозы.

Следует воздержаться употребления алкоголя во время применения препарата Поллезин.

Беременность и лактация Данные клинических исследований левоцетиризина при беременности отсутствуют. Поэтому препарат не рекомендуется назначать женщинам в период беременности и кормления грудью.

Влияние на способность управления транспортными средствами и работы с особо опасными механизмами Сравнительные клинические исследования не выявили признаков нарушения уровня бодрствования, времени реакции или способности к управлению транспортными средствами после приема рекомендованных доз левоцетиризина. Однако некоторые пациенты могут испытывать сонливость, утомляемость или астению во время приема препарата. Следует с осторожностью назначать лицам, управляющим автотранспортом и занимающимся видами деятельности, требующими быстроты психомоторных и двигательных реакций.

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, 5 мг; капли для приема внутрь, 5 мг/мл

Условия отпуска из аптек: По рецепту.

Перед назначением и применением ознакомьтесь с инструкцией.

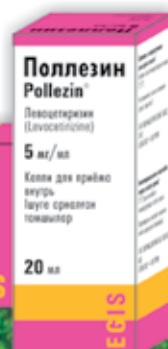
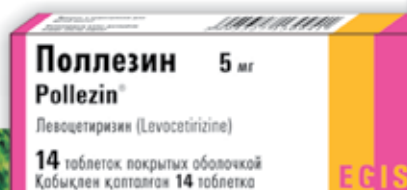
Разрешение № 3368 от 28.04.2012 - 31.08.2015 г.

РК-ЛС-5-№016541 от 31.08.2010г

РК-ЛС-5-№016542 от 31.08.2010г



ОАО ЭГИС (Венгрия) Представительство в Республике Казахстан
050060, г. Алматы, ул. Жарокова, 286 г
тел.: (727) 247 63 33, 247 63 34, факс + (727) 247 61 41



Аллергические «маски» соматических болезней у детей



Охотникова Е.Н.

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

В практической деятельности аллерголога достаточно часто встречаются случаи заболеваний, которые сопровождаются различными клинико-лабораторными признаками, похожими по симптомам на аллергические болезни. Начало, а иногда и период разгара многих заболеваний различных нозологических групп могут напоминать аллергическую патологию за счет таких клинических проявлений: полиморфные высыпания и особенности цвета кожи и слизистых оболочек, наличие отеков и их реактивный характер, дыхательные расстройства, напоминающие астму, увеличение лимфоузлов, печени и селезенки, эозинофилия крови различной степени. В то же время и некоторые аллергические состояния иногда сопровождаются клиническими признаками, характерными для ряда соматических заболеваний: повышение температуры тела, симптомы нарушения функции сердечно-сосудистой системы, суставные проявления, неспецифические признаки гематологической активности процесса и т.п.

Первичные иммунодефициты имеют много клинических проявлений, напоминающих аллергические заболевания. Прежде всего это касается гуморальных иммунодефицитов и некоторых форм комбинированной иммунной недостаточности.

Селективный иммунодефицит IgA, в т.ч. селективный дефицит секреторного IgA, является наиболее частой первичной аномалией иммунной системы – его распространенность составляет 1:100-1:700 среди детей европейской популяции [5, 17]. Этот вариант первичного дефицита гуморального звена иммунитета характеризуется низким содержанием сывороточного IgA – 0,05 г/л у детей старше 2 лет. Есть 4 основных варианта селективного дефицита IgA: без клинических проявлений, при атаксии-телеангиэктазии (первичном комбинированном иммунодефи-

ците – синдроме Луи-Бар), в сочетании с гипер-IgM, в сочетании с хромосомными мутациями [5, 17]. Поскольку IgA, особенно его секреторный компонент, является главным фактором системы местного иммунитета, самыми частыми клиническими проявлениями являются рецидивирующая и хроническая патология дыхательных путей и ЛОР-органов, а также дисбиоз кишечника и другие поражения органов пищеварения. При секреторном дефиците IgA развиваются аллергические и аутоиммунные процессы (табл. 1).

Следует отметить, что приблизительно 40% детей с сывороточным дефицитом IgA имеют антитела против IgG, что создает предпосылки для развития анафилактикоидных реакций во время гемотрансфузий и переливания препаратов крови. Весьма часто обнаруживаются антитела к бел-

кам коровьего молока и куриного яйца, мяса, что клинически проявляется симптомами пищевой аллергии [5, 17].

Дифференциальным признаком иммунодефицита IgA является низкий его уровень в крови и/или секретах. Содержание Т-лимфоцитов, их популяций и В-лимфоцитов нормальное.

Первичная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона) – X-сцепленное рецессивно наследуемое заболевание, характеризующееся снижением общего содержания гамма-глобулинов сыворотки крови до 2 г/л и меньше за счет IgG, IgA и IgM. При этом варианте врожденного иммунодефицита снижена резистентность к стафилококку, стрептококку, пневмококку, а также к кишечной палочке, сальмонелле, протее, клебсиелле [5, 17]. Дети часто болеют рецидивирующими пневмониями,

Таблица 1. Клинические ассоциации с селективным иммунодефицитом IgA [5]

Состояния	Заболевания
Аллергия	Бронхиальная астма
Аутоаллергия	Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, дерматомиозит, пернициозная анемия, аутоиммунный тиреоидит
Недостаточность местного иммунитета органов дыхания	Хронические бронхиты, пневмонии, гемосидероз легких
Недостаточность местного иммунитета органов пищеварения	Рецидивирующий герпетический стоматит, целиакия, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона
Малигнизация	Тимома, лимфомы, злокачественные новообразования желудка, легких, пищевода
Дефицит субклассов IgG	Хронические воспалительные болезни ЛОР-органов, легких, кишечника, кожи

отитами, пиодермиями, которые могут приводить к развитию сепсиса. Часто наблюдаются грибковые поражения и пневмоцистные пневмонии, однако к вирусам отмечается нормальный иммунный ответ, и некоторые вирусные инфекции (краснуха, корь, вирусный гепатит) у больных протекают даже легче, чем у детей с нормальным возрастным иммунитетом. Однако к вирусу полиомиелита дети проявляют высокую чувствительность [17]. Кроме воспалительных процессов, у детей старше 3 лет отмечаются аутоиммунные болезни (дерматомиозит, полиартриты). Характерной особенностью этого иммунодефицита является отсутствие аденоидных вегетаций и гипертрофии миндалин, а также не наблюдается увеличения лимфоузлов, печени и селезенки даже во время обострения воспалительного процесса. У некоторых детей отмечаются аллергические реакции на медикаменты (антибиотики). Воспалительные процессы сочетаются с atopической патологией – atopическим дерматитом, аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, которые отмечаются у 40% больных. Это обусловлено тем, что синтез IgE сохранен. Туберкулиновые пробы и реакция БЦЖ у больных нормальные.

Синдром гипериммуноглобулинемии Е (гипер-IgE-синдром, синдром золотистого стафилококка с

гипер-IgE, синдром Ние) – симптомокомплекс, характеризующийся увеличением в сыворотке крови IgE, что сопровождается развитием atopического дерматита, подкожных абсцессов преимущественно стафилококковой природы и другими рецидивирующими инфекционными процессами. Впервые клиническую картину (образование «холодных» стафилококковых абсцессов) описал в 1966 году S.D. Davis и соавт. под названием «синдром Джоба». Наиболее частыми возбудителями инфекционных процессов являются *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*. Заболевание начинается обычно с первых месяцев жизни. В клинике доминирует пиодермия с генерализованным экзематозным дерматитом с поражением лица, волосистой части головы и шеи с сильным зудом [2, 15]. Нередко экзема сопровождается другими atopическими заболеваниями – бронхиальной астмой, отеком Квинке, аллергическим ринитом. В дальнейшем присоединяются рецидивирующие инфекции в виде гнойного среднего отита, ринита, стафилококковой пневмонии, подкожных «холодных» абсцессов без классических признаков воспаления, кандидоза слизистых оболочек и кожи, сепсиса. Характерна эозинофилия различной степени. Диагноз устанавливается на основании анамнеза, типичной клинической картины,

лабораторных данных: высокого содержания общего IgE в крови, значительных титров антистафилококковых IgE-антител, угнетения хемотаксиса нейтрофилов, недостаточности фагоцитоза [2, 15].

Синдром Вискотта-Олдрича – X-сцепленный первичный комбинированный иммунодефицит, характеризующийся тромбоцитопенией, экземой, нарушением клеточного и гуморального звеньев иммунитета, склонностью к лимфопролиферативным заболеваниям. До недавнего времени считалось, что синдром Вискотта-Олдрича встречается у мальчиков, однако в последнее время описано несколько случаев и у девочек. Для этого заболевания характерно отсутствие В-лимфоцитов, продуцирующих IgM, содержание же IgG, как правило, не изменено, а концентрация IgA, IgE и IgE увеличена [5, 17]. В результате комбинированного иммунодефицита и резкого снижения резистентности к инфекциям у больных наблюдаются хронические и рецидивирующие вирусные и бактериальные инфекции, трудно поддающиеся терапии с применением традиционных противоаллергических мероприятий. Чаще всего отмечаются отиты, пиодермии, колиты. Нередко присоединяются грибковые поражения и пневмоцистная пневмония. Наблюдаются нарушения гемостаза в виде удлиненного времени кро-

вотечения, нарушения рефракции кровяного сгустка. Прогноз в целом неблагоприятен. При тяжелых формах дети погибают в течение первых 10 лет от инфекций и дистрофии. При менее тяжелых вариантах болезни продолжительность жизни может быть большей, однако с возрастом существенно увеличивается риск развития злокачественных новообразований, особенно неходжкинских лимфом [5, 17].

Диагностика синдрома Вискотта-Олдрича достаточно сложна из-за сходства симптомов с другими первичными иммунодефицитами и аллергическими болезнями. Дифференциально значимым признаком является низкий уровень сывороточного IgM на фоне гипериммуноглобулинемии А и Е. У больных не синтезируются антитела к полисахаридам и белковые антигены, наблюдается кожная анергия. Количество Т-лимфоцитов прогрессивно уменьшается, в то время как содержание

В-лимфоцитов увеличивается. При анализе гемограммы следует обращать внимание на уровень и размер тромбоцитов. Наиболее точный диагноз устанавливается при хромосомном анализе с применением FISH-технологии [5].

Ангионевротический отек (АО) – заболевание, характеризующееся появлением отека кожи, подкожной клетчатки или слизистых оболочек, который остро развивается и относительно быстро проходит. Есть формы ангионевротического отека, обусловленные патологией системы комплемента как наследственного, так и приобретенного характера [6]:

1. Наследственная форма – первичный иммунодефицит, обусловленный расстройствами в системе комплемента:

- ❖ тип I (аутосомно-доминантное наследование): уровень С1-ингибитора составляет 0-30% от нормального;
- ❖ тип II (аутосомно-доминантное наследование): функци-

ональная недостаточность С1-ингибитора, уровень С1-ингибитора нормальный;

- ❖ тип III (сцепленное с Х-хромосомой аутосомно-доминантное наследование): уровень С1-ингибитора и его функция нормальны. Наблюдается только у лиц женского пола.

2. Приобретенная форма:

- ❖ тип I: дефицит С1-ингибитора у больных с лимфопролиферативными заболеваниями;
- ❖ тип II характеризуется наличием аутоантител к С1-ингибитору при гетерогенной патологии (диффузные заболевания соединительной ткани, онкологическая патология, болезни печени), а также у лиц без признаков каких-либо заболеваний.

3. Другие формы ангионевротического отека.

У больных ангионевротическим отеком за счет дефектов С1-

Таблица 2. Лабораторные показатели при различных формах ангионевротического отека [6]

Показатели	Формы ангионевротического отека
Уровень С1-ингибитора	Низкий при I типе CAO, менее 30% от нормального Нормальный при III типе CAO, хроническом идиопатическом отеке и отеке, вызванном ингибиторами АПФ
Активность С1-ингибитора	Низкая при I и II типах CAO и при I типе приобретенного АО Нормальная при III типе CAO, хроническом АО и отеке, вызванном ингибиторами АПФ
Уровень С4-компонента	Низкий при CAO любой стадии
Уровень Cq1-компонента	Низкий при приобретенном АО
Уровень криоглобулина	Повышен при некоторых формах приобретенного АО
Сывороточные белки	Парапротеины при приобретенном АО, обусловленном макроглобулинемией Вальденстрема, или синдроме Шницлера
Тиреоглобулин	Повышен при микседеме
Общий IgE	Повышен при атопии
Специфические IgE к пищевым аллергенам или кожные тесты	В некоторых случаях крапивницы и АО
Биопсия кожи	Уртикарный васкулит
Биопсия лимфоузлов	Лимфома при приобретенном АО
Общий анализ крови	Патологические изменения при лимфоме или лейкозе. Высокая эозинофилия при паразитарной инвазии. Признаки неспецифического воспаления (повышение СОЭ, сдвиг лейкоцитарной формулы влево)

ингибитора отмечаются, в отличие от отека Квинке, такие характерные черты [4, 6, 11]:

- ❖ доступный осмотру отек бледный, очень плотный, зуд отсутствует; при надавливании на него не остается ямки;
- ❖ развитие отека медленное, в течение нескольких часов;
- ❖ крапивница отсутствует;
- ❖ во время оперативного вмешательства по поводу «острого живота» у больного обнаруживают отек участка кишки и асцитический выпот;
- ❖ при отеке мочевыводящих путей отмечается задержка мочи;
- ❖ сильная головная боль наблюдается при отеке мозговых оболочек;
- ❖ возможен отек гортани.

Необходимо исследовать в сыворотке крови уровни С4-компонента комплемента и С1-ингибитора. Содержание общего IgE в крови нормальное. Применение кортикостероидов и H1-антигистаминов неэффективно [4, 6].

В табл. 2 приведены дифференциально-диагностические критерии различных вариантов ангионевротического отека.

Значительную сложность для аллерголога представляют вопросы дифференциальной диагностики различных проявлений кожного синдрома. Это в первую очередь касается системных васкулитов,

ревматической лихорадки и диффузных болезней соединительной ткани.

Системные васкулиты – группа заболеваний, характеризующихся первичным поражением стенки сосудов различного калибра по типу очагового воспаления и некроза и вторичным повреждением органов и тканей зоны сосудистого поражения. Известно, что ведущим патогенетическим механизмом заболеваний этой группы является образование большого количества иммунных комплексов. У детей встречаются такие системные васкулиты: геморрагический васкулит, слизисто-кожно-лимфонодулярный синдром Кавасаки, узелковый полиартериит, неспецифический аortoартериит, гранулематоз Вегенера, эозинофильный гранулематозный ангиит (синдром Чарга-Стросса (СЧС)) и синдром Бехчета. В дебюте большинства системных васкулитов наблюдаются общие черты неспецифического воспалительного синдрома: субфебрилитет или фебрилитет, артралгии, исхудание, симптомы периферических или висцеральных сосудистых нарушений, признаки воспаления по лабораторным данным. Наряду с этим каждое заболевание имеет характерную клиническую симптоматику (табл. 3).

Геморрагический васкулит (болезнь Шенляйн-Геноха) – распространенная форма васкулитов с подавляющим поражением микро-

циркуляторного русла. Клиническая картина разноплановая, может быть представлена одним кожным синдромом или его сочетанием с другими характерными синдромами: абдоминальным, суставным, почечным. Кожный синдром может проявляться симметричной полиморфной сыпью – мелкопятнистой, папулезной, уртикарной, но без зуда – с излюбленной локализацией вокруг суставов, на разгибательных поверхностях конечностей. Однако патогномоничным кожным симптомом является геморрагическая пурпура, локализующаяся на папулах и уртикариях, часто с формированием некротических корок [1, 8, 16]. Вариантом кожного синдрома является простая кожная форма с «холодовой» крапивницей и «холодовым» отеком Квинке, которые локализуются на различных участках конечностей, туловища и даже головы и характеризуются летучестью, однако не имеют признаков типичного воспаления. У части детей развитие этих признаков обусловлено не гистаминовым типом реакций, а расстройствами в системе комплемента и действием других биологически активных веществ, поэтому H1-антигистамины в этом случае неэффективны. Стоит напомнить, что до манифестации геморрагической пурпуры могут быть повторные эпизоды пятнисто-папулезной или уртикарной сыпи, что часто расценивается как проявления аллергического процесса.

Таблица 3. Характерные клинические синдромы ювенильных форм системных васкулитов [8]

Системный васкулит	Клинические синдромы
Геморрагический васкулит	Кожный геморрагический, суставной, абдоминальный, почечный
Синдром Кавасаки	Лихорадка, слизистый, кожный, лимфонодулярный. Возможно формирование аневризм коронарных артерий
Узелковый полиартериит	Кожный (подкожные узелки, сетчатое ливедо), тромбангитический (некрозы кожи, слизистых оболочек, гангрена пальцев), множественный асимметричный мононеврит; абдоминальный, почечный, синдром артериальной гипертензии
Неспецифический аortoартериит	Ассиметрия или отсутствие пульса, перемежающаяся хромота, или утомляемость, цереброваскулярный и абдоминальный синдромы, артериальная гипертензия, легочная гипертензия, патологические сосудистые шумы

Слизисто-кожно-лимфонодулярный синдром (болезнь Кавасаки) – острая безрецидивная форма системных васкулитов с преобладающим поражением мелких и средних артерий и морфологией, аналогичной узелковому полиартерииту. Наблюдается преимущественно у детей до 8 лет, чаще у мальчиков первого года жизни. Клинически проявляется высокой температурой в течение 12-36 суток, гиперемией конъюнктив, инъекцией склер, диффузной гиперемией слизистой оболочки ротоглотки, «малиновым» языком, интенсивной эритемой кожи или полиморфной сыпью с эволюцией в шелушение кожи кончиков пальцев рук в конце 2-й – начале 3-й недели болезни [8]. Такая клиническая симптоматика напоминает некоторые детские инфекции – корь, краснуху и скарлатину, однако, учитывая формирование отеков на нижних и верхних конечностях, затяжной и распространенный характер высыпаний (на лице, туловище, конечностях), возникает потребность дифференциации с аллергическим заболеванием. Нередко имеют место цианотичные отеки кистей и стоп, артралгии, диарея, увеличение печени. Помогает в постановке правильного диагноза наличие увеличения лимфоузлов шейной группы более 1,5 см в диаметре, изменений со стороны сердца – кардиомегалии, нарушения ритма сердца, систолического шума. Важное диагностическое значение имеет характерное для синдрома

Кавасаки развитие коронарита, обнаруживаемого с помощью ЭКГ, коронарографии и ЭхоКГ. В большинстве случаев прогноз болезни Кавасаки благоприятный, однако поражение коронарных сосудов является фактором риска неблагоприятного ближайшего и отдаленного прогноза, обусловленного разрывом коронарной аневризмы, развитием ранней ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда [8].

Узелковый полиартериит – системный васкулит с поражением периферических и висцеральных артерий преимущественно мелкого и среднего калибра – встречается у детей разного возраста, чаще у девочек. Заболевание начинается в большинстве случаев остро: отмечаются высокий фебрилит, профузная потливость, интенсивные миалгии, артралгии, абдоминалгии, значительное исхудание [1, 8]. Через несколько недель появляются характерные клинические признаки (табл. 4). Иногда за какое-то время до клинической манифестации узелкового артериита отмечается эпизод геморрагического васкулита.

Неспецифический аортоартериит (НАА, болезнь отсутствия пульса, синдром Такаясу) – деструктивно-пролиферативный сегментарный аортит и субаортальный панартериит – характеризуется образованием аневризм и/или стенозов аорты или ее ветвей, даже сегментарной артериальной окклюзии, что клинически

проявляется ишемическими расстройствами и синдромом асимметрии или отсутствия пульса [8, 10]. Могут поражаться дуга аорты или ее ветви (сонная, брахицефальная, подключичная), грудная и брюшная аорта и артерии, отходящие от них (мезентериальные, почечные и др.). Возможно сочетание этих вариантов с поражением легочной артерии. Болезнь встречается преимущественно у лиц женского пола, начинается в возрасте 8-20 лет, у младших детей наблюдается редко. В дебюте НАА отмечается лихорадка, миалгии, реже – геморрагические или узловатые высыпания, стойкое и значительное увеличение СОЭ. Синдром асимметрии и болезнь отсутствия пульса регистрируются спустя 1-5 лет от начала болезни. Основные проявления НАА представлены в табл. 5.

Синдром Чарга-Стросса – системный некротизирующий васкулит с поражением сосудов мелкого и среднего калибра, с гранулематозным воспалением легочной системы при наличии астмы и эозинофилии. В 1951 году J. Churg и L. Strauss описали 13 случаев диссеминированного некротизирующего васкулита у пациентов с тяжелой астмой, лихорадкой и эозинофилией, а в 1994 году на Согласительной конференции по номенклатуре системных васкулитов была определена его принадлежность к этой группе заболеваний. Классический СЧС начинается с поражения верхних дыхательных путей – аллергического ринита,

Таблица 4. Клинические симптомы узелкового полиартериита [8]

Вариант заболевания	Ведущие клинические симптомы и синдромы
Ювенильный	<ul style="list-style-type: none"> Боль в суставах, мышцах, гиперестезия Узелки, сетчатое ливедо, локальные отеки, полиневрит Тромбангитический синдром – очаги некроза кожи, слизистых оболочек, дистальная гангрена
Классический	<ul style="list-style-type: none"> Синдром артериальной гипертензии ренального генеза, множественный мононеврит Церебральные сосудистые кризисы Коронарит Изолированное или генерализованное некротическое поражение кишечника Циркулирующие маркеры гепатита В

Таблица 5. Клинические синдромы неспецифического аортоартериита [8]

Локализация поражения	Клинические синдромы
Подключичные, плечевые, бедренные артерии	Переменяющаяся хромота Асимметрия или отсутствие пульса
Сонные артерии	Головная боль, ухудшение зрения, ретинопатия Нарушение мозгового кровообращения
Легочные артерии	Легочная гипертензия
Почечные артерии	Артериальная гипертензия
Брюшная, мезентериальная артерии	Боль в животе Рвота, диарея
Сужение просвета сосудов	Патологические сосудистые шумы

назального полипоза или синусита [8, 12]. Одновременно или позже развивается бронхиальная астма, которая у большинства больных является основным клиническим синдромом на протяжении нескольких лет. В 38-77 % случаев обнаруживают транзиторный легочный инфильтрат. У трети больных присутствует плеврит с эозинофилией в плевральной жидкости. В дальнейшем развивается прогрессирующая потеря массы тела, лихорадка, астения, артралгии, иногда артриты, миалгии, поражения кожи – геморрагическая пурпура, эритема, крапивница, кожные некрозы, сетчатое ливедо, подкожные узелки [14, 19-21]. Следующий этап заболевания – генерализация, развитие системного васкулита, при этом степень тяжести бронхообструктивного синдрома по большей части уменьшается. Среди прогностически значимых висцеральных проявлений чаще (36-62%) всего встречается поражение органов пищеварения – гастроэнтерит с эозинофильной инфильтрацией или васкулитом брыжеечных сосудов. В клинике доминируют абдоминалгии, реже – тошнота, рвота диарея, кровотечение, мелена. Осложнениями васкулита являются образование язв желудка или кишечника, кровотечение, перфорация, перитонит, встречаются некротические и ишемические повреждения ор-

ганов пищеварения с развитием инфарктов, васкулиты поджелудочной железы, желчного пузыря, печени [20-22].

Периферическая нервная система поражается у 64-75% больных. Чаще всего наблюдается множественный мононеврит, реже – полинейропатия по типу «перчаток и носков», дебютирующая множественным мононевритом. В классических случаях больные жалуются на боль, слабость и снижение чувствительности в зоне иннервации пораженного нерва. Чаще поражаются 2 и больше нервных ствола.

Симптомы поражения центральной нервной системы наблюдаются у 3-7% больных и проявляются энцефалопатией, инсультами, субарахноидальным кровоизлиянием, эпилептиформными судорогами, гиперкинезами или психическими расстройствами [8]. Развивается геморрагический или ишемический инсульт, как правило обусловленный цереброваскулитом, а в некоторых случаях – артериальной гипертензией.

Поражение сердечно-сосудистой системы встречается в 15-64% случаев и клинически характеризуется перикардитом, миокардитом, эндокардитом, коронаритом, инфарктом миокарда, обусловленным коронаритом [12, 14, 19].

Поражение почек отмечается у 15-88% больных. При этом наблюдаются протеинурия, гематурия,

признаки почечной недостаточности, а также повышение артериального давления.

Диагностика СЧС базируется на выявлении эозинофилии (на любой стадии заболевания), однако встречаются случаи без периферической эозинофилии с выраженной тканевой эозинофильной инфильтрацией. Характерным признаком является наличие антител к миелопероксидазе нейтрофилов (MPO-ANCA) у 48-66% больных. Подтверждают диагноз и морфологические исследования.

Диффузные болезни соединительной ткани также имеют некоторые сходные иммунопатологические механизмы и клинические черты аллергической патологии.

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение иммунорегуляторных механизмов, определяющих продукцию широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра клеток и формирование иммунных комплексов, вызывающих развитие иммунного воспаления в тканях различных органов. СКВ характеризуется генерализованным поражением микроциркуляторного русла и системной дезорганизацией соединительной ткани с кожными, суставными и висцеральными поражениями [3, 13].

Кожный синдром наблюдается у 97% больных и проявляется весьма полиморфными элементами, но без зуда [13]:

- ❖ эритематозные высыпания на лице в области скуловых дуг и переносицы (волчаночная «бабочка»), возможна сыпь на открытых участках тела – в области декольте, реже – над крупными суставами, иногда с появлением типичных элементов сыпи отмечаются эпизоды рецидивирующей крапивницы или крапивницы хронического течения, не поддающейся лечению H1-антигистаминами;
- ❖ дискоидные эритематозные очаги с гиперемией, инфильтрацией, фолликулярным гиперкератозом и последующей рубцовой атрофией;
- ❖ фотосенсибилизация – повышенная чувствительность кожи к инсоляции, влиянию УФО, проявляется усиленным высыпанием или его появлением после пребывания на солнце;
- ❖ капиллярит (отечная эритема с телеангиэктазиями и атрофией) ладоней и подошвенной поверхности стоп, сетчатое ливедо (сетчатые цианотично-фиолетовые пятна на коже нижних и верхних конечностей и туловища, обусловленные застоем крови в капиллярах или микротромбозом венул), пурпура, подногтевое кровоизлияние, феномен Рейно;
- ❖ алоpecia очаговая или диффузная.

Для поражения слизистых оболочек характерны:

- ❖ хейлит (поражение красной каймы губ);
- ❖ энантема (эритематозно-отечные пятна с четкими границами, а иногда с эрозивным центром, находящимся в области твердого неба);
- ❖ афтозный стоматит (эрозивные или язвенные очаги

с интенсивной эритемой).

Следует отметить, что клинические и иммунологические проявления СКВ могут имитировать клиническую картину медикаментозной волчанки (волчаночноподобного синдрома) в результате действия некоторых лекарств (гидралазин, изониазид, прокаинамид, пенициллины, сульфаниламид, метилдопа, противосудорожные препараты, хлорпромазин и т.п.). Для него характерными являются лихорадка, артрит, полисерозит, сыпь. Указанные симптомы возникают на фоне приема препарата и исчезают после его отмены [13].

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), системный вариант с олигоартритом или отсроченным суставным синдромом (ранее называемый аллергосептическим вариантом ЮРА) – один из самых распространенных вариантов дебюта висцеральной формы этого заболевания, что всегда проявляется кожным синдромом. Сыпь характеризуется пятнистыми и/или папулезными элементами линейного типа, без зуда. Она не стойкая, то появляется, то исчезает на протяжении короткого времени, усиливается на высоте лихорадки, локализуется в области суставов, на лице, на боковых поверхностях туловища, ягодицах и конечностях [13]. В некоторых случаях может быть уртикарная или геморрагическая сыпь.

Ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) с васкулитом – тяжелое прогрессирующее системное заболевание мышц, кожных покровов и сосудов микроциркуляторного русла с менее четким поражением внутренних органов, нередко осложняющееся кальцинозом и гнойной инфекцией.

При этом заболевании кожный синдром в виде дерматита на открытых частях тела является постоянным симптомом болезни. В отличие от СКВ эритема имеет цианотичный оттенок (цвет «гелиотропа», отсюда другое название ЮДМ – «лиловая болезнь»), локализуется на лице в виде пе-

риорбитальных «очков», на ушах, над суставами. Эритема может сопровождаться инфильтрацией, гиперкератозом или истончением кожи. Нередко она сочетается с отеками губ, ушных раковин, периорбитальной клетчатки. Сыпь над межфаланговыми и пястно-фаланговыми суставами кистей (синдром Готтрона) оставляет после себя (чаще через 1-2 года) депигментированные атрофические рубцы, типичные для ЮДМ и являющиеся визитной карточкой болезни [2, 9]. Сквamousный характер сыпи в некоторых случаях наводит на мысль об аллергических заболеваниях и псориазе. Сыпь может быть полиморфной: одновременно на коже есть различные элементы и очаги гипо- и гиперпигментации (пойкилодермия). Возможна очаговая или тотальная алоpecia и дистрофия ногтей.

Сосудистый компонент представлен капилляритами ладоней, сетчатым ливедо на груди, спине, в подмышечных участках и на конечностях, а в более позднем периоде – телеангиэктазиями чаще на верхних веках или в зоне ногтевого ложа. Генерализованное поражение сосудов, характерное для детей дошкольного возраста, часто сопровождается болью в пораженных зонах, некрозами, язвенными и гнойными процессами [9].

Поражение слизистых оболочек с развитием гиперемии и точечных кровоизлияний встречается в виде хейлита, гингивита, стоматита и даже эрозивно-язвенного эзофагита, реже страдает желудок и кишечник. Возможны катаральный и субатрофический ринит, конъюнктивит, вульвовагинит.

В дифференциальной диагностике диффузных заболеваний соединительной ткани и аллергической патологии большое значение имеет, кроме особенностей кожного синдрома, появление прогрессирующей слабости, потери аппетита, прогрессирующей дистрофии, интермиттирующей лихорадки, полилимфаденопатии, умеренного

гепатолиенального синдрома, многообразных висцеральных поражений (со стороны сердца, легких, почек, полисерозита), типичных проявлений суставного и миопатического синдромов, поражения глаз в сочетании с характерными лабораторными признаками (анемия, разнонаправленные изменения) уровня лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, биохимических параметров, наличие повышенного уровня ЦИК и иммунологических критериев: для СКВ – снижение титра общего комплемента и его компонентов (C3, C4), наличие антинуклеарного фактора (АНФ), антител к двухспиральной ДНК, антител к РНК-молекулам – к Sm-Ag, антифосфолипидных антител – к кардиолипину, фосфатидилсерину, b2-гликопротеина 1, наличие волчаночного антикоагулянта, ложноположительная реакция Вассермана, наличие антигенов HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-DQw1, HLA-DQw2; для ЮРА – наличие АНФ, иногда позитивный ревматоидный фактор, повышение уровня IgG и IgM, наличие антигенов HLA-DR4 HLA-A2, HLA-B27; для ЮДМ – увеличение активности трансферираз, лактатдегидрогеназы, альдолазы, креатинфосфокиназы, повышение миоглобина крови, креатинурия, наличие миозитспецифических антител – анти-Jo-1, анти-Mi-2, анти-PM-1, SPR, а также антигенов HLA-B8, HLA-B14, HLA-DR3) [2, 9, 13].

Синдромы гиперэозинофилии. Известно, что поздние реакции гиперчувствительности немедленного типа обусловлены высвобождением цитокинов из эозинофилов. Именно они являются традиционными партнерами тучных клеток и базофилов в развитии аллергии, а характер воспаления не даром называют эозинофильным. Однако эозинофилия, как тканевая, так и сывороточная, сопровождает не только аллергические заболевания, потому ее дифференциальная диагностика является чрезвычайно актуальной.

Эозинофилию определяют, если количество эозинофильных гранулоцитов в периферической крови превышает $0,35 \times 10^9/\text{л}$. При этом нужно учитывать то, что эозинофилия крови не всегда коррелирует с тканевой. Выделяют реактивную эозинофилию, сопровождающую ряд болезней и патологических процессов, и клональную эозинофилию, предопределенную злокачественной пролиферацией кроветворных клеток. Длительная значительная эозинофилия вредно влияет на организм независимо от ее генеза [7].

Реактивная эозинофилия. Аллергическими болезнями, которые могут сопровождаться эозинофилией, являются: эозинофильная пневмония, аллергический ринит, бронхиальная астма, аллергический бронхолегочный аспергиллез, экзогенный аллергический альвеолит, аллергические реакции на медикаменты. В возникновении реактивной эозинофилии большое значение имеет паразитарная инвазия: анкилостомоз, аскаридоз, токсокароз, трихинеллез, описторхоз, стронгилоидоз, филяриоз, лямблиоз, токсоплазмоз, а также грибковые и ретровирусные инфекции [4, 7, 15].

Простая эозинофильная пневмония (синдром Леффлера) характеризуется инфильтратом размером от нескольких миллиметров до сантиметров, расположенным в обоих легких, минимальными клиническими проявлениями со стороны дыхательных путей и гиперэозинофилией. Этиологическим фактором синдрома Леффлера наиболее часто выступают такие паразиты, как *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma*, *Necator*, *Uncinaria*. Инфильтрат может мигрировать по легочным полям, а через несколько недель рассасывается, не оставляя изменений в легочной ткани. Эозинофилию предопределяют не только гельминты с тканевой локализацией паразитов и личинок, но и миграция глистов, которые не адаптированы к организму человека – *Toxocara*

canis, *Toxocara cati* и другие гельминты. Общение ребенка с кошками и собаками нередко заканчивается его инфицированием. Анализ кала и мокроты на наличие паразитарной инвазии является первым в алгоритме диагностики «беспричинной» эозинофилии у детей. Гиперэозинофилия в этих случаях сопровождается повышением уровня общего IgE [7].

Высокий уровень эозинофилии наблюдается также при диффузных болезнях соединительной ткани (СКВ, ювенильный ревматоидный артрит, прогрессирующий системный склероз, ЮДМ) и системных васкулитах [7]. Первичные иммунодефицитные состояния у детей тоже могут сопровождаться эозинофилией – синдром Вискотта-Олдрича, селективный дефицит IgA, гипер-IgE-синдром. Эозинофилия может возникать как реакция на применение некоторых медикаментов, в частности антибиотиков, сульфаниламидов, витаминов, препаратов никотиновой кислоты.

Клональная эозинофилия наблюдается при гемопатиях и онкологических заболеваниях, гиперэозинофильном синдроме, мастоцитозе, лейкомии, лимфоме. Для острой эозинофильной лейкомии характерна инфильтрация костного мозга молодыми формами эозинофилов [7]. Бласты идентифицируются с помощью специфической реакции на пероксидазу, резистентную к цианидам.

Особого внимания заслуживает так называемый идиопатический гиперэозинофильный синдром (ГЭС). Он характеризуется длительным повышением эозинофилов в периферической крови и инфильтрацией этими клетками многих органов и тканей, что предопределяет клиническую картину мультиорганного поражения. Синдром является гетерогенным по различным причинам его возникновения и патогенетическим механизмам, однако современные знания не позволяют определить отдельные заболевания, которые сегодня объединены термином

Таблица 6. Дифференциальная диагностика инфекционного и аллергического ринита

Признаки	Аллергический ринит	Инфекционный ринит
Симптомы	Ринорея, блокада носа, чихание, зуд в глазах, слезотечение	Такие же, как при аллергическом рините; могут быть гиперемия, миалгия, недомогание
Время появления	Симптомы почти сразу после контакта с антигеном	Пик симптомов – через несколько дней после начала болезни
Длительность	До тех пор, пока есть контакт с аллергеном и не завершится вызванная им реакция	От нескольких дней до 1-2 недель
Сезонность	Есть, если ринит вызван сезонными аллергенами	Весенний (риновирус), зимний (грипп, RSV), осенний (риновирус), вирусные сезоны
Наличие других проявлений аллергии	Часто	Может быть
Повышение t°	Не характерно	Часто
Переохлаждение, эпидемический подъем ОРЗ	Нет	Да

ГЭС. Диагноз последнего оправдан в случаях, когда содержание эозинофилов в периферической крови больного составляет $1,5 \text{ г } 10^9/\text{л}$ в течение более 6 месяцев и ассоциируется с органной патологией. Характерные изменения состава крови: количество лейкоцитов редко превышает $25,0 \text{ г } 10^9/\text{л}$, процент эозинофилов – 30-70. В периферической крови обнаруживают зрелые эозинофилы и их прекурсоры. В эозинофилах наблюдаются дегенеративные морфологические изменения: уменьшение числа и размеров зернистости, гиперсегментация ядра и наличие вакуолей в цитоплазме [7]. В костном мозге процент эозинофилов и их прекурсоров составляет 30–60. Количество миелобластов не увеличено, хотя в периферической крови больных ГЭС наряду с гиперэозинофилией увеличено содержание гранулоцитов и моноцитов. Прежде чем остановиться на диагнозе ГЭС, проводится вся возможная на сегодня дифференциальная диагностика для исключения известных причин гиперэозинофилии. Клиническая картина ГЭС определяется такими неспецифическими симптомами, как общее недомогание, малопродуктивный

кашель, боли в мышцах, повышение температуры тела, крапивница, нарушение зрения, сердечно-сосудистой и нервной систем, желудочно-кишечного тракта. Прогностически неблагоприятным является поражение сердца, что может привести к инвалидности и смерти.

Инфекции. Чаще всего возникает необходимость дифференциации аллергических проявлений и детских инфекций, сопровождающихся экзантемами: кори, краснухи, скарлатины. Иногда инфекция Эпштейна-Барра проявляется сыпью, особенно если ребенок получает антибиотики пенициллинового ряда. Для всех детских инфекций характерна определенная стадийность высыпаний и их локализация, а также циклический характер течения инфекционного процесса. Кроме того, существуют и другие, свойственные каждой из них клинические симптомы и серологические маркеры, позволяющие в большинстве случаев поставить правильный диагноз в короткие сроки. Сложнее обстоит дело с дифференциальной диагностикой аллергического и инфекционного ринита, особенно в тех случаях, когда аллергическая риносинусопатия дебютирует первой из всех проявлений

атопии. Более того, ребенок с аллергическим ринитом может инфицироваться и проявлять в клинической симптоматике смешанные признаки, свойственные обоим вариантам ринитов (табл. 6).

В этих случаях целесообразно назначать H1-блокаторы рецепторов гистамина (антигистамины) II поколения или их метаболиты, позволяющие влиять практически на все симптомы, в том числе и на заложенность носа, без использования или с минимальным использованием назальных деконгестантов (сосудосуживающих средств). При сохранении симптомов ринита необходимо провести аллергологическую диагностику, что позволит поставить окончательный диагноз.

В заключение следует отметить, что в практической деятельности детский аллерголог часто сталкивается с ситуациями, когда для установления истинного диагноза нужна широкая дифференциальная диагностика, которая базируется прежде всего на глубоких знаниях не только сугубо аллергической патологии, но и смежных состояний, что еще раз подчеркивает мультидисциплинарный характер аллергологии.

Впервые опубликовано в газете «Новости медицины и фармации»



ГЕЛИСАЛ

экстракт плюща обыкновенного

**Чтобы
кашель
не мешал**



ПОКАЗАНИЯ:

Комплексная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей:

острый и хронический бронхит

бронхоспазм

затрудненное отделение мокроты и/или патологическое увеличение ее вязкости

кашель в том числе сухой

Способ применения и дозы:

взрослым и детям старше 10 лет — по 5 мл (1 мерная ложечка) 3 раза в сутки, **детям 5–10 лет** — по 2,5 мл (1/2 мерной ложечки) 3 раза в сутки, **детям с 1–5 лет** — по 2,5 мл (1/2 мерной ложечки) 2 раза в сутки. **Детям до 1 года** можно применять после консультации с врачом в соответствии с его рекомендациями. Не следует превышать рекомендуемую дозу. Продолжительность лечения 7 дней. Рекомендуется продолжение лечения в течение 2–3 дней после исчезновения симптомов заболевания.

Побочные действия и реакции: тошнота, рвота, диарея, аллергические реакции.

Противопоказания: повышенная чувствительность к экстракту из листьев плюща или к компонентам препарата; наследственная непереносимость фруктозы.

Условия отпуска из аптек: Без рецепта.

Производитель: Медана Фарма АО 98-200 Серадз, ул. В. Локетка 10, ПОЛЬША

Перед применением и назначением внимательно ознакомьтесь с инструкцией.

Регистрационное удостоверение: РК-ЛС-5-№17161 от 15.12.2010. Разрешение №3305 от 17.02.2012 г.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара):
Представительство ФЗ "Польфарма" СА в РК
г. Алматы, пр. Аль-Фараби 15, бизнес-центр «Нурлы Тау» 4В, офис 1201, тел./факс: +7 (727) 3111-289



Патогенез формирования частых респираторных заболеваний у детей с Эпштейна–Барр вирусной и цитомегаловирусной инфекциями



Бабаченко И.В., Кветная А.С., Мельник О.В., Левина А.С.
Научно-исследовательский институт детских инфекций,
г. Санкт-Петербург

Изучение патогенеза развития повторных респираторных инфекций у часто и длительно болеющих (ЧДБ) детей представляет важную задачу педиатрической инфектологии в связи с высокой численностью этой категории пациентов, которая составляет от 5% до 50% в зависимости от возраста детей. Среди детей, посещающих детские дошкольные учреждения, группа ЧДБ может составлять от 40% до 50%, в то время как среди школьников частые острые респираторные инфекции (ОРИ) отмечают лишь у 15% детей и подростков [1]. Актуальность проблемы также обусловлена возникновением у ЧДБ детей бактериальных осложнений ОРИ, таких как отит, синусит, бронхит, инфекция мочевыводящих путей, пневмония [2, 3, 4].

В последние годы отмечается рост значимости герпесвирусов (Эпштейна-Барр вируса – ВЭБ, цитомегаловируса – ЦМВ, вирусов простого герпеса I, II типов, вируса герпеса человека VI типа) в этиологии ОРИ у ЧДБ детей, которые являются частой причиной повторных респираторных заболеваний, лимфаденопатии, длительного субфебрилитета, поражения центральной нервной и мочевыделительной систем у детей [2, 5, 6, 7, 8].

Известно, что более 80% респираторных заболеваний сопровождаются поражением слизистой оболочки глотки и лимфоидного глоточного кольца. Клетки эпителия слизистой

оболочки носо- и ротоглотки, в свою очередь, часто являются мишенями герпесвирусов. Противомикробная защита слизистой оболочки ротоглотки осуществляется системой врожденного (клетки слизистой оболочки, секретируемые ею вещества, клетки воспаления) и приобретенного (Т- и В-лимфоциты, вырабатываемые ими цитокины и антитела) иммунитета, которые взаимодействуют между собой. При нарушении этого взаимодействия происходит активация микрофлоры ротовой полости и развитие патологических процессов [11, 12].

Цель исследования – уточнить патогенез формирования

частых респираторных заболеваний у детей с Эпштейна-Барр-вирусной и цитомегаловирусной инфекциями на основе изучения микробного пейзажа и антиинфекционной резистентности слизистых оболочек ротоглотки.

Материалы и методы

Комплексное клинико-лабораторное обследование проведено у 47 детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет включительно, страдавших частыми и длительно протекавшими респираторными заболеваниями и находившихся под наблюдением в амбулаторно-поликлиническом отделении и отделении респираторных (капельных)



инфекций ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России» г. Санкт-Петербурга.

Клиническими критериями включения в исследование пациентов в возрасте первого года жизни являлись: неблагоприятный преморбидный фон, неблагоприятный ранний и акушерско-гинекологический анамнез матерей, наличие длительно и не гладко протекающих ОРИ. Для пациентов старше 1 года критерии включения в исследование были следующими: частота ОРИ в год, соответственно возрасту и критериям В.Ю. Альбицкого и А.А. Баранова (1986), наличие анамнестических данных о частом присоединении бактериальных осложнений во время эпизодов ОРИ, слабо/умеренно выраженный лимфопролиферативный синдром.

Для подтверждения и этиологической верификации герпесвирусных инфекций использовали серологический метод (иммуноферментный анализ – ИФА) и прямые методы – полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и иммуноцитохимию (ИЦХ). Для определения антиинфекционной резистентности слизистой оболочки ротоглотки исследовали ее морфофункциональное состояние [13].

Диагноз активной ВЭБ и/или ЦМВ инфекции, подтверждали при выявлении:

- ❖ серологических маркеров активной инфекции в ИФА: специфических антител класса IgM к ЦМВ и/или ВЭБ; специфических антител класса IgG к раннему антигену (ЕА) ВЭБ (IgG ЕА);
- ❖ ДНК вирусов в различных биологических средах (крови, слюне, моче) в ПЦР.

В качестве дополнительного метода обследования использовали иммуноцитохимическое исследование лимфовзвеси

крови и мазков-отпечатков со слизистой оболочки ротоглотки.

В результате этиологической верификации герпесвирусных инфекций было установлено, что у 19 детей (40,4%) имела место активная моноЦМВИ, у 6 пациентов (12,8%) – моноВЭБИ, у 22 детей (46,8%) – смешанная герпесвирусная инфекция.

Серологические маркеры герпесвирусов выявляли в сыворотке крови пациентов с помощью стандартных тест-систем ЗАО «Вектор Бест» (Новосибирск): «ВектоЦМВ-М-стрип» – для выявления иммуноглобулинов класса IgM к ЦМВ, «ВектоЦМВ-IgG-стрип» – для выявления иммуноглобулинов класса IgG к ЦМВ, «ВектоВЭБ-VCA-IgM-стрип» – для выявления иммуноглобулинов класса IgM к капсидному антигену (VCA) ВЭБ, «ВектоВЭБ-ЕА-IgG-стрип» – для выявления иммуноглобулинов класса IgG к раннему антигену ВЭБ, «ВектоВЭБ-NA-IgG-стрип» – для выявления иммуноглобулинов класса IgG к ядерному антигену (NA) ВЭБ.

Постановку полимеразной цепной реакции осуществляли с помощью тест-систем производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва): «АмплиСенс® Цитомегаловирус-500/ВКО-800» и «АмплиСенс® EBV-EPH», исследовали различные биологические жидкости (кровь, слюну, мочу).

При иммуноцитохимическом исследовании лимфоцитов периферической крови и/или мазков из ротоглотки использовали соответствующие моноклональные антитела производства фирмы BioGenex (США) ВЭБ (клон 1108-1), ЦМВ (клон BM204).

Оценка качественного состава аэробной и факультативно анаэробной микрофлоры слизистой носо- и ротоглотки больных проводилась полуко-

личественным методом [14].

Оценку морфофункционального состояния слизистой оболочки ротоглотки проводили на основе изучения браш-биоптатов по методу А.С. Кветной (1994) при помощи стандартного оборудования бактериологической лаборатории и универсального зонда-щетки (FLOCKED SWABS фирмы MICRORHEOLOGICS Srl, Италия).

Характер местного неспецифического иммунитета по уровню секреторного иммуноглобулина класса А (sIgA) изучали в реакции непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ) в секрете ротоглотки с использованием люминесцирующих моноспецифических диагностических антител против IgA (H) человека (НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН РФ, Москва). Нормой считали уровень sIgA равный 20,4 log титра [15].

Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью табличного редактора Excel, в частности, его модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» и 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 параметрических и непараметрических методов оценки гипотез: параметрический критерий t-Стьюдента, непараметрический критерий Х²-Пирсона, непараметрический критерий Х²-ML. Связи между признаками выявляли с помощью параметрического коэффициента корреляции Пирсона, максимума правдоподобия и непараметрического Спирмена.

Результаты и обсуждение

У большинства обследованных пациентов имело место на-

Таблица. Частота выделения условно-патогенных бактерий и представителей индигенной микрофлоры со слизистой оболочки ротоглотки часто болеющих детей с ВЭБИ и/или ЦМВИ

Микроорганизмы, колонизирующие слизистую оболочку ротоглотки, log КОЕ/мл	n	%
<i>S. pneumoniae</i> >104	12/47	25,5
<i>S. pneumoniae</i> <104	22/47	46,8
<i>S. aureus</i> >104	6/47	12,8
<i>S. aureus</i> <104	13/47	27,7
<i>S. pyogenes</i> >104	2/47	4,3
<i>S. pyogenes</i> <104	1/47	2,1
<i>H. influenzae</i> >104	2/47	4,3
<i>Neisseria</i> spp. <105	29/44	65,9
<i>S. viridans</i> <105	21/28	75,0
Грибы рода <i>Candida</i> spp. <102	4/47	8,5
Актиномицеты	3/47	6,4

рушение микроэкологического равновесия: снижение роста индигенной (нормальной) микрофлоры вследствие вытеснения патогенной флорой. У 72,3% детей выявлено бактерионосительство *S. pneumoniae*, при этом у 25,5% из них – в большом количестве (>104 КОЕ/мл). У 40,5% детей отмечали носительство *S. aureus*, у 12,8% из них – в большом количестве (>104 КОЕ/мл). Высокий процент носительства пневмококка у наблюдаемых пациентов объясняется возрастом обследованных – от 6 мес. до 6 лет, что подтверждает данные О.Н. Зайкиной (2010) о том, что дети в возрасте 1-3 лет и 4-6 лет составляют группы риска по развитию назофарингеального носительства пневмококка [10]. Частота выделения условно-патогенных бактерий и представителей индигенной микрофлоры со слизистой оболочки

ротоглотки обследованных детей представлена в таблице.

Нормальная индигенная микрофлора составляет важный многофункциональный компонент системы естественной противомикробной защиты слизистых оболочек организма. В норме между индигенной (нормальной) микрофлорой полости рта и антимикробными факторами организма-хозяина устанавливается динамическое равновесие.

Повторный и нередко длительный прием антибактериальных препаратов подавляет рост нормальной флоры у часто болеющих детей, что приводит к колонизации слизистых устойчивыми бактериями и грибами (чаще *Candida albicans*), которые в норме вытесняются или подавляются бактериями-комменсалами [11]. Среди обследованных де-

тей антибактериальное лечение на первом году жизни получили 56,0% (n=14/25). К моменту госпитализации в НИИДИ антибактериальную терапию одним препаратом получили 18,4% (n = 7/38), двумя препаратами – 36,8% (n=14/38), тремя и более – 42,1% (16/38) пациентов.

Особенностью детей исследуемой возрастной группы является интенсивное формирование лимфоэпителиальной глоточной системы, которая защищает макроорганизм от антигенов, поступающих извне, среди которых по количеству и разнообразию антигенных структур преобладают вирусы [4]. На процессы развития и функционирования лимфоэпителиальной ткани ротоглотки отрицательное влияние оказывает ряд факторов, в том числе неблагоприятная эпидемическая ситуация в детских коллективах, необоснованное применение антибиотиков и перенесённые инфекционные заболевания, особенно длительно протекающие, вызывающие длительное антигенное раздражение лимфоэпителиальной ткани носо- и ротоглотки ребёнка [8]. Полноценно функционирующая эпителиальная ткань ротоглотки является первой линией защиты организма от микробов [11]. При повреждении (деструкции) эпителиальных клеток значительно увеличивается количество вирусных и бактериальных агентов, атакующих уже слабо защищённую лимфоидную ткань. Анализ клеточного состава слизистой оболочки ротоглотки больных показал, что эпителиоциты с деструкцией цитоплазмы и ядра регистрировали у 48,9% (n = 23/47) пациентов, с деструкцией ядра – у 44,7% (n = 21/47). Таким образом, более 93% часто болеющих пациентов имели выраженную деструкцию эпителиоцитов.



Второй линией защиты организма от микробов является ретикулоэндотелиальная система, которая в случае прорыва микробами первой линии защиты локализует их путем формирования воспалительной реакции в очаге внедрения в слизистую. Эффекторными клетками, реализующими воспаление, – фагоциты, включающие полиморфно-ядерные лейкоциты и макрофаги, эозинофилы, тучные клетки, базофилы и естественные киллеры [17].

Полиморфно-ядерные лейкоциты, с одной стороны, являются активными фагоцитами и уничтожают все чужеродные вещества (микробы, вирусы, грибы, токсины), а с другой стороны, они вырабатывают более 30 биологически активных веществ, участвующих в различных защитных и регуляторных реакциях организма. От наличия этих клеток и их состояния во многом зависит развитие воспаления и степень его течения. У обследованных нами детей полиморфно-ядерные лейкоциты (ПЯЛ) в 78,7% (n=37/47) случаев регистрировали в количестве более 5 клеток в поле зрения, в 21,3% случаев – менее 5 клеток в поле зрения. Наличие эозинофилов на слизистой оболочке ротоглотки отмечали у 29,8% (n=14/47) пациентов. При этом частота регистрации эозинофилов на слизистой оболочке ротоглотки достоверно коррелировала с данными о наличии у пациентов в анамнезе рецидивирующего обструктивного бронхита (%2-Пирсона, $p < 0,001$). Выявлено, что у пациентов, страдающих рецидивирующим обструктивным бронхитом, в 83,3% случаев отмечали наличие эозинофилов на слизистой оболочке ротоглотки, тогда как у больных, не имеющих данных о рецидивирующем обструк-

тивном бронхите в анамнезе, – в 18,4% случаев. Между тем на диспансерном учёте у аллерголога состояло 40,3% пациентов. Вероятно, это объясняется не только местной воспалительной реакцией, но и аллергической составляющей патогенеза рецидивирующего обструктивного бронхита.

Третья линия защиты организма от микроба – приобретенный иммунитет, действие которого проявляется при несостоятельности первой и второй линий защиты. Основными эффекторами приобретенного иммунитета являются антитела, в том числе секреторные IgA (sIgA) на поверхности слизистых оболочек [11].

Состояние местного неспецифического иммунитета у обследованных пациентов оценивали по уровню общего местного неспецифического секреторного иммуноглобулина класса А (sIgA). Уровень sIgA в пределах возрастной нормы выявлен у одного ребёнка (2,2%), остальные 97,8% (n=45/46) имели уровень sIgA ниже возрастной нормы. Секреторный иммуноглобулин А играет важную профилактическую роль в здоровом респираторном тракте и лечебную – в защите лёгких от болезней. К основным функциям sIgA относят предотвращение адгезии микробов к слизистой оболочке и проникновения антигенов через нее, нейтрализацию вирусов, токсинов и ферментов, стимуляцию фагоцитоза. Секреторный IgA играет важную роль в реализации резистентности к инфекции [11, 12, 16, 17]. Низкий уровень этого иммуноглобулина у обследованных пациентов обусловлен угнетающим действием вирусов на его синтез или истощением его продукции при чрезвычайно высокой потребности в условиях частого возникно-

вения вирусных инфекций. Изучение микробиоценоза у обследованных пациентов показало, что для них характерен высокий процент носительства *S. pneumoniae*, а, как известно, многие стрептококки вырабатывают протеазы иммуноглобулина А (IgA-протеазы), которые расщепляют секреторный IgA [11].

Известно, что снижение количества sIgA может указывать на недостаточность функции местного иммунитета [18]. В ряде исследований доказано, что снижение местного иммунитета, в частности sIgA, может приводить к формированию хронической патологии. В исследовании М. Calvo с соавт. (1990) показано, что у здоровых детей, имеющих нормальный уровень sIgA, риск развития хронической лёгочной патологии, в том числе и бронхиальной астмы, составляет 46%, а при низком уровне sIgA повышается до 86%.

Выводы

Таким образом, у обследованных часто и длительно болеющих детей с подтвержденной активной герпесвирусной инфекцией имела место ассоциация вирусных и бактериальных патогенов. У 40,4% наблюдаемых пациентов подтверждена активная моноцитомегаловирусная инфекция, у 12,8% – моно-Эпштейна-Барр-вирусная инфекция, у 46,8% – смешанная герпесвирусная инфекция. Наряду с этим, в 70% случаев у детей выявлено носительство *S. pneumoniae*, в 40,5% случаев – *S. aureus* на фоне снижения роста индигенной микрофлоры ротовой полости. Несмотря на наличие нейтрофилов на слизистой оболочке ротоглотки, вероятно, имело место нарушение их фагоцитарной функции вследствие низкого содержания sIgA,

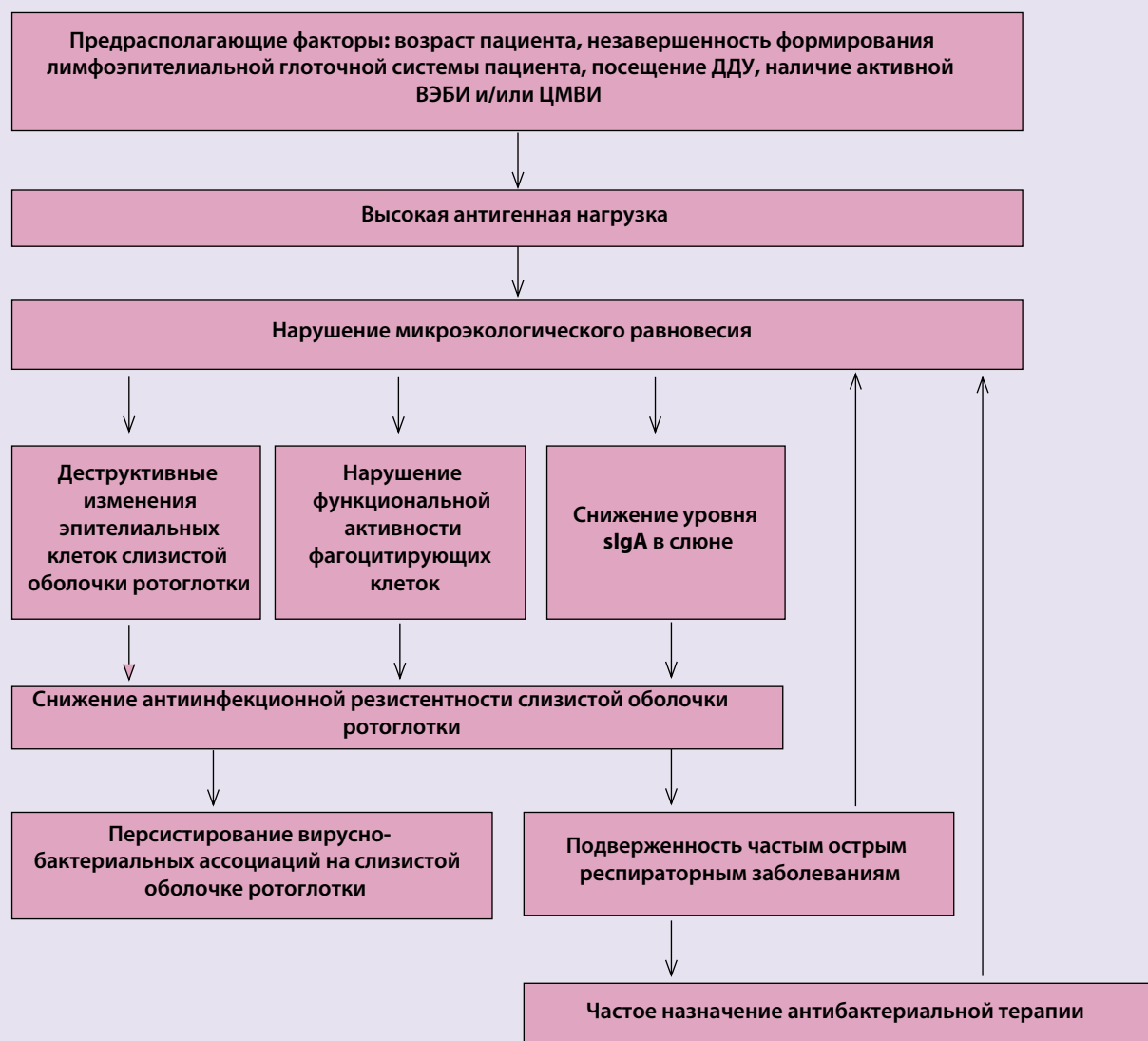


Рисунок. Патогенез формирования частых респираторных заболеваний у детей с ВЭБИ и/или ЦМВИ

который стимулирует фагоцитоз. Из-за дефицита sIgA эпителиальные клетки легче подвергались повреждающему действию вирусов и бактерий с последующим развитием деструктивных изменений. Низкая антиинфекционная резистентность слизистых оболочек ротоглотки способствует длительному носительству не только герпесвирусов и бактериальных патогенов, но и их ассоциаций с развитием частых, осложненных респираторных заболеваний. Проведенные исследования позволяют представить патогенез формирования частых респираторных инфекций у детей раннего и дошкольного возраста как порочный круг, в основе которого лежит нарушение микроэкологического равновесия слизистой оболочки ротоглотки, чему способствует недостаточная сформированность лимфоэпителиальной глоточной системы, особенно у детей раннего возраста, наличие активной герпесвирусной инфекции и высокая антигенная нагрузка, связанная с началом посещения детских дошкольных учреждений (рисунок). Нарушается система антиинфекционной защиты слизистой оболочки верх-

них дыхательных путей, что способствует персистенции и реактивации вирусных и бактериальных патогенов, в том числе, герпесвирусов (ЦМВ и ВЭБ), на фоне наложения респираторных вирусных инфекций. Это приводит к повторным респираторным заболеваниям с негладким, осложненным течением, что требует назначения антибиотиков и еще больше усугубляет нарушение микроэкологического равновесия на слизистой оболочке ротоглотки.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале инфектологии №4, 2011



Роль противовоспалительной терапии в лечении острых респираторных заболеваний у детей



Овсянникова Е.М., Коровина Н.А.
Кафедра педиатрии РМАПО, г. Москва

Респираторные инфекции занимают наибольший удельный вес в структуре острой детской заболеваемости [1]. Именно верхние дыхательные пути являются барьером и входными воротами для патогенных микроорганизмов. Наибольшее значение в этиологии острых респираторных заболеваний имеют вирусы и вирусно-бактериальные ассоциации. В качестве самостоятельного этиологического фактора могут выступать бактерии, внутриклеточные возбудители и грибы [1, 2].

Сила повреждающего действия микроорганизмов зависит от многих факторов: свойств возбудителя, способности организма сопротивляться инфекции, которая определяется собственными силами естественной защиты организма в целом и респираторного тракта в частности.

Защита слизистой оболочки дыхательной системы осуществляется благодаря мукоцилиарному и иммунному механизмам.

Мукоцилиарный клиренс у здоровых детей в нормальных условиях является основным механизмом очищения респираторного тракта. Движения ресничек эпителия обеспечивают удаление секрета, содержащего патогенные вещества. Именно при участии мукоцилиарного секрета осуществляется местная иммунная защита респираторного тракта.

В случае повреждения эпителия, нарушения мукоцилиарного клиренса и несостоятельности местной иммунной системы патогенным микроорганизмам удастся преодолеть все защитные барьеры и фиксироваться на слизистых оболочках, после чего начинается процесс их размножения. С этого момента к защите подключаются иммунная система организма в целом. Иммунная

защита осуществляется благодаря макрофагальной системе, иммуноглобулинам А.

В норме существует баланс между факторами внешней среды и защитной системой организма. Это равновесие достаточно неустойчиво и при определенных условиях (например, при переохлаждении, загрязнении воздуха, вирусной инфекции) может нарушиться, что приводит к развитию патологического процесса, в основе которого лежит воспаление. В первую очередь воспаление охватывает клетки поверхностных слоев слизистой. Развивается местная воспалительная реакция, в результате которой появляется заложенность носа, ринорея, дисфагия. Если перечисленные симптомы не устранить вовремя, воспаление может не ограничиться поверхностными слоями слизистой, а распространиться вглубь и «спуститься» ниже, охватывая трахею, бронхи с развитием трахеита и острого бронхита. Длительное воспаление может привести к глубокому повреждению эпителия респираторного тракта, создавая этим условия для активации аутофлоры респираторного тракта. Активный рост и размножение бактерий на фоне острой респираторной вирус-

ной инфекции могут быть причиной развития осложнений, таких как ангины, отиты, этмоидиты, обструктивные бронхиты и др. [3].

Для того чтобы острое респираторное заболевание (ОРЗ) протекало легче и без осложнений, нужно постараться приостановить процесс воспаления на самой ранней стадии. Это может быть достигнуто назначением патогенетической и этиотропной терапии. Не всегда требуется сразу назначение системного антибиотика.

Вопрос об антибактериальной терапии решается индивидуально. Существует представление, что при неосложненном течении ОРЗ (ринит, фарингит, бронхит) антибактериальная терапия не показана [1-3].

В последнее время в терапии респираторных заболеваний широко и эффективно используется препарат противовоспалительного действия Эреспал (фенспирид). Фенспирид влияет на метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшает поступление ионов кальция внутрь клетки, уменьшает синтез простагландинов и лейкотриенов, что определяет его противовоспалительное действие.

Кроме того, фенспирид оказывает ингибирующее действие на гистамин и фактор некроза опухоли. За

счет этого уменьшается образование факторов хемотаксиса, снижается миграция клеток воспаления и выработка медиаторов, в том числе гистамина [4].

Воздействуя на H₁-рецепторы респираторного тракта, препарат уменьшает экссудацию и отек в респираторном тракте [5, 6].

Фенспирид блокирует α-адренорецепторы, стимуляция которых приводит к гиперпродукции секрета [6].

Совокупность перечисленных свойств определяет противовоспалительное и бронхолитическое действие фенспирида.

Именно патогенетическое воздействие Эреспала позволяет контролировать воспалительный процесс в респираторном тракте [4-6].

Так как ринит, фарингит и кашель являются основными симптомами поражения респираторного тракта, нередко для улучшения качества жизни используются только симптоматические препараты, влияющие на выраженность катаральных симптомов. Спектр этих препаратов может быть широким: деконгестанты, отхаркивающие, мукоактивные, комбинированные противокашлевые и другие средства симптоматической терапии [7].

Лечение легко протекающих ОРЗ обычно не представляет трудностей для врачей. Однако огромное количество лекарственных средств, рекомендуемых в настоящее время в качестве терапии этого заболевания, ставит вопрос о рациональном выборе наиболее эффективных и целесообразных препаратов.

Нами проведено клинико-лабораторное исследование детей с ОРЗ, находившихся в Тушинской детской городской больнице. В исследование были включены 80 пациентов в возрасте от 6 мес до 1,5 года с ОРЗ, протекающими с лихорадкой и симптомами поражения верхних дыхательных путей (ринит, фарингит, бронхит). На всех детей заполняли «Протокол индивидуального наблюдения за пациентом», который включал данные о динамике клинических признаков, характерных для ОРЗ. Динамику анализируемых симптомов проводили в зависимости от получаемой терапии. 40 детей, ко-

торые составили основную группу, применяли Эреспал в монотерапии в дозе 4 мг/кг 3 раза в сутки, 40 детей группы сравнения получали только симптоматическую терапию респираторной патологии (деконгестанты, антисептики).

Длительность заболевания на момент госпитализации и назначения терапии не превышала 3 дней. Все пациенты имели схожую клиническую картину ОРЗ.

В протоколе ежедневно отмечали динамику анализируемых симптомов (кашель, гиперемия глотки, симптомы ринита), переносимость препаратов, аллергические реакции.

Результаты и обсуждение

Как в основной (группа Эреспала), так и в группе сравнения первоначально ринит и гиперемия в зеве отмечены у всех пациентов. На 3-и сутки наблюдения в основной группе число пациентов с признаками ринита уменьшилось до 30%, на 5-е сутки терапии – сократилось до 5%. В группе сравнения терапия не имела такого выраженного положительного эффекта. На 3-й день наблюдения ринит сохранялся у 75% пациентов, на 5-й день – у 25%.

Положительная динамика фарингита также быстрее отмечена в основной группе. К 3-м суткам наблюдения дети с фарингитом составляли 60%, а на 5-е – до 5%. В группе сравнения на 3-и сутки у 75% детей сохранялся фарингит, на 5-е сутки число детей с фарингитом уменьшилось еще на 25%, т.е. они составили 50%, что значительно превышало значения в основной группе.

Большинство пациентов в обеих группах первоначально имели сухой кашель (по 75% в каждой).

У всех пациентов основной группы на 3-и сутки наблюдения отмечено полное прекращение сухого кашля с его трансформацией во влажный в 50% случаев, с полным прекращением кашля у 85% на 5-е сутки наблюдения.

В группе сравнения на 3-и сутки лечения процент детей с сухим кашлем уменьшился до 50%, а с влажным увеличился на 50% и достиг 75%. На 5-е сутки наблюдения число детей с влажным кашлем уменьшилось незначительно, он отмечен у 60% детей.

Таким образом, при терапии Эреспалом наблюдали быструю трансформацию сухого кашля во влажный с полным его исчезновением.

В основной группе монотерапия Эреспалом была достаточна для купирования основных симптомов ОРЗ практически у всех пациентов. Только у 6% детей был назначен второй препарат дополнительно – деконгестант, т.е. в общем они получали 2 препарата.

В группе сравнения длительность сохранения катаральных симптомов требовала расширения арсенала лекарственных средств. В данной группе не было случаев монотерапии. Три препарата получали 25% пациентов (деконгестанты, антисептики, муколитики), четыре препарата – 75% (деконгестанты, антисептики, муколитики, антибиотики).

У 75% пациентов необходимость в терапии антибиотиками возникла на 3-4-е сутки госпитализации, так как у них сохранялась субфебрильная лихорадка и из них 25% имели лейкоцитоз более 15 тыс.

При лечении Эреспалом мы не наблюдали нежелательных эффектов, переносимость препарата была оценена как хорошая.

Выводы

Применение Эреспала в лечении больных ОРЗ можно рассматривать как патогенетическую терапию, оказывающую опосредованный симптоматический эффект, позволяющий купировать основные симптомы ОРЗ (ринит, фарингит, кашель).

У детей группы сравнения больше, чем в основной группе, сохранялись катаральные симптомы (ринит, гиперемия зева) и кашель.

Таким образом:

- ❖ использование в терапии ОРЗ Эреспала сокращает длительность заболевания;
- ❖ лечение ОРЗ с применением Эреспала экономически более выгодно, так как сокращает длительность заболевания и уменьшает количество используемых препаратов;
- ❖ применение Эреспала позволяет снизить частоту использования антибактериальной терапии.

Список литературы находится в редакции

Биопарокс®

Фюзафюнжин

*Препарат для местной
терапии инфекций
верхних
дыхательных
путей*



ВЗРОСЛЫЕ:
**2 ингаляции в каждый
носовой ход и/или
4 ингаляции через рот
4 раза в день**



ДЕТИ: старше 30 мес.
**1-2 ингаляции в каждый
носовой ход и/или
2-4 ингаляции через рот
4 раза в день**

Лекарственная форма: раствор под давлением для ингаляций через рот и нос 50 мг/10 мл 400 доз.

Показания к применению: острые инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей.

Способ применения и дозы: Взрослые и пожилые пациенты: 4 ингаляции через рот и 2 ингаляции в каждый носовой ход 4 раза в день. Детям старше 30 месяцев: 2-4 ингаляции через рот и 1-2 ингаляции в каждый носовой ход 4 раза в день. Длительность курса лечения не должна превышать 10 дней.

Побочные действия: аллергические реакции (высыпания на коже, зуд, крапивница, бронхоспазм, одышка, спазм или отек гортани, отек Квинке, анафилактический шок); сухость в носу и в горле, пощипывание, приступы чихания, кашля, тошнота, неприятный привкус во рту, отечность глаз, не требующие прекращения лечения.

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата в анамнезе, детский возраст до 30 месяцев.

Лекарственные взаимодействия: не установлены.

Особые указания: при возникновении аллергических реакций использование препарата необходимо прекратить. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам, имеющим склонность к аллергическим реакциям. Препарат содержит небольшое количество этилового спирта (200 мг/10 мл). Продолжительное лечение может вызвать повторное инфицирование. Если при приеме препарата в течение недели не наступает улучшения, следует рассмотреть возможность альтернативного лечения.

Беременность и лактация: Следует соблюдать осторожность при назначении Биопарокса® беременным. При необходимости применения препарата в период кормления грудью необходимо оценить соотношение польза/риск для матери и ребенка.

Особенности влияния на способность к управлению автотранспортом и потенциально опасными механизмами: Биопарокс® не оказывает влияния на способность к управлению автотранспортом и механизмами.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Производитель: EGIS Pharmaceuticals PLC, Венгрия, владелец регистрационного удостоверения Les Laboratoires Servier, Франция.

Дополнительная информация по адресу:
Представительство Ле Лаборатуар Сервье в РК
Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Аль-Фараби 13,
бизнес-центр «Нурлы-Тау», корпус 1В, офис 605-606
Тел.: +7 (727) 311-10-16, 311-10-34/35/36;
Факс: +7 (727) 311-10-17; www.servier.com

Разрешение на рекламу №2654 от 22.11.2010

РК-ЛС-5-№014480 от 17.09.2009

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ!

Клинические эффекты амброксола гидрохлорида (Лазолвана®): от чего зависит эффективность препарата?



Симонова О.И.
НЦЗД РАМН, г. Москва

Амброксол гидрохлорид (Лазолван®) – препарат комплексного действия, оказывает не только муколитический эффект при мукостазе у больных с респираторной патологией, но и является мощным антиоксидантом, оказывает противовоспалительное действие, повышает местный иммунитет, увлажняет слизистую оболочку дыхательных путей. Преимущество Лазолвана® в педиатрической практике – это возможность применения с рождения, разнообразные лекарственные формы, включая раствор для небулайзерной терапии, узкий круг противопоказаний, хорошая переносимость. Клиническая эффективность Лазолвана® повышается в сочетании с проведением кинезитерапии и активной гидратации.

Кашель, сухой или влажный – это самый частый симптом заболеваний органов дыхания, с которыми обращаются родители больного ребенка к педиатру. Противокашлевые препараты являются в настоящее время не только самыми часто используемыми лекарственными средствами (ЛС), но и одними из самых доступных в аптечной сети. Вместе с тем, при многообразии ЛС и их лекарственных форм, при выборе конкретного препарата необходимо учитывать его эффективность, возможные нежелательные явления и безопасность, что чрезвычайно важно в педиатрической практике. Немаловажное значение имеет также возможность сочетанного воздействия одного ЛС сразу на несколько симптомов болезни (к примеру, обеспечить дренаж бронхиального дерева, разжижение вязкой мокроты и купирование кашля), позволяя избежать полипрагмазии, что особо актуально у маленьких пациентов.

Противокашлевых препаратов отхаркивающего и сочетанного (отхаркивающего и обволакивающего) действия довольно много, включая фитопрепараты, гомеопатические средства и др., а показания к их назначению идентичны. Однако ЛС данной группы имеют различную химическую структуру и механизмы фармакодинамического действия. Поэтому выбор конкретного препарата порой представляется для практического врача непростой задачей, от правильного решения которой зависит не только эффективность проводимой терапии, но и выздоровление больного.

Болезни органов дыхания остаются одними из наиболее распространенных у детей, составляя более 60% всей детской заболеваемости. Инфекционно-воспалительные заболевания (ИВЗ) респираторной системы у детей практически всегда сопровождаются кашлем (сухим или влажным, малопродуктивным или

навязчивым) с выделением обильной, скудной либо вязкой мокроты. В этой связи следует напомнить об анатомо-физиологических особенностях строения бронхолегочной системы у детей, особенно первых лет жизни: короткие и широкие бронхи, недостаточная развитость бронхиального дерева, богато васкуляризированная слизистая оболочка, особое состояние лимфоэпителиальной ткани глоточного кольца, участвующей в формировании местных иммунологических реакций и др. Особенностью детского организма этого возраста также является недостаточная состоятельность физиологических механизмов санации трахеобронхиального дерева (ТБД).

Алгоритм лечения больного ребенка с ИВЗ респираторной системы, сопровождающимся кашлем, остается актуальной задачей педиатрии. К сожалению, среди практических врачей еще существует терминологическая путаница в от-



ношении противокашлевых ЛС и недостаточная осведомленность о конкретных показаниях к их применению, что приводит к назначению зачастую нескольких препаратов, без учета их фармакодинамики и, порой, противоположных по эффектам воздействия на слизистую оболочку ТБД.

В группе противокашлевых ЛС выделяют собственно противокашлевые ЛС центрального и периферического действия, ЛС с опосредованным эффектом и комбинированные ЛС. Среди противокашлевых ЛС с эфферентным периферическим действием заслуживают внимания неферментные муколитики, которые принято подразделять на три группы: амброксол гидрохлорид и его производные; N-ацетилцистеин и его производные; карбоцистеин и его производные [1].

Хорошим муколитическим эффектом обладает обычный физиологический раствор (0,9% NaCl) или гипертонический раствор (5,6-7% NaCl) в виде небулайзерной терапии. Умеренную муколитическую активность оказывает унитиол (унитиол относится к группе тиолов: 2,3-димеркаптопропансульфонат), но в настоящее время не используется [2]. Протеолитические ферменты в качестве муколитиков в настоящее время не используются в связи с возможным повреждением легочного матрикса и с высоким риском серьезных побочных эффектов, таких как кровохарканье, аллергические реакции и спазм бронхов. Исключением является дорназа-альфа (Пульмозим) – специальный фермент, который применяется у больных муковисцидозом [3].

Рациональный выбор конкретных муколитических ЛС зависит от клинических и патогенетических особенностей заболевания, индивидуальных особенностей ребенка, а также от фармакологических характеристик самих препаратов.

Многочисленные научные исследования доказывают, что именно реологические свойства мокроты (вязкость, эластичность и адгезия/липкость) определяют подвижность секрета ТБД, как бы улучшая его

«скольжение» по слизистой оболочке. Поэтому большое значение в устранении мукостаза (состояние, сопровождающееся образованием вязкой мокроты) отводится в настоящее время именно муколитикам, которые способны нормализовать реологические свойства мокроты [4].

Важно подчеркнуть, что по механизму действия муколитики не являются средствами воздействия на основное патогенетическое звено болезни – воспалительную реакцию, а только оказывают влияние на симптомы заболевания, то есть являются симптоматической терапией.

Из муколитиков широкое распространение в терапии получили производные амброксола гидрохлорида. Представителем данной группы является оригинальный препарат Лазолван® (амброксол гидрохлорид, «Boehringer Ingelheim Pharma GmbH», рег. № – раствор: П №016159/01; сиропы и таблетки: П №014992/03), который применяется для лечения болезней органов дыхания различной этиологии уже более 30 лет. Компания «Берингер Ингельхайм» первой создала препарат на основе субстанции амброксола гидрохлорида, который является родоначальником всех амброксол-содержащих препаратов. С 1978 г. амброксол гидрохлорид используется для лечения болезней органов дыхания, сопровождающихся образованием вязкой мокроты. Он относится к муколитическим средствам нового поколения и является представителем вазидиноидов – производное бензиламинов – транс-4-[(2-амино-3,5-дибромбензил)амино]циклогексанола гидрохлорид. По своей сложной химической формуле амброксол гидрохлорид представляет собой активный N-десметил – метаболит бромгексина – синтетического производного алкалоида вазидина (см. рисунок).

Алкалоид вазидин является активным экстрактом растения *Adhatoda vasica* (адатода сосудистая – русс.), или т.н. васака. Это растение и его чудесные свойства были известны врачевателям еще в XIII веке. Оно распространено в Индии, Шри-Ланке, на острове Ява.

Для использования пригодны все части кустарника: листья, цветы, плоды, корни и сок листа. В древних трактатах писали, что растение применяют при нервных болезнях и заболеваниях органов дыхания. Оно имеет свойства отхаркивающее, успокоительное, спазмолитическое и глистогонное. Назначали его при бронхите, коклюше, бронхиальной астме, невралгии, ознобе, диарее (в частности, при дизентерии), ревматизме и воспалительных заболеваниях кожи. Позднее стало понятно, что это растение содержит алкалоиды, производные хиनाзолина – вазидин и вазидинон, действие которых сравнимо с действием теofilлина. Эти вещества и обеспечивают бронхорасширяющий и противогистаминный эффект, а эфирное масло, которое содержится в большом количестве в соке из листьев растения, отхаркивающий эффект [5, 6].

Выделяют следующие фармакодинамические эффекты амброксола гидрохлорида: разжижение бронхиального секрета за счет расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот; улучшение реологических свойств мокроты за счет снижения ее вязкости и адгезивных свойств путем стимуляции серозных клеток желез слизистой оболочки бронхов и нормализации соотношения слизистого и серозного компонентов мокроты; мукокинетическое действие происходит за счет усиления секреции гликопротеидов, активизируются движения ресничек мерцательного эпителия; повышение синтеза и секреции сурфактанта и торможение его распада. Благодаря увеличению продукции сурфактанта, повышается местный иммунитет, при этом препарат не вызывает чрезмерного образования секрета и уменьшает гиперреактивность бронхов. Хорошо известны противовоспалительный и антиоксидантный эффекты амброксола гидрохлорида [3, 7].

В период развития воспалительных изменений слизистой оболочки бронхиального дерева происходят патофизиологические изменения механизмов продукции и формирования мокроты. Так, в начале заболе-

вания слизистая оболочка бронхов в ответ на воздействие патологического агента реагирует развитием местного воспалительного процесса, сопровождаемого повышением активности серозных подслизистых желез. В результате происходит увеличение продукции бронхиального секрета с низкой вязкостью и повышенной текучестью [8].

При дальнейшем развитии патологического процесса происходит перестройка слизистой оболочки ТБД. Отмечается увеличение количества бокаловидных клеток, в том числе за счет трансформации клеток Клара, повышается активность слизиобразующих клеток. В результате закономерно возрастает вязкость мокроты. При бактериальных инфекциях такая мокрота быстро трансформируется из слизистой в слизисто-гнойную и гнойную с высоким содержанием нейтральных муцинов в секрете, за счет которых отмечается дальнейшее повышение ее вязкости. Активность протеолитических ферментов лейкоцитов и бактериальных агентов повышает адгезию мокроты к слизистой оболочке ТБД. Повышенная вязкость и адгезия мокроты затрудняют движение ресничек мерцательного эпителия, блокируя мукоцилиарный клиренс (скорость движения мокроты замедляется или вовсе прекращается). Стагнация дренажной функции способствует колонизации микроорганизмов, пролонгации воспалительного процесса, развитию бронхиальной обструкции, вентиляционно-перфузионных нарушений и формированию оксидативного стресса. Избыток бронхиального секрета снижает активность местного иммунитета, в частности, подавляется синтез секреторного IgA [8, 9].

Многообразие лекарственных форм Лазолвана® позволяет провести оптимальный курс лечения в зависимости от возраста пациента и его индивидуальных особенностей, что очень важно в педиатрической практике. Лазолван® имеет три лекарственных формы – сироп, таблетки и раствор для ингаляций и приема внутрь.

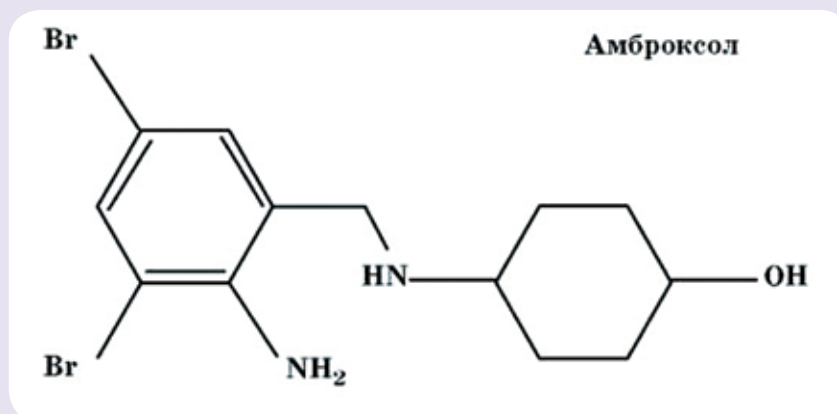


Рисунок. Химическая формула амброксола гидрохлорида.

Среди специалистов нередко обсуждается вопрос о сравнимой эффективности Бромгексина и Лазолвана®. При этом необходимо учитывать, что Лазолван® в качестве активной субстанции содержит амброксол, который является активным метаболитом бромгексина. Амброксол гидрохлорид превосходит Бромгексин по скорости наступления эффекта и клинической эффективности, поскольку Бромгексин в организме должен в результате сложных биохимических реакций превратиться в амброксол гидрохлорид, то его терапевтическое действие обычно проявляется только на 4-6-й день приема, к тому же Бромгексин несовместим с щелочными растворами, снижающими его биодоступность. В то время как начало действия Лазолвана® отмечается уже через 30 мин, а его биодоступность достигает 75% в сравнении с Бромгексином, у которого она не превышает 25% [10].

Особенностью фармакокинетики Лазолвана® после приема внутрь является его быстрая и полная всасываемость, но до 20-30% препарата подвергается быстрому печеночному метаболизму. После приема 30 мг препарата максимальная концентрация наблюдается через 2 ч и достигает 88,8 мкг/мл. Продолжительность действия после приема одной дозы составляет 6-12 ч [2].

При ингаляционном введении терапевтический эффект препарата развивается также быстро через 30 мин и сохраняется в течение 6-12 ч. Максимальный эффект отмечается уже на 2-е сутки [11].

Лазолван® способен проникать в цереброспинальную жидкость, через плаценту, а также в грудное молоко. Однако препарат имеет высокий уровень безопасности и может применяться у беременных женщин и новорожденных детей (раствор для ингаляций и приема внутрь и сироп 15 мг/5 мл) [12-14].

Важными свойствами Лазолвана® является также то, что препарат облегчает боль в груди при кашле, ускоряет проникновение антибиотиков в легочную ткань, улучшает местный иммунитет респираторного тракта [15-17].

Лазолван® не содержит сахара и алкоголя, поэтому в отличие от других муколитических препаратов может применяться у больных сахарным диабетом или с нарушениями толерантности к глюкозе. Одним из преимуществ Лазолвана® является то, что у него отсутствуют противопоказания к применению при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Препарат имеет большой срок годности таблеток, сиропа 30 мг/5 мл и раствора для приема внутрь и ингаляций – 5 лет, сиропа 15 мг/5 мл – 3 года.

В педиатрической практике Лазолван® имеет ряд особенностей применения. Очень важно отметить, что его можно назначать детям с рождения, включая недоношенных новорожденных детей (в виде раствора для ингаляций и приема внутрь или сиропа 15 мг/5 мл).

Многочисленными исследованиями доказана безопасность препарата, хорошая переносимость, удобство лекарственных форм у



детей и взрослых при различных болезнях нижних дыхательных путей [18-21]. Лазолван® традиционно назначается при заболеваниях ТБД, которые сопровождаются непродуктивным кашлем с образованием вязкой мокроты: острые и хронические заболевания нижних отделов респираторного тракта (бронхиты, пневмонии, врожденные и наследственные болезни органов дыхания), бронхиальная астма.

Важным условием при лечении Лазолваном® является соблюдение питьевого режима – следует использовать дополнительное количество жидкости для более эффективного разжижения мокроты. Последний прием препарата должен быть не позднее 18.00 вечера, в противном случае муколитический эффект и дренажная активность наступят у ребенка во время сна. Неправильное назначение амброксола гидрохлорида в вечерние часы является самой частой ошибкой в педиатрической практике.

Обязательным моментом при использовании Лазолвана® является необходимость проведения дыхательной гимнастики и так называемого активного «откашливания», являющихся элементами кинезитерапии. При сочетанном применении Лазолвана® и кинезитерапии муколитический эффект наступает быстрее, мокрота становится менее вязкой и эффективнее удаляется из дыхательных путей, тем самым сокращаются сроки заболевания.

О необходимости дополнительной гидратации ребенка и проведении дыхательных упражнений на фоне лечения Лазолваном® педиатру следует проинформировать родителей, чтобы они в домашних

условиях соблюдали эти правила с целью достижения адекватного эффекта муколитической терапии.

Длительность терапии Лазолваном® выбирается индивидуально. В среднем она составляет 4-5 дней. Если в клинической картине заболевания отмечается положительная динамика (исчезает кашель, уменьшается количество мокроты, она становится менее вязкой, исчезают хрипы в легких), то препарат целесообразно сразу отменить, так как продолжение его приема будет стимулировать секрецию слизи и провоцировать кашель. При сухом, приступообразном кашле, который сопровождает обычно начало ОРВИ, назначение Лазолвана® также оправдано для увлажнения слизистой оболочки дыхательных путей. У детей с хроническим бронхолегочным процессом, который развивается, например, на фоне врожденного порока развития бронхов или врожденного иммунодефицитного состояния, Лазолван® применяется длительно курсами, в возрастных дозировках, так как при этих заболеваниях мукостаз присутствует постоянно. При муковисцидозе, когда хроническое воспаление в дыхательных путях является одним из основных проявлений болезни,

помимо сухости слизистой оболочки бронхиального дерева имеются эрозии, а также большое количество вязкой мокроты, Лазолван® назначается для ежедневного приема по индивидуальной схеме в составе базисной терапии [2, 3, 22, 23].

В подавляющем большинстве случаев препарат переносится хорошо. Побочные реакции при использовании Лазолвана® в нашей практике отмечались редко (менее 3%), что согласуется с данными зарубежной литературы [13, 14].

Еще одним положительным моментом амброксола гидрохлорида является возможность одновременного его назначения с антибиотиками (например, с амоксициллином, цефуроксимом, доксициклином, рифампицином, эритромицином), что является обычной практикой при лечении инфекций нижних дыхательных путей. Лазолван® способствует более активному проникновению антибиотиков в бронхиальный секрет, что существенно повышает эффективность проводимой терапии [24, 25].



Одна из частых тактических ошибок, которые совершаются на практике, – это одновременное назначение Лазолвана® и противокашлевых препаратов центрального действия, подавляющих кашлевой рефлекс (наркотических и ненаркотических ЛС). В этих условиях, с одной стороны, происходит активное разжижение мокроты, а с другой – устраняется кашлевой рефлекс, и удаление мокроты из дыхательных путей затрудняется. Довольно быстро, особенно у детей младшего возраста, начинается мукостаз, что в свою очередь способствует развитию осложнений, вплоть до пневмонии. Возникает так называемый эффект «заболачивания легких». Осторожно следует назначать препарат у больных с нарушением моторной функции бронхов (например, при синдроме Зиверта-Картагенера, первичной цилиарной недостаточности), а также у пациентов с обильным выделением вязкой мокроты – также из-за опасности застоя бронхиального секрета.

Следует особо подчеркнуть, что существует специальная лекарственная форма Лазолвана® для небулайзерной терапии, что позволяет его широко использовать для проведения ингаляций, как в стационаре, так и в домашних условиях, в том числе у детей раннего возраста. Ингаляционное введение Лазолвана® с помощью небулайзера, безусловно, имеет ряд неоспоримых преимуществ. Этот метод является естественным, физиологическим и не травмирует целостность тканей. Его применение целесообразно для увлажнения слизистой оболочки дыхательных путей и воздействия на мокроту с целью ее разжижения. Эффективность Лазолвана® зависит от правильного выполнения методики ингаляции [26]. Правильное проведение процедуры ингаляции является технически и психологически сложной работой, особенно для пациентов младшего возраста и тяжелых больных. Поэтому основная задача процедуры ингаляции – получить максимальный терапевтический эффект с минимумом физических и эмоциональных затрат больного и за максимально короткий срок. Раствор Лазолвана® для инга-

ляций, как правило, хорошо переносится детьми. За многие годы работы отделения мы не отмечали побочных эффектов, в т.ч. аллергических или психологических (отказ от процедуры) реакций. На самом деле техника проведения ингаляции проста: к 1 мл раствора Лазолвана® (7,5 мг амброксола гидрохлорида) добавляют 1 мл физиологического раствора (0,9% NaCl) на одну ингаляцию. При правильном проведении ингаляционной терапии время процедуры составляет в среднем 5-7 мин, что является физиологичным и легко выполнимым. После окончания ингаляции препарата обязательно следует провести мероприятия для улучшения дренажа ТБД и удалить мокроту (кинезитерапия).

Следует также учитывать, что в большом проценте случаев ИВЗ дыхательных путей (ОРВИ, бронхит и др.) у детей, особенно младшего возраста, протекают с явлениями бронхообструктивного синдрома, что утяжеляет состояние ребенка и затрудняет эвакуацию мокроты [27]. В подобных ситуациях необходимо ингаляции Лазолвана® сочетать с назначением бронхолитиков как селективного β_2 -адреномиметического действия, так и комбинированных, сочетающих действие м-холинолитиков и β_2 -адреномиметиков (в частности, применяются растворы для ингаляции вентолина или Беродуала®) [26].

Особого рассмотрения заслуживают наиболее часто задаваемые вопросы в отношении применения Лазолвана® (со стороны практических врачей и родителей пациентов):

Можно ли и нужно ли принимать совместно Лазолван® с препаратами ацетилцистеина? Ответ: нет. Лазолван® обладает достаточно мощным муколитическим свойством. Поскольку эти ЛС имеют различную химическую структуру и действуют на разные звенья патогенеза, их совместный прием возможен только у тяжелых больных, например, при муковисцидозе.

Можно ли принимать Лазолван® одновременно в сиропе и в растворе через небулайзер? Ответ: да. Необходимо рассчитать суточную дозу препарата и распределить

ее в зависимости от лекарственной формы. Например, утром – сироп внутрь, днем – ингаляция.

Режим терапии подбирают индивидуально в зависимости от возраста больного, тяжести заболевания, характера пациента, приверженности к ингаляциям и др.

Можно ли делать одновременно ингаляцию Лазолвана® с Беродуалом® в одном распылителе? Ответ: теоретически это допустимо. Однако, согласно современным протоколам по кинезитерапии, мы рекомендуем вначале сделать ингаляцию с Беродуалом®, что позволит эффективно и быстро (буквально, в течение нескольких минут) расширить бронхи, а затем ингалировать Лазолван®. При такой последовательности Лазолван® легко достигнет дистальных отделов бронхиального дерева, что сделает ингаляцию более эффективной.

Существует ли необходимость назначать Лазолван® в самом начале респираторного заболевания, когда кашель еще сухой и мокроты немного? Ответ: да. Лазолван® увлажняет слизистую оболочку дыхательных путей, стимулирует работу бокаловидных клеток, облегчая, тем самым, дренаж ТБД, а также повышает продукцию сурфактанта, что способствует улучшению состояния ребенка и ускоряет сроки выздоровления.

Таким образом, амброксол гидрохлорид (Лазолван®) обладает комплексным лечебным эффектом: высокой муколитической эффективностью с выраженным отхаркивающим действием, противовоспалительным и антиоксидантным действием, а также стимулирует синтез сурфактанта и местный иммунитет слизистых оболочек респираторного тракта. Лазолван® имеет несколько лекарственных форм для использования в детской практике (сироп для приема внутрь и раствор для ингаляций и для приема внутрь), обладает высокой биодоступностью и хорошей переносимостью, практически не имеет побочных эффектов.

Список литературы находится в редакции

Анкета читателя

научно-практического тематического журнала

«Человек и Лекарство Казахстан» Педиатрия

Уважаемый читатель!

Цель нашей анкеты – увидеть журнал Вашими глазами, узнать Вашу оценку содержательности и оформления материалов, учесть Ваши предложения. Мы верим, что Ваши искренние и доброжелательные ответы на предлагаемые вопросы позволят сделать журнал еще интереснее и привлекательнее.

Какие материалы в журнале особенно важны и интересны для Вас?

.....

.....

Какие новые рубрики или темы Вы хотели бы предложить?

.....

.....

.....

Какие еще специализированные журналы для педиатров Вы знаете?

.....

.....

.....

Какой журнал на Ваш взгляд является наиболее информативным и интересным?

.....

.....

.....

Заполнив данную анкету и прислав ее в редакцию, Вы получаете подписку на 2012 год БЕСПЛАТНО!
(заполнение каждой графы ОБЯЗАТЕЛЬНО)

Подписной индекс: 74537

Фамилия.....

Имя

Отчество

Организация.....

Должность

Телефон рабочий.....

Телефон мобильный.....

Телефон домашний

E-mail.....

Почтовый адрес

Индекс..... Город.....

Улица..... Дом..... Квартира

1. Вырезать заполненную анкету и отправить ее на почтовый адрес редакции:
050051, Республика Казахстан
г. Алматы, мкр. «Самал-1», д.23, оф.13
2. Сделав запрос на электронный адрес masters.trade@mail.ru, получить электронный вариант анкеты
3. Отправить анкету на факс: +7 (727) 263 22 46

Современные макролиды в терапии респираторных инфекций у детей

Даже среди равных можно выбрать лучшего, но это не значит, что остальные хуже.

Козьма Прутков

Белобородова Н.В.

Кабинет рациональной антибиотикотерапии

Департамента здравоохранения г. Москвы

Новейшая история макролидов

Первый антибиотик группы макролидов – эритромицин, был синтезирован в 1952 г. и по-прежнему широко применяется в клинической практике. Однако возможность его применения ограничена из-за большой частоты неопасных, но неприятных нежелательных явлений, низкой биодоступности, неудобства приема 4 раза в день, низкой активности против гемофильной палочки и взаимодействия с рядом препаратов.

Были разработаны новые макролидные антибиотики следующего поколения, из которых наиболее удачными представителями оказались кларитромицин и азитромицин. Эти препараты отличаются от эритромицина значительно улучшенной фармакокинетикой, более низкой частотой побочных эффектов, большей активностью против ряда значимых возбудителей, сниженной способностью взаимодействовать с другими препаратами. Время создания современных макролидов совпало с открытием новых внутриклеточных возбудителей, поэтому уместной оказалась способность новых макролидов накапливаться внутри клетки и их активность против микоплазм, хламидий, легионелл. Наступил период «ренес-

санса» для этой фармакологической группы, особенно в педиатрической практике: новые макролиды стали популярны из-за хорошего профиля безопасности, удобства применения, высокой эффективности, быстрого исчезновения основных симптомов заболевания. Макролидные антибиотики стали препаратами выбора при лечении внебольничных инфекций верхних и нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей, отитов и многих других заболеваний и составили серьезную конкуренцию защищенным пенициллинам и цефалоспорином [29, 32, 34, 46].

Кларитромицин обладает рядом выгодных преимуществ, выделяющих его среди других новых макролидов (диритромицина, рокситромицина, азитромицина).

Механизм действия

Кларитромицин, как и другие макролиды, тормозит синтез белка в бактериях за счет связывания с активным центром рибосомальной 50S-субъединицы и подавления формирования пептидной цепи. В последнее время обнаружена еще одна способность макролидов – нарушать сборку самой 50S-субъединицы. При этом активность кларитромицина в этих двух процессах выше, чем у эритромицина (в 2 раза) и азитромицина (в 33 раза) [5]. Воз-

можно, этим обусловлена большая активность кларитромицина против многих возбудителей.

Характер действия макролидов обычно бактериостатический, но в высоких концентрациях они могут оказывать бактерицидное действие на стрептококки, находящиеся в фазе роста [6].

Антибактериальная активность

Кларитромицин обладает *in vitro* и *in vivo* активностью против многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также против микоплазм, хламидий и микобактерий [34, 41].

По своей активности против метициллиночувствительных стафилококков, стрептококков, гемофильной палочки, моракселлы и легионеллы (основных возбудителей инфекций дыхательных путей) кларитромицин превосходит другие макролиды [16].

Несмотря на то что эритромицин неэффективен в лечении инфекций, вызванных гемофильной палочкой, кларитромицин справляется с этим возбудителем, что обусловлено антибактериальной активностью основного метаболита препарата (14-гидроксикларитромицина), который в 3 раза активнее против гемофильной палочки, чем



сам кларитромицин [19, 41]. Во взаимодействии препарата и его метаболита отмечается синергизм. Благодаря этому *in vitro* эффективность кларитромицина может быть ниже, чем реальная активность лекарства, так как не учитывается антибактериальное действие метаболита [16]. Ранее считалось, что из макролидов только азитромицин достаточно активен против гемофильной палочки, но оказалось, что благодаря своему метаболиту кларитромицин не уступает азитромицину. Эта особенность существенна, потому что гемофильная палочка входит в число трех наиболее распространенных возбудителей инфекций дыхательных путей.

Макролиды обладают высокой активностью против большинства внутриклеточных возбудителей хламидий, микоплазм, уреаплазм [33]. По воздействию на *Chlamydia trachomatis* кларитромицин превосходит другие препараты [34, 41].

Кларитромицин наиболее активно по сравнению с другими макролидами воздействует на *Helicobacter pylori*, он активнее других антибактериальных средств и непосредственно влияет на внутриклеточные формы возбудителя [17], поэтому широко используется в детской гастроэнтерологии.

В отличие от других макролидов кларитромицин высокоактивен против атипичных микобактерий (*M. avium*, *M. leprae*) и превосходит азитромицин *in vitro* в 4 раза [6, 41], что имеет значение при лечении оппортунистических инфекций у больных иммунодефицитами.

Практически все макролиды подавляют возбудителя токсоплазмоза. Наиболее высокой активностью обладают новые макролиды [16].

Природной устойчивостью к макролидам обладают многие грамотрицательные бактерии, так как антибиотик не проникает через клеточную стенку. Однако кларитромицин показал значительную *in vitro* и *in vivo* активность против таких грамотрицательных возбудителей инфекции дыхательных путей, как *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis* [7, 15].

Однако на грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* и *Acinetobacter* макролиды не действуют. Эти бактерии часто являются возбудителями при хронических заболеваниях дыхательных путей и внутрибольничных инфекциях, вот почему в этом случае макролиды будут менее эффективны в качестве эмпирической терапии и меньше используются как препараты первого выбора [50].

Кларитромицин эффективен против риккетсий, возбудителей раневой инфекции вследствие укусов животных, активен против некоторых анаэробов, включая *Bacteroides fragilis*, а также бактерий рода *Campylobacter* [16].

Показания

Учитывая спектр антибактериальной активности, а также хорошую переносимость кларитромицина, его можно рекомендовать как препарат первого выбора для лечения следующих инфекций у детей [29-32, 34, 52]:

- ❖ домашние (внебольничные) инфекции верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, ларингит, коклюш);
- ❖ домашние инфекции нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии);
- ❖ острый средний отит;
- ❖ острый синусит;
- ❖ инфекции кожи и мягких тканей;
- ❖ язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Накоплен значительный мировой опыт применения кларитромицина в педиатрии и показана его высокая эффективность при лечении этих заболеваний.

Кларитромицин также эффективен при лечении одонтогенных инфекций, болезни Лайма, риккетсиях, лепры, болезни кошачьих царапин, оппортунистических инфекций, развивающихся при СПИДе и вызванных атипичными микобактериями, а также некоторых других инфекций.

Противовоспалительный эффект

Не так давно у кларитромицина в

дополнение к антибактериальной активности была обнаружена еще одна способность – оказывать противовоспалительное действие, что свойственно также некоторым другим новым макролидам, например азитромицину [83] и рокситромицину [10]. В эксперименте кларитромицин повышал продукцию моноцитами противовоспалительного цитокина интерлейкина-10. Выработка провоспалительных медиаторов моноцитами (интерлейкин-1, факторы некроза опухоли) и лимфоцитами (интерлейкин-2), напротив, снижалась. Этот эффект может благоприятно отражаться на развитии заболевания, когда после эрадикации бактерий воспалительный процесс быстрее затихает и быстрее уходят основные симптомы [54].

Резистентность

Против бактерий, резистентных к эритромицину, кларитромицин, как и другие 14-членные макролиды и азитромицин, будет неэффективен [1, 8], потому что эти штаммы, как правило, вырабатывают фермент метилазу, которая видоизменяет саму мишень действия препаратов. Резистентность к макролидам вырабатывается быстро, но резистентные штаммы после удаления препарата из среды обитания через некоторое время утрачивают способность вырабатывать метилазы.

Следует отметить, что метициллин-резистентные штаммы стафилококков всегда устойчивы к макролидам, в том числе и к кларитромицину [6, 16]. Другие грамположительные бактерии, продуцирующие β -лактамазу, могут сохранять чувствительность к кларитромицину. Так, ампициллин-резистентная гемофильная палочка остается чувствительна к кларитромицину и азитромицину [33]. В то же время пенициллин-резистентные пневмококки скорее всего будут резистентны и к макролидам [21, 25].

Легче всего резистентность к макролидам развивается у таких возбудителей, как пневмококк, стрептококки группы А, гемофильная палочка [20]. В некоторых странах, например на Тайване, у госпиталь-

ных штаммов пенициллин-резистентных пневмококков устойчивость к макролидам встречается в 90-95% [21, 35]. В связи с этим макролиды являются препаратами выбора только для лечения внебольничных инфекций, при которых резистентность к ним не столь существенна.

Среди детей резистентные к пенициллинам и макролидам штаммы пневмококков, гемофильной палочки, моракселлы встречаются все чаще [45]. Так, внебольничная гемофильная палочка, устойчивая к кларитромицину, среди детей Германии выявляется в 1-5% случаев [22], а стрептококк группы А – приблизительно в 4% [23]. Отмечается, что частота встречаемости резистентных штаммов увеличивается с каждым годом. Так, по данным итальянских исследователей, частота выделения у детей с фаринготонзиллитами, резистентных к макролидам внебольничных штаммов стрептококков группы А, в 1990 г. составила 4%, в 1991 – 4,4%, а в 1994 – 15,5% [23]. Последние сообщения из Испании свидетельствуют о том, что резистентность *S. pyogenes* к макролидам – эритромицину, кларитромицину и азитромицину – среди детей составляет до 19% [37]. В связи с этим применение макролидов должно быть рационально и преимущество имеют препараты, обладающие меньшей способностью индуцировать резистентность. В этом отношении кларитромицин обладает преимуществом перед азитромицином [1-3, 18].

Фармакокинетика

Кларитромицин относится к группе 14-членных макролидов и представляет собой метилированное производное эритромицина. Благодаря этой небольшой химической модификации кларитромицин является наиболее устойчивым макролидом к гидролизу в кислой среде. Это значительно повысило его биодоступность (до 68%), снизило число нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сделало независимым от приема пищи.

Пища может оказать существенное влияние на биодоступность макролидов. Кларитромицин можно

назначать независимо от еды [8, 41], тогда как эритромицин лучше принимать только натощак из-за гидролиза в кислой среде желудка. Пища также замедляет скорость всасывания рокситромицина и азитромицина, поэтому эти препараты не следует принимать меньше чем за 1 ч до еды и раньше чем через 2 ч после приема пищи [9].

Приблизительно 1/2 дозы кларитромицина метаболизируется микросомальными ферментами печени с образованием активного метаболита 14-гидроксикларитромицина [8, 41]. Антибактериальная активность 14-гидроксикларитромицина мало уступает предшественнику, поэтому эффект первого прохождения через печень практически не влияет на активность лекарства и парентеральное введение имеет мало преимуществ. Благодаря синергизму со своим активным метаболитом кларитромицин все равно будет сохранять высокую активность, даже если уровень препарата в крови несколько ниже минимальной подавляющей концентрации. Метаболиты других макролидов антибактериальной активностью не обладают.

Связывание с гликопротеинами плазмы у макролидов различается. Наибольшим связыванием характеризуется рокситромицин (до 96%). Это может создавать трудности при назначении детям, склонным к гипопротейнемиям (недоношенные, дети с паренхиматозными заболеваниями печени, нефротическим синдромом, гипотрофией, кахексией, ферментопатиями), из-за опасности развития токсических реакций [10]. Кларитромицин значительно меньше связывается с белками (приблизительно на 50%) [11] и может назначаться всем детям независимо от состояния белкового обмена.

Максимальная сывороточная концентрация препарата достигается уже через 2 ч после перорального приема. Время полувыведения кларитромицина при приеме 2 раза в день составляет около 5 ч.

Достоинством новых макролидов является их способность создавать очень высокие и стабильные концентрации в тканях, превышающие уровень препарата в сыворотке кро-

ви. Кларитромицин в отношении распределения в организме занимает «золотую середину» – сбалансированное промежуточное положение в ряду других макролидов [8, 13]. Наименее высокие сывороточные концентрации отмечаются при приеме рокситромицина, что связано с его относительно низкой способностью проникать в ткани (концентрации в тканях меньше, чем в крови из-за связывания с белками плазмы). Самые низкие концентрации в крови из-за избыточного накопления в тканях характерны для азитромицина, что теоретически может создавать проблемы при инфекциях, сопровождающихся бактериемией [6]. Быстро достигая высокой сывороточной концентрации, кларитромицин хорошо проникает в ткани, накапливается в них, но при этом остается и в крови.

Кларитромицин благодаря хорошей растворимости как в воде, так и в липидах хорошо проникает не только в ткани, но и внутрь клеток и накапливается в них в несколько большей концентрации (табл.1) [4]. При воспалении проницаемость препарата в очаг увеличивается. Это связано с тем, что макролиды, а особенно кларитромицин и азитромицин, имеют особенный тропизм к клеткам иммунной системы. Так, отношение внутриклеточной концентрации кларитромицина к внеклеточной для полиморфно-нуклеарных лейкоцитов составляет 20-38, для мононуклеаров – 16-24. В результате макрофаги, нагруженные кларитромицином, во время своей миграции транспортируют препарат в очаг воспаления, создавая там особенно высокие концентрации препарата [12]. Высокие внутриклеточные концентрации препарата имеют большое значение для лечения инфекций, вызванных внутриклеточными возбудителями (хламидиями, микоплазмами, легионеллами). Однако большинство инфекций развиваются в межклеточном пространстве. Кларитромицин свободно обменивается между межклеточной и внутриклеточной средой и уровень антибиотика в очаге всегда превышает минимальную подавляющую концентрацию [14].

Тканевое накопление кларитро-



мицина обеспечивает постоянное присутствие препарата в высоких концентрациях в очаге инфекции во время интервала между его приемами и некоторое время после окончания курса лечения (табл.1). Это также позволило получить хорошие терапевтические результаты при попытке принимать кларитромицин 1 раз в день и укороченным курсом [52-54, 73, 74, 78].

Выведение кларитромицина осуществляется печенью, почками и трансинтестинальным путем. При почечной недостаточности необходимо снижать дозу препарата. При печеночной недостаточности дозу уменьшать не следует [41].

Применяемая в педиатрии суспензия кларитромицина не имеет существенных отличий по фармакокинетическим характеристикам от таблетированной формы препарата. После приема суспензии образуется несколько меньшее количество метаболита 14-гидроксикларитромицина, но средняя сывороточная концентрация препарата выше [36].

Резистентность и фармакокинетика

При лечении инфекционного процесса антибиотики воздействуют не только на непосредственных возбудителей, но и на все чувствительные микроорганизмы микрофлоры. При этом возможна селекция резистентных штаммов и флора становится резервуаром для устойчивых микроорганизмов и детерминант резистентности. Это может затруднить лечение инфекций у пациента в будущем. Длительное действие препарата способствует развитию резистентности, особенно если концентрации ан-

тибиотика на слизистых оболочках долго держатся на субингибиторном уровне [3]. Это наиболее важно для макролидов, так как резистентность к ним развивается быстро и нерациональное их применение сегодня может сделать эти хорошие препараты неэффективными в дальнейшем [20].

Новые макролиды, азитромицин и кларитромицин, быстро достигают высоких концентраций в тканях. При этом после окончания курса лечения азитромицин, имеющий очень длительный период полувыведения (50-100 ч), в течение 4-6 нед. присутствует в тканях в концентрациях, которые ниже минимально ингибирующей и выше минимально активной. Препарат еще действует на бактерии и убирает чувствительные формы, но его концентрации уже не хватает для того, чтобы убить бактерии, которые генетически предрасположены к развитию устойчивости, поэтому под действием постоянного антибактериального давления происходит отбор менее восприимчивых форм. Создаются благоприятные условия для селекции резистентных штаммов. Этот пролонгированный период был назван «окном резистентности». В отличие от азитромицина концентрации кларитромицина по окончании лечения быстро, в течение нескольких часов, падают ниже минимально активного порога, и препарат перестает действовать на микрофлору и индуцировать развитие резистентности [3]. Имеются клинические работы, свидетельствующие о справедливости этих размышлений.

A. Leach сообщает о том, что дети с трахомой через 2 мес. после успешного лечения азитромицином были колонизированы азитромицин-ре-

зистентным *S. pneumoniae* в 21% случаев, тогда как до лечения только в 1,3% [2].

J. Guggenblicher и соавт. провели рандомизированное исследование, в котором было проанализировано действие антибиотиков на микрофлору ротовой полости детей от 6 мес. до 15 лет [1, 18]. Наблюдались 100 пациентов с инфекциями дыхательного тракта. Часть детей получали кларитромицин 2 раза в день в дозе 15 мг/кг/сут в течение 7 дней, а другие – азитромицин 10 мг/кг/сут однократно в течение 3 дней. Проводили микробиологический мониторинг резистентности микрофлоры к макролидам. Пробы брали перед лечением, а затем еженедельно в течение 4 нед и на 6-й неделе. В обеих группах в 1-ю и 2-ю неделю наблюдалось резкое увеличение числа пациентов, носителей резистентных к макролидам штаммов бактерий, но затем картина резко изменилась. В группе кларитромицина со 2-й недели началось уменьшаться число резистентных микроорганизмов, тогда как после лечения азитромицином оно продолжало неуклонно увеличиваться. К 6-й неделе в группе азитромицина резистентные к макролидам микроорганизмы были обнаружены у 86% пациентов, тогда как в группе кларитромицина – только у 18% (см. рисунок). Таким образом, было подтверждено теоретическое предположение о существовании у азитромицина окна резистентности, а преимущество азитромицина в виде длительного периода полувыведения оказалось его недостатком. Устойчивыми к макролидам микроорганизмами, выявленными на 6-й неделе в группе азитромицина, были *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*,

Таблица 1. Концентрации кларитромицина (в мкг/мл) в плазме и в тканях легкого на 5-й день лечения (доза 500 мг 2 раза в день)

Время проведения бронхоальвеолярного лаважа после последней дозы, ч	Плазма	Альвеолярная жидкость	Альвеолярные макрофаги
4	2,00±0,6	34,5±29	480±533
8	1,55±0,4	26,1±7	220±86
12	1,22±0,3	15,1±11	181±79
24	0,23±0,1	4,6±3	99,4±50

Примечание. *Материал получен путем бронхоальвеолярного лаважа [14].

S. pneumoniae – типичные возбудителями инфекций дыхательных путей.

Для снижения развития резистентности следует выбирать препараты, которые наименьшим образом воздействуют на естественную микрофлору человека, а также назначать адекватную суточную дозу и режим применения. Из антибиотиков группы новых макролидов наиболее щадящей фармакокинетикой обладает кларитромицин, который значительно меньше способствует селекции резистентности, чем азитромицин.

Кларитромицин при лечении инфекций нижних дыхательных путей у детей

Долгое время основными возбудителями инфекций нижних дыхательных путей у детей были пневмококк и гемофильная палочка и традиционные препараты вполне справлялись с этими возбудителями. В настоящее время эти бактерии остаются основными возбудителями пневмоний у новорожденных [40]. В последнее десятилетие на фоне неуклонного роста резистентности стрептококков, стафилококков и других возбудителей к препаратам пенициллинового ряда и другим широко применяемым антибиотикам наблюдается усиление значимости атипичных возбудителей, к которым относят хламидии, микоплазмы, легионеллы. Частота пневмоний, вызванных этими внутриклеточными возбудителями, постоянно увеличивается и в настоящее время варьирует в пределах 5-30%. Наиболее характерны атипичные пневмонии для детей школьного возраста [40, 52].

Кроме того, все чаще пневмония становится смешанной инфекцией, в которой могут одновременно участвовать и традиционные бактерии, и внутриклеточные микроорганизмы, и даже анаэробы. Участие нескольких возбудителей при достаточной тщательности исследования встречается почти в 1/2 случаев [24].

В этих условиях для лечения инфекций нижних дыхательных путей должны применяться препараты, обладающие активностью против всех наиболее вероятных возбудителей:

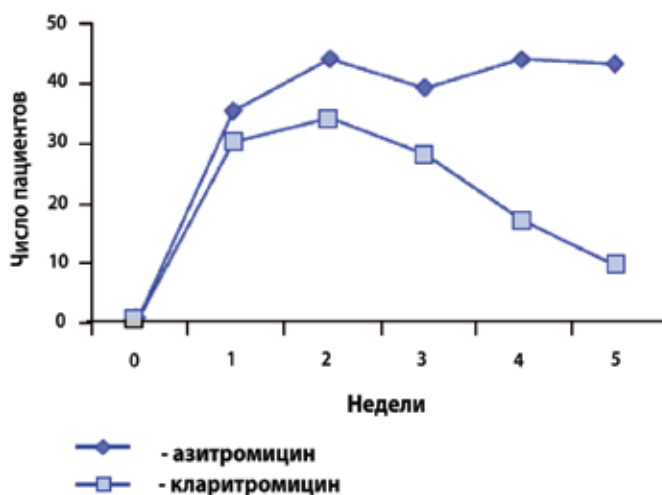


Рисунок. Частота выявления штаммов бактерий, резистентных к макролидам, после лечения азитромицином и кларитромицином [18].

стрептококков, пневмококков, стафилококков, гемофильной палочки, моракселлы, хламидий, микоплазм, легионелл, анаэробов. Кларитромицин обладает такой активностью, не уступает традиционным препаратам, а нередко и превосходит их по эффективности и имеет хорошую переносимость. Кларитромицин можно рекомендовать как препарат первого выбора для лечения внебольничных инфекций нижних дыхательных путей у детей [20, 40, 41, 46, 48, 52].

В крупном многоцентровом исследовании [25] эффективность кларитромицина при лечении типичных внебольничных пневмоний (131 ребенок) составила 94%, а атипичных пневмоний (64 ребенка) – 98%, эффективность при бронхитах (179 детей) была достигнута в 95% случаев. В целом при лечении инфекций дыхательных путей почти у 3 тыс. детей эффективность кларитромицина была расценена как «отличная» (исчезновение всех симптомов) в 74,6%, как «хорошая» (исчезновение основных симптомов) – в 21,7%, «умеренная» (уменьшение симптоматики) – в 1,3% случаев. Неэффективен кларитромицин был в 0,5% случаев. При лечении кларитромицином 150 детей с пневмонией в Пакистане [27] клинический эффект был получен в 90%.

По сравнению с эритромицином кларитромицин показывает сходную эффективность, но наблюдается значительно меньше нежелательных

явлений [41]. Так, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали эритромицин и кларитромицин при лечении пневмоний у 268 подростков [47]. Клиническая, рентгенологическая и микробиологическая эффективность препаратов была одинакова как для типичных, так и для атипичных пневмоний и составила 97% для кларитромицина и 96% для эритромицина. Однако пациенты, получавшие эритромицин, в 2 раза чаще страдали от побочных эффектов со стороны ЖКТ и в 5 раз чаще вынуждены были прервать лечение препаратом.

При лечении пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*, у 32 детей кларитромицин показал 100% эффективность, как и эритромицин, при этом исчезновение рентгенологических признаков пневмонии наблюдалось быстрее у получавших кларитромицин [26]. В другом рандомизированном исследовании сравнивали эффективность кларитромицина и эритромицина у 260 детей с пневмонией [38]. По данным культурально-го и иммуноферментного исследования, а также полимеразной цепной реакции у 28% пациентов она была вызвана *Chlamydia pneumoniae*, а у 27% – *M. pneumoniae*. Клиническое и радиологическое излечение в группе кларитромицина было достигнуто в 98%, в группе эритромицина – в 95% случаев, эрадикация микоплазм наблюдалась в 100% в обеих группах, а хламидий – в 79 и 86% случаев



соответственно. При исследовании *in vitro* все 49 штаммов *Chlamydia pneumoniae*, выделенных у детей с пневмонией, были чувствительны к макролидам, но кларитромицин был на порядок активнее эритромицина [39].

По клинической эффективности при лечении инфекций дыхательных путей между эритромицином и новыми макролидами нет значимых различий. Новые макролиды имеют преимущество как препараты со значительно лучшей переносимостью и более удобным режимом приема, что особенно важно для детей.

По эффективности кларитромицин не уступает не только другим макролидам, но также цефалоспорином I и II поколений, защищенным и незащищенным пенициллинам [40-42]. Более того, по активности против стафилококков, пневмококков и гемофильной палочки он может превосходить такие широко применяемые при лечении респираторных инфекций антибиотики, как рокситромицин, цефаклор и амоксициллин [29].

J. Macklin и соавт. в многоцентровом слепом рандомизированном исследовании сравнивали действие суспензии кларитромицина и амоксициллина при лечении инфекций нижних дыхательных путей у детей [44]. Участвовали 145 пациентов. Между группами не было различий по клинической эффективности препаратов. Кларитромицин был эффективен в 96%, а амоксициллин – в 95% случаев. По частоте и тяжести побочных явлений группы также не различались. В слепом рандомизированном исследовании [57] сравнивали суспензии кларитромицина, цефаклора и амоксициллина/клавуланата при пневмониях у детей (n=49). Все три препарата были высокоэффективными и не различались по частоте излечения и побочным эффектам.

Некоторые авторы отмечают, что основные симптомы заболевания исчезают значительно быстрее при лечении кларитромицином, чем другими макролидами, а также фторхинолонами, пенициллином, амоксициллином и цефалоспорином [28].

Возможно, это связано с высокой степенью антибактериальной активности кларитромицина. Данный факт имеет фармакоэкономическое значение, так как уменьшает затраты на симптоматическую терапию.

В последнее время появились сообщения, свидетельствующие о связи между бронхиальной астмой и инфицированием *Chlamydia pneumoniae*. Так, в работе U. Emre и соавт. у 11% детей с приступом удушья были обнаружены антитела к этому внутриклеточному возбудителю [43]. У 75% детей после эрадикации хламидий эритромицином или кларитромицином отмечали улучшение состояния по данным клинического и лабораторного обследования. Авторы предлагают включить макролиды в курс терапии детей с приступом бронхиальной астмы.

Кларитромицин при лечении ангины у детей

Почти 30% детей хотя бы 1 раз в жизни переносят стрептококковые тонзиллофарингиты [60]. Макролиды традиционно рассматриваются как альтернатива пенициллинам при ангине, вызванной β-гемолитическим стрептококком группы А, например, у пациентов с аллергией к пенициллину. Однако макролиды могут применяться и как препараты первого ряда. Они столь же эффективны, как пенициллины, и обеспечивают эрадикацию возбудителя из миндалин более чем в 90-95% случаев, тем самым осуществляют надежную профилактику серьезных осложнений ангины – ревматизма и гломерулонефрита. При этом лечение новыми макролидами значительно удобнее и комфортнее для маленького пациента, чем эритромицином [61].

По данным крупного европейского многоцентрового исследования, при лечении тонзиллита или фарингита у 1065 детей кларитромицин был эффективен в 95% случаев [25].

Так, J. Still и соавт. провели рандомизированное исследование с участием 367 детей, страдающих стрептококковым, серологически подтвержденным фарингитом. В работе сравнивалась эффективность

кларитромицина и пенициллина V. Оба препарата были высокоэффективны клинически, но по частоте эрадикации, исследуемой на 10-й день после окончания лечения, кларитромицин достоверно был эффективнее. Клиническое излечение в группе кларитромицина наблюдалось в 96%, а в группе пенициллина в 94% случаев. Эрадикация стрептококка была достигнута в 92 и 81% случаев соответственно [56]. Похожие данные, свидетельствующие о равной клинической эффективности макролида и пенициллина, но о лучшей эрадикации возбудителя в группе кларитромицина, были получены в другом контролируемом исследовании [63]. Более полная эрадикация в группе кларитромицина может быть связана с тем, что макролиды не разрушаются β-лактамазами стафилококков, гемофильных палочек и моракселл, присутствующих в ротоглотке, как это нередко происходит с препаратами пенициллинового ряда, когда стрептококк *in vitro* проявляет чувствительность, а эффективность *in vivo* существенно меньше из-за резистентной β-лактамазапродуцирующей сопутствующей микрофлоры и полной эрадикации не наблюдается [60].

При сравнении кларитромицина с азитромицином в контролируемом итальянском исследовании [59] при лечении подтвержденных стрептококковых тонзиллитов у детей оба препарата показали равную эффективность. Частота излечения в группе кларитромицина составила 96,8%, а в группе азитромицина – 95,9%. Частота бактериологической эрадикации на 20-й день после лечения составила 95,2 и 94,6% соответственно. За счет лучшей комплаентности азитромицина (длительность лечения – 3 дня) его эффективность была несколько выше (93 против 82%) после включения в анализ детей, которые по тем или иным причинам не получили всего курса терапии.

Данные об одинаково высокой клинической (98 и 97% соответственно) и бактериологической (86 и 88% соответственно) эффективности кларитромицина и амоксициллина при тонзиллофарингите были получены

в контролируемом британском исследовании с участием 191 ребенка [62].

Не менее эффективны при ангинах у детей оказались укороченные курсы кларитромицина – в течение 5 дней.

Так, при сравнении кларитромицина, назначаемого в стандартной дозе в течение 5 дней, и 10-дневного курса терапии пенициллином оба препарата были высокоэффективны клинически, но частота эрадикации была значительно выше при применении кларитромицина (94 и 78% соответственно) [74].

В некоторых районах России встречаемость штаммов стрептококков, резистентных к эритромицину и другим макролидам, среди детей и взрослых достигает 13% [6]. По данным испанских педиатров, резистентные к кларитромицину штаммы были обнаружены в 7,8% из 750 наблюдений [55], в то же время в США, по данным широкомасштабного исследования, среди 700 детей резистентность пиогенного стрептококка к кларитромицину составляет меньше 2% и не является значимой клинической проблемой [58]. Ввиду быстрого развития резистентности повторное лечение макролидами в случае рецидива нежелательно, а первичное лечение лучше проводить кларитромицином, так как он благодаря своим фармакокинетическим способностям меньше способствует индукции резистентности.

Кларитромицин при лечении среднего отита у детей

Основными возбудителями среднего отита являются *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*. У детей старшего возраста возбудителем может быть также пиогенный стрептококк, у маленьких детей – хламидии [68]. Если эритромицин имел ограниченные возможности из-за недостаточной активности против гемофильной палочки, то спектр действия кларитромицина включает все основные возбудители среднего отита и может уверенно использоваться при этом распространенном заболевании, благодаря активности основного метаболита препарата, 14-гидроксикла-

ритромицина, против гемофильной палочки [76].

При остром среднем отите макролиды можно использовать в качестве хорошей альтернативы к аминопенициллинам и котримоксазолу, фармакокинетика которых не позволяет достигать высоких концентраций в полости среднего уха, тогда как кларитромицин обладает способностью накапливаться в очаге воспаления. Так, концентрация препарата в жидкости среднего уха у детей, страдающих острым средним отитом, была в 3-5 раз выше, чем в плазме крови [67]. Кроме того, β-лактамы антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины) могут разрушаться β-лактамазами пиогенного стрептококка и гемофильной палочки, которые получают все большее распространение [68, 69]. β-лактамазы могут вырабатывать также другие бактерии, составляющие микрофлору носоглотки [68]. В России высока резистентность к котримоксазолу, поэтому макролиды можно рекомендовать использовать не как альтернативные препараты, а как лекарственные средства первого выбора и наибольшее предпочтение имеют новые макролиды, особенно кларитромицин [69].

По данным ряда многоцентровых исследований, суспензия кларитромицина высокоэффективна при среднем отите у детей. В германском исследовании с участием 102 пациентов на 5-й день терапии кларитромицином клиническое излечение было достигнуто в 99% случаев [66]. Побочные эффекты наблюдались у 3% детей. В испанском исследовании эффективности кларитромицина при респираторных инфекциях у детей [25] участвовали 310 больных острым средним отитом. Препарат показал свою эффективность в 96,1% случаев.

В большом количестве контролируемых сравнительных исследований было показано, что кларитромицин не уступает защищенным и незащищенным пенициллинам, цефалоспорином, другим новым макролидам, а нередко и превосходит некоторые препараты, особенно пенициллины, по эффективности или безопасности [68-73].

Так, в рандомизированной работе с участием 736 детей кларитромицин показал одинаковую эффективность с амоксициллином/клавуланатом и цефаклором. При этом частота побочных эффектов у кларитромицина была в 2 раза меньше, чем в группе получавших амоксициллин/клавуланат, и составила 16% (36/221) для кларитромицина и 30% (74/244) для защищенного пенициллина [71].

При рандомизированном сравнении [70] суспензий кларитромицина и амоксициллина отдаленный эффект клинического излечения был получен в группе кларитромицина у 95% (20/21) детей, а в группе амоксициллина у 86% (19/22). Частота побочных эффектов не различалась и составила по 1 ребенку в каждой группе, но если в группе макролида тяжесть нежелательных явлений позволила продолжить лечение, то ребенок, получавший амоксициллин, был вынужден прервать терапию.

В слепом рандомизированном сравнительном исследовании кларитромицина и цефуроксима аксетила оказалось, что препараты одинаково высокоэффективны при лечении среднего отита, хорошо переносятся детьми и не различаются по частоте развития побочных эффектов [72].

Обычный курс лечения острого среднего отита составляет 10 дней. Более короткий 5-дневный курс терапии оказался не менее эффективным и более удобным для пациента [73, 75]. В рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 138 детей было показано, что назначение кларитромицина в течение 5 дней также эффективно и безопасно, как и 10-дневный курс лечения [75]. При сравнении кларитромицина и азитромицина, назначаемых в течение 5 дней, оба препарата были одинаково эффективны в 99% случаев при лечении детей со средним отитом; не различались они и по частоте нежелательных явлений.

Риносинуситы

Кларитромицин высокоактивен против основных возбудителей синуситов у детей и превосходит эритромицин по активности против гемофильной палочки. Кроме того,



кларитромицин хорошо проникает в слизистую пазух носа и накапливается в них в концентрациях, превышающих сывороточные и минимальные подавляющие концентрации для возбудителей синусита [8, 79].

По данным многоцентрового европейского исследования с участием 310 детей, страдающих острым синуситом, и 15 детей с ринитом, эффективность кларитромицина при синусите составила 97,3%, а при рините – 93,8% [25].

Контролируемых сравнительных исследований эффективности кларитромицина при синуситах у детей не проводилось. Однако на основании многоцентровых слепых рандомизированных сравнительных исследований, проведенных с участием взрослых, можно утверждать, что кларитромицин сопоставим по эффективности с ципрофлоксацином [82], левофлоксацином [80] и азитромицином [81].

Коклюш

У детей с коклюшем макролиды хотя и не влияют на продолжительность заболевания, но уменьшают тяжесть его клинических проявлений и вызывают быструю эрадикацию *Bordetella pertussis* из носоглотки [52, 76]. По этой причине макролиды, в том числе кларитромицин, могут применяться как препараты выбора для лечения коклюша у детей, а также для профилактического лечения членов семьи больного [77].

Обычно рекомендуемый курс лечения эритромицином составляет 12 дней. Однако благодаря улучшенным фармакокинетическим характеристикам новые макролиды, кларитромицин и азитромицин, могут применяться в течение 7 дней. Показано, что эффективность терапии при этом не уменьшается [78].

Дозировка

Стандартный режим назначения кларитромицина – 2 раза в день. Такой подход связан со скоростью полувыведения кларитромицина, составляющей 4 ч. Данный режим удобнее, чем таковой для эритромицина, требующий приема 4 раза в день. В педиатрии удобство приема препарата для пациента имеет осо-

бенное значение, поэтому чем реже принимать препарат, тем больше шансов, что он будет принят.

В последнее время, учитывая, что концентрации препарата в очаге воспаления намного превышают сывороточные, все чаще начинают говорить о возможности применения суточной дозы препарата однократно и о более коротком курсе терапии [41, 34]. В рандомизированном перекрестном исследовании на добровольцах было показано, что при назначении кларитромицина 1 раз в день в суточной дозе 500 мг или 2 раза в день в дозе 250 мг форма фармакокинетической кривой была одинакова [52]. При назначении 1 раз в день в тканях легкого высокие концентрации препарата сохранялись постоянно. Концентрация в альвеолярной жидкости превышала минимальную подавляющую для типичных бактериальных патогенов инфекций дыхательных путей, а концентрация в альвеолярных макрофагах превышала минимальную подавляющую концентрацию для важнейших внутриклеточных возбудителей. Таким образом, появились теоретические предпосылки для применения кларитромицина 1 раз в день, которые уже получили клиническое подтверждение.

Так, в двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании эффективность кларитромицина, применяемого 2 или 1 раз в день, была одинакова при лечении обострения хронического бронхита у 265 взрослых пациентов [52]. Одинаковой также была частота побочных эффектов в целом, хотя нежелательные явления со стороны ЖКТ чаще наблюдались у получавших кларитромицин 2 раза в день.

В одном из исследований курс лечения был намного короче традиционного – всего 5 дней – и эффективность составила 97,5% [53]. В ряде других исследований у детей также было показано, что короткие курсы (5 дней) равны по эффективности при лечении у детей фарингита [54, 74], острого среднего отита [73, 75] и коклюша [78] обычными 7- и 10-дневными режимами терапии, но, несомненно, более удобны для пациентов.

Возможно, что в ближайшем будущем при наличии достаточного числа исследований будет показана правомерность применения кларитромицина 1 раз в сутки при лечении инфекций дыхательных путей у детей коротким 5-дневным курсом. В этом случае кларитромицин по комплаентности не будет уступать основному своему конкуренту – азитромицину, который можно применять 1 раз в сутки в течение 3 дней.

В настоящее время при инфекциях дыхательных путей кларитромицин у детей принято назначать в дозе 7,5 мг/кг массы тела в сутки, разделенной на 2 приема. Максимальная суточная доза составляет 500 мг, длительность лечения – 7-10 дней.

При инфекциях дыхательных путей, особенно при тяжелых пневмониях, требующих стационарной терапии, может потребоваться внутривенное введение макролидов. К сожалению, до последнего времени парентеральные формы макролидов отсутствовали на российском рынке. У кларитромицина есть внутривенная форма, и она доступна в России.

При лечении инфекций дыхательных путей в стационаре в настоящее время популярна так называемая ступенчатая терапия, когда лечение начинается с внутривенного введения препарата, а затем через 1-3 дня переходят на пероральную форму того же лекарственного средства. Этим обеспечивается и больший комфорт для пациента, и меньше сил и средств затрачивается на лечение при равной эффективности. Благодаря наличию внутривенной формы и суспензии для перорального приема ступенчатую терапию можно использовать при лечении кларитромицином. В многоцентровом исследовании сравнивали кларитромицин и комбинацию цефуроксима и эритромицина при ступенчатой терапии внебольничных пневмоний у 235 пациентов [51]. Значимых различий между группами по частоте клинической или бактериологической эффективности не отмечено, тогда как нежелательных явлений (тошнота, рвота, диарея, боль в животе) было значительно больше среди получавших цефуроксим и эритромицин.

Переносимость и лекарственные взаимодействия

В целом макролиды, особенно представители нового поколения, относятся к препаратам с благоприятным профилем безопасности и хорошо переносятся детьми. Наиболее характерны для детей при приеме кларитромицина нежелательные явления со стороны ЖКТ, такие как тошнота (1%), рвота (6%), диарея (7%), боли в животе (2%) и головные боли (2%). Реже встречаются аллергические реакции, симптомы гепато- и ототоксичности, нежелательные явления со стороны нервной системы [65]. В целом нежелательные явления у эритромицина, кларитромицина и азитромицина не намного различаются и наблюдаются в 4-27% случаев [64]. Это сопоставимо с частотой побочных эффектов, наблюдающихся при приеме детьми суспензий β -лактамов антибиотиков (ампициллина, ампициллина/клавуланата, цефаклора и др.) [65].

Одно из отличий новых макролидов от традиционного эритромицина – меньшее число расстройств со стороны ЖКТ. Метаболиты новых макролидов меньше стимулируют мотилиновые рецепторы кишечника, которые усиливают тонус и перистальтику, и, соответственно, реже возникает тошнота и рвота, которая после приема эритромицина наблюдается в 10-20% случаев [50].

Отклонения со стороны лабораторных показателей встречаются

при применении кларитромицина в 0-1% случаев, тогда как при использовании эритромицина – в 2-4% [64]. Наиболее распространены подъемы печеночных ферментов.

Активное использование макролидов в последние годы и расширяющаяся полипрагмазия увеличили вероятность развития лекарственных взаимодействий с препаратами, подвергающимися инактивации системой микросомальных ферментов цитохрома Р-450. Поскольку метаболизация кларитромицина осуществляется микросомальными ферментами печени с участием системы цитохрома Р-450, то кларитромицин может оказывать влияние на метаболизм всех препаратов, проходящих через эту систему [41]. При этом кларитромицин обладает меньшей способностью, чем эритромицин, увеличивать концентрации в сыворотке таких препаратов, как циклоспорин, варфарин, теофиллин, карбамазепин, терфенадин, но совместное назначение кларитромицина с последними тремя лекарственными средствами противопоказано [64].

Заключение

В настоящее время не утихли споры относительно сравнения преимуществ и недостатков эритромицина и новых макролидов. Еще сложнее разобраться в различиях между наиболее удачными новыми макролидами, азитромицином и кларитромицином [49]. Несмотря на равную клиническую эффективность при

лечении инфекций дыхательных путей и мягких тканей, эти препараты имеют существенные различия по таким показателям, как фармакокинетические характеристики, профиль безопасности, комплаентность, частота эрадикации, которые нередко недооцениваются, хотя их необходимо учитывать (табл. 2).

В настоящее время выбор эмпирической терапии инфекций у детей должен основываться на таких свойствах препаратов, как эффективность, безопасность (нежелательные явления), комплаентность (возможность перорального применения, независимость от приема пищи, назначение 1-2 раза в день, приятный вкус, короткий курс терапии) [45, 48].

Кларитромицин обладает почти всеми характеристиками идеального антибиотика для лечения респираторных инфекций у детей [7, 8]: высокая биодоступность при пероральном применении, высокая эффективность при относительно низких дозах препарата, длительный интервал между приемами, сбалансированная концентрация в тканях и крови, высокая внутриклеточная концентрация, высокая активность основных метаболитов, широкий спектр антибактериальной активности, включающий всех основных возбудителей инфекций дыхательных путей, и, наконец, безопасность и хорошая переносимость.

Список литературы находится в редакции

Таблица 2. Сравнительная характеристика эритромицина и кларитромицина

Показатель	Эритромицин	Кларитромицин
Активность против гемофильной палочки	0	++
Активность против стафилококков, пневмококков, стрептококков, хламидий	+	++
Независимость от приема пищи	0	+
Активность метаболита	0	+
Накопление в очаге воспаления	0	+
Противовоспалительная активность	0	+
Частота приема	4 раза в сутки	2 раза в сутки
Нежелательные явления	++	+
Лекарственные взаимодействия	++	+

Примечание. «0» - отсутствуют, «+» - умеренные, «++» - выраженные.



оригинальный КЛАЦИД

кларитромицин

® ГРАНУЛЫ ДЛЯ
ПРИГОТОВЛЕНИЯ
СУСПЕНЗИИ
125мг/5мл
250мг/5мл



С заботой о детях!

Торговое название:

Клацид®

Международное непатентованное название:

Кларитромицин

Лекарственная форма:

Гранулы для приготовления суспензии, 125 мг/5 мл или 250 мг/5 мл 60 мл, 100 мл

Показания к применению:

- инфекции нижнего отдела дыхательных путей (бронхит, пневмония и др.);
- инфекции верхнего отдела дыхательных путей (синусит, фарингит и др.);
- инфекции кожи и мягких тканей (фолликулиты, воспаление подкожной клетчатки эризипелоид и др.);
- острый средний отит;

- диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium kansasii*;

Способ применения и дозы:

Для лечения немикобактериальных инфекций рекомендованная для детей доза составляет от 7,5 мг/кг 2 раза в сутки до максимальной – 500 мг 2 раза в сутки. Длительность лечения обычно составляет 5–10 дней в зависимости от вида возбудителя и тяжести течения заболевания. Суспензию применяют независимо от приема пищи (можно принимать с молоком).

Дозирование препарата в зависимости от массы тела ребенка

Масса тела* ребенка (кг)	125 мг/5 мл доза (мл) x 2 раза в сутки	250 мг/5 мл доза (мл) x 2 раза в сутки
8 – 11	2,5 мл	1,25 мл
12 – 19	5,0 мл	2,5 мл
20 – 29	7,5 мл	3,75 мл
30 – 40	10,0 мл	5,0 мл

* ДЕТЯМ С МАССОЙ ТЕЛА ДО 8 КГ ДОЗУ НЕОБХОДИМО РАССЧИТЫВАТЬ НА КИЛОГРАММЫ МАССЫ ТЕЛА (7,5 МГ/КГ 2 РАЗА В СУТКИ).

Микобактериальные инфекции

Для лечения микобактериальных инфекций рекомендованная для детей доза Клацида® составляет от 7,5 мг/кг до 15 мг/кг 2 раза в сутки (суточная доза составляет от 15 до 30 мг/кг/сутки).

Лечение продолжают до тех пор, пока наблюдается клиническая эффективность от применения препарата (может потребоваться добавление других антимикобактериальных препаратов).

ДОЗИРОВКА, РЕКОМЕНДОВАННАЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ С МИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ТЕЛА

Масса тела* ребенка (кг)	Разовая доза суспензии Клацида 250 мг/5 мл, 2 раза в сутки	
	7,5 мг/кг x 2 раза в сутки (суточная доза 15 мг/кг)	15 мг/кг x 2 раза в сутки (суточная доза 30 мг/кг)
8 – 11	1,25 мл	2,5 мл
12 – 19	2,5 мл	5,0 мл
20 – 29	3,75 мл	7,5 мл
30 – 40	5,0 мл	10,0 мл

* ДЕТЯМ С МАССОЙ ТЕЛА ДО 8 КГ ДОЗУ НЕОБХОДИМО РАССЧИТЫВАТЬ НА КИЛОГРАММЫ МАССЫ ТЕЛА (15 – 30 МГ/КГ/СУТКИ).

Побочные действия: Часто: бессонница; головная боль; дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), искажение вкуса; тошнота, боль в животе, рвота, диспепсия, диарея; отклонение от нормы функциональных тестов печени; сыпь, гипергидроз; боль при пальпации.

Противопоказания: повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам и другим компонентам препарата - одновременное применение кларитромицина и какого-либо из следующих препаратов: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, эрготамин или дигидроэрготамин, ловастатин, симvastатин.

Лекарственные взаимодействия: Кларитромицин не взаимодействует с пероральными контрацептивами.

Применение следующих препаратов строго противопоказано из-за возможного развития тяжелых последствий взаимодействия.

Повышение уровней цизаприда, пимозиды и терфенадина в сыворотке крови наблюдалось при их совместном применении с кларитромицином, что может привести к удлинению интервала QT и появлению аритмий, в том числе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и torsade de pointes.

Эрготамин/дигидроэрготамин: одновременное применение кларитромицина и эрготамин или дигидроэрготамин ассоциировалось с признаками острого эрготизма, что характеризовалось вазоспазмом и ишемией конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему.

Форма выпуска и упаковка: Флаконы по 60 или 100 мл с мерной ложечкой/мерным шприцем.

Отпуск из аптек: По рецепту

Производитель: Абботт С.р.л., Италия / Abbott S.r.l., Italy.

РК-ЛС-5-№016562 от 15.09.2010; РК-ЛС-5-№016564 от 15.09.2010

Разрешение № 3383 от 17.05.2012 г.

Перед назначением и применением ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании производителя Abbott Laboratories С.А., в г. Алматы
Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)
Представительство Abbott Laboratories С.А. в Республике Казахстан

г. Алматы, пр. Достык 117/6, БЦ Хан Тенгри 2
тел.: +7 727 244 76 44, факс: +7 727 244 76 44
тел. факс: +7 727 320 11 57/58/59
эл. адрес: pvoa.kz@abbott.com

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Abbott
A Promise for Life

PR-KZ-KLA-09(01/12)

Перед грудным вскармливанием надо снять шляпу. А голову?



Дябина Т.А., Усова С.В., Бездольная Т.Н., Цориева И.Б.
Крымский государственный медицинский университет
им. С.И. Георгиевского

Грудное вскармливание... Трудно найти в природе процесс более физиологический, столь анатомически целесообразный, духовно оправданный, безопасный для малыша. Поэтому все рассуждения о необходимости грудного вскармливания вообще (в смысле отрицательного влияния на женскую фигуру, возможности замены искусственными смесями и т.д.) не только беспочвенны, но и вредны.

Вместе с тем существующий мир не идеален, и здоровье подавляющего числа матерей оставляет желать лучшего. Так, установлено, что нередко будущие и состоявшиеся матери являются носителями золотистого стафилококка на слизистых зева и носа, эпидермального стафилококка, имеют хронические очаги инфекции, живут в условиях постоянного носительства и бактериовыделения таких возбудителей, как золотистый и эпидермальный стафилококки.

Какая тактика должна быть в этих случаях, где тот критерий, который позволит врачу определить характер вскармливания ребенка? За последние три года в Республиканской детской клинической инфекционной больнице г. Симферополя прошли лечение 120 детей первого года жизни со стафилококковыми поражениями кишечника.

Детей в возрасте до трех месяцев жизни было 68 (56,6%), при этом до 2 месяцев жизни – 47 детей, 2-3 месяцев – 21 ребенок. Группу детей 4-6 месяцев жизни составили 30 малышей (25%). Третья группа (6-12 месяцев) состояла из 22 детей (18,4%). Девочек было 62, мальчиков – 58.

Впервые поступивших в стационар детей было 113 (94%), повтор-

но поступивших – 17 (14%), из них двое проходили курс стационарного лечения по поводу диареи трижды.

У 34 детей острая кишечная инфекция протекала в виде энтерита, у 67 – в виде энтероколита, в том числе у 25 – с явлениями гемоколита. 19 детей второго полугодия жизни (чаще 9-12 мес.) имели клинику острого гастрита. У половины из них возбудитель (*Staphylococcus aureus*) был выделен из промывных вод желудка и рвотных масс.

Кишечная инфекция привела к развитию осложнений у 59 детей (49%). Дегидратация отмечалась у 18 больных (I степени – у 13, II степени – у 5). У двух детей 8 и 9-месячного возраста острая кишечная инфекция (ОКИ) стафилококковой этиологии сопровождалась развитием инвагинации кишечника, которая была устранена консервативным лечением в хирургическом отделении после установления диагноза. Постинфекционная анемия развилась у 35 детей. Суперинфекция ОРВИ отмечалась у 2 больных, бронхит – у 1, отит – у 1.

На фоне гипотрофии заболевание протекало у 6 больных, внутриутробной инфекции – у 5 больных.

Генерализация с последующим развитием сепсиса наблюдалась в 3

случаях у детей раннего возраста (2 и 3 месяцев жизни).

Диагноз стафилококковой этиологии ОКИ ставился на основании клинических проявлений и результатов бактериологического исследования фекалий. Учитывался массивный, неоднократный рост возбудителя при бактериологическом исследовании, нарастание титра антител или обнаружение их в больших разведениях при серологическом исследовании, положительная реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) с аутоштаммом выделенного золотистого стафилококка.

Обследование матерей показало наличие у них золотистого стафилококка на слизистых зева и носа – у 30 человек, эпидермального стафилококка – у 8 человек, пиогенного стрептококка – у 9 человек, не выделена микрофлора – у 20 человек. Обследовались только матери детей первых трех месяцев жизни. Инфицированность золотистым стафилококком у 7 матерей была выявлена в период беременности.

Бактериологическое исследование грудного молока матерей, кормящих грудью, позволило выявить присутствие в молоке: *Staphylococcus aureus* – у 24 матерей,

Staphylococcus epidermidis – у 18 матерей, *Staphylococcus haemolyticus* – у 5 матерей. У 37 матерей в молоке не удалось выявить стафилококковую флору.

Дети I группы (1-3 месяца) с серологически подтвержденной стафилококковой этиологией ОКИ имели типичный анамнез – мастит у матери, длительное мокнутие пупка, омфалит, пиодермию, плохо прибавляли в весе, были беспокойны во время еды или сразу после кормления грудью. Клиническая картина заболевания также была характерной: неустойчивый с рождения стул ярко-желтого цвета, непереваренный, со слизью, частые срыгивания, снижение тургора тканей. Лечились до поступления в стационар по поводу дисбактериоза кишечника 96% детей первых двух месяцев жизни. У всех отмечалась неэффективность симптоматической терапии. В крови и копрограмме этих больных при поступлении в стационар обнаруживались признаки воспаления различной степени выраженности.

У 81% наблюдаемых детей появление жидкого стула отмечали с рождения, стул был периодически неустойчивым у 100 % детей этой группы. Беспокоили частые, упорные срыгивания, в последующем перешедшие в рвоту (в 2,5-3-месячном возрасте), 92% детей. У 49% детей запоры на 1-2-м месяце жизни сменились поносами на 2-3-м месяце. Эквиваленты тенезмов наблюдались у 13 больных.

Повышение температуры и жидкий стул от 7 до 15 раз за сутки при поступлении в стационар были у большинства (98%) детей. Вздутие живота у 37%, беспокойство – у 85%.

Резкие воспалительные изменения крови встречались примерно у половины больных. 53% детей имели сдвиг формулы крови влево без лейкоцитоза и повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), в копрограмме у них наблюдались выраженные признаки воспаления как тонкого, так и толстого кишечника.

Гиперлейкоцитоз (до 20 000-30 000) и значительно повышенная СОЭ (до 25-40 мм/час) отмечены

у 5% (3 человека) больных, два из которых имели гепатоспленомегалию. Заболевание у этих детей в последующем приняло генерализованный характер. Посев крови на стерильность дал рост золотистого стафилококка. Течение стафилококкового энтероколита у 43 детей осложнилось поражением легких, печени, мозговых оболочек, развитием полиорганной недостаточности, синдрома системного воспалительного ответа, что дало основание поставить диагноз стафилококкового сепсиса, от которого двое детей умерли.

Дети более старшего возраста – вторая группа (4-6 месяцев) – обычно заболевали остро (88%). Начало заболевания у них характеризовалось повышением температуры и появлением диареи смешанного характера. Чаше встречалась вялость и многократная рвота, у 39% детей она сочеталась с кетоацидозом. Воспалительные изменения в крови и копрограмме были выявлены у 93% детей этой группы.

Дети в возрасте 6-12 месяцев (третья группа) чаще поступали в стационар с клиникой секреторной водянистой диареи (78%), у 33% из них были нерезко выраженные катаральные явления. В крови и копрограмме этих детей не было существенных воспалительных изменений.

Экспресс-тест кала на ротавирусы у этих детей был негативным. В этой группе не отмечено склонности к затяжному течению и неблагоприятному исходу. У части детей (22%) этой возрастной группы (6-12 мес.) острая кишечная инфекция протекала как пищевая токсикоинфекция с острым гастритом и выделением золотистого стафилококка из рвотных масс или промывных вод желудка. Такая картина чаще наблюдалась у детей 10-12 месяцев жизни при переходе на питание с общего стола.

Этиотропная терапия детей со стафилококковыми поражениями кишечника включала назначение нитрофуранов и/или цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон). По показаниям про-

водилась дезинтоксикационная, регидратационная и симптоматическая терапия. 26 детей получили специфический антистафилококковый иммуноглобулин, 3 – плазму, 35 – стафилококковый бактериофаг.

У большинства больных после проведенного лечения наступало выздоровление. Однако семеро детей в возрастной группе 2-3 месяца повторно поступали с диареей на стационарное лечение через 1-3 недели. Бактериологическое обследование кала у них вновь давало массивный рост *Staphylococcus aureus*. Все эти дети находились на грудном вскармливании, и посев грудного молока их матерей (у всех 7) давал массивный рост золотистого стафилококка. Шестеро из 7 детей имели противопоказания к введению стафилококкового иммуноглобулина. После второго курса антибактериальной терапии наступило выздоровление. Для двоих детей курс антибиотиков был третьим, с учетом лечения на участке. Формула крови и изменения в копрограмме этих детей требовали назначения противовоспалительной антибактериальной терапии. На фоне лечения состояние детей улучшилось, нормализовалась температура, однако сохранялось беспокойство во время кормления грудью – плач с гиперемией лица, подтягивание ног, урчание в животе. Продолжал оставаться жидким стул до 10-15 раз в сутки. Не выдержав «испытания стационаром», матери этих детей вынужденно перевели их на искусственное вскармливание. В течение последующих 2-3 дней стул быстро нормализовался, исчезли жалобы и наступило полное выздоровление, без рецидивов в последующем.

Общепринятой является точка зрения, что если мать передает с грудным молоком ребенку стафилококк, то она передает ему и антитела к стафилококку. Поэтому отмена грудного вскармливания детям раннего возраста со стафилококковой инфекцией не нужна и вредна. А как узнать практическому врачу, передает мать анти-

тела ребенку или нет? Определение антител к энтеротоксину стафилококка в грудном молоке – метод исследования, который еще недоступен для большинства лечебных учреждений. Что если мать кормит свое дитя чистой культурой энтеротоксигенного золотистого стафилококка и антитела в ее организме отсутствуют?

Стоит ли сохранять вскармливание грудным молоком, если у матери был мастит, эндометрит или другой гнойный процесс, вызванный стафилококком, а у ребенка с рождения

клинические проявления стафилококковой инфекции? Безусловно, спешить с переводом на искусственное вскармливание не стоит, возможно, антибактериальные препараты и специфическая антистафилококковая терапия дадут эффект и малыш поправится. Однако при непрекращающейся диарее, повторных эпизодах ОКИ с лечением в стационаре необходимо об этом задуматься.

Перевод на искусственное вскармливание адаптированными молочными смесями, по нашему мнению, возможен у детей первых

2-3 месяцев жизни при условии сохранения в течение длительного времени клинических проявлений диареи, при повторном массивном выделении золотистого стафилококка из кала и материнского молока, при неэффективности адекватной терапии и наличии у матери специфического анамнеза (мастит, гнойный эндометрит и др.).

Иногда, при отсутствии у матери антистафилококкового иммунитета, целесообразен отказ от естественного вскармливания в более ранние сроки.

Приводим собственное наблюдение.

Ребенок М., 2,5 месяца, от I беременности, протекавшей с угрозой прерывания, токсикозом I и II половины. Роды путем кесарева сечения. Рана у матери долго не заживала,гноилась. Масса тела при рождении 2 кг 700 г. Через 3 недели после родов мать отмечала «застой молока» – боль и уплотнение в груди, сопровождавшееся повышением температуры. Не лечилась. Ребенок рос и развивался нормально, прибавлял в весе. Однако часто кричал, плакал по вечерам, стул был непереваренным, до 5 раз в сутки, со слизью, иногда с водой.

Однажды родители самостоятельно показали ребенка хирургу, думая, что болит живот. Хирургическая патология не была подтверждена, ребенок отправлен домой. Через 3 дня осмотрен педиатром, заключение: здоров. В возрасте 1,5 месяца отмечался однократный кратковременный подъем температуры до 38°C. На жалобы матери по поводу беспокойства при кормлении, вздутие живота, неустойчивый стул участковый врач не реагировал, успокаивал: «Это так бывает у всех детей». Обследование ребенка не проводилось. Получал эспумизан и лактобактерин без особого эффекта.

Заболел остро, когда вечером повысилась температура до 39,7°C, появилось беспокойство, однократная рвота. Врачом скорой помощи ребенок осмотрен, сделана инъекция анальгина с димедролом. Температура снизилась до 37,5°C. Родители от госпитализации отказались. В 8 утра повторно осмотрен врачом скорой. Температура 37,6°C, снова родители отказались от госпитализации.

В 12 часов в детской поликлинике, куда самостоятельно обратились родители с ребенком, состояние расценено как крайне тяжелое. Температура 34,0°C. Стонущее дыхание, бледная кожа, цианоз конечностей, частота дыхания (ЧД) 60 в 1 мин, аритмичное. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 178 в 1 мин. Тахикардия, тоны приглушены. Печень уплотнена, +2 см. Стул жидкий со слизью. Ригидность мышц затылка, выбухание и пульсация большого родничка. Плавающие глазные яблоки, снижение мышечного тонуса, угнетение сухожильных рефлексов. **Диагноз:** инфекционно-токсический шок (ИТШ) II-III степени. Кома II степени. Отек мозга. Срочно госпитализирован в реанимационное отделение.

Обследован:

Общий анализ крови: Нб 98 г/л. Эр. $3,3 \cdot 10^{12}/л$, Нт 0,28, ЦП 0,8, тр. 245 000, лейкоц. $3,4 \cdot 10^9/л$, п. 14, с. 21, л. 60, м. 5, СОЭ 5 мм/час. Общ. белок 35,4 г/л, альбумины 42,5%. Мочевина 1,0 ммоль/л, креатинин 0,114 ммоль/л.

Общий билирубин 15 мкмоль/л, АСТ 0,8 ммоль/л ч, АЛТ 1,0 ммоль/л ч. Глюкоза крови 3,4 ммоль/л. Копрограмма: слизь ++, жидкий, желтый, лейкоц. 40-50 в п/зрен, эр. 2-3 в п/зрен, мыла – незначительное количество.

Общий анализ мочи: уд. вес 1025, белок 0,099 г/л, Эр. 5-6 в п/зрен, лейкоц. 2-3 в п/зрен, эпителий (почечный) 2-4 в п/зрен, ураты – единичные.

Консультация офтальмолога: диск зрительного нерва – артерии сужены, вены расширены. Зрачки: d < s, не реагируют на свет.

Консультация нейрохирурга: ИТШ. Отек головного мозга.

После выведения из шока и стабилизации состояния проведена люмбальная пункция. Цереброспинальная жидкость мутная, цитоз 2137 клеток, 95% – нейтрофилы, 5% – лимфоциты, белок 3,5 г/л, глюкоза 5,3 ммоль/л, хлориды 108 ммоль/л, реакция Панди +++++. Бактериоскопия цереброспинальной жидкости: обнаружены грамположительные кокки.

Клинический диагноз: гнойный менингит, ИТШ II ст. Отек головного мозга. Энтероколит. Пневмония.

Вследствие нарастания дыхательных нарушений проводилась искусственная вентиляция легких, массивная антибактериальная (ванкомицин+меропенем), дезинтоксикационная и дегидратационная терапия. Внутривенно введен иммуноглобулин.

Несмотря на лечение, состояние ребенка продолжало оставаться тяжелым, в сознание не приходил, сохранялся гипертензионный синдром, лихорадка. Появились обильные мелкопузырчатые хрипы в легких, увеличилась печень.

Общий анализ крови: Нб 95 г/л, эр. $3,2 \cdot 10^9/\text{л}$, тр. 152 000, лейкоц. $32,4 \cdot 10^{12}/\text{л}$, ю. 2, п. 27, с. 52, л. 14, м. 3, СОЭ 29 мм/час, в динамике увеличилась до 80 мм/час. Лейкоцитарный индекс интоксикации – 2,34.

Креатинин 0,135 ммоль/л, АЛТ 3,4 мкмоль/л ч, АСТ 1,6 мкмоль/л ч.

Альбумин 38,7%, общ. белок 42,4 г/л, ЛИИ 5,9.

Общий анализ мочи: белок 0,6 г/л, эр. св. 35-40, лейкоц. 8-12 в п/зрен, эпителий почеч. 0-2, цилиндр. 2.

Время свертывания крови 7 мин (по Ли-Уайту), фибриноген 3,2 г/л, фибрин 14 мг, протромбиновый индекс 68%.

Посев кала на стафилококк 3-кратно – высеян *Staphylococcus aureus* во всех 3 порциях фекалий (массивный рост).

Посев цереброспинальной жидкости дал рост *Staphylococcus aureus* (массивный) – 3-кратно.

Посев крови – рост *Staphylococcus aureus*.

Посев слизи из носоглотки – рост *Staphylococcus epidermidis*.

Посев грудного молока матери дал массивный рост *Staphylococcus aureus*.

Посев носоглоточной слизи матери – рост *Staphylococcus aureus*.

Ro органов грудной клетки – 2-сторонняя очаговая пневмония.

Компьютерная томография мозга: менингит. Отек головного мозга.

Диагноз: стафилококковый сепсис, тяжелое течение. Полиорганная недостаточность. Синдром системного воспалительного ответа. Гнойный менингит. 2-сторонняя пневмония. Энтероколит. Отек головного мозга. Кома II ст.

При анализе данного случая возникают вопросы:

1. Была ли предотвратима тяжелая болезнь ребенка?
2. Возникла ли бы генерализация при своевременной постановке диагноза и лечении стафилококковой инфекции?

3. Можно ли было заподозрить отсутствие антистафилококкового иммунитета у матери?

4. Как повлиял бы на исход заболевания своевременный перевод этого ребенка на искусственное вскармливание?

5. Не означает ли отсутствие назначения обследования ребенка на стафилококк участковым врачом утратустороженности в отношении стафилококковой инфекции у детей раннего возраста?

6. Является ли оправданным продолжительное лечение участковым педиатром дисбактериоза кишечника у детей первых месяцев жизни при отсутствии эффекта от терапии пробиотиками? Не приводит ли это к потере времени, несвоевременной постановке диагноза ОКИ и запоздалому лечению?

Приглашаем практических врачей-педиатров и инфекционистов принять участие в дискуссии, поделиться своим опытом, своими наблюдениями.

Выводы

1. Отказ от грудного вскармливания необходим лишь у отдельных детей с клиникой ОКИ, подтвержденной выделением стафилококка, идентичного материнскому. По нашим данным, количество детей раннего возраста с кишечной инфекцией стафилококковой этиологии и потребностью в отмене грудного вскармливания составляет 1,6%.

2. Своевременно поставленный диагноз и правильно назначенное лечение стафилококковой инфекции зачастую предупреждают рецидивы, а также генерализацию и неблагоприятные исходы.

3. Диагноз стафилококковой инфекции с поражением кишечника следует шире ставить детям первого и второго месяца жизни при наличии у них диареи, характерного анамнеза (с рождения неустойчивый стул или запоры, сменяющиеся поносами), гнойно-воспалительных заболеваний у матери и при неоднократном выделении *Staphylococcus aureus* из фекалий.

4. Назначение антибиотиков при секреторной диарее и высева *Staphylococcus aureus* без РПГА с аутоштаммом показано только детям первых трех месяцев жизни.

5. Без постановки РПГА с аутоштаммом выделение золотистого стафилококка у детей второго полугодия жизни (6-12 мес.) при наличии водянистой диареи, с мало измененными анализами крови и копрограммы следует трактовать как высев сапрофитной флоры у ребенка с вирусной диареей.

6. У детей в возрасте около года (10-12 мес.) стафилококковая инфекция чаще протекает по типу пищевой токсикоинфекции с развитием острого гастрита, что не требует проведения специфического лечения и назначения антибиотиков.

Триметабол в комплексной терапии часто болеющих детей



Леонтьева О.Г.
Медицинский центр «Медея», г. Алматы

В настоящее время считается доказанным факт, что естественная микрофлора человека играет важную пусковую роль в механизме формирования иммунитета и неспецифических защитных реакций в развитии макроорганизма. В свою очередь, нормофлора находится в прямой зависимости от иммунного статуса макроорганизма. Нарушение равновесия в одной из систем приводит к нарушению равновесия во второй. Поэтому очень важно корректировать микробиоценоз при заболеваниях, сопровождающихся снижением иммунного статуса, и наоборот, у 90–92% детей, страдающих частыми респираторно-вирусными заболеваниями, имел место дисбактериоз кишечника. В свою очередь частые острые инфекционные заболевания не могут не влиять на становление и развитие организма ребёнка, обуславливая срыв адаптации основных функциональных систем, нарушая иммунореактивность детского организма и приводя к раннему развитию хронической патологии. Всё это и обуславливает целесообразность выделения группы ЧБД в практике здравоохранения

Количество ЧБД в общей популяции детского населения колеблется от 15 до 75%, устойчиво сохраняется тенденция к росту числа часто и длительно болеющих детей, что требует проведения современных реабилитационных мероприятий и разработки новых организационных форм оздоровления ЧБД, в частности поиска эффективных способов иммунопрофилактики респираторных заболеваний и иммунореабилитации у этого контингента детей. Это становится особенно важным сегодня, поскольку появление иммуотропных средств нового поколения создаёт предпосылки для их целенаправленного применения при проведении коррекции выявленных дефектов в иммунном статусе.

Представлена оценка эффективности применения в составе комплексной терапии препарата

– Триметабол у часто болеющих детей с дисбиозом толстого кишечника.

Под наблюдением находилось 100 детей дошкольного возраста, посещающих организованный коллектив менее одного года. Эти дети и составили группу дальнейшего наблюдения и обследования.

Детей в возрасте от 3 до 5 лет было 64 (64%), старше 5 лет – 36 (36%). Мальчики составили 25,4 %, девочки 49,6 %.

Анализ частоты заболеваний, перенесенных детьми в течение одного года, предшествующего моменту проводимого наблюдения, показал, что 43,6% (43) наблюдаемых детей перенесли 4 эпизода ОРВИ, 23,1% (23) – 5 эпизодов, 6 и более раз болели – 33,3% (33). В среднем один ребёнок перенёс в течение года 5,22 эпизода ОРВИ. Наибольшая частота ОРВИ у ЧБД дошкольного

возраста отмечалась с сентября по март, с максимальным значением в ноябре.

Более половины ЧБД (68,4%) заболевания сопровождались развитием осложнений, главным образом со стороны ЛОР-органов и бронхолегочной системы. Длительность заболеваний колебалась от 5 до 60 дней, в среднем длительность одного эпизода составляла 12,5 дня. Затяжной характер течения отмечался у 33,3% детей. При лечении заболеваний у 86,3% детей в схему входили антибактериальные препараты практически при каждом эпизоде респираторного заболевания.

У всех детей имели место функциональные нарушения со стороны ЖКТ: у 57,0% детей отмечался сниженный аппетит, у 33,3% детей – периодические боли в животе, у 9,7% – неустойчивый характер стула, периодическое недомогание.

Триметабол

(Метопин, Карнитин, Лизин, Витамины группы В)

Стимуляция аппетита и гармоничного роста организма

Состав: 5 мл приготовленного раствора содержат активные вещества:

метопина (5-(1- метилпиперидилиден -4)-5Р-дibenзо (a,d)

Ципрогептадина ацефилинат) 1,75 мг

L-лизина гидрохлорида 250 мг

DL- карнитина гидрохлорида 375 мг

витамина В 1(тиамина гидрохлорид) 30 мг

витамина В6(пиридоксина гидрохлорид) 30 мг

витамина В12(цианкобаламин) 1000 мг

вспомогательные вещества: натрия сахарина, метилпарагидроксибензоат, повидон К -30, земляничная эссенция, мальтитол, очищенная вода, маннитол.

Порошок 3г для приготовления раствора для перорального применения в комплекте с растворителем 150 мл №1

Показания к применению: для стимуляции аппетита.

Способ применения и дозы: перед употреблением необходимо размешать содержимое пакетика с раствором во флаконе.

Высыпать наводящийся в пакетике порошок во флакон с жидкостью.

Закрыть флакон и взболтать. ТРИМЕТАБОЛ принимать за 0,5-1 час до еды.

Детям до 3-х лет: 2,5 мл 3 раза в день.

Детям от 3-х до 6 лет: 5 мл 3 раза в день.

Детям старше 6 лет и взрослым: 5-10 мл 3 раза в день.

Побочные действия: сонливость.

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Лекарственные взаимодействия: не известны.

Особые указания: беременность и лактация: препарат может применяться, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При применении в период лактации следует прекратить грудное вскармливание. Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами: нельзя управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами из-за возникновения слабости и сонливости.

Передозировка: при передозировке отмечается усиление побочных эффектов. При снижении дозы препарата через 3-4 дня эти проявления проходят. В случае случайной интоксикации из-за принятия очень большой дозы, следует применить общие стандартные действия для быстрого устранения препарата (желудочное промывание и форсированный диурез).

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Перед назначением и применением ознакомьтесь с Инструкцией.

Регистрационное удостоверение РК-ЛС-5-№003754
от 14.09.2006

Разрешение на рекламу № 22 от 11.02.2008 г.



J. URIACH & Cia, S. A. (Уриак & Сиа, С.А.)

Av. Cami Reial 51-57

08184 Palau-solita i Plegamans (Испания)

Grupo Uriach

Медиал Ди энд Пи Лтд

050000, Республика Казахстан, г. Алматы,

ул. Желтоксан 146, Центр Алтын Алма

Тел.: (727) 50 03 07, 250 03 05

Факс: (727) 250 03 06

E-mail: officemedial@intelsoft.kz

Профилактическая эффективность препарата оценивалась при диспансерном наблюдении детей через 3 месяца после окончания курса по частоте, тяжести и продолжительности повторных ОРВИ; а также по влиянию на состояние микробиоценоза кишечника, общего и местного иммунитета через 10-14 дней после окончания приёма препарата.

Из числа обследованных ЧБД, с дисбиозом толстого кишечника выделены 2 группы детей. 1-я группа – 35 человек, которые получали комплексный препарат, содержащий в своём составе бифидо- и лактобактерии, в течение 3 недель.

2-я группа – 46 детей получали наряду с комплексным пробиотическим препаратом препарат Триметабола в сиропе в возрастной дозировке 3 раза в день натощак за полчаса до еды в течение 3 недель + взвешивание 1 раз в неделю.

Контрольную группу составили 19 ЧБД с дисбиозом кишечника в тот же эпидемический сезон, того же возраста, посещающих детские организованные коллективы, заболевания которых лечили симптоматически, без применения пробиотиков и иммуностимуляторов.

Уже через 2 недели приёма биопрепарата отмечалась стабилизация состояния здоровья. У 98% детей в наблюдаемой группе улучшился аппетит, не отмечались боли в животе, урчание и метеоризм. У 92,3% стул стал регулярным – 1 раз в день, преимущественно по утрам.

Анализ клинических данных через 3 месяца после окончания профилактического курса лечения комплексным препаратом показал снижение частоты ОРВИ среди наблюдаемых детей данной группы в 1,4 раза по сравнению с детьми из контрольной группы. На фоне препарата перенесли ОРВИ 8 человек, во время которых все дети лечились симптоматически. Заболевание протекало у 5 человек в лёгкой форме и у 3



детей в среднетяжёлой форме с развитием осложнений (бронхит у 2 и у 1 – отит).

Повторные респираторные инфекции за время наблюдения перенесли 4 человека, в контрольной группе – 7. Дополнительное введение в состав комплексного лечения препарата Триметабола привело к выраженному положительному эффекту у всех детей. К третьей неделе терапии отмечалось улучшение общего состояния. Только у 4% оставался сниженный аппетит, у 1 ребёнка боли в животе. Запоры, неустойчивый характер стула не регистрировались.

Анализ клинических данных (через 3 месяца после окончания профилактического курса лечения) с применением препарата Триметабола и пробиотика показал достоверное снижение ОРВИ среди наблюдаемых детей. За период лечения перенесли ОРВИ 5 человек, во время которых все дети принимали препарат Триметабола. Заболевание протекало у 4 человек в лёгкой форме и лишь у 1 ребёнка в среднетяжёлой форме с развитием осложнения (бронхит), однако заболевание не приняло затяжной характер. Повторные респираторные инфекции за время наблюдения перенесли лишь 2 человека. В контрольной группе – 7.

При этом доля детей ни разу не болевших ОРВИ в течение 3 месяцев среди детей, получавших

препараты, возрастает с 0 до 50% и она в 2 раза выше, чем среди детей контрольной группы. Частота наиболее характерных осложнений ОРВИ снижается в 2 раза.

Таким образом, у 48,9% ЧБД имеет место дисбиоз кишечника со снижением концентрации лактобактерий. У таких детей выявлена высокая частота иммунных нарушений.

Включение в схему лечения ЧБД с дисбиозом кишечника наряду с комплексным пробиотическим препаратом Триметабола оказывает стимулирующее действие на показатели клеточного звена иммунитета.

В частности влияет на количественный и качественный состав микрофлоры кишечника, оказывает saniрующий эффект в отношении УПФ, приводит к увеличению детей, не болевших ОРВИ в течение 3 месяцев после приема комплекса препаратов, способствует снижению частоты повторных заболеваний и осложнений, способствует улучшению аппетита, дети прибавляют в весе не менее 300 грамм в неделю, улучшается общее самочувствие.

Это позволяет рекомендовать комплексное использование биопрепаратов и Триметабола для лечения ЧБД, имеющих нарушение иммунитета, количественные и качественные изменения микрофлоры кишечника.

К вопросу о дифференциальной диагностике ювенильного ревматоидного артрита



Челпан Л.Л.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) является одним из достаточно распространенных воспалительных заболеваний соединительной ткани с поражением суставов, преимущественно по типу прогрессирующего симметричного эрозивно-деструктивного полиартрита. Заболеваемость ЮРА составляет от 2 до 16 на 100 000 детей в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮРА в разных странах равна 0,05–0,6% [1, 6].

Развитие и прогрессирование ЮРА определяется сложным сочетанием генетически детерминированных и приобретенных дефектов нормальных иммунорегуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные стимулы. Этот дисбаланс ведет к быстрой трансформации защитной острой воспалительной реакции в хронический неконтролируемый прогрессирующий воспалительный процесс, затрагивающий все органы и системы организма ребенка, и в первую очередь – суставы. ЮРА также представляет собой серьезную медико-социальную проблему, поскольку у 50% детей в течение первых 10 лет болезни наступает тяжелая, обычно пожизненная инвалидность. ЮРА приводит к резкому ограничению возможности передвижения и самообслуживания, к физической, психической, социальной дезадаптации детей.

Поскольку исход заболевания во многом зависит от своевременной постановки диагноза и начала патогенетической терапии, вопросы дифференциальной диагностики заболевания на ранних стадиях приобретают особую актуальность [6].

Согласно «Протоколам диагностики и лечения кардиоревматологических заболеваний у детей», утвержденным Приказом МЗ Украины №362 от 19.07.2005 года, диагностическим критерием ЮРА является наличие не менее 4 из семи признаков, таких как утренняя скованность, артрит 3 и более суставов, артрит суставов кистей, симметричный артрит, ревматоидные узелки, ревматоидный фактор в сыворотке крови, рентгенологические изменения.

В затруднительных случаях диагностики ЮРА возможно рассмотрение дополнительных клинических данных: поражение 3 суставов в течение первых 3 недель болезни, симметрич-

ное поражение мелких суставов, поражение шейного отдела позвоночника, выпот в полости сустава, тендосиновит или бурсит, ревматоидное поражение глаз. Рентгенологическими признаками, свидетельствующими о ревматоидном процессе, являются эпифизарный остеопороз, сужение суставной щели, признаки выпота в полости сустава, уплотнение периартикулярных тканей. Наряду с лабораторными признаками, отражающими воспалительную активность различной степени, иммунологическими маркерами (положительный ревматоидный фактор) используют также морфологический метод (данные биопсии синовиальной оболочки). Их можно использовать в качестве дополнительных критериев в сложных случаях.

Особо сложные диагностические задачи возникают у педиатров в дебюте суставного синдрома у больных детей.

Наиболее часто в повсед-



невной врачебной практике у детей встречаются реактивные артриты (РеА) [2-5]. Их распространенность в последние годы нарастает. Под РеА понимают негнойное воспалительное поражение суставов, развивающееся в тесной хронологической связи с определенной инфекцией внесуставной локализации. В детском возрасте чаще встречаются носоглоточные, постэнтероколитические, урогенные артриты. Инфекции респираторного тракта, связанные с *Mycoplasma pneumoniae*, и особенно *Chlamydia pneumoniae*, также могут служить причинами развития РеА. Реже встречаются РеА после других инфекций (менингококковая, вирусный гепатит В и др.) и поствакцинальные. При наличии соответствующей клинической картины диагноз базируется главным образом на анамнестических указаниях на хронологическую связь заболевания с эпизодом острой или обострением хронической инфекции и отсутствии признаков других ревматических заболеваний. Клиническая картина РеА у детей многообразна: от малосимптомного моноартрита до

тяжелого полиартрита с внесуставными симптомами, изредка с затяжным течением. Наиболее часто заболевание протекает как серонегативный моно- или олигоартрит суставов нижних конечностей. Согласно наблюдениям, могут также поражаться связки, сухожилия, сухожильные влагалища, фасции. В отдельных случаях в патологический процесс могут вовлекаться не только суставы, но и сердечно-сосудистая и мочеполовая системы, кожа, слизистые оболочки [4, 5, 7].

Трудности диагностики РеА часто обусловлены стертым субклиническим течением первичного инфекционного процесса. Артрит развивается чаще при нетяжелых формах кишечной или урогенитальной инфекции, и к моменту развития артрита признаки триггерной инфекции в большинстве случаев проходят. Кроме того, в условиях нарушенного иммунного ответа возможно развитие хронических персистирующих форм инфекции. Поэтому в дебюте суставного синдрома необходимо в первую очередь исключить скрытую кишечную и хламидийную инфекции.

Кроме того, диагностику РеА затрудняет сочетание предшествовавших инфекционных процессов различной локализации.

Особую диагностическую значимость приобретают данные дополнительных лабораторных исследований. Для постановки диагноза необходимо выделение возбудителя, вызвавшего инфекцию, и/или обнаружение в сыворотке крови высоких титров антител к нему. Для идентификации триггерных возбудителей используют различные микробиологические, иммунологические и молекулярно-биологические методы.

В связи с этим следует учитывать, что РеА чаще проявляется в виде, как правило, периферического асимметричного олигоартрита (до 4 суставов) с преимущественным поражением суставов ног. Развивается РеА чаще на фоне или вскоре (через 2-4 недели) после инфекционных проявлений (диарея, уретрит, респираторная инфекция и др.).

При этом лабораторное подтверждение инфекции необязательно, однако желательно при

наличии клинических проявлений инфекции или в случаях отсутствия явных клинических проявлений инфекции.

Следует иметь в виду, что критерием исключения является установленная причина развития моно- или олигоартрита – стрептококковый артрит, спондилоартрит, септический артрит, кристаллический артрит, болезнь Лайма.

70-80% случаев урогенных артритов связаны с хламидийной инфекцией. Клинические проявления характеризуются несимметричным артритом суставов нижних конечностей. Число пораженных суставов обычно невелико. Развивается периартикулярный отек преимущественно пальцев стоп, распространяющийся на весь палец, и синюшная или багрово-синюшная окраска кожи (палец становится похожим на сосиску). Характерно развитие энтезопатий – воспаления сухожилий в местах их прикрепления к костям, особенно часто в пяточной области. У отдельных больных возможны боли в области позвоночника. Иногда отмечаются внесуставные проявления: поражения кожи (чаще в виде псориазоподобной сыпи), слизистых оболочек полости рта (эрозии), наружных половых органов (баланопостит, вагинит), глаз (конъюнктивит), а также сердца (миокардит, перикардит), периферической нервной системы (неврит) и др.

Диагностические критерии постстрептококкового артрита включают появление артрита на фоне или спустя 1-2 нед. после перенесенной носоглоточной инфекции (стрептококковой этиологии), одновременное вовлечение в процесс преимущественно средних и крупных суставов, возможную торпид-

ность суставного синдрома к действию нестероидных противовоспалительных препаратов, нерезкие сдвиги в лабораторных показателях, наличие повышенных титров постстрептококковых антител, выявление хронических очагов инфекции в носоглотке (хронический тонзиллит, фарингит, гайморит) [8].

Не утратила своего значения возможность ревматического поражения суставов. Ревматический артрит является наиболее частым проявлением острой ревматической лихорадки (ОРЛ). В подобных случаях характерна «летучесть» поражения с преимущественным вовлечением крупных и средних суставов (коленных, голеностопных, локтевых), кратковременность (быстрое обратное развитие воспалительных изменений) и доброкачественность (после регрессии суставных изменений не остается деформаций). Симметричность поражения – частый, но необязательный признак. Преобладающей формой поражения суставов является олигоартрит, реже – моно- и полиартрит. У 10-15% больных отмечаются артралгии. Среди внесуставных проявлений отмечаются кардит, который является ведущим диагностическим критерием ОРЛ, малая хорея, ревматические узелки. В настоящее время чаще встречается полиартралгический синдром. Поражение суставов при ОРЛ быстро исчезает при проведении противовоспалительной терапии. При поражении одного сустава актуально проведение дифференциальной диагностики ЮРА с туберкулезным поражением. При туберкулезном артрите процесс развивается постепенно. Наиболее часто поражается тазобе-

дренный, коленный, реже голеностопный или лучезапястный сустав. Кожа над суставом становится бледной («бледная опухоль») с локальным небольшим повышением температуры. Сустав деформирован, в нем может определяться выпот. Быстро развивается контрактура сгибателей и атрофия разгибателей, в результате чего нога часто принимает неправильное положение. При значительной длительности туберкулезного процесса могут появляться свищи с выделением из них белой казеозной массы. На рентгенограмме обнаруживается очаговая перестройка костной ткани, в дальнейшем – расплавление суставных концов костей, их смещение и подвывихи [2, 8].

Туберкулезный спондилит развивается с образованием казеозного очага и последующей грануляцией и расплавлением тел позвонков. Измененные, деформированные позвонки образуют своими остистыми отростками горб. По ходу позвоночника образуется так называемый холодный натечник. На рентгенограмме определяется выраженный обширный очаг деструкции позвоночника. Чаще поражаются грудной и поясничный отделы позвоночника.

В диагностике туберкулезного поражения сустава важную роль играют анамнестические сведения о контакте ребенка с больным туберкулезом, положительная проба Манту с 2ТЕ, выявление туберкулезных очагов в легких, почках или других органах. Диагноз подтверждается артроскопией с биопсией пораженных тканей и посевом синовиальной жидкости на питательные среды с последующим выделением микобактерий (в том числе и методом ПЦР), биопсией синовиальной оболочки.

Влияние антиоксиданта на основе убихинона – Кудесана на активность перекисного окисления липидов и антиоксидантную защиту при пиелонефрите у детей



Захарова И.Н., Обычная Е.Г., Скоробогатова Е.В., Малашина О.А.
Российская медицинская академия последипломного образования,
г. Москва

В настоящее время одним из важных аспектов заболеваний мочевой системы является изучение состояния биологических мембран. Доказано, что при многих болезнях в первую очередь страдают именно биологические мембраны, особенно их липидный компонент, в норме обеспечивающий непрерывность, жидкость мембран, оптимальные условия для функционирования встроенных в мембрану ферментов, транспортных белков, многочисленных ферментов [1–4]. Установлена патогенетическая роль повреждения липидного компонента мембран эпителия почечной ткани при формировании дисметаболической нефропатии, нефролитиаза, интерстициального нефрита [5,6]. Основным процессом, приводящим к деструкции мембран, является свободнорадикальное перекисное окисление липидов (ПОЛ). ПОЛ относится к неспецифическим реакциям, выраженность которых нередко определяет прогноз и исход многих патологических состояний [2,4,7].

Антиоксидантная система человеческого организма представлена комплексом ферментов и низкомолекулярных соединений небелковой структуры. Основная ее функция – контроль и торможение свободнорадикальных процессов во всех органах и тканях, а также обезвреживание токсических продуктов, которые вызывают мембранодеструктивный эффект. Нарушение в системе антиоксидантной защиты может быть связано с недостаточной активностью одного или нескольких ферментов, что приводит к нарушению стабильности цитомембран и усилению процессов липопероксидации в организме [4,7].

В норме существует определенная связь между степенью ПОЛ

и состоянием антиоксидантной системы. Снижение активности антиоксидантной системы или ее несостоятельность способствуют повышению активности ПОЛ, что в конечном итоге приводит к мембранопатологическим процессам [5,8,9].

Проведенные ранее нами исследования и литературные данные показали, что многие заболевания почек сопровождаются значительной активацией ПОЛ и снижением содержания антиоксидантов в крови. В связи с этим, при ряде воспалительных заболеваний неспецифической этиологии, наряду с общепринятым медикаментозным лечением, патогенетически оправдано назначение антиоксидантов [4,7,10–12].

К антиоксидантам относятся: витамин Е (токоферол), витамин С (аскорбиновая кислота), убихинон, витамин А (ретинол), β-каротин, селен и т.д. На российском рынке широко используются препараты фирмы «Аквирон»: Веторон, Алфавит, Витаминерал, Кудесан. Веторон – эффективный антиоксидантный препарат, который около 10 лет используется в профилактике и комплексной терапии у детей при различных заболеваниях, в том числе и при пиелонефрите.

Нами проведено открытое клиническое исследование по изучению переносимости и безопасности препарата «Веторон», содержащего водорастворимый β-каротин, витамины С и Е. Его компоненты дополняют и усиливают друг друга

– действуют синергично. Идеальная водорастворимость веторона, достигаемая благодаря запатентованной российскими специалистами технологии микрокапсулирования, обеспечивает максимально быстрое и полное усвоение. Проведенные исследования позволили сделать вывод о хорошей переносимости веторона у детей при его применении с профилактической целью и рекомендовать его в качестве витаминизированной добавки для обогащения рациона питания необходимыми микронутриентами, содержащимися в препарате. Учитывая важнейшее значение витаминов – антиоксидантов для гармоничного роста и развития ребенка, использование веторона, обладающего профилактическим и терапевтическим действием, подтвержденным клиническими испытаниями в ведущих медицинских центрах, представляется вполне обоснованным. Его рекомендуется принимать в качестве витаминизированной добавки к пище как с профилактической целью, так и для реабилитации ослабленных и часто болеющих детей.

Еще одним антиоксидантным препаратом, выпускаемым фирмой «Аквион» и представляющим собой водную форму, является отечественный препарат «Кудесан». Водорастворимость кудесана достигается технологией, доказавшей свою эффективность для β -каротина (препарат «Веторон»), которая обеспечивает полное усвоение входящих в его состав компонентов. Последний факт экспериментально подтвержден Российским кардиологическим научно-производственным комплексом. В 1 мл препарата «Кудесан» содержится 30 мг водорастворимого убинона (Коэнзима

Q10) и 4,5 мг витамина Е. Коэнзим выполняет важную задачу антиоксидантной защиты. В отличие от других антиоксидантов (витаминов А, Е, С, β -каротина), которые, выполняя свою функцию, необратимо окисляются, активная форма убинона регенерируется ферментной системой. Более того, он восстанавливает и активность витамина Е.

Нами проведено сравнительное рандомизированное исследование влияния кудесана на показатели ПОЛ и активность антиокислительных ферментов при пиелонефрите у детей.

Материалы и методы

Исследование проведено в отделении нефрологии Тушинской детской больницы города Москвы у 47 больных в возрасте от 7 до 14 лет в период стихания пиелонефрита. Кудесан применялся у 27 детей (основная группа): у 12 (41%) из них отмечено течение пиелонефрита на фоне обструктивных уродинамических нарушений, у 1 ребенка (4%) – на фоне метаболических нарушений и у 14 (55%) – на фоне аномалии мочевой системы и оксалурии. Контрольную группу составили 20 больных с аналогичными вариантами пиелонефрита, лечение которых проводилось без использования кудесана.

Всем детям до начала лечения, наряду с общеклиническими обследованиями, проводилось исследование в крови показателей ПОЛ: диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), антиоксидантной активности плазмы, степени окисления липидов (СОЛ) и антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГТП), каталазы [13].

Кудесан назначался по различным схемам (соответственно, 1А и 1Б подгруппы), представленным в таблице 1.

Результаты исследования

Анализ клинического состояния детей выявил уменьшение симптомов интоксикации и улучшение аппетита после проведенного курса лечения кудесаном.

При исследовании показателей системы ПОЛ до применения кудесана выявлено значительное повышение показателей первичных (ДК) и вторичных продуктов (МДА) ПОЛ, а также степени окисления липидов. Чрезмерная активность ПОЛ, вероятно, может возникать вследствие неконтролируемого течения воспалительного процесса и истощения эндогенных механизмов антиоксидантной защиты, что подтверждается нашими исследованиями. После проведенного 3-недельного курса лечения кудесаном отмечено достоверное снижение уровня первичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов в 1А подгруппе с 2,04 до 1,32 $\Delta D233$ /мл.мг (доза препарата – 0,8 мг/кг из расчета по убинону) ($p < 0,05$). Однако их содержание оставалось повышенным в 2 раза по сравнению с нормативными значениями. В этой подгруппе исследованных больных отмечалось снижение степени окисления липидов, что говорит об уменьшении выраженности окислительного стресса. В подгруппе 1Б, где дети получали 60 мг/сут убинона (2-3 мг/кг массы тела), выявлена тенденция к повышению всех исследуемых показателей ПОЛ, что может быть связано с наличием прооксидантного эффекта более высоких доз витамина Е и убинона. В контрольной группе

Таблица 1. Схемы назначения кудесана

Группы	Доза препарата из расчета по убинону	Сроки лечения	Количество пролеченных детей
1А подгруппа	0,8 мг/кг+ 2 мг вит. Е	3 недели	15
1Б подгруппа	60 мг/сут+ 9 мг вит. Е	3 недели	12

Таблица 2. Антиокислительная активность плазмы (мМ. аскорбатных единиц) на фоне лечения кудесаном

Группы детей		Кол-во детей (n)	До лечения	После лечения	Норма
Основная	1А	15	0,78±0,23	1,25±0,46*	0,91±0,09
	1Б	12	0,81±0,38	1,17±0,20*	0,91±0,09
Контрольная		20	1,19±0,19	0,90±0,26*	0,91±0,09

Примечание: * - $p < 0,05$

при повторном исследовании не отмечалось достоверной динамики данных показателей ($p > 0,05$). Таким образом, отмечено, что применение малых доз кудесана сопровождается уменьшением активности ПОЛ за счет снижения уровня диеновых конъюгатов и степени окисления липидов (табл.2).

Наряду с выявленными изменениями показателей ПОЛ в период стихания активности пиелонефрита наблюдалось снижение антиокислительной активности (АОА) плазмы у больных обеих подгрупп, принимавших кудесан. В то же время в контрольной группе в аналогичный период заболевания средний уровень АОА плазмы крови был нормальный, ее снижение происходило по мере наступления ремиссии, что является основанием для включения в терапию антиоксидантов в этот период пиелонефрита. У больных, получавших лечение кудесаном, отмечалось статистически достоверное повышение АОА плазмы ($p < 0,05$). Наиболее выраженное повышение АОА плазмы (на 37,6%) отмечалось у больных 1А подгруппы, получавших кудесан 0,8 мг/кг из расчета по убихинону, в течение 3 недель. Это позволяет считать наиболее эффективным назначение «малых» доз препарата длительным курсом. Статистически достоверное снижение АОА плазмы ($p < 0,05$) у детей контрольной группы может свидетельствовать об «истощении» механизмов компенсации, что свидетельствует о необходимости назначения антиоксидантов в комплексной терапии пиелонефрита у детей.

В настоящее время установлено, что основным фермента-

тивным звеном эндогенной антиоксидантной системы являются ферменты СОД, каталаза, ГТП. Они имеют определенную специализацию как по отношению к конкретным видам радикалов и перекисей, так и по локалам возникновения активных форм кислорода. СОД – медь- или цинк-содержащий фермент, – превращает супероксидный анион-радикал в перекись водорода, а каталаза завершает процесс обезвреживания, окисляя перекись водорода до воды [14]. ГТП входит в состав системы глутатиона, который обеспечивает функционирование одного из основных механизмов антиоксидантной защиты клетки [15]. ГТП обеспечивает окисление глутатиона и инактивацию перекисей, обезвреживая не только перекись водорода, но и липидные перекиси [1, 2, 4, 7, 16, 17].

Нами установлено, что в период стихания активности пиелонефрита у большинства больных определялось существенное снижение уровня внутриклеточных ферментов в крови (СОД, каталаза и ГТП). После проведенного 3-недельного курса лечения кудесаном отмечено достоверное повышение уровня СОД на 33% и 22% от исходного уровня в 1А и 1Б подгруппах больных ($p < 0,05$). Повышение ГТП наблюдалось соответственно на 24% и 19% ($p > 0,05$). Однако, несмотря на проведенное лечение, уровни СОД и ГТП оставались ниже нормативных значений. Следует отметить, что после проведенного курса терапии у детей 1А подгруппы (0,8 мг/кг убихинона в сутки) не выявлено достоверного повышения уровня каталазы в крови, тогда как у больных 1Б подгруппы (60 мг/сут

убихинона) происходило повышение содержания каталазы на 83% от исходного уровня ($p < 0,002$). В контрольной же группе больных не отмечено статистически достоверного повышения уровня изучаемых внутриклеточных ферментов. Таким образом, применение препарата кудесан, сопровождается повышением активности СОД и ГТП. Полученные данные свидетельствуют о повышении содержания каталазы в крови только при использовании убихинона в дозе 60 мг/сут. Учитывая отсутствие полного восстановления значений СОД и ГТП после 3-недельного курса лечения кудесаном, вероятно, следует продлить проводимую терапию до 4-х недель.

Заключение

Таким образом, полученные данные показали, что применение кудесана в комплексной терапии пиелонефрита у детей в период стихания заболевания способствуют снижению активности ПОЛ, повышению активности внутриклеточных ферментов и АОА плазмы в целом. Необходимо отметить дозозависимое влияние кудесана на показатели ПОЛ. Учитывая выявленные особенности его воздействия на ПОЛ и антиоксидантную систему, следует считать более физиологичным назначение малых доз препарата (0,8 мг/кг веса в сутки из расчета по убихинону) в течение 3-4 недель. Препарат кудесан, содержащий убихинон (Коэнзим Q10) и токоферол, может быть использован в комплексной терапии пиелонефрита у детей с целью повышения антиоксидантной защиты, снижения активности ПОЛ и уменьшения оксидантного стресса.

Кудесан®

Qudesan



Препарат коэнзима Q₁₀ для детей

- **Источник коэнзима Q₁₀, который:**
 - ✓ Улучшает энергетический обмен во всех клетках организма.
 - ✓ Является сильным естественным антиоксидантом¹.
 - ✓ Безопасен при длительном применении.
- **Не содержит искусственных красителей.**

Эффективное средство для нормализации вегетативного статуса у детей²:

- ✓ уменьшает выраженность вегетативного дисбаланса;
- ✓ улучшает самочувствие;
- ✓ сокращает жалобы кардиального и астенического характера;
- ✓ улучшает эмоциональное состояние.

Спрашивайте в аптеках!

Справочная аптек по г. Алматы: 8 (727) 2911-911

Биологически активная добавка к пище. Не является лекарством.
Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

СГР № RU.77.99.11.003.E.022145.06.11 от 24.06.2011 г. (ЕВРАЗЭС)

ТУ 9197-008-58693373-05 с ИТУ № 1, № 2

СГР № RU.77.99.11.003.E.010683.03.11 от 22.03.2011 г. (ЕВРАЗЭС)

ТУ 9197-032-58693373-06 с ИТУ № 1

Разрешение на рекламу БАД к пище № 000404 от 03.08.2011 г.

Официальный дистрибьютор ЗАО «АКВИОН» в Казахстане:
ТОО «Виталюкс-Азия». Тел.: 8 (727) 222-35-09, 222-35-45



www.akvion.kz
www.qudesan.ru

¹ Захарова И.Н. и др. Применение антиоксидантных препаратов в педиатрической практике // Трудный пациент. – 2010. – Т. 8. – № 3.

² Захарова И.Н. и др. Применение коэнзима Q₁₀ в педиатрии: от науки к практике // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2011. – Т. 90. – № 2.

ЭКО дарит радость материнства

Бесплодный брак и бездетность – это боль многих семей, равно как и людей, своих семей не создавших. В таком случае на помощь им приходит репродуктивная медицина. Современные методы лечения дают шанс женщине познать радости материнства.

Сегодня у нас в гостях Ирина Ильинична Тянь – акушер-гинеколог высшей категории Института репродуктивной медицины города Алматы.

Ирина Ильинична, что повлияло на выбор Вами профессии врача – благородной, но все же очень сложной, ответственной?

– Мне кажется, я с детства знала, что буду врачом. Все мамы подруги были докторами, и я с восхищением взидала на их белые халаты, завидовала их кипе бумаг на столе. Казалось, как легко они ставят диагноз и делают назначения! Это сейчас понимаешь, сколько труда и знаний скрывалось за этой лёгкостью. Ну, а если серьёзно, то всегда восхищало благородство нашей профессии, возможность личного роста.

Кто приходит в ваш институт? Когда прибегают к искусственному оплодотворению?

– В Институт репродуктивной медицины (ИРМ) обращаются семейные пары с проблемами бесплодия и невынашивания беременности. В Центре репродукции человека я занимаюсь ведением беременности у особого контингента, после программ вспомогательных репродуктивных технологий, с невынашиванием и предшествующим бесплодием в анамнезе. Понятно, что ведение такой беременности имеет свои особенности, так как наши пациенты являются группой риска по развитию акушерских осложнений – преждевременных родов, кровотечений, пре-

эклампсии. Показаниями к ЭКО являются трубно-перитонеальное бесплодие, неэффективность лечения эндокринного бесплодия, мужское бесплодие, иммунологическое бесплодие, бесплодие неясного генеза.

Все ли будущие мамы и папы понимают, что рождение малыша – это не только большая радость, но и большая ответственность? Что беременность необходимо планировать, что здоровый образ жизни на это время должен стать нормой жизни будущих родителей?

– Конечно, беременность нужно планировать и подготовку к беременности нужно начинать с изменения образа жизни, отказа от вредных привычек, лечения имеющейся экстрагенитальной патологии, санации очагов инфекции. Если пациентка имеет невынашивание беременности в анамнезе, то ей обязательно нужно обследоваться для того, чтобы выяснить причины невынашивания и устранить их. К сожалению, еще далеко не все будущие мамы и папы понимают, насколько это серьезный шаг – рождение ребенка.

Удивительный парадокс – в благополучных странах, где и уровень жизни, и уровень медицинского обслуживания очень



высок, много бесплодных браков...

– Думаю, тому есть объективные причины. В таких странах у населения другой менталитет, женщины поздно создают семью, после того как сделают карьеру, достигнут определенного материального достатка. Но так уж несправедливо устроен наш организм, к тому времени, когда женщина психологически и материально готова к ребёнку, репродуктивная система начинает давать сбои. Длительность гормональной контрацепции играет не последнюю роль.

«Дети из пробирки» уже не являются диковинкой, ЭКО сегодня – довольно рутинный метод лечения бесплодия. А вот насколько он эффективен?

– Эффективность программ ЭКО в Институте репродуктивной медицины составляет 45-50 процентов. И это нормальный, соответствующий общемировым подходам, показатель, ведь к нам приходят супружеские пары порой

с очень тяжелыми патологиями репродуктивной системы.

Часто дискутируется вопрос, а полноценным ли будет ребенок, зачатый искусственным путем. Какой процент детей рождается с патологиями развития?

– «Дети из пробирки» не отличаются от детей, родившихся естественным путем. Процент рожденных после ЭКО детей с патологией развития не превышает таковой в общей популяции, 4-5%. Но у наших пациенток из-за возрастного фактора риск рождения детей с хромосомной патологией выше, чем в обычной популяции. Поэтому в нашем Институте необходимым компонентом тактики ведения является пренатальная диагностика – обследование эмбриона, плода, направленное на выявление

некогда уже в роддоме. Если все же произошел сбой, и малыш родился с патологией, но врожденный порок развития совместим с жизнью, подлечит коррекции, то родительский долг – приложить все усилия, чтобы оздоровить ребенка и адаптировать его в социуме. Главное – ребенок жив, у него есть шанс.

Порой женщины, думая о том, что ребенок родится больным, соглашаются на аборт, дабы избавить его – и в первую очередь его, а потом уже себя – от страданий. Как можно расценить такое решение?

– Отношение к абортам у меня отрицательное. Все наши силы и знания мы направляем на получение и сохранение беременности, и в своей работе часто видим разрушительные последствия даже одного аборта. Конечно, если беременность

Некоторые полагают, что это против природы, и этого делать не надо. Ваша точка зрения?

– Не думаю, что обезболивание родов – это только дань «моде». Роды необходимо обезболивать, существуют определенные показания и противопоказания. Применение медикаментозного обезболивания родов обеспечивает наиболее комфортное состояние роженицы, какое возможно в родах, снятие стресса и страха. Также существует ряд акушерских ситуаций, при которых применение медикаментозного обезболивания во время родов необходимо (например, проведение акушерских операций: наложение акушерских щипцов, кесарево сечение и др.).

Как сказывается на ребенке кесарево сечение, которое наиболее часто применяется при осложненных родах?

– У нашего контингента пациентов процент кесарева сечения очень высок, хотя сама программа ЭКО не является показанием к этой операции. Здесь играет роль совокупность многих факторов: возраст, наличие сочетанной экстрагенитальной патологии, акушерской патологии. В каждом случае решение о кесаревом сечении принимается индивидуально, и здоровье малыша и его мамы стоят здесь на первом месте.

– Какой совет Вы в первую очередь дадите будущим мамам, и не только тем, кто уже планирует беременность, а вообще всем женщинам, кто самой Природой предназначен давать жизнь человеку?

– Он очень короткий: дорогие будущие мамы, берегите своё здоровье, от этого зависит здоровье вашего малыша!

Благодарим Вас за беседу!

Беседовала Нагима ТЛЕНЧИЕВА



наследственных заболеваний и пороков развития.

А если ребенок все же родился с каким-либо врожденным пороком развития ?!...

– Такое при ЭКО случается крайне редко, ведь у нас беременность – контролируемая, в отличие от некоторых безответственных мамаш, которые первый раз видят врача-ги-

угрожает жизни матери или присутствует врожденный порок развития, несовместимый с жизнью, то здесь аборт оправдан. В наше время существует столько видов контрацепции, что вполне можно избежать нежелательной беременности.

Еще один спорный вопрос – обезболивание родов, которое сейчас становится все более модным.

Современная наука – практике

(дайджест публикаций ведущих зарубежных медицинских журналов по проблемам педиатрии)

Бронхиальная астма у детей: факторы риска и протекции

Не прекращается изучение влияния перинатальных факторов на риск возникновения заболеваний в дальнейшей жизни. Установленные факторы риска бронхиальной астмы (БА) включают наличие БА у матери и курение матери в период беременности, малый гестационный возраст и недостаточную массу тела ребенка при рождении. Также предполагается, что роды путем кесарева сечения повышают риск (вследствие задержки развития специфической кишечной микрофлоры, что ведет к нарушению формирования иммунитета), а естественное вскармливание снижает риск возникновения БА у детей.

R. Davidson и соавторы (2010) исследовали влияние материнских и перинатальных факторов на заболеваемость БА у детей. При анализе данных исследования Oxford record linkage study создана ретроспективная когорта 248 612 детей, рожденных в период 1970-1989 гг. До 1999 г. с БА госпитализированы 4017 детей. Из них 13,3% впервые были госпитализированы в возрасте <2 лет, 69,5% – в возрасте 2-10 лет и 17,2% – в возрасте ≥11 лет. 62,6% пациентов – мальчики. Кумулятивная заболеваемость БА с госпитализацией составила 1,62%.

От матерей с БА родились 9% детей с БА, манифестировавшейся до 2 лет, и 8% детей, впервые госпитализированных с БА в возрасте >2 лет, тогда как среди здоровых детей только 2% родились от матерей с БА. Возможно, наличие БА у матери ведет к снижению оксигенации плода, что может способствовать развитию БА у ребенка. Также вероятно, что семейная ассоциация отражает генетические факторы риска БА или факторы окружающей среды, одинаково влияющие на мать и ребенка.

Многовариантный анализ подтвердил ассоциацию с наличием БА у матери (отношение шансов (ОШ) 3,1; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,7-3,6), мужским полом (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,7-2,0), недостаточной массой тела при рождении (ОШ 1,2; 95% ДИ 1,1-1,3 при массе тела 1000-2999 г в сравнении с 3000-3999 г), курением матери в период беременности (ОШ 1,1; 95% ДИ 1,0-1,3) и родами путем кесарева сечения (ОШ 1,2; 95% ДИ 1,0-1,3). У заболевших БА



до 2-летнего возраста отмечалась ассоциация с наличием сиблингов (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,0-1,7 для вторых детей в семье в сравнении с первыми) и малым гестационным возрастом при рождении (ОШ 1,6; 95% ДИ 1,2-2,2 для родившихся на 24-37-й неделе в сравнении с теми, кто родился на 38-41-й неделе). Многовариантный анализ группы заболевших БА в возрасте >6 лет выявил ассоциацию с наличием БА у матери (ОШ 3,8; 95% ДИ 3,1-4,7), возрастом матери (ОШ 1,16; 95% ДИ 1,03-1,31 при возрасте <25 лет и ОШ 1,4; 95% ДИ 1,1-1,7 при возрасте ≥35 лет в сравнении с возрастом 25 лет-34 года). Высокий социально-экономический статус оказался протекторным фактором. Заболевание БА у детей в возрасте >6 лет чаще возникало у мальчиков (ОШ 1,4; 95% ДИ 1,2-1,5), однако в подростковом возрасте отмечалась обратная зависимость.

В свою очередь, W.K. Midodzi и соавторы (2010), исследовав 8499 детей – участников Canadian Early Childhood Development cohort study, установили, что наличие в анамнезе wheezing [1] до 2-летнего возраста является значимым фактором риска возникновения БА в дошкольном возрасте (отношение рисков (ОР) 2,32; 95% ДИ 2,04-2,65) наряду с мужским полом, наличием аллергических заболеваний у детей, недостаточной массой тела при рождении, курением матери и применением лекарственных средств в период беременности, наличием атопии у родителей, наличием только одного родителя и низким социально-экономическим статусом. Протекторными факторами оказались естественное вскармливание длительностью >3 мес (ОР 0,82; 95% ДИ 0,69-0,97),

раннее начало посещения детских учреждений (ОР 0,85; 95% ДИ 0,74-0,98), частые инфекции носоглотки в детском возрасте (ОР 0,79; 95% ДИ 0,67-0,93) и проживание в сельских областях (ОР 0,81; 95% ДИ 0,69-0,95). Эти результаты поддерживают значимость раннего воздействия факторов окружающей среды в предотвращении возникновения БА.

Представляет интерес еще одна работа: D. Getahun и соавторы (2010) в проспективном когортном исследовании 510 216 детей, родившихся в 1991-2007 гг., установили, что хориоамнионит при недоношенной

беременности независимо ассоциирован с повышением риска развития БА в детском возрасте. Заболеваемость БА среди родившихся преждевременно и в срок от беременности, протекавшей с хориоамнионитом, составила 100,7 и 39,6 на 1000 пациенто-лет. Многовариантный регрессионный анализ Кокса показал, что дети, рожденные в сроки 23-28, 29-33 и 34-36 недель гестации, от беременности, протекавшей с хориоамнионитом, соответственно имели риск возникновения БА в 1,23 (95% ДИ 1,02-1,49), 1,51 (95% ДИ 1,26-1,80) и 1,2 (95% ДИ 1,03-1,47) раза выше.

Связь бронхиальной астмы с гастроэзофагеальным рефлюксом

Предпринято множество исследований и обзоров для установления связи между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и БА у детей. Однако природа связи остается до конца не выясненной. В систематическом обзоре K. Thakkar и соавторов (2010) использовано 20 статей, соответствующих критериям поиска: в 19 исследовалась распространенность ГЭРБ у детей с БА (общее количество участников 3726 человек) и в 1 – распространенность БА у детей с ГЭРБ (1980 человек). Большинство исследований – проспективные, лишь 1 – популяционное и только в 5 была группа контроля.

В целом распространенность ГЭРБ у детей с БА составила 19,3-80%. Средняя взвешенная распространенность (sample-size-weighted average prevalence) ГЭРБ у детей с БА по объему выборки составила 22,8% (847 из 3726). У пациентов с БА средняя распространенность патологических значений pH в пищеводе составила 68,2% (426 из 625) и наличие эзофагита – 35,6% (47 из 132). В 1 исследовании распространенность БА у пациентов с ГЭРБ составила 13,2%, тогда как в группе контроля – 6,8% (ОШ 2,01; 95% ДИ 1,8-2,5). Суммарное ОШ для ассоциации между ГЭРБ и БА, сообщавшейся в 5 контролируемых исследованиях, составило 5,6 (95% ДИ 4,3-6,9).

В 4 исследованиях оценивалась ассоциация между степенью тяжести БА и наличием/степенью тяжести ГЭРБ. В 1 исследовании установлено, что дети с более тяжелым течением БА имели значимо большую длительность патологического уровня pH. Однако в 2 других исследованиях значимой разницы между распространенностью ГЭРБ у детей с БА средней и тяжелой степени тяжести не выявлено. В 1 исследовании установлено, что у детей с БА, чаще обращавшихся за медицинской помощью, чаще наблюдались симптомы ГЭРБ.

Результаты исследования поддерживают наличие ассоциации между ГЭРБ и БА у детей, однако природа и направление этой связи неясны. Необходимо большее количество эпидемиологических исследований с длительным периодом наблюдения.

Дефицит витамина А и wheezing

Витамин А играет ключевую роль в поддержании целостности и прочности эпителия кожи и слизистых оболочек. Он тесно связан с ростом, пролиферацией и дифференциацией тканей и клеток и способствует поддержанию нормального функционирования иммунной системы и гомеостаза. Витамин А может играть ведущую роль в развитии заболеваний дыхательных путей. Нарушение способности иммунной системы и эпителия дыхательных путей к обновлению может отмечаться при уровне витамина А в сыворотке крови $<1,05$ мкмоль/л. Дефицит витамина А приводит к исчезновению ресничек в реснитчатом цилиндрическом эпителии респираторного тракта,



сопровождаемому сквамозной метаплазией и снижением защитных свойств железистых клеток. Имеются данные, что дефицит витамина А может повысить

реактивность респираторного тракта, ассоциирующуюся с обострениями БА.

В Китае проведено исследование, установившее, что уровень витамина А в сыворотке крови тесно связан с течением wheezing. В исследовании принимал участие 331 ребенок в возрасте 1-31 мес – 196 мальчиков и 135 девочек, госпитализированных с wheezing. Длительность wheezing составила 1-45 дней (в среднем – $10,4 \pm 10$ дней). 62 ребенка страдали от продолжительного wheezing (≥ 4 нед). У 70 пациентов наблюдалась тяжелая форма wheezing и у 261 – умеренной и легкой тяжести. Нормальный уровень витамина А в сыворотке крови отмечался только у 91 (27,5%) младенца. У 89 (26,9%) отмечался субклинический дефицит витамина А, у 71 (21,5%) – легкая степень, у 48 (14,5%) – умеренная недостаточность и у 32 (9,7%) – тяжелый дефицит. Однако ни у одного из пациентов не было клинических признаков дефицита витамина А.

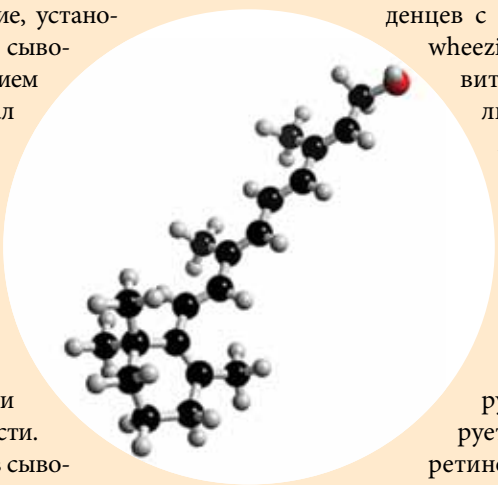
Результаты свидетельствуют, что дефицит витамина А умеренной тяжести чаще отмечали у пациентов с продолжительным wheezing, а легкой степени – с острым. Из 62 пациентов с продолжительным wheezing 41 (66,1%) имел различную степень дефицита витамина А. Среди 269 пациентов с острым wheezing различная степень дефицита витамина А была установлена у 110 (40,9%).

Частота дефицита витамина А была значимо выше в группе с тяжелым wheezing ($p < 0,01$). Из 70 па-

циентов с тяжелым wheezing 51 (72,9%) имели разную степень дефицита витамина А. Среди 261 младенцев с легкой и умеренной степенью wheezing 100 (38,3%) имели дефицит витамина А. Из 32 детей с тяжелым дефицитом витамина А у 24 отмечалась тяжелая форма wheezing (47% среди 51 пациента с тяжелым wheezing), что было значительно выше по сравнению с детьми с легким и умеренным wheezing (8% среди 100 пациентов).

В норме витамин А депонируется в печени и транспортируется в другие отделы с помощью ретинол-связывающего белка. Уровень витамина А в сыворотке крови сни-

жается в результате уменьшения депо витамина А в печени. Авторы исследования предположили, что пациенты с продолжительным wheezing нуждаются в большем количестве витамина А для восстановления поврежденного эпителия трахеи и бронхов по сравнению с пациентами с острым wheezing. Расход антиоксидантов может существенно увеличиться вследствие повышения уровня свободных радикалов, образовавшихся в результате инфекционного процесса и воспаления, что также приводит к снижению уровня витамина А в сыворотке крови. Низкий уровень витамина А может способствовать большей бактериальной адгезии и колонизации, повышая таким образом риск развития бактериальной инфекции и продолжительности течения заболевания.



Пассивное курение, сон и бронхиальная астма

Сон должной продолжительности и качества все больше считается необходимым элементом множества аспектов здоровья и развития ребенка. Неполноценный сон ребенка связан с плохой успеваемостью в школе, соматическими жалобами, проблемами в поведении и психическим здоровьем. Проблемы со сном в детском возрасте ассоциированы с ростом беспокойства и депрессии, агрессивного поведения и проблем с вниманием в подростковый период, что позволяет предположить устойчивое влияние нарушений сна на психическое здоровье. Недостаточный сон также является предиктором развития ожирения и ассоциированной с этим заболеваемостью. У $>25\%$ детей отмечаются различные типы нарушений сна. У детей с БА распространенность нарушений сна наиболее высокая (40-60%). У детей с БА почти в 4 раза чаще отмечается синдром нарушения дыхания во сне, ведущий к нарушению структуры сна и снижению его эффективности и качества, повышению уровня ночной активности и сонливости в дневное время. Эффективность сна улучшается при эффективном лечении симптомов БА, но даже у детей с клинически стабильной БА отмечается худшее качество сна и большая сонливость днем по сравнению со здоровыми сверстниками.

Воздействие табачного дыма является фактором риска нарушений сна у подростков и взрослых. Никотин ассоциирован с нарушением структуры сна, приводя к уменьшению длительности и снижению качества сна, более длительному времени засыпания, поверхностному сну и уменьшению длительности REM-фазы (фазы быстрого сна). У женщин, курящих в период беременности, отмечается недостаточный сон, раннее просыпание утром, более короткая продолжительность сна, храп, избыточная сонливость днем. Что характерно, некурящие беременные, подвергавшиеся пассивному курению в период беременности, также отмечают проблемы со сном (недостаточность сна, трудности с засыпанием и короткая длительность сна). У маленьких детей, подвергнутых воздействию табачного дыма в пренатальный и постнатальный период, также выявляют ухудшение качества сна и более высокую частоту симптомов нарушения дыхания во сне. Так, К.С. Stone и соавторы

(2010), исследовав детей в возрасте 1 мес-12 лет (участников многоцентрового исследования Maternal Lifestyle Study), установили, что пренатальное воздействие никотина является однозначным предиктором нарушений сна с коррекцией на такие ковариаты, как социально-экономический статус, семейное положение, физическое насилие, медицинское обслуживание в пренатальный период и пассивное курение в постнатальный период.

Точный механизм влияния пассивного курения на детский сон не выяснен, существует несколько возможных объяснений – обострение респираторных симптомов; активация никотином процессов возбуждения (вероятно, за счет стимуляции передачи в нейронах и инициации активации допаминергической системы в головном мозге); абстиненция (хотя в литературе не описан синдром отмены у детей, подверженных пассивному курению, в нескольких исследованиях показано наличие синдрома отмены у новорожденных, матери которых курили в период беременности).

Поскольку табачный дым является известным фактором ухудшения течения БА, пассивное курение может оказать особенно выраженное воздействие на сон у детей с БА. Известно, что у детей с БА пассивное курение ассоциировано с увеличением количества ночных просыпаний. В проведенный K. Yoltон и соавторами (2010) анализ включены 219 детей с БА в возрасте 6-12 лет, участники исследования Cincinnati Asthma Prevention study, подвергающиеся дома воздействию табачного дыма ≥ 5 сигарет в день. Средний возраст детей составил



9,4 года. 61% участников исследования – мальчики, 56% – представители негроидной расы. Экспозиция табачным дымом устанавливалась по отчетам родителей и подтверждалась измерением уровня котинина [2] в крови. Средний уровень котинина в крови участников составил 1,16 нг/мл. В окончательной модели выявлена значимая ассоциация между пассивным курением и увеличением времени засыпания, парасомнией, нарушением дыхания во сне, сонливостью в дневное время. В стратифицированном по полу регрессионном анализе установлена статистически значимая связь между уровнем котинина и высоким уровнем беспокойного сна (ОШ 1,54; $p=0,003$) у мальчиков. У девочек статистически значимая связь выявлена между уровнем котинина в сыворотке крови и увеличением времени засыпания (ОШ 1,54; $p=0,008$).

О пользе естественного вскармливания

В проведенном K. Tanaka и соавторами (2010) исследовании при участии 1957 японских детей в возрасте 3 лет при коррекции на пол, число сиблингов, подвергание пассивному курению дома, наличие у родителей БА, атопической экземы и аллергического ринита, уровень образования родителей показано, что исключительно естественное вскармливание продолжительностью ≥ 4 мес ассоциировалось с низкой заболеваемостью БА. Продолжительность естественного вскармливания ≥ 6 мес вне зависимости, являлось оно исключительным или нет, также ассоциировалось с низкой заболеваемостью БА.

Протекторное действие материнского молока в отношении респираторных вирусов хорошо известно, однако механизмы не установлены. Интерферон I типа опосредует защиту организма хозяина от респираторных вирусов, в частности вируса гриппа. G.A. Melendi и соавторами (2010) исследовалась взаимосвязь между

интерфероном I типа, респираторной вирусной инфекцией и естественным вскармливанием. Исследовано 120 младенцев, 24 из которых показали позитивный ответ методом ПЦР в реальном времени на вирус гриппа. Интерферон I типа чаще обнаруживался у детей, инфицированных вирусом гриппа, при этом у детей, находящихся на естественном вскармливании, отмечался более высокий уровень интерферона I типа.

Существуют бесспорные доказательства позитивного эффекта естественного вскармливания на когнитивное развитие, однако меньше известно о влиянии естественного вскармливания на отдаленные результаты психического здоровья в детстве и в подростковый период. Для исследования этой связи W.H. Oddy и соавторы (2010) проспективно наблюдали 2868 австралийских детей от рождения до 14 лет. Данные были доступны о $>75\%$ детей в течение полного периода наблюдения. 52% детей находились на естественном вскармливании ≥ 6 мес и 48% – <6 мес. Состояние психического здоровья оценивалось в возрасте 2; 6; 8; 10 и 14 лет с применением «Опрос-

ника детского поведения» (Child Behavior Checklist – CBCL). Результаты исследования показали, что естественное вскармливание длительностью <6 мес является независимым предиктором проблем с психическим здоровьем в дальнейшем. Материнские характеристики, ассоциированные с естественным вскармливанием длительностью <6 мес, включали молодой возраст, образование <12 лет, множественные стрессовые события в жизни, низкий уровень дохода и курение в период беременности. После коррекции на эти факторы дети, находившиеся на естественном вскармливании <6 мес, набрали большее количество баллов по CBCL (то есть имели больше проблем с поведением) по сравнению с детьми, получавшими материнское молоко ≥6 мес.

P. Chivers и соавторы (2010) провели исследование влияния типа и длительности вскармливания младенцев на повторное превалирование прибавки массы тела над прибавкой роста (adiposity rebound) и динамику индекса массы тела (ИМТ) от рождения до 14 лет у 1330 участников исследования Western Australian Pregnancy Cohort (Raine). При применении

линейной смешанной модели определяемый ИМТ был постоянно выше в группе, находившейся на естественном вскармливании ≤4 мес ($p=0,015$). Взаимосвязь между типом вскармливания и ИМТ остается до 14 лет. Хотя нельзя исключить влияние искажающих факторов, эти результаты поддерживают важность исключительно грудного вскармливания продолжительностью >4 мес в качестве защиты от развития ожирения в подростковом возрасте.



Искусственное вскармливание: риски без преимуществ

М.Е. McNiel и соавторы (2010) провели исследование связи искусственного вскармливания и заболеваемости у детей. Результаты 6 из 8 исследований групп пациентов с позитивным астматическим семейным анамнезом свидетельствуют об ассоциации применения смесей для искусственного вскармливания и повышением риска развития БА, хотя лишь в 1 из них (исследование случай – контроль) ассоциация достигла статистической значимости ($p=0,03$). В 5 из 7 исследований групп пациентов с негативным семейным анамнезом в отношении БА также выявлена позитивная ассоциация между применением смеси и повышенной заболеваемостью БА (статистически значимая ассоциация определена в 2 из них: $p=0,027$, количество участников – 2187 и $p=0,011$, количество участников – 3384).

Развитие сахарного диабета (СД) 1-го типа может предотвращаться при естественном вскармливании за счет обеспечения пассивного иммунитета, а также отсрочки воздействия возможных пищевых антигенов. В 2 исследованиях установлена значимая ($p=0,01$) ассоциация между ранним введением смеси и повышенной заболеваемостью СД 1-го типа.

Полиненасыщенные жирные кислоты женского молока поддерживают адекватное число инсулиновых рецепторов в головном мозге и таким образом регулируют метаболизм инсулина и глюкозы. Введение смеси в первые 2 мес жизни в 2,44 (95% ДИ 1,08-5,56) раза повышает риск возникновения СД 2-го типа.

В 8 из 13 исследований пациентов с атопическим дерматитом с позитивным семейным анамнезом сообщается о позитивной ассоциации между применением смеси и повышенной заболеваемостью атопическим дерматитом, хотя только в 2 из них ассоциация достигла статистической значимости. В 4 из 6 исследований с негативным семейным анамнезом также отмечается связь, однако не достигающая статистической значимости.

Предполагается, что иммуноглобулины женского молока поддерживают иммунную систему младенца и защищают от инфекций, в том числе поражающих нижние дыхательные пути. Во всех 6 доступных исследованиях выявлена позитивная ассоциация между применением смеси и увеличением случаев госпитализаций в результате инфекций нижних дыхательных путей. Причем в 2 исследованиях ассоциация достигла статистической значимости.

Также авторы установили, что любая смесь для искусственного вскармливания, применяемая в первые 6 мес жизни, значимо ассоциирована с заболеваемостью средним отитом. Суммарное ОШ для любой смеси, введенной в первые 3-6 мес, составляет 2,0 (95% ДИ 1,40-2,78).

В целом результаты проведенного исследования свидетельствуют, что использование любой смеси для искусственного вскармливания ассоциировано с повышением заболеваемости средним отитом, БА, СД 1-го и 2-го типа, атопическим дерматитом и инфекцией нижних дыхательных путей у детей. Во многих изученных исследованиях позитивная ассоциация не достигает статистической значимости, однако необходимо отметить, что ни в одном из исследований не выявлен протекторный эффект использования смеси.

Ожирение и окислительный стресс

В проведенном Р. Codoñer-Franch и соавторами (2010) исследовании установлена связь тяжелой степени ожирения у детей с окислительным стрессом. У 68 участников (30 девочек, 38 мальчиков) в возрасте 6-14 лет определяли уровень маркеров окислительного повреждения (малоновый диальдегид, карбонильные группы в плазме крови) и состояние антиоксидантной защиты организма (глутатионпероксидаза и низкомолекулярные сквенджеры – восстановленный глутатион эритроцитов, α -токоферол и β -каротин). У 48 детей отмечалось ожирение, 20 детей имели нормальную массу

тела. Коэффициент стандартного отклонения (КСО) ИМТ у 20 детей составил $\leq 1,33$, у 26 $-\geq 2$ – < 3 и у 22 – ≥ 3 . Уровень малонового диальдегида и карбонильных групп в плазме крови у детей с КСО ИМТ ≥ 3 был значимо выше ($p < 0,05$). У детей с ожирением по сравнению с детьми с нормальной массой тела активность глутатионпероксидазы была повышена, тогда как концентра-

ция восстановленного глутатиона эритроцитов была ниже ($p < 0,01$). Разницы в уровне α -токоферола и β -каротина в сыворотке крови между группами не отмечалось. Малоновый диальдегид оказался единственным маркером окислительного повреждения, позитивно коррелирующим с КСО ИМТ ($r = 0,35$; $p = 0,015$) и негативно с уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($r = -0,32$; $p = 0,027$). Установлена обратная корреляция активности глутатионпероксидазы с уровнем общего холестерина ($r = -0,34$; $p = 0,019$). Множественный регрессионный анализ подтвердил, что КСО ИМТ и ЛПВП являются детерминантами малонового диальдегида. Авторы исследования предполагают, что потребление продуктов питания с высоким содержанием антиоксидантов в дополнение к низкокалорийной диете является решающим в лечении детского ожирения.



Продолжительность сна и ожирение у детей

Y.S. Danielsen и соавторы (2010), исследовав 4158 норвежских школьников в возрасте 10-12 лет, установили U-образную связь между продолжительностью сна и ИМТ, с скорректированным по возрасту и полу. Более короткий и более продолжительный сон значимо соотносились с высоким ИМТ. Предварительный логистический регрессионный анализ выявил значимую ассоциацию между ранним половым созреванием и ожирением/избыточной массой тела. Социально-экономический статус также значимо соотносился с избыточной массой тела. При этом установлена статистически значимая ассоциация сна меньшей продолжительности с ожирением. В скорректированной модели логистической регрессии меньшая длительность сна продолжала значимо ассоциироваться с ожирением при коррекции на физическое

созревание и социально-экономический статус.

В проведенном Z. Tian и соавторами (2010) популяционном поперечном исследовании китайских дошкольников в 71 случайным образом выбранным детском саду (619 участников с ожирением и 617 без ожирения

в возрасте 3-6 лет) установлено, что у детей с ожирением отмечается более короткая продолжительность сна (≤ 8 ч) в сравнении с их сверстниками с нормальной массой тела ($p < 0,001$). Дети, спавшие ≤ 8 ч, также имели значимо более высокую вероятность гипергликемии, с учетом коррекции на такие факторы, как возраст и пол (ОШ 1,65; 95% ДИ 1,12-2,45). После дальнейшей коррекции потенциальных искажающих факторов ассоциация все равно оставалась статистически значимой (ОШ 1,64; 95% ДИ 1,09-2,46). В стратифицированном многовариантном анализе дети с ожирением, спавшие ≤ 8 ч, имели повышенный риск гипергликемии (ОШ 2,12; 95% ДИ 1,06-4,21) по сравнению с детьми без ожирения, спавшими ≥ 9 ч. Таким образом, укорочение длительности сна ассоциировано с повышением риска развития гипергликемии. Однако необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы установить, будет ли адекватное время сна способствовать поддержанию нормального уровня сахара в крови у детей, особенно с избыточной массой тела и ожирением.

Влияние ожирения на развитие эндотелиальной дисфункции

Эпидемия ожирения способствует усилению исследования роли возможных долгосрочных неблагоприятных последствий, ассоциированных с избыточной массой тела. Действительно, ожирение ассоциировано с ростом заболеваемости СД, дислипидемией, артериальной гипертензией и потенциально ведет к развитию метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Кроме того, ожирение существенно повышает риск синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) [3]. Количество детей с ожирением в США за последние 2 десятилетия практически удвоилось, приблизительно 15% детей в США соответствуют критериям ожирения. Как следствие повышения роста ожирения в детском возрасте и вышеуказанных сопутствующих заболеваний ожидаемая продолжительность жизни в США имеет тенденцию к снижению, что привело к реклассификации Американской кардиологической ассоциацией и Американской диабетической ассоциацией ожирения как «главного, поддающегося модификации, фактора риска ССЗ».

Существует достаточно доказательств, что связанные с ожирением осложнения у взрослых начинаются в раннем детстве. Гиперхолестеринемия, дислипидемия, инсулинорезистентность и СД 2-го типа описываются как заболевания, значимо ассоциированные с детским ожирением. Возможно, что совокупность этих метаболических нарушений добавляет существенный риск в развитие ССЗ в детстве. Целью исследования R. Bhattacharjee и соавторов (2010) было изучение влияния ожирения на возникновение эндотелиальной дисфункции (ЭД) у детей с ожирением без СОАС. В исследовании участвовали 105 детей, из них 55 детей страдали ожирением. Средний возраст в обеих группах был одинаков (8 лет), группы не отличались по полу и этнической принадлежности. У 7 детей в группе с ожирением и у 7 детей в группе контроля у родителей была эссенциальная гипертензия или раннее начало ССЗ. Не отмечалось различия в показателях диастолического артериального давления между группами, но систолическое артериальное давление было значительно выше в группе детей с ожирением ($111,6 \pm 8,4$ в сравнении с $97,7 \pm 7,5$ мм рт.ст., $p < 0,01$). Не выявлено существенной разницы в уровне глюкозы, инсулина, аполипопротеина В или триглицеридов, хотя отмечалась тенденция к более высокому уровню холестерина и незначительному повышению уровня С-реактивного белка в группе детей с ожирением.

При проведении пробы с реактивной постокклю-

зионной гиперемией время достижения максимального реперфузионного кровотока у детей с ожирением оказалось существенно увеличено ($45,3 \pm 21,6$ в сравнении с $31,5 \pm 14,1$ с; $p < 0,01$). Наличие значимой позитивной ассоциации между Z-шкалой ИМТ ($r = 0,32$; $p < 0,01$), процентным содержанием жировой ткани в организме ($r = 0,37$; $p < 0,01$) и временем достижения максимального кровотока позволило предположить, что повышение степени ожирения ведет к задержке реперфузионного ответа. Также найдена позитивная корреляция между уровнем триглицеридов в сыворотке крови и временем достижения максимального кровотока, что свидетельствует о связи гиперлипидемии и ЭД ($r = 0,35$; $p < 0,01$).

В предыдущих работах R. Bhattacharjee и соавторы показали, что ЭД, ранний маркер ССЗ, также отмечается у детей в возрасте 6-9 лет с СОАС, не имеющих ожирения, и нарушенный реперфузионный ответ восстанавливается у большинства детей при адекватном и эффективном лечении СОАС. Данное исследование впервые продемонстрировало



наличие ЭД у детей препубертатного возраста, страдающих ожирением без артериальной гипертензии и СОАС. Увеличение времени достижения максимального реперфузионного кровотока позволяет предположить, что целостность сосудистой сети, играющая ключевую роль в адекватном ответе на вазодилататорный стимул, существенно компрометирована у детей с ожирением и это нарушение коррелирует со степенью дислипидемии и процентным содержанием жировой ткани в организме. Тем не менее, вероятно, что механизмы сосудистой дисфункции, ассоциированные как с ожирением, так и СОАС, частично совпадают и могут синергически взаимодействовать, индуцируя, таким образом, усиление повреждения сосудистого эндотелия через возможно общие воспалительные, вазоконстрикторные и проатеротромботические пути.

Связь внутриутробного воспаления с отставанием в физическом развитии

Отставание в физическом развитии в постнатальный период является распространенным осложнением преждевременных родов. Недостаточный прирост массы тела в 1 мес жизни может оказывать существенное влияние на состояние здоровья в детском и взрослом возрасте, поскольку последующие отклонения в наборе массы тела (как задержка так и ускорение) повышают риск возникновения неврологических проблем, резистентности к инсулину, ожирения и ССЗ.

Механизмы, лежащие в основе субоптимального физического развития в постнатальный период у недоношенных, окончательно не выяснены. Известно, что внутриутробный воспалительный процесс играет роль в задержке роста плода, что вторично может привести к недостаточному росту в постнатальный период. Установленными плацентарными маркерами внутриутробного воспаления являются материнский воспалительный ответ, определяемый при наличии воспалительных инфильтратов в хорионе, амнионе или децидуальной оболочке, и воспалительный ответ со стороны плода, характеризующийся распространением воспаления на хориальную пластинку, пупочный канатик и сосуды плода. Эти воспалительные ответы известны в ассоциации с задержкой внутриутробного роста плода, со сверхнизким гестационным возрастом при рождении и без исключений с осложнениями недоношенности в неонатальный период, такими как хроническая болезнь легких, некротизирующий энтероколит и внутрижелудочковые кровоизлияния.

К. Mestan и соавторы (2010) предположили, что у новорожденных, госпитализированных вследствие недоношенности, плацентарный воспалительный ответ может являться предиктором плохого прироста массы тела в постнатальный период. Полные клинические и плацентарные данные были доступны для 697 пар мать–дети, включенных в проводимое Бостонским медицинским центром с 1998 г. до настоящего времени масштабное исследование типа случай



– контроль генетических и относящихся к окружающей среде детерминант преждевременных родов. В исследование включали случаи преждевременных родов с рождением одного живого ребенка при сроке гестации <37 недель. 256 младенцев поступили в отделение интенсивной терапии новорожденных, длительность госпитализации составила ≥ 21 дня. У 162 (63,3%) из них не выявлено плацентарного воспалительного ответа, у 40 (15,6%) отмечался материнский воспалительный ответ и у 54 (21,1%) – воспалительный ответ со стороны плода. Приблизительно в 78% случаев воспалительного ответа со стороны плода отмечались различные клинические признаки хориоамнионита. Распространенность хронической болезни легких, некротизирующего энтероколита и внутрижелудочковых кровоизлияний была выше в группе с плацентарным воспалительным ответом, при этом у 27 (28,7%) младенцев были ≥ 1 осложнения. Плацентарный воспалительный ответ был значимо ассоциирован со снижением прибавки массы тела к 21-му дню жизни. Ассоциация оставалась значимой даже после коррекции на важные клинические и демографические ковариаты постнатального развития. Кроме того, распространенное вовлечение плаценты (материнский воспалительный ответ) сильнее ассоциировалось со слабой прибавкой массы тела по сравнению с воспалительным ответом со стороны плода.



Недоношенность: отдаленные последствия

Количество выживших детей, рожденных недоношенными, увеличивается, тогда как их масса и гестационный возраст при рождении снижаются. Приблизительно 0,8-1,5% младенцев в странах с высоким уровнем жизни рождаются с очень низкой массой (<1500 г) – так, например, в ЕС это 46 тыс. и в США – 62 тыс. рожденных ежегодно. Развитие интенсивной терапии новорожденных способствовало значительному повышению выживаемости детей

с очень низкой массой при рождении (с 40% в 1960-х годах до почти 90% сегодня). Однако недоношенные с очень низкой массой при рождении лишены последних недель или месяцев внутриутробной жизни – периода быстрого развития мозга плода. Возрастает интерес изучения у детей данной группы отдаленных последствий в позднем детстве и в подростковый период. Исследователями установлен более низкий коэффициент интеллекта (КИ), повышенная потребность в специальных условиях обучения и более высокий уровень проблем с поведением, причем эти проблемы часто не выявляются в дошкольном возрасте. Существует предположение, что такие отсроченные эффекты могут быть более тяжелыми у детей с более низкой массой тела при рождении и меньшим гестационным возрастом.

A.L. Conrad и соавторы исследовали 49 детей с гестационным возрастом 24-33 нед при рождении (в среднем – 27,7 нед) и массой тела при рождении 551-1300 г (в среднем – 939 г). Из них 26 (53%) – мальчики, большинство (83%) – европеоидной расы. У 18 детей была очень низкая масса при рождении (1000-1499 г), у 32 – экстремально низкая масса (<1000 г). На время исследования возраст детей составил 8,5-15,3 года (в среднем – 12,7 года), социально-экономический статус семьи относился преимущественно к среднему классу. В группе контроля было 55 детей (гестационный возраст – 38-42 нед, наличие психического и медицинского благополучия, отсутствие проблем с обучением). Установлено, что дети, рожденные с экстремально низкой массой тела, имели существенно более низкие баллы показателя общих способностей (general ability index) по сравнению с родившимися в нормальные сроки. Симптомы гиперактивности/дефицита внимания и депрессии/беспокойства отмечались чаще у детей, рожденных преждевременно, и наиболее часто у детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Эта разница оставалась значимой после коррекции на такие факторы, как пол, возраст, социально-экономический статус и КИ. Результаты согласуются с проведенными ранее исследованиями, показавшими более высокий уровень проблем с поведением у недоношенных. Против ожиданий в настоящем исследовании не выявлено значимой связи когнитивных способностей с поведением в группе рожденных с низкой массой. Возможно, что когнитивные способности не являются значимым медиатором между массой тела при рождении и поведением.

Преждевременные роды ассоциированы с высоким риском повреждений или патологией развития головного мозга. Отмечаются дилатация/утонышение стенок желудочков, атрофия мозолистого тела и деструкция белого вещества. В данном исследовании патология поведения, ассоциированная с недоношенностью, не была полностью объяснена когнитивным дефицитом. Эти поведенческие проблемы могут быть

связаны со специфическими структурными нарушениями в головном мозге. Необходимы дополнительные исследования, включающие структуральный и функциональный анализ головного мозга, для лучшего понимания ассоциации нейropsychологических, поведенческих и связанных с обучением показателей с основными жизненными результатами.

Задачей исследования, проведенного S. Strang-Karlsson и соавторами (2010), было изучение последствий тяжелой недоношенности во взрослом возрасте. Исследуемые результаты – скорость обработки информации и способность к обучению – представляют основные когнитивные способности, требующиеся для успешного выполнения заданий в школе, на работе и повседневной жизни. В проведенном в Финляндии в 2004-2005 гг. иссле-



довании участвовали рожденные в 1978-1985 гг.: 147 человек родились недоношенными с очень низкой массой тела, группу контроля составили 172 участника, рожденные в срок. Среди родившихся с очень низкой массой 49 (33,3%) родились с недостаточными для гестационного возраста размерами (<2 стандартных отклонений) и 98 (66,7%) соответствовали гестационному возрасту (в пределах 2 стандартных отклонений). Результаты исследования показали, что даже при отсутствии нейросенсорных повреждений очень низкая масса тела при рождении является фактором риска низкой скорости психомоторных реакций и снижения точности выполнения связанных с обучением заданий в молодом взрослом возрасте. В отношении других перинатальных факторов риска значимых ассоциаций не выявлено. Только большая продолжительность механической вентиляции была связана с увеличением времени реакции в тестах на распределенное внимание ($r=0,27$; $p=0,001$).

Алкоголь, подростки и доброкачественное заболевание молочных желез

Критический период влияния факторов, связанных с риском развития рака молочной железы, находится между менархе и первой беременностью, когда молочные железы подвергаются быстрой пролиферации и более уязвимы для злокачественной трансформации. С. Вугне и соавторы (2002) в ретроспективном исследовании показали, что прием алкоголя в возрасте 18-22 лет является фактором риска развития доброкачественного заболевания молочной железы, подтвержденной результатами биопсии. В свою очередь, доброкачественное заболевание молочной железы, особенно определенные гистологические подтипы, является предиктором повышенного риска развития рака молочной железы.

Однако потребление алкогольных напитков часто начинается в подростковом возрасте. С.С. Berkey и соавторы (2010) провели исследование связи потребления девочками-подростками алкоголя и риска развития доброкачественного заболевания молочной железы. Использовали данные проспективной когорты исследования GUTS (Growing Up Today Study). Исследователи изучили потребление алкоголя в подростковый период у 6899 женщин в возрасте 18-27 лет, у 67 из которых выявлено доброкачественное заболевание молочной железы, подтвержденное результатами биопсии. У матерей многих из женщин с доброкачественным заболеванием молочной железы был рак или доброкачественное заболевание молочной железы в анамнезе (6% в сравнении с 3,2% и 26,9% в сравнении с 18,5% соответственно). У женщин обеих групп был одинаковый возраст наступления менархе (12,8 и 12,6 года). Средний возраст начала регулярного употребления алкогольных напитков (минимум ежемесячно) также был одинаков (19 лет), хотя среди здоровых женщин меньшее количество участниц употребляли алкоголь регулярно (12% в сравнении с 20%). При этом женщины с доброкачественным заболеванием молочной железы регулярно употребляли алкоголь в большем количестве. Количество потребляемого алкоголя, скорригированное по возрасту и ИМТ, ассоциировалось с повышением риска подтвержденного биопсией доброкачественного заболевания молочной железы (ОШ 1,50 из расчета 1 прием в день; 95% ДИ 1,19-1,90). Анализ частоты приема алкоголя также выявил повышение риска для употребляющих 6-7 дней в неделю в сравнении с <1 раза в неделю (ОШ 5,5; 95% ДИ 1,23-24,53.). Результаты данного исследования должны повысить обеспокоенность в отношении резко увеличившегося за последние годы потребления алкоголя студентами колледжей.



Влияние просмотра телепередач на детей

L.S. Paganì и соавторы (2010) провели исследование с участием 1314 детей: учитывали сообщенные родителями данные относительно времени еженедельного просмотра телепрограмм детьми в возрасте 29 и 53 мес, и затем в 10-летнем возрасте у детей оценивали ИМТ, успехи в учебе, состояние здоровья и психики. Исследователями установлено, что, с коррекцией на существующие индивидуальные и семейные факторы, каждый дополнительный час просмотра телепрограмм детьми в возрасте 29 мес соответствовал снижению успехов по математике на 6% (95% ДИ 0,03-0,01); увеличению на 10% (95% ДИ 0,01-0,05) случаев издевательств со стороны одноклассников; снижению активности, требующей физических усилий, на 9% (95% ДИ 0,04-0,00); увеличению потребления безалкогольных напитков и легких закусок на 9% (95% ДИ 0,00-0,04) и 10% (95% ДИ 0,00-0,02) соответственно, а также повышению ИМТ на 5% (95% ДИ 0,01-0,05). Для возраста 53 мес отмечена такая же взаимосвязь.

Новые перспективы клеточной терапии

10-летний британский мальчик стал первым в мире ребенком с пересаженным органом, который восстанавливается в организме реципиента, используя его стволовые клетки. Мальчик родился со стенозом трахеи (внутренний диаметр трахеи – 1 мм) и не мог дышать самостоятельно. В течение жизни он подвергался повторным операциям, однако, по мнению врачей, после случившегося в ноябре 2009 г. эпизода значительного кровотечения его единственной надеждой оставалась революционная пересадка. Девятичасовая операция была проведена в Great Ormond Street Hospital, Лондон, командой британских и итальянских специалистов. Ребенок получил трахею донора, «демонтированную» ферментами до каркаса из коллагеновых волокон, и «засеянную» стволовыми клетками, которые выделены из костного мозга бедренной кости мальчика и запрограммированы факторами роста на превращение в соответствующие ткани трахеи.

Это вторая операция подобного рода. Команда использовала такую же технику немедленной имплантации на 53-летней женщине в Барселоне в 2009 г. Операция последовала за новаторской операцией, проведенной этой же командой в Испании 18 мес назад на 30-летней пациентке – первой, кто получил трансплантат с ее собственными стволовыми клетками. Трахея пациентки, поврежденная туберкулезным процессом, была заменена донорской трахеей, «засеянной» стволовыми клетками пациентки и выращенной в лабораторном биореакторе. Состояние пациентки остается хорошим и она не нуждается в иммунодепрессантах. В случае с британским мальчиком «засеянная» трахея была пересажена немедленно и будет расти в «биореакторе» его организма, делая процедуру более простой, более доступной по цене и возможной для других медицинских центров.

Мальчик встает, свободно дышит и разговаривает. Однако должны пройти месяцы прежде, чем станет ясно, оказалась ли операция успешной. Один из членов хирургической команды, специалист регенеративной медицины в Университетском колледже Лондона Мартин Бирчол (Martin Birchall), отметил: «лишь несколько сотен детей и взрослых во всем мире получают пользу непосредственно от этой операции, но данная методика уже сейчас может применяться и в других случаях. Пройдет много лет до полной замены обычных пересадок таким методом, но произошедшее – серьезный шаг на этом пути».

Можно ли доверять информации из Интернета?

Множество пациентов используют Всемирную сеть как источник медицинской информации. В Великобритании по оценкам 70% семей имеет доступ к Интернету. При этом часто родители обращаются за сведениями в Интернет прежде, чем обратиться к представителям здравоохранения. Таким образом, Интернет может являться основным ресурсом советов в области здоровья.

Британские ученые провели исследование качества и достоверности представленной в Интернете медицинской информации. Поиск вели в поисковике Google по 5 наиболее распространенным вопросам, отмечающимся в практике педиатра. Для каждого вопроса оценено первые 100 сайтов. В целом 197 (39%) из 500 сайтов имели верную информацию, тогда как 246 (49%) не ответили на вопрос или не имели отношения к нему, а 11% содержали некорректную информацию. Однако после исключения сайтов, не имеющих ответа на вопрос, количество сайтов, содержащих правильную информацию, увеличилось до 78%.



Качество информации широко различалось в зависимости от вопроса. Вопросы о связи свинки, кори, краснухи с аутизмом, а также ВИЧ и кормлении грудью имели корректные ответы в 65 и 51% случаев соответственно. На остальные вопросы (естественное вскармливание и мастит, положение ребенка во сне, наличие рвотных масс с зеленой окраской) количество правильных ответов было выше (94–100%).

Установлено, что в среднем на просмотр веб-сайта затрачивается 69 с, и большинство пользователей обращают внимание только на первую страницу результатов в поисковике: в данном исследовании 35% расположенных на первой странице сайтов не содержали должного ответа на вопрос. Анализ каждого типа веб-сайтов показал, что правительственные сайты во всех случаях предоставляют корректную информацию. Образовательные организации, компании, группы по интересам и отдельные лица точны в пределах 80%. Новостные сайты содержат только 55% правильных советов. Среди сайтов, платящих вознаграждение, чтобы быть на первых местах в поисковом списке (sponsored site), с правильными ответами не оказалось ни одного.

Опубликовано в «Украинском медицинском журнале»