

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

Главный редактор:  
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

**Редакционный совет:**  
Анохина Г.А. (Киев)  
Бекбосынова М.С. (Астана)  
Базарбекова Р.Б. (Алматы)  
Бектаева Р.Р. (Астана)  
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)  
Джусипов А.К. (Алматы)  
Дущанова Г.А. (Шымкент)  
Жаринов О.И. (Киев)  
Зельцер М.Е. (Алматы)  
Изатуллаев Е.А. (Алматы)  
Жусупова А.С. (Астана)  
Жангабылов А.К. (Алматы)  
Жанузаков М.А. (Алматы)  
Каменова С.У. (Алматы)  
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)  
Нургужаев Е.С. (Алматы)  
Пичхадзе Г.М. (Алматы)  
Сейтбаев А.Н. (Алматы)  
Сейсембеков Т.З. (Астана)  
Тогизбаев Г.А. (Алматы)  
Тохтарова Н.Н. (Астана)  
Табеева Г.Р. (Москва)

**Выпускающий редактор:**  
Карманова Нуртолкын

**Журналисты:**  
Гленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,  
Петрова Оксана

**Технический редактор:**  
Орлова Светлана

**Выпускающий дизайнер:**  
Тарадай Татьяна

**Фотографы:**  
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,  
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка текстов  
возможна только с согласия авторов.  
При использовании материалов ссылка на  
источник обязательна.

Ответственность за достоверность  
информации несут авторы и рекламодатели.  
Полученные от авторов научные статьи не  
рецензируются и не возвращаются.  
Редакция может не разделять мнения  
авторов и консультантов.

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

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения  
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:

050012, Республика Казахстан  
г. Алматы, ул. Карасай батыра, 91, оф. 4  
Тел: +7(727)327-72-45, 292-65-66, 292-90-25  
E-mail: masters.trade@mail.ru  
www.chil.kz

Журнал не для продаж.  
Отпечатано в типографии  
«Print House Gerona»  
г. Алматы, ул. Сагпаева, 30А/3

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
тематический журнал для врачей

№ 7 (23), 2013 Педиатрия



## Уважаемые коллеги!

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

Традиционно наш журнал открывает интервью. На этот раз у нас в гостях профессор кафедры детских инфекционных заболеваний Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова Тыныбеков А.С.

Профессор Тыныбеков А.С. в своем интервью говорит о кишечной инфекции. Острые кишечные инфекции сохраняют свою актуальность в связи с высокой заболеваемостью, особенно у

детей раннего возраста. Наряду с достигнутыми в последние годы успехами, в борьбе с этими инфекциями, многие вопросы остаются неразрешенными. В частности, низким остается процент этиологической расшифровки острых кишечных инфекций, что затрудняет проведение этиотропной терапии.

Для практических врачей несомненный интерес представляют рекомендации Американской академии педиатрии.

Клуб педиатра в этом номере посвящен детской гастроэнтерологии. В современных условиях возросла роль наследственной отягощенности, увеличилась частота рождаемости детей с врожденными аномалиями развития пищеварительной системы, высок риск стрессовых ситуаций в семье и школе, нарушены режим и качество питания.

Также мы продолжаем цикл статей по орфанным заболеваниям. В этом номере вы сможете ознакомиться с современными методами лечения и диагностики болезни Гоше.

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте [www.chil.kz](http://www.chil.kz).

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

# СОДЕРЖАНИЕ

## ГОСТЬ РЕДАКЦИИ

Ваш семейный педиатр .....	5
----------------------------	---

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Лето без перерывов на инфекции.....	7
Опыт применения пробиотика-биоэнттеросептика Энтерожермина у детей с нарушением микробиоты кишечника. Малолетняя С.В., Зайцева Н.Е., Корчемная Л.В., Ефграфова Н.Б., Пьянкова А.В. ....	10

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендации Американской академии педиатрии .....	18
Местная терапия острых фарингитов. Мельников О.Ф., Марушко Ю.В., Зеленая Н.А., Мовчан О.С. ....	21
Рациональный выбор муколитической терапии в лечении болезней органов дыхания у детей. Зайцева О.В. ....	26

## РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

Патогенетическая терапия острых респираторных инфекций у детей. Крамарев С.А. ....	33
Специфика инфекционного поражения сердца у детей (в помощь педиатру, детскому кардиологу и семейному врачу). Скородумова Н.П. ....	36

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Применение препарата Канефрон®Н в комплексном лечении детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита. Борисова Т.П., Герасименко О.Н. ....	44
Особенности терапии заболеваний полости носа и носоглотки у детей. Карпова Е.П., Вагина Е.Е. ....	48

## ОБЗОРЫ

Педиатрические аспекты клинической фармакологии. Постников С.С., Грацианская А.Н., Татаринов П.А., Костылева М.Н., Ермилин А.Е. ....	52
К вопросу о безопасности вакцин против ВПЧ-инфекции. Кудайбергенов Т.К. ....	59
Рациональная антимикробная терапия А-стрептококкового тонзиллита – основа первичной профилактики ревматической лихорадки. Белов Б.С. ....	62
Инклюзия детей с аутизмом в общеобразовательной системе: обзор целей и стратегий. Эрц (Нафтульева) Ю.М. ....	70
Особенности неотложной терапии синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста. Охотникова Е.Н., Шарикадзе Е.В. ....	82

## КЛУБ ПЕДИАТРОВ: ДЕТСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Детская гастроэнтерология: язвенная болезнь или симптоматическая язва? Белоусов Ю.В. ....	90
Современный взгляд на кишечный дисбактериоз у детей. Сарсенбаева С.С., Сарсенбаева З.Б. ....	97
Кандидоз органов пищеварения у детей и подростков. Бекетова Г.В., Савичук Н.О. ....	100

## ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Диагностика и лечение болезни Гоше у детей. Клинический пример. Гундобина О.С., Гольцова Н.В. ....	108
Трудности и новые возможности в диагностике муковисцидоза у детей. Максимова С.М., Самойленко И.Г., Ленарт Т.В., Шаповалова А.С., Максимова Н.В. ....	112

НОВОСТИ .....	116
---------------	-----

# Ваш семейный педиатр

Все давно привыкли, и так уже сложилось, что детей лечит педиатр. Если заболел ребенок, мы в первую очередь обращаемся именно к нему. Я с теплотой в сердце вспоминаю о первом докторе своих детей Махмудуллаевой Раузе Ерсултановне, враче-педиатре высшей категории, заведующей отделением ГДП №7 г. Алматы. Врач от бога, человек с большим сердцем и состраданием, стала «второй мамой» для огромной армии детей Медеуского района южной столицы и сегодня Рауза Ерсултановна гость нашей редакции.

**Рауза Ерсултановна, как долго Вы уже в профессии?**

– 31 год, из них четверть века проработала участковым педиатром.

**Имея за плечами такой солидный стаж, не жалуете о сделанном когда-то выборе?**

– Нисколько. Во-первых, я действительно нашла свое призвание: каждое утро иду на работу с радостью и удовольствием, а это дорогого стоит. Во-вторых, я люблю детей. Сама выросла в многодетной семье, нас у родителей шестеро. И считаю, что дети самые непосредственные, честные и бескорыстные пациенты. Я очень люблю детей за их искреннюю благодарность. В-третьих, я убеждена, что детей надо уважать, воспринимать их как равных себе, ни в коем случае врач не имеет права повысить голос на ребенка, даже если ребенок капризничает. Необходимо создать доверительные отношения, чтобы малыш не боялся «тетю в белом халате», тогда и выздоровление наступает быстрее. К каждому ребенку должен быть индивидуальный подход! Общение с детьми дает мне колоссальный прилив сил. Радуюсь, когда вижу, как ребенок выздоравливает, радуюсь вместе с их родителями.

Кроме того, в самой системе здравоохранения за последние годы наметились позитивные сдвиги.

**Например?**

– Повсеместно внедряется Единая национальная система здравоохранения (ЕНСЗ). У пациента появилось право выбора врача. Проблем, с которыми мамочки со своими малышами идут к уже полюбившемуся доктору, много. Прежде всего, на прием приходят те



добросовестные родители, которые родив ребенка, стремятся его обследовать, показать узким специалистам, выяснить – нет ли патологий. Поскольку ЕНСЗ затрагивает всех участников лечебно-диагностического процесса, в том числе самого пациента, врачи проводят активную разъяснительную работу с родителями детей. Формируется солидарная ответственность врача и родителя за здоровье ребенка. Медицинская помощь стала более доступной – все препараты по ГОБМП (Гарантированный объем бесплатной медицинской помощи) получают в полном объеме.

**Давайте коснемся темы оказания медицинских услуг конкретно в вашей поликлинике.**

– На базе нашей поликлиники открыты Городской детский аллергологический центр, Городской центр охраны зрения, Городской эндокринологический центр, которые оказывают консультативно-диагностическую помощь детям, используя современные технологии. Работает

дневной стационар. В поликлинике успешно функционирует Центр укрепления здоровья, куда входят кабинет здорового ребенка, кабинет профилактики инфекционных заболеваний, антитабачный центр.

**Тем не менее, детки продолжают часто болеть. С чем это связано? К чему может привести?**

– Только 20% мам и пап имеют представление о том, что нужно, чтобы их ребенок вырос здоровым. По-моему, многие родители не понимают, что такое профилактика, не понимают, насколько она важна. Ведь болезнь легче предупредить, чем лечить. К счастью есть и дисциплинированные родители (как правило, детей младшего возраста), которые приводят своих детей на профилактические осмотры.

Чаше возникают проблемы со здоровьем у школьников.

Актуальным в школьном возрасте становится вопрос гиподинамии: «сидячий» образ жизни может спровоцировать ряд заболеваний, среди которых – нарушение осанки.

Проблемы с желудком – ещё один «больной» вопрос для учеников. Здесь главная задача родителей – приучить ребёнка питаться правильно. Неважно, брать с собой еду из дома или кушать в школьной столовой – главное, чтобы школьник ел нормально. Не чипсы, гамбургеры или пиццу, запивая колой или фантой, а «первое», «второе», чай или компот.

Часто антагонизм в классе может стать причиной серьёзных психологических травм, комплексов и даже повлиять на состояние здоровья ребёнка. Кроме того, незнакомая обстановка и встречи с новыми одноклассниками могут дестабилизировать эмоциональный фон ребенка.

Порой родители сами виноваты в заболеваниях детей. По их мнению, современный школьник должен рисовать и посещать музыкальную школу, уметь кататься на горных лыжах и коньках, учить несколько иностранных языков, ходить на танцы и каратэ, и при этом хорошо учиться в какой-нибудь специализированной школе. Конечно, родители хотят, чтобы их ребенок многого достиг, но иногда это принимает «патологическую форму». А вместе с достижениями ребенок получает букет заболеваний – неврологические, желудочно-кишечные, нарушение обмена веществ, изменения опорно-двигательного аппарата и др.

Не многие родители знают, что они должны делать, чтобы их ребенок правильно развивался. А что может быть важнее? По определению ВОЗ, здоровье – это не только хорошее физическое состояние, но и психическое, и духовное.

**Тема прививок сегодня считается одной из наиболее актуальных среди родителей. Многие не решаются вакцинировать ребенка от опасных болезней. Ваше мнение: прививать или не прививать?**

– В настоящее время сомнения по поводу целесообразности прививок для детей чаще всего связаны с обсуждением этого вопроса в средствах массовой информации. И, к сожалению, довольно часто эту

тему обсуждают не компетентные в этом вопросе люди. Кроме того, очень часто «страшные рассказы» об осложнениях после прививок не имеют к вакцинации никакого отношения.

Врачи всегда рекомендуют проведение профилактических прививок. Это залог здоровья не только ваших детей, но и детей, с которыми контактируют ваши дети. Здоровый ребенок должен быть вакцинирован – это и мое убеждение.

**В лихие 90-е многие ваши коллеги изменили выбранной профессии, были ли у Вас подобные мысли?**

– Нет. Когда часть коллег ушла в бизнес или фармкомпания, когда зарплата выплачивалась несвоевременно, когда приходилось ходить пешком по вызовам по 2-3 участкам (у меня в то время было трое маленьких детей), я никогда не изменяла слову, данному матери – работать врачом в государственном лечебном учреждении. Кроме того у меня замечательные родные, которые во всем меня поддерживают. Я хотела воплотить свою мечту – я ее осуществила. И на пути к ней поняла, как тяжел труд педиатра. Обойдя 20-30 пациентов за день пешком, несмотря на усталость, в конце рабочего дня он ведет прием. Мои пациенты – это моя семья, и она становится все больше и больше. Медицина не стоит на месте, и возможность родить ребенка сейчас получают женщины, которые раньше не могли рассчитывать на такое чудо. Так что работы у педиатров прибавляется с каждым годом.

**Какими качествами должен обладать детский доктор Айболит?**

– На педиатра возложена колоссальная ответственность, ведь именно от его квалификации во многом зависит и здоровье малыша, и, разумеется, вся его будущая жизнь. Мы ведем не только прием или посещаем заболевших детей на дому, но и контролируем динамику роста ребенка, следим за его физическим и психическим развитием. Особенность нашей профессии заключается и в том, что

педиатр общается не только с детьми, но и с их родителями, бабушками и дедушками. Поэтому, помимо медицинских знаний, детский доктор Айболит должен быть психологом, найти взаимопонимание с родителями. Только тогда возможен эффект от лечения. И, конечно, очень важно, чтобы детский врач излучал оптимизм, умел успокоить и обнадежить взволнованных родителей. Специфическая особенность работы детского врача заключается в том, что маленький пациент далеко не всегда может рассказать, что с ним происходит, пожаловаться, описать свои ощущения. Поэтому педиатр должен обладать развитой интуицией, быть терпеливым, внимательным и чутким. Кроме того педиатр не может позволить себе длительную диагностику. Если ребенку нужна помощь здесь и сейчас, как бы трудно не было поставить диагноз, надо принимать решение и назначать терапию. Зато детский организм очень благодарный, на правильное лечение отвечает сразу же. Я глубоко убеждена: работать детскими врачами должны только люди по призванию, для которых это не просто работа, а нечто большее – образ жизни, если хотите!

**Что отличает хорошего доктора?**

– Большое количество выздоровевших пациентов.

**Ваши пожелания своим пациентам в заключение нашей беседы.**

– Хочется напомнить взрослым о том, что дети нуждаются в их постоянной заботе и защите, и что взрослые несут ответственность. А всем деткам я желаю здоровья, здоровья и еще раз здоровья!

**Благодарю Вас за интервью, за искреннее переживание о здоровье наших детей и бескорыстное желание делиться с мамами своими знаниями и опытом.**

Беседовала Айгуль РАХМЕТОВА



# Лето без перерывов на инфекции

Лето – время активного отдыха и выездов на природу, что особенно радует детей. Но зачастую оно омрачается недомоганием, вызванным рядом причин, и чаще всего связанным с расстройствами желудочно-кишечного тракта. Об «опасностях» детского летнего отдыха и мерах их предупреждения мы попросили рассказать Тыныбекова А.С., профессора кафедры детских инфекционных заболеваний Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова.



**Аман Садыкович, приближающийся сезон отпусков, зачастую сопряжен с какими-либо расстройствами у детей. На что бы Вы обратили внимание родителей?**

Да, замечательный и долгожданный отдых всей семьей может обратиться в непростое время для взрослых из-за проблем детей. Казахстанцы любят выезжать на природу, в последнее время очень многие вывозят детей в дальнее зарубежье. Наши граждане традиционно едут в Турцию, страны Юго-Восточной Азии, Индию и другие, то есть туда, где распространена кишечная инфекция, паразиты, вызывающие дискомфорт, а зачастую заболевания желудочно-кишечного тракта. Смена постоянного места жительства или климатических условий, в результате чего происходит нарушение функций желудочно-кишечного тракта; изменение в составе бактериальной флоры кишечника; изменение в составе пищи; попадание в организм различных инфекций; стрессы, – все эти факторы явля-

ются основными причинами появления расстройств. Туристы, как вновь прибывшие в новую для себя страну люди, могут иметь склонность к развитию более тяжелых форм некоторых заболеваний по сравнению с постоянными резидентами.

Практически всегда при перемене места и климата возникают различные кишечные расстройства, наиболее часто – диарея. Я бы посоветовал родителям в первую очередь опасаться именно этого расстройства у детей. Почему? Не опасное на первый взгляд расстройство может привести к фатальным последствиям. Диарея является второй по значимости причиной смерти детей в возрасте до пяти лет – ежегодно от нее умирает 760 тысяч детей.

## **В чем опасность этого расстройства для детей?**

Опасность диареи заключается в том, что из организма выводится вода и соли, необходимые для выживания. Многие люди, умирающие от диареи, в действительности умирают от тяжелой дегидратации

и потери жидкости. Наибольшему риску при этом подвергаются дети, имеющие ослабленный иммунитет. **Важно избежать обезвоживания организма. Позаботьтесь о том, чтобы ребенок всегда пил достаточное количество жидкости**, особенно, если вы путешествуете по странам с жарким климатом. Подчеркиваю, это особенно важно для детей. Если ребенок становится возбужденным или раздражительным, у него запавшие глаза или сухая кожа с ослабленной эластичностью, то это значит, что у него уже развивается обезвоживание организма и требуется немедленная медицинская помощь. Если стул становится очень частым, очень жидким или содержит кровь и продолжается более трех дней, вам немедленно следует обратиться за медицинской помощью.

## **Каковы причины и симптомы заболевания?**

Основными возбудителями являются сальмонеллы, кампилобактерии, шигеллы, кишечная палочка с патогенными свойствами,

кристоспоридии, вибрионы, иерсинии и ротавирусы. Инфекция распространяется через загрязненные пищевые продукты или питьевую воду или от человека человеку в результате ненадлежащей гигиены. По определению ВОЗ, диареей считается патологическое состояние, при котором у больного наблюдается учащённая дефекация, более 4 раз в сутки, при этом стул становится от кашицеобразного до водянистого. Диарея может сопровождаться тошнотой, рвотой и/или температурой, у ребенка возникает слабость, чувство жажды. Обращаю внимание: частый оформленный стул не является диареей. Неоформленный, «пастообразный» стул детей, находящихся на грудном вскармливании, также не является диареей.

#### Когда следует искать медицинской помощи при диарее?

В большинстве случаев приступы диареи являются самокупирующимися и проходят через несколько дней. Помимо того, что я указал выше, а также если симптомы у ребенка не проходят в течение 3 дней, то по возвращении домой необходимо сразу же обратиться к врачу для прохождения полного обследования. Если вы никуда не уезжали, и все произошло дома, то нужно сразу показаться доктору и ни в коем случае

не давать детям лекарственные средства, особенно антибиотики, самостоятельно. Дело в том, что диарея может маскировать другие воспалительные заболевания кишечника, целиакия у детей (глютеновая энтеропатия, или непереносимость белка злаков), например, может вызвать диарею.

#### Как отличить, является ли диарея временным нарушением или это симптом секреторной или инвазивной диареи?

Взрослые сами сделать этого не смогут. Даже специалисту порой бывает очень сложно отличить диарею от холеры и дизентерии, потому что существует множество масок-заболеваний, одним из симптомов которых является диарея. Диарея с повышенной температурой, кровью в кале, например, может быть симптомом инвазивной диареи. По внешним признакам крайне сложно определить причину, необходимо полное обследование. Только по результатам полного клинического обследования можно дифференцировать заболевания.

#### Как предупредить развитие диареи?

По данным ВОЗ, соотношение условий, влияющих на здоровье человека, таково: условия и образ жизни и питания – 50%, генетика и

наследственность – 20%, внешняя среда и природные условия – 20%, здравоохранение – 10%. То есть значительную роль в развитии того или иного заболевания играют условия и внешняя среда. Инфекции наиболее распространены там, где имеется нехватка чистой воды для питья, приготовления пищи и личной гигиены. Отсюда и профилактические меры. **Профилактика всех болезней пищевого происхождения, в том числе и диареи, заключается в соблюдении четырех ключевых приемов:** 1) Поддерживать чистоту. При посещении различных мест, следите за тем, чтобы ребенок чаще мыл руки и всегда – прежде чем брать продукты и потреблять их, избегайте тесного контакта ребенка с животными. 2) Если вы во время путешествия готовите что-то сами, то всегда отделяйте сырые продукты от приготовленных. При покупке продуктов у уличных торговцев или в буфетах отелей и ресторанах, убедитесь в том, что приготовленные продукты не лежат рядом с сырыми, через которые может проникнуть инфекция. Избегайте потребления непрожаренных или непроваренных продуктов, за исключением фруктов и овощей, которые можно почистить. Ребенка лучше не кормить блюдами, содержащими сырые или недоваренные яйца, приготовленным в домаш-



них условиях майонезом, сырыми морскими продуктами, красным мясом птицы, гамбургерами с недожаренным мясом. 3) Хранение приготовленных продуктов питания при комнатной температуре в течение нескольких часов представляет еще один серьезный риск заболевания. **Не покупайте продукты, если они хранятся не в горячем, охлажденном или замороженном виде.** Всегда старайтесь, чтобы ваши продукты питания были хорошо прожарены или проварены и хранились в горячем виде. **Чистите все фрукты и овощи, если употребляете их в сыром виде. Не давайте ребенку фрукты и овощи с поврежденной кожурой,** так как в поврежденных и испорченных продуктах питания могут накапливаться токсичные химические вещества. 4) Используйте безопасную воду и жидкости. Мороженое, питьевая вода, кубики льда и непастеризованное молоко могут быть легко заражены опасными микроорганизмами или химическими веществами, если в их состав входят зараженные ингредиенты. Если сомневаетесь, не давайте их ребенку. **Если имеется бутылочная вода, то она является более безопасной,** но при этом всегда проверяйте, надежно ли закрыта бутылка, с тем чтобы убедиться, что она не открывалась. **В случае, если безопасность питьевой воды вызывает сомнение, то хорошо прокипятите ее.**

### **Следует ли соблюдать специальные меры взрослым при диарее у ребенка?**

Необходимо соблюдение санитарно-эпидемиологического режима, то есть, выделить индивидуальную посуду для ребенка, персональную воду для питья и все указанные выше меры. Около 40-50% всех заболеваний в путешествиях вызывается кишечной палочкой, поэтому водите ребенка принимать пищу только в хорошо проверенные или уже знакомые места.

### **Чем можно кормить ребенка при диарее?**

Чаще всего в этот период ребенок ничего не хочет есть, но это неправильно. Есть можно и нужно, но при этом соблюдая специальную диету, богатую минеральными солями, белками и витаминами. Предпочтение следует отдавать такой пище, которая не ускоряет продвижение кишечного содержимого и не вызывает брожение. Это хлебобулочные изделия, в частности – сухари из белого хлеба. Супы на слабом бульоне, рыбном или мясном, слизистые отвары, фрикадельки, протёртое или варёное мясо, паровые или сваренные рыбные и мясные котлеты. Свежая нежирная рыба. При приготовлении мяса нежирных сортов мясной фарш 3-4 раза пропускают через мясорубку. Каши на воде, протёртые сквозь мелкое сито. Употреблять в пищу их надо в небольших количествах в виде рассыпчатых каш или запеканок из пшеничной и гречневой крупы, приготовленных с добавлением молока, но на воде.

Возвращение к обычному рациону проводить нужно постепенно в течение 7-10 дней. Через 3-5 дней можно постепенно вводить в рацион паровые мясные котлеты; фрикадельки; мясные бульоны (из нежирного мяса); творог, кефир; овощные супы.

На период лечения требует исключения такие блюда, как молочные продукты; свежие соки; кофе; острая пища; черный хлеб; свежие овощи и фрукты; грибы; газированные напитки; насыщенные мясные и рыбные бульоны; соленая и холодная пища; жирные, копченые, жареные блюда. Не рекомендуется употребление любых продуктов, способных вызывать аллергические реакции.

### **Что бы Вы порекомендовали взять с собой в отпуск?**

Учитывая, что в дальних странах нашим гражданам не всегда вовремя и качественно оказывается надлежащая медицинская по-

мощь, необходимо самим позаботиться о лечебных средствах перед дальним путешествием. В первую очередь необходимо укомплектовать аптечку, куда обязательно нужно включить противодиарейные средства для симптоматического лечения детей, средствами, способными улучшить состояние независимо от типа диареи. Желательно взять с собой еще препараты висмута в качестве вяжущих средств. Обязательно необходимо включить антибиотики. Но прежде чем уехать из дома, проконсультируйтесь со своим врачом и получите рекомендации в отношении различных болезней, касательно не только своего ребенка, но и себя, а также антибиотиков. Убедитесь, что в своем багаже вы везете оральные регидратационные соли (ОРС).

### **Можно ли справиться с дегидратацией в домашних условиях при отсутствии необходимых лекарственных средств?**

Можно. Если так случилось, что под рукой не оказалось средства ОРС, то можно приготовить солевой раствор в домашних условиях из того, что есть. Для этого можно использовать апельсиновый сок, соль, соду, воду. В стакан сока нужно добавить 1 чайную ложку поваренной соли, 1 столовую ложку пищевой соды, перемешать и развести до 1 литра водой. Давать ребенку по 1 столовой ложке каждые 20-30 минут в течение дня. Таким образом, вы сможете приготовить простейший солевой раствор.

**Взрослым важно помнить, что диарея предотвратима, излечима с помощью простых мероприятий и недорогих лекарств. Соблюдайте простые правила и ваш ребенок будет здоров!**

Приятного и здорового всем отпуска!

**Спасибо большое за интервью!**

**Беседовала Елена СОН**



# Опыт применения пробиотика-биоэнттеросептика Энтерожермина у детей с нарушением микробиоты кишечника

Малолетняя С.В., Зайцева Н.Е., Корчемная Л.В., Ефграфова Н.Б., Пьянкова А.В.  
Киевский детский гастроэнтерологический центр  
Детская клиническая больница №9, г. Киев

**В последние годы большое внимание уделяется вопросам микробной экологии человека, особенностям формирования сложных многокомпонентных сообществ – биоценозов, механизмам взаимовыгодных симбиотических отношений [13].**

Проблема нарушений микро-биоценоза, являющихся индикатором различных патологических состояний, все чаще привлекает внимание как взрослых, так и детских специалистов, особенно широко она обсуждается в педиатрической практике и по своей актуальности не уступает наиболее злободневным проблемам медицины [14]. Это обусловлено, в первую очередь, достигнутым за последние десятилетия прогрессом в развитии представлений о механизмах взаимоотношений между человеком и микроорганизмами, его заселяющими. Такое пристальное внимание к проблемам нарушений микробиоценоза кишечника свидетельствует о существенной роли микробных экосистем в формировании здоровья человека.

В настоящее время в Украине проблемы нарушений микробиоценоза рассматриваются с позиций, принятых в международной медицинской практике, а дисбиоз расценивают как симптомоком-

плекс, а не как заболевание [1, 5, 7]. Признавая факт существования такого патологического состояния, как дисбиоз («синдром избыточного роста», «нарушение микробиоценоза кишечника», «дисбактериоз», «микрoэкологический дисбаланс»), совершенно очевидно, что дисбактериоз кишечника всегда вторичен и опосредован основным заболеванием. Этим объясняется отсутствие такого диагноза, как «дисбиоз» или «дисбактериоз кишечника», в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Общепринятая точка зрения в настоящее время состоит в том, что дисбиоз представляет собой синдром, характеризующийся как количественными, так и качественными изменениями в составе кишечной микрофлоры с расширением среды ее обитания, развивающийся в результате срыва адаптации, нарушения защитных и компенсаторных механизмов, последствия которых могут

проявляться на клиническом уровне.

Известно, что микрoэкологическая система организма, как взрослого, так и ребенка, – очень сложный филогенетически сложившийся динамический комплекс, включающий в себя разнообразные по количественному и качественному составу ассоциации микроорганизмов и продукты их биохимической активности (метаболиты) в определенных условиях среды обитания [6]. Многофункциональная микрoбиологическая система человека представляет собой одну из наиболее значимых жизнеобеспечивающих систем организма, выполняющих ведущую роль в поддержании гомеостаза. Кишечная микрофлора играет в этом процессе особую роль, так как это главная внешняя сила, которая стимулирует развитие иммунной системы после рождения. Микробная стимуляция в первые месяцы жизни модифицирует иммунный ответ, способствуя развитию толерантности к



разнообразным аллергенам [9].

Нарушение баланса кишечной микробиоты является одним из патогенетических механизмов заболеваний желудочно-кишечного тракта, эндогенным источником опасной микрофлоры, постоянно-го токсико-инфекционного воздействия на организм ребенка, одним из причинных факторов развития инфекционных и соматических заболеваний [1-4, 8]. Наиболее опасны дисбиозы новорожденных и детей раннего возраста, обусловленные патологией беременных и рожениц, пери- и неонатальными инфекциями, способствующие формированию дефектной аутомикрофлоры – пожизненного эндогенного источника потенциально патогенной флоры, резистентной к терапии. В таких случаях показано проведение селективной деконтаминации потенциальных патогенов [10].

С этой целью наиболее широко используется группа пробиотиков на основе самоэлиминирующихся антагонистов в виде дрожжей (*Saccharomyces boulardii*), а также непатогенных спорообразующих бактерий рода *Bacillus* (*B. subtilis*, *B. licheniformis*) [11, 12]. Ключевыми преимуществами данных бактерий является их антагонизм в отношении широкого спектра патогенной (ПФ) и условно-патогенной флоры (УПФ), а также их способность самостоятельно элиминироваться из желудочно-кишечного тракта. Наряду с этим, большое значение имеет и их способность оказывать стимулирующее влияние на процессы пищеварения; противоаллергическое действие; антиоксическое действие; saniрующее и общеукрепляющее воздействие на организм.

Род *Bacillus* объединяет большую группу грамположительных микроорганизмов палочковидной формы, образующих термоустойчивые эндоспоры. Представители *Bacillus* непатогенные, в норме не колонизируют кишечный тракт человека. К данной подгруппе от-

носятся и *Bacillus clausii*, на основе которых создан новый современный пробиотик Энтерожермина (Sanofi-Aventis, Франция). Препарат «Энтерожермина» включает 4 пробиотических штамма *B. clausii* – O/C, N/R, SIN, T в виде 2 млрд полирезистентных спор и относится к группе биоэнтеросептиков. Энтерожермина имеет оригинальную форму выпуска – суспензия во флаконах по 5 мл для однократного использования. Флаконы легко открываются, удобны для хранения и транспортировки.

*Bacillus clausii* формируют споры, высокоустойчивые к воздействию физических и химических факторов и способные выживать при транзите через кислую среду содержимого желудка, при значениях pH 2-7 в течение более 2-х часов. После экспозиции в желудочном соке споры, поступая в кишечник, трансформируются в вегетативную форму и могут существовать и размножаться при значении pH более 4,5, расти в присутствии желчи и в условиях недостаточного количества кислорода, сохраняя при этом все свои преимущества как пробиотика, персистируя в организме не более 1 мес.

*Bacillus clausii* в составе препарата «Энтерожермина» обладают полирезистентностью к антибиотикам:

- ❖ истинная резистентность – к пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам и макролидам;
- ❖ приобретенная резистентность – к тетрациклинам и хлорамфениколу.

При этом доказана неспособность передачи генетического материала антибиотикорезистентности к другим микроорганизмам.

Пробиотические эффекты биоэнтеросептика Энтерожермина заключаются в:

- ❖ синтезе антибактериальных субстанций каталазы и дипикотиновой кислоты, способных ингибировать рост УПФ и ПФ (*Staphylococcus*

*aureus*, *Clostridium difficile*, *Enterococcus faecium*) и вирусов (рота- и аденовирусов);

- ❖ синтезе субтилизина и каталазы, активизирующих рост *Lactobacillus*;
- ❖ продуцировании липазы, амилазы, обеспечивающих поддержание метаболической активности и нормализацию процессов пищеварения;
- ❖ синтезе аминокислот (треонина, глутаминовой кислоты, аланина, валина, тирозина, гистидина, орнитина), приводящем к активизации метаболизма;
- ❖ синтезе витамина B2, что важно для физиологической компенсации его недостаточности.

Биоэнтеросептик Энтерожермина обладает иммуномодулирующим действием, заключающимся в:

- ❖ стимулирующем воздействии на регионарные лимфатические узлы и лимфоциты крови;
- ❖ повышении продукции эндогенного интерферона;
- ❖ стимуляции sIgA, IFN $\gamma$ , T-клеточного иммунитета.

Важным свойством является способность *B. clausii* ингибировать генотоксичное действие мощного канцерогена – 4-нитрохинолин-1-оксида.

Клиническое применение *B. clausii* началось с 1960-х годов в Италии по двум основным направлениям: профилактика и лечение острой диареи и кишечных инфекций; нивелирование побочных эффектов применения антибиотиков на желудочно-кишечный тракт.

Проведено около 19 клинических исследований, возраст участников составил от 20 суток до 85 лет.

Изучена эффективность препарата «Энтерожермина» при аллергических заболеваниях, в частности при аллергическом рините. Доказано, что *B. clausii* восстанавливают физиологиче-

ское равновесие Th1- и Th2- лимфоцитов, снижая при этом общее количество назальных симптомов (G. Ciprandi, 2005). Проведенное открытое плацебо-контролируемое исследование показало возможность профилактики рецидивов респираторных инфекций у детей, получающих *B. clausii* (Galli E., Corgiolo M., Fiore L. et al., 1984).

Эффективность биоэнтеросептика Энтерожермина при острых кишечных инфекциях, вызванных УПФ (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*), была изучена у 40 детей от 1 до 36 мес. Было выявлено достоверное снижение продолжительности основных клинических симптомов – диареи, рвоты, гипертермии, снижение количества лейкоцитов в копрограмме [15].

Изучалась эффективность препарата «Энтерожермина» при антибиотик-ассоциированной диарее (ААД) у 30 детей в возрасте от 2 месяцев до 3 лет. Установлено ингибирование роста УПФ, достоверное улучшение пищеварения у детей раннего возраста [16].

В Киевском детском городском гастроэнтерологическом центре, детской клинической больницы №9 было проведено изучение терапевтической эффективности и переносимости биоэнтеросептика Энтерожермина.

Дизайн исследования: открытое проспективное, индивидуально контролируемое, рандомизированное исследование.

### Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 70 детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта. Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- ❖ возраст от 1-го до 6-ти месяцев;
- ❖ отсутствие острых и хронических заболеваний;
- ❖ отсутствие выраженной непереносимости белков коровьего молока;

Таблица. Микробный спектр толстой кишки у обследованных детей

<p>Гр- палочки семейства  <i>Enterobacter</i> - 31  <i>E.coli</i> <i>gemolis</i> –23  <i>Enterobacter</i> – 24  <i>Citrobacter</i> – 19  <i>Klebsiella</i> - 18</p>	<p>Гр+ кокки  <i>Enterococcus</i> – 27  <i>Staphylococcus aureus</i> – 26  <i>Staphylococcus epiderm.</i> – 27</p>
N=37	N=32
<p>Грибы  <i>Candida albicans</i></p>	<p><i>Bifidobacter</i> &lt; 7 (31)  <i>Lactobacter</i> &lt;6 (35)  <i>Escherichia coli</i> &lt;6 (28)</p>
N=19	N=34

всего молока;  
 ❖ наличие диспептического синдрома в виде неустойчивого стула (поносы/запоры) со слизью, зеленью, вздутие, кишечные колики;  
 ❖ наличие в бактериологическом исследовании кала представителей УПФ >10<sup>5</sup>.  
 Все дети были разделены на 2 группы: основную – 40 детей, которые получали препарат «Энтерожермина», и контрольную – 30 детей, получавших другие пробиотики.

Комплекс обследований включал:

- ❖ общеклинические исследования (данные объективного обследования больного);
- ❖ исследования крови (общий анализ крови, при необходимости – биохимические показатели крови);
- ❖ копрологическое исследование;
- ❖ УЗИ органов брюшной полости (по показаниям);
- ❖ микробиологическое исследование фекалий с использованием расширенного спектра дифференциально-диагностических и селективных сред.

Препарат Энтерожермина назначали по 1 флакону один раз в день на протяжении 14 дней. Длительность наблюдения составляла 20 дней.

Контроль эффективности лечения проводили путем сравнения

результатов обследования до, во время и после лечения.

Критериями эффективности являлась динамика основных клинических симптомов; лабораторных показателей, в том числе микробиологических: нормальной микрофлоры – количество бифидо- и лактобактерий, нормальной кишечной палочки, количество и качество УПФ и ПФ (кишечной палочки со сниженными ферментативными свойствами, гемолизующейся и лактозонегативной кишечной палочки, стафилококков, протей, грибов рода *Candida*, энтерококков).

Оценка эффективности применения препарата «Энтерожермина» проводилась в графированной форме:

1. Отсутствие эффективности:
  - ❖ отсутствие изменений либо ухудшение клинических проявлений.
2. Низкая эффективность:
  - ❖ незначительное уменьшение клинических проявлений;
  - ❖ незначительная динамика бактериологических показателей.
3. Умеренная эффективность:
  - ❖ уменьшение большинства клинических проявлений;
  - ❖ положительная динамика лабораторных показателей.
4. Высокая эффективность:
  - ❖ исчезновение всех клинических проявлений;
  - ❖ нормализация бактериологических показателей.

Переносимость препарата оценивали по частоте возникновения нежелательных явлений и динамике лабораторных показателей как хорошую, удовлетворительную; неудовлетворительную.

### Результаты исследования и их обсуждение

Все дети, участвовавшие в исследовании, были доношенными, родились естественным путем. Период гестации и родов протекал относительно физиологично. На грудном вскармливании находилось 37 детей, на искусственном – 33 пациента.

У обследованных детей наблюдалось общее беспокойство, срыгивания, запоры, неустойчивый характер стула, диарея, метеоризм, у части (15 человек) недостаточная прибавка массы тела. У 30 (42,9%) детей констатирована диарея, которая проявлялась полужидким и кашицеобразным стулом зеленоватого цвета, с примесью слизи, с частотой дефекаций до 5-7 раз в сутки, у 20 (28,6%) – запор (отсутствие дефекации до 2-х суток), и у 20 детей (28,6%) – неустойчивый характер стула. У всех детей выявлялись признаки нарушения пищеварения, имел место абдоминальный болевой синдром, который проявлялся периодическим беспокойством и криком ребенка, вздутием живота, срыгиванием. Родители 28 детей сообщали о наличии у малышей частых кишечных колик и срыгиваний, причем наиболее выраженными они были у детей, находящихся на искусственном вскармливании до 3-месячного возраста.

Наряду с этим обращали на себя внимание признаки полигиповитаминоза и полимикроэлементарных нарушений в виде сухости кожи у 7 детей, проявления аллергического дерматита отмечались у 15 детей. Железодефицитная анемия легкой степени тяжести констатирована у 17 (24,3%) обследуемых, клинические проявления рахита – у 15 детей (21,4%), гипотрофия I степени у 7 детей (10,0%). Анализ исходных копрограмм выявил наличие стеатореи у 28 обследованных пациентов, креатореи – у 16 детей, амилореи – у 12, в большинстве случаев эти изменения наблюдались у детей, находящихся на искусственном вскармливании, что свидетельствует о дефиците пищеварительных ферментов.

Анализ анамнестических данных показал, что все пациенты неоднократно обращались к участковым педиатрам и получали по 2-3 курса пробиотикотерапии с целью коррекции выявленного дисбиоза, однако без стойкого лечебного эффекта.

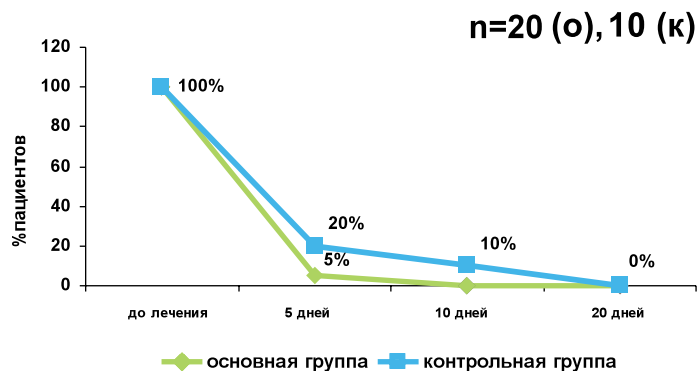


Рисунок 1. Динамика нормализации стула (диарея)

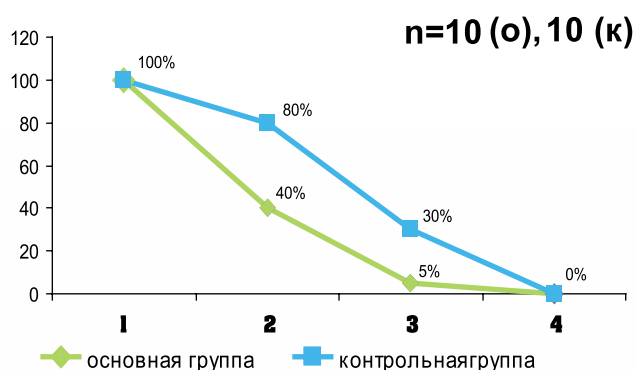


Рисунок 2. Динамика нормализации стула (запор)

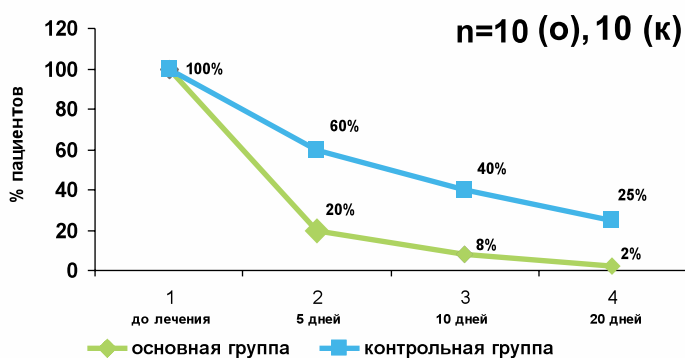


Рисунок 3. Динамика нормализации стула (неустойчивый)

Исходный микробный пейзаж характеризовался снижением абсолютного количества защитной микрофлоры кишечника более чем у половины детей, что указывает на достоверное угнетение бифидо- и лактобактерий. Количественное снижение бифидофлоры сопровождалось расторможением пролиферативной активности УПФ, что проявлялось повышением их количества и изменением видового соотношения. В таблице представлено распределение обследованных детей по ос-

новным видам кишечной микрофлоры.

Среди условно-патогенных бактерий наиболее часто высевали Гр+ кокки семейства стафилококков, энтерококков, Гр- палочки семейства *Enterobacter*, *E. coli* *gemolis*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteii*, а также грибы рода *Candida albicans*.

У 43 детей установлена ассоциация нескольких видов микроорганизмов в различных комбинациях, преимущественно стафилококк, энтерококк, грибы рода *Candida*; стафилококк, клебси-



елла или протей и грибы рода *Candida*.

Анализ исходного микробного пейзажа кишечника позволил выявить дисбиотические нарушения II степени у 22 детей и III степени у 18.

На фоне лечения отмечалась положительная динамика клинических проявлений у всех наблюдаемых нами детей, однако у пациентов основной группы уменьшение частоты и интенсивности абдоминального синдрома наблюдалась уже с 5-7 дня приема препарата «Энтерожермина», в то время как у детей группы сравнения – лишь с 10 дня. Родители отмечали улучшение аппетита, прибавку массы тела, дети стали более спокойными, причем эти положительные изменения были более выраженными в основной группе.

Динамика нормализации стула у детей показана на рисунках 1-3.

Следует отметить, что на фоне лечения у 90% детей с диареей частота испражнений менее 5 раз в сутки была достигнута уже к 5-у дню приема препарата «Энтерожермина». У этих же детей изменялся и характер испражнений – постепенно уменьшалось количество слизи, кал приобретал обычную окраску.

У детей с запором положительная динамика отмечалась также с 5 дня лечения, а полная нормализация у практически всех детей наступала к 10 дню лечения и сохранялась после окончания лечения. Известно, что многие самоэлиминирующиеся пробиотики, обладая антидиарейным

эффектом, нередко приводят к развитию запора. Биоэнтеросептик Энтерожермина оказывает нормализующее действие на моторику кишечника и обладает высокой эффективностью в нормализации стула как при поносе, так и при запоре.

Позитивный клинический эффект подтвержден и данными параклинических исследований. В бактериологических исследованиях фекалий, проведенных после курса препарата «Энтерожермина», установлено достоверное повышение до нормального уровня количества бифидо- и лактобактерий (рис. 4). Наряду с этим выявлена четкая позитивная динамика относительно представителей условно-патогенной микрофлоры – отмечалось достоверное уменьшение концентрации стафилококка, грибов рода *Candida* и энтеробактерий у всех детей. Важным является положительная динамика уменьшения количества наиболее резистентных к терапии ассоциаций золотистого стафилококка и клебсиеллы.

В группе сравнения только у 1/3 пациентов констатируется улучшение микробного пейзажа, что требовало дальнейшей коррекции микробиоценоза.

Следует отметить, что к концу 3-ей недели в основной группе детей практически полностью нормализовались показатели копрограммы, за исключением 5 детей, у которых к этому сроку сохранялась умеренная стеаторея. По-видимому, такая положительная динамика связана со спо-

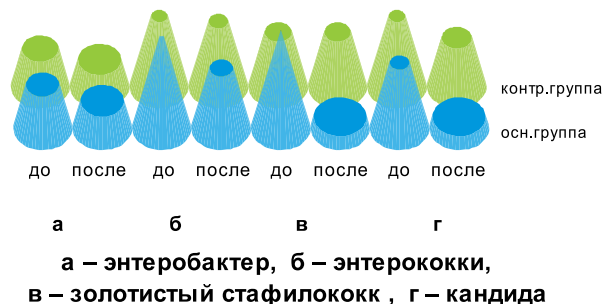


Рисунок 4. Динамика бактериологических показателей кала на фоне коррекции

### Эффективность препарата «Энтерожермина»

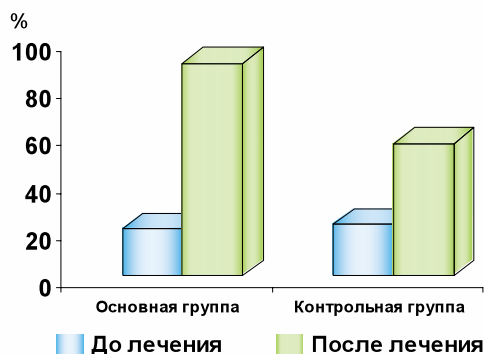


Рисунок 5. Качество жизни семьи в процессе лечения функциональных нарушений ЖКТ у детей

### Оценка эффективности терапии у детей основной группы

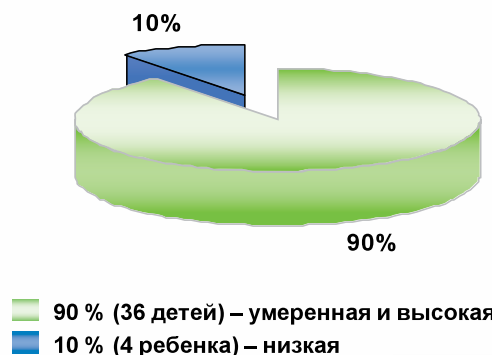


Рисунок 6. Оценка эффективности лечения функциональных нарушений ЖКТ у детей с применением пробиотика «Энтерожермина»

собностью препарата Энтерожермина улучшать пищеварение за счет продукции амилазы, липазы и целюллазы, а также синтеза аминокислот и витаминов.

У 17 детей группы сравнения данные копрограммы свидетельствовали о сохранявшихся нарушениях пищеварения, что требовало применения ферментных препаратов.

На фоне коррекции микро-биоценоза у детей основной группы наблюдалась положительная динамика нормализации уровня гемоглобина, уменьшались или полностью исчезали проявления аллергического дерматита.

Эффективность применения препарата Энтерожермина отразилась на качестве жизни семьи (рис. 5), так как у наблюдаемых детей значительно уменьшились все клинические проявления функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта – синдромов срыгиваний, диареи, запора, кишечных колик.

Проведенные клиничко-пара-клинические исследования показали высокую эффективность (значительное улучшение клинических и лабораторных показателей) и умеренную эффективность (уменьшение большинства клинических

проявлений и положительная динамика лабораторных показателей) на фоне применения биоэнтросептика Энтерожермина у 90% больных (рис. 6). Препарат хорошо переносился всеми наблюдаемыми пациентами. Побочных эффектов на фоне применения не отмечалось.

Катамнестическое наблюдение за детьми свидетельствовало о ремиссии практически у всех пациентов с I-II степенью дисбиоза, за исключением части пациентов с исходным дисбиозом II-III степени, что требовало повторного курса назначения препарата.

### Выводы

Пробиотик-биоэнтросептик Энтерожермина:

- ❖ эффективно купирует симптомы функциональных расстройств ЖКТ у детей раннего возраста;

- ❖ оказывает нормализующее действие на моторику ЖКТ и может успешно применяться как при запорах, так и при диареях;
- ❖ нормализует уровень лакто- и бифидобактерий;
- ❖ обладает выраженной антагонистической активностью по отношению к условно-патогенной флоре, их ассоциациям, трудно поддающимся коррекции пробиотиками на основе бифидо- и лактобактерий;
- ❖ нормализуя микробиоту кишечника, приводит к улучшению гемодинамических показателей, а также к уменьшению аллергических проявлений;
- ❖ не оказывает побочных эффектов, хорошо переносится.

### Список литературы

1. Бережной В. В. Микрофлора человека и роль современных пробиотиков в ее регуляции / В. В. Бережной, С. А. Крамарев // Здоровье женщины. - 2004. — № 1 (17). - С. 134-138.
2. Диагностика и лечение дисбактериоза кишечника у детей : метод. реком. / Прохоров Е. В. Челпан Л. Л., Бурбело Е. Н., Зорина И. А. — Донецк, 1999. — 19 с.
3. Дисбактериоз у детей : учебн.-метод. пособ. / Л. С. Овчаренко, Л. А. Ахматова, В. П. Медведев, Борподин А. Б. — Запорожье, 2003. — 28 с.
4. Копанев Ю. А. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и дисбиотические реакции у детей / Ю. А. Копанев, В. А. Алешкин // Педиатрия. — 2002. — № 6. — С. 100—103. Кривоустов С. И. Современные аспекты дисбактериоза кишечника у детей и подходы к его коррекции (лекция для врачей) / С. И. Кривоустов. — К., 2001. — 24 с.
5. Мазанкова Л. Н. Микроэкология кишечника у детей в норме и при патологии / Л. Н. Мазанкова, А. М. Запруднов // Рос. мед. вести. — 1996. — № 1. — С. 34—43.
6. Отт В. Д. Микробиоциноз и функциональное состояние слизистого барьера кишечника у детей, вскармливаемых смесью с пребиотиками / В. Д. Отт, Е. Н. Муквич, В. К. Тищенко // Здоровья женщин. — 2003. — № 3 (15). — С. 115—119.
7. Румянцев В. Г. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и принципы лечения / В. Г. Румянцев // Рос. журн. гастроэнтерол, гепатол, колопрокт. — 1999. — Т. 9, № 3. — С. 61—63.
8. Урсова Н. И. Особенности формирования микробиоценоза у грудных детей и дисбактериоз кишечника / Н. И. Урсова // Педиатрия. Consilium medicum. — 2005. — № 2. — С. 56—59.
9. Урсова Н. И. Современная терапевтическая стратегия при коррекции дисбактериозов кишечника у детей / Н. И. Урсова // Фарматека. — 2008. — № 13. — С. 41—46.
10. Урсова Н. И. Современные технологии в коррекции дисбактериозов кишечника у детей / Н. И. Урсова // Фарматека. — 2008. — № 2. — С. 19—24.
11. Хавкин, А. И. Применение пробиотиков в коррекции дисбиотических нарушений кишечника у детей / А. И. Хавкин, М. Л. Бабаян // РМЖ. — 2008. — № 4. — С. 178—181.
12. Шендеров Б. А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека / Б. А. Шендеров // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 1998. — Т. 7, № 1. — С. 61—65.
13. Щербаков П. Л. Микроэкология кишечника у детей и ее нарушения / П. Л. Щербаков // Фарматека. — 2007. — № 14. — С. 28—34.
14. Ciprandi G. Bacillus Clausii effects in children with allergic rhinitis / G. Ciprandi // Allergy. — 2005. — Vol. 60. — P 702—710.
15. Алессандра Арцезе, Роберто Перини, Донателла Сквекко, Мартино Далл'Антониа, Альфред Теноре, Джузеппе А. Бота. Пробиотическая активность Bacillus clausii при диарее у детей // Современная педиатрия. — 2008. — № 5(22). — С. 151-155

Впервые опубликовано в журнале «Современная педиатрия», 4(38)/2011

# Энтерожермина®

Споры «Bacillus Clausii», 2 миллиарда

Суспензия

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ  
НАРУШЕНИЙ МИКРОБНОЙ ФЛОРЫ КИШЕЧНИКА

ПОКАЗАНА С ВОЗРАСТА  
1 МЕСЯЦ



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», 2 миллиарда

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- лечение и профилактика нарушений микробной флоры кишечника
- лечение по восстановлению кишечной микробной флоры, изменённой в ходе лечения антибиотиками или химиотерапевтическими средствами
- острые и хронические желудочно-кишечные расстройства у детей младшего возраста

## 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).

## ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

- имеются сообщения об аллергических реакциях, таких, как сыпь и крапивница, полученные в ходе применения препарата

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

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

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

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 лактация*

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 21 Б  
Тел.: +7 727 244 50 96 – Факс: +7 727 258 25 96  
[www.sanofi-aventis.kz](http://www.sanofi-aventis.kz)  
[www.sanofi.com](http://www.sanofi.com)

**Для приема внутрь  
Не вводить инъекционно**



РК-БП-5-№013056 от 05.12.2008г.  
Разрешение №3584 от 28.09.2012 г.

KZ.BAK.12.06.02



## Американская Академия Педиатрии American Academy of Pediatrics (AAP)

# Острый средний отит: обновлённые рекомендации Американской академии педиатрии

**В журнале Pediatrics опубликованы обновлённые клинические рекомендации Американской академии педиатрии (American Academy of Pediatrics – AAP) по диагностике и тактике ведения детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет с острым средним отитом (ОСО).**

Хотя ОСО остаётся наиболее частым состоянием, по поводу которого детям в США назначаются антибиотики, количество визитов врачей к детям по поводу ОСО уменьшилось с 950 случаев на 1000 детей в 1995-1996 гг. до 634 на 1000 детей в 2005-2006 гг. Соответственно, пропорционально уменьшению количества визитов сократилось и число назначения антибиотиков с 760 на 1000 в 1995-1996 гг. до 484 на 1000 в 2005-2006 гг.

Текущая версия рекомендаций представляет собой обновлённые рекомендации 2004 г., которые были изданы AAP и Американской академией семейных врачей (American Academy of Family Physicians).

Принимая во внимание возраст пациента и выраженность (тяжесть) симптомов, ведение пациентов с острым средним отитом может в значительной степени варьировать и включать назначение антибиотиков, анальгетиков или только наблюдательную тактику.

Основными ключевыми моментами данных рекомендаций являются следующие аспекты:

ОСО следует диагностировать в случае наличия у пациента умеренно-выраженного или выраженного выбухания барабанной перепонки или возникновения отореи, которая не вызвана наружным отитом.

ОСО можно диагностировать в случае легкого выбухания барабанной перепонки и наличия у пациента симптома «боль в ухе» в течение менее 48 ч или в случае наличия выраженного покраснения барабанной перепонки.

Диагноз ОСО не должен устанавливаться в случае, если при пневматической отоскопии и/или тимпанометрии не обнаруживается наличие выпота в полость среднего уха.





Тактика ведения пациентов с ОСО должна включать оценку болевого синдрома и назначение соответствующего лечения.

Антибиотики следует назначать в случае двустороннего поражения или одностороннего ОСО у детей в возрасте, по меньшей мере, 6 месяцев, со значительно выраженными / тяжёлыми симптомами или признаками ОСО (умеренная или выраженная оталгия или оталгия в течение 48 ч или больше или повышение температуры до 39°C или выше), а также в случае нетяжёлого двустороннего ОСО у детей в возрасте от 6 до 23 месяцев.

На основании совместного решения, принято с родителями пациента, по поводу одностороннего нетяжёлого ОСО у детей в возрасте от 6 до 23 месяцев или нетяжёлого ОСО у детей старшего возраста возможно либо назначение антибиотиков, либо тщательное мониторингирование состояния пациента без антибактериальной терапии до момента ухудшения состояния пациента или улучшения в течение 72 ч с момента начала симптомов.

Амоксициллин является препаратом выбора, за исключением случаев, когда ребёнок получал амоксициллин в течение предшествующих данному эпизоду заболевания 30 дней, или у пациента имеются сопутствующие симптомы гнойного конъюнктивита или аллергия на пенициллин. В таких случаях клиницистам следует назначить антибиотик с ингибитором β-лактамаз.

Врач должен повторно оценить ребёнка в случае ухудшения состояния или при отсутствии ответа в течение 48-72 ч на исходно назначенную терапию и изменить лечение при наличии показаний.

У детей с рецидивирующим ОСО следует рассмотреть целесообразность установки тимпанотомической трубки, но не профилактического назначения антибиотиков с целью уменьшения частоты эпизодов ОСО.

Врачам следует рекомендовать вакцинацию с использованием пневмококковой конъюгированной вакциной и ежегодную вакцинацию от гриппа всем детям.

Врачам следует поддерживать исключительно грудное вскармливание в возрасте до 6 месяцев или больше.

*Pediatrics. 2013;131:e964-e999*

## Рекомендации Американской академии педиатрии по ведению детей и подростков с угревой болезнью

Угревая болезнь или — одна из наиболее распространённых кожных проблем у детей и подростков. Клинические проявления, дифференциальный диагноз и связь акне с системными патологическими процессами различаются в зависимости от возраста возникновения угревой болезни. Текущие известные рекомендации по диагностике и ведению акне в педиатрической практике отсутствуют, в связи с чем Американская академия педиатрии (American Academy of Pediatrics – AAP) совместно с Американским обществом по акне и розацеа (American Acne and Rosacea Society – AARS) создали экспертный совет, включающий детских дерматологов, педиатров и дерматологов, специализирующихся на проблеме акне, для разработки рекомендаций по ведению угревой болезни в педиатрической практике и создания доказательно-обоснованных алгоритмов диагностики и лечения.

Рекомендации по ведению пациентов с угревой болезнью в педиатрической практике были опубликованы в приложении к майскому номеру журнала *Pediatrics* за 2013 г.

Эксперты выделили 10 основных моментов, касающихся диагностики и лечения акне. Был проведён литературный поиск статей, посвящённых данной проблеме, и определены степени доказательности тех или иных рекомендаций.

Текущее лечение акне включает, в основном, безрецептурные препараты; местное применение бензоил пероксида, ретиноидов и антибиотиков; системные антибактериальные препараты, гормональную терапию и изотретионин. Также важными обсуждаемыми в рекомендациях проблемами были психосоциальные аспекты угревой болезни, приверженность различным режимам лечения, влияние диеты и консультация с детским дерматологом или эндокринологом в тех случаях, когда это является необходимым.





Бензоил пероксид является безопасным и эффективным препаратом для монотерапии или местной комбинированной терапии лёгких форм акне и частью режимов терапии всех типов и степеней угревой болезни.

При использовании совместно с местными или системными антибиотиками бензоил пероксид может минимизировать риск развития резистентности у *Propionibacterium acnes*.

Для всех типов и всех степеней тяжести акне у детей и подростков всех возрастов местное использование ретиноидов может использоваться в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами и режимами лечения.

В связи с медленно возникающим эффектом и риском развития антибиотикорезистентности местное применение антибиотиков в качестве монотерапии не рекомендуется. В случае, если имеется необходимость топического использования антибиотиков в течение нескольких недель и более, следует добавить к данному режиму терапии бензоил пероксид.

Для средне-тяжёлых и тяжелых форм акне vulgaris в любом возрасте целесообразным является назначение антибиотиков внутрь, однако тетрациклины (тетрациклин, доксициклин и миноциклин) не следует применять у детей до 8 лет.

По сравнению с тетрациклином доксициклин проще в использовании, может приниматься с пищей и требует менее частого приёма в сутки.

Пациенты должны быть предупреждены и отслежены на предмет развития нежелательных ле-

карственных реакций на фоне применения антибиотиков внутрь.

Изотретионин рекомендуется при тяжёлом течении акне, тенденции к образованию рубцов и/или при рефрактерных к обычной терапии формах заболевания у подростков и может использоваться у пациентов более молодого возраста с учётом предостережений о необходимости избегать наступления беременности и мониторингирования возникновения возможных нежелательных лекарственных реакций.

Режимы, включающие комбинации местных лекарственных форм с фиксированными дозами препаратов, могут рассматриваться как целесообразные в лечении всех типов и степеней тяжести акне.

Для девушек пубертатного возраста со средне-тяжёлыми и тяжёлыми формами акне в качестве терапии второй линии может быть полезной гормональная терапия в комбинации с оральными контрацептивами. Многие эксперты рекомендуют отсрочить назначение оральных контрацептивов в тех случаях угревой болезни, которые не связаны с эндокринологической патологией, и рассмотреть необходимость их назначения не ранее чем через 1 год после наступления менархе.

*Eichenfield L.F., Krakowski A.C., Piggott C., Del Rosso J., Baldwin H., Friedlander S.F., Levy M., Lucky A., Mancini A.J., Orlow S.J., Yan A.C., Vaux K.K., Webster G., Zaenglein A.L., Thiboutot D.M.*

*Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne.*

*Pediatrics. 2013; 131 Suppl 3: S163-86.*

# Местная терапия острых фарингитов



Мельников О.Ф., Марушко Ю.В., Зеленая Н.А., Мовчан О.С.  
ГУ «Институт отоларингологии им. проф. О.С. Коломийченко  
АМН Украины»  
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца  
Детская поликлиника №1 Святошинского района, г. Киев

**Острые респираторные заболевания (ОРЗ), в том числе острый фарингит, занимают первое место в структуре заболеваемости детей. Официальные статистические данные свидетельствуют, что в Украине ежегодно болеет ОРЗ около четырех миллионов детей до 14 лет. Каждое десятое ОРЗ имеет осложнения, часто формируются хронические очаги инфекции носо- и ротоглотки (хронические тонзиллиты, аденоидиты).**

В терапии ОРЗ при бактериальных осложнениях используется много медикаментов, в том числе антибиотики. При применении последних возможны побочные реакции, их частое и повторное использование ведет к развитию антибиотикорезистентности, иммуносупрессии и т.д. Учитывая вышеизложенное, вопрос терапии ОРЗ, в том числе острых фарингитов, является приоритетным вопросом педиатрии.

Сегодня лечение острых фарингитов у детей часто сориентировано не только на элиминацию высокопатогенных агентов, но и параллельно на «стерилизацию» зон существования симбиотических бактерий. Это, в свою очередь, приводит к недостаточности механизмов защиты организма, возникновению устойчивых форм возбудителей. Альтернативным методом является использование в местной терапии острых фарингитов у детей препаратов, оказывающих не только антисептическое действие, но и повышающих неспецифическую сопротивляемость организма.

Одним из таких является препарат Лизак (РК-ЛС -5 №018761 от 29.02.2013 г.). Он содержит 10 мг

лизоцима гидрохлорида и 0,25 мг деквалиния хлорида.

**Лизоцим** – это мукополисахарид, который эффективен в отношении грамположительных бактерий вследствие превращения нерастворимых полисахаридов клеточной стенки на растворимые мукопептиды, эффективен в отношении грамотрицательных бактерий, вирусов и грибов, имеет противовоспалительное действие и повышает неспецифическую сопротивляемость организма. Деквалиния хлорид оказывает антисептическое, антибактериальное и противогрибковое действие, он также может снижать поверхностное натяжение, благодаря чему обеспечивает проникновение действующих веществ в более глубоко расположенные участки слизистой оболочки.

**Цель работы** – оценка клинико-иммунологической эффективности применения препарата Лизак при ОРЗ, остром фарингите у детей.

## Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 73 ребенка, которые имели острое респираторное заболевание (ОРЗ), острый фарингит в легкой или средней степени тяжести. Клиническое обследование

детей включало: сбор и детализацию жалоб, анамнез заболевания, объективный осмотр по органам и системам, орофарингоскопию в динамике заболевания. Лабораторное обследование включало проведение общеклинических анализов и исследование состояния местного иммунитета ротоглотки.

Обследованные пациенты были разделены на три группы: основную I (О 1) – 26 детей (4-8 лет), основную II (О 2) – 27 пациентов (8-12 лет), контрольную I (К 1) – 10 детей (4-8 лет), контрольную II (К 2) – 10 детей (8-12 лет) и контрольную группу III (К 3), которая была представлена 11 детьми в возрасте 5-12 лет, которые не имели жалоб на состояние здоровья. В терапии дети основных групп получали препарат Лизак. Также при необходимости назначались жаропонижающие (парацетамол, ибупрофен), назальные деконгестанты. Дети контрольных групп (К 1 и К 2) в ходе лечения не получали препарат Лизак, а получали другие оральные антисептики. Лизак применялся в виде таблеток для рассасывания – 4 раза в день в течение 7 дней.

Для оценки динамики субъективных и объективных данных мы

Таблица 1. Данные термометрии у детей, перенесших ОРЗ (острый фарингит) в основной и контрольной группах с 1 по 5 сутки заболевания ( $M \pm m$ , C)

День забол.	Основная группа		Контрольная группа	
	4-8 лет (О 1)	8-12 лет (О 2)	4-8 лет (К 1)	8-12 лет (К 2)
1	37,9±0,1	37,6±0,09	37,8±0,1	37,8±0,15
2	37,7±0,1	37,4±0,1	37,7±0,12	37,5±0,12
3	37,2±0,07 *	37,0±0,1	37,5±0,09	37,3±0,12
4	36,7±0,06 *	36,8±0,08	37,1±0,06	37,0±0,07
5	36,6±0,04	36,7±0,05	36,9±0,04	36,5±0,04

Примечание: \*  $p < 0,05$  - разница данных термометрии в основной и контрольной группах достоверна

Таблица 2. Средняя длительность течения заболевания ОРЗ (острый фарингит) у детей контрольной и основной групп ( $M \pm m$ , дней)

Группы		Длительность, дни
Основная	4-8 лет (О 1)	5,4 ± 0,15 *
	8-12 лет (О 2)	5,2 ± 0,15 *
Контрольная	4-8 лет (К 1)	6,9 ± 0,16
	8-12 лет (К 2)	5,9 ± 0,15

Примечание: \*  $p < 0,05$  - разница продолжительности заболевания в контрольной и основной группах

использовали визуально-аналоговую 4-балльную шкалу. За 0 баллов принято считать отсутствие данного симптома и соответственно за 3 балла максимальное его проявление.

Иммунологические исследования проводили у детей с ОРЗ до начала терапии и через 1-3 дня после окончания терапии (на 8-10 день) наблюдения. Локальный иммунитет оценивали по содержанию в ротоглоточном секрете (РГС) секреторной и мономерной форм IgA (метод радиальной иммунодиффузии, реактивы ГНЦ, Иммунология, Москва, РФ), альфа-интерферона (иммуноферментный метод, анализатор Stat Fax 2100, США, реактивы фирмы «Цитокин», РФ), а также по составу клеток разного гистогенеза, как это описано в методических рекомендациях по иммуно-биохимическому исследованию слюны (2008).

Статистическая обработка материала проведена с применением параметрических и непараметрических методов статистики. Достоверность полученных результатов

оценивали по критерию достоверности Стьюдента, для обработки результатов иммунологических исследований применяли парный критерий Т (Вилкинсона), согласно инструкциям Е.В. Гублера (1978).

Клинические наблюдения проведены на базе кафедры педиатрии №3 НМУ имени А.А. Богомольца (ДКБ №5 и Детская поликлиника №1 Святошинского района г. Киева), иммунологические исследования проведены в Институте отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко НАМН Украины.

### Результаты и их обсуждение

В ходе клинического исследования установлено, что уменьшение лихорадки и нормализация температуры тела у детей 4 - 8 лет, получавших в комплексном лечении Лизак, наступает достоверно быстрее по сравнению с соответствующей контрольной группой (К 1). Вектор изменений температуры в группах старших детей имел более быструю тенденцию к нормализации, в основной группе

немного быстрее, чем в контрольной, но без достоверной разницы. Данные термометрии приведены в таблице 1.

По результатам наших наблюдений установлено, что у детей 4-12 лет применение Лизака в терапии ОРЗ, острого фарингита снижает продолжительность заболевания: на 1,5 дня в младшей возрастной группе, и на 0,7 дней у старших пациентов. Данные представлены в таблице 2.

Анализ субъективных данных в процессе лечения выявил, что боль и першение в горле у детей основной младшей группы в начале лечения составлял  $2,5 \pm 0,04$  б. ( $2,4 \pm 0,04$  б. в контрольной соответственно), в старшей группе  $2,5 \pm 0,05$  б. ( $2,6 \pm 0,05$  б. в контрольной). На третий день вышеуказанные симптомы статистически достоверно уменьшались у всех пациентов. Однако у детей, получавших Лизак, симптомы уменьшались значительно по сравнению с контрольными группами – до  $0,9 \pm 0,024$  б. в основной группе I ( $1,4 \pm 0,08$  б. в контрольной), в ос-



новой II – до  $0,6 \pm 0,03$  б. (в контрольной II –  $1,0 \pm 0,04$  б).

Оценка субъективных данных, таких как боль и першение в горле в младшей возрастной группе (особенно у детей четырех лет), может иметь определенную погрешность из-за сложности сбора и детализации жалоб у детей данного возраста.

Показатели орофарингоскопии в динамике заболевания свидетельствуют о более быстрой статистической регрессии таких признаков, как гиперемия слизистой оболочки ротоглотки и отечность небных дужек при терапии Лизаком по сравнению с контролем. Достоверной разницы регресса зернистости задней стенки глотки и везикулярных высыпаний в контрольной и основной группах не отмечено. Указанная тенденция характерна для па-

циентов обеих возрастных групп. Данные приведены в табл. 3 и 4.

По результатам исследования в целом ОРЗ продолжалось до 5-7 дней. В основной группе достоверно скорее происходило выздоровление, осложнений в основных группах не наблюдалось. В ходе местной терапии Лизаком побочного действия не выявлено. 4 детям из контрольных групп было необходимо назначить антибактериальные средства.

Исследование местного иммунитета показало позитивную динамику увеличения содержания секреторного иммуноглобулина А и снижение уровня мономерной формы этого иммуноглобулина (рис. 1), что косвенно свидетельствует о снижении влияния микробных гидролаз на расщепление димерной структуры секреторного

иммуноглобулина А (О.Ф. Мельников и соавт., 2011).

Концентрация раннего  $\alpha$ -интерферона в РГС детей с острым фарингитом была существенно ( $p < 0,02$ ) повышенной и достоверно понижалась во всех группах, однако в группе детей 4-8 лет ее снижение было наиболее выраженным (рис. 2). Эти данные косвенно могут свидетельствовать о повышении противовирусного локального иммунитета и снижении вирусной контаминации слизистой ротоглотки (Ф.И. Ершов и соавт., 2004).

Определение клеточного состава РГС в группах до и после лечения показало (табл. 5), что изменения в составе клеток носили односторонний характер – увеличение количества эпителиальных клеток и снижение количества «воспалительных» клеток непосредственно

Таблица 3. Данные орофарингоскопии у пациентов 4-8 лет основной и контрольной групп в динамике терапии ( $M \pm m$ , баллы)

Признаки	День заболевания							
	1 день		3 день		5 день		7 день	
	О 1	К 1	О 1	К 1	О 1	К 1	О 1	К 1
Гиперемия слизистой оболочки глотки	2,4 $\pm 0,03$	2,6 $\pm 0,06$	1,8 $\pm 0,01^*$	2,2 $\pm 0,1$	0,3 $\pm 0,04^*$	0,9 $\pm 0,02$	-	0,3 $\pm 0,08$
Отечность небных дужек	1,9 $\pm 0,04$	1,7 $\pm 0,03$	0,7 $\pm 0,02^*$	0,9 $\pm 0,1$	0,3 $\pm 0,08^*$	0,6 $\pm 0,07$	-	-
Зернистость задней стенки глотки	2,2 $\pm 0,04$	2,0 $\pm 0,02$	1,8 $\pm 0,1$	1,9 $\pm 0,07$	0,9 $\pm 0,05$	1,0 $\pm 0,02$	0,2 $\pm 0,06$	0,6 $\pm 0,08$
Везикулярные высыпания на слизистой глотки	1,5 $\pm 0,1$	1,3 $\pm 0,07$	1,0 $\pm 0,03$	1,0 $\pm 0,05$	0,9 $\pm 0,04$	0,7 $\pm 0,06$	-	-

Таблица 4. Данные орофарингоскопии у пациентов 8 - 12 лет основной и контрольной групп в динамике терапии ( $M \pm m$ , баллы)

Признаки	День заболевания							
	1 день		3 день		5 день		7 день	
	О 2	К 2	О 2	К 2	О 2	К 2	О 2	К 2
Гиперемия слизистой оболочки глотки	2,6 $\pm 0,01$	2,4 $\pm 0,03$	1,4 $\pm 0,02^*$	1,9 $\pm 0,06$	0,4 $\pm 0,1^*$	1,0 $\pm 0,06$	-	
Отечность небных дужек	2,0 $\pm 0,07$	1,9 $\pm 0,03$	1,6 $\pm 0,02$	1,5 $\pm 0,07$	0,4 $\pm 0,02$	0,5 $\pm 0,06$	-	
Зернистость задней стенки глотки	1,8 $\pm 0,04$	1,7 $\pm 0,1$	1,4 $\pm 0,03$	1,6 $\pm 0,08$	0,7 $\pm 0,05^*$	1,0 $\pm 0,1$	0,3 $\pm 0,08$	0,5 $\pm 0,09$
Везикулярные высыпания на слизистой глотки	1,6 $\pm 0,05$	1,8 $\pm 0,02$	0,8 $\pm 0,08$	1,3 $\pm 0,04$	-	0,3 $\pm 0,06$	-	

Примечание: \*  $p < 0,05$  - разница в контрольной и основной группах

Таблица 5. Количественная характеристика содержания эпителиоцитов в РГС детей исследованных групп

Группы	Статистические показатели			
	М (среднее)	ПК мин.-макс.	Число наблюдений	Достоверность отличий, р
К 3	95,5	90-99	11	Исходный
К 2, до	75,8	65-90	10	<0,05
К 2, после	88,3	88-95	10	>0,05
К 1, до	77,2	60-90	10	<0,05
К 2, после	89,5	79-94	10	>0,05
О 1, до	73,5	62-84	11	<0,05
О 1, после	86,2	76-93	12	>0,05
О 2, до	74,9	66-90	12	<0,05
О 2, после	86,9	78-94	12	>0,05

свидетельствует об эффективности противовоспалительного лечения (О.В. Дюмин и соавт., 1990, О.Ф. Мельников и соавт., 2002).

Таким образом, проведенные клинико-иммунологические исследования эффективности лечения детей с острым фарингитом с включением препарата Лизак в состав терапии свидетельствуют о положительном влиянии на клиническое течение заболевания и нормализации параметров локального иммунитета в ротоглотке.

### Выводы

1. В местной терапии ОРЗ (острого фарингита) у детей может использоваться препарат Лизак, который способствует более быстрой регрессии симптомов фарингита, сокращению длительности заболевания ОРЗ.

2. При лечении детей с острым фарингитом препаратом Лизак происходит нормализация содержания  $\alpha$ -интерферона, уровней секреторной и мономерных форм иммуноглобулина класса А и клеточного состава ротоглоточного секрета.

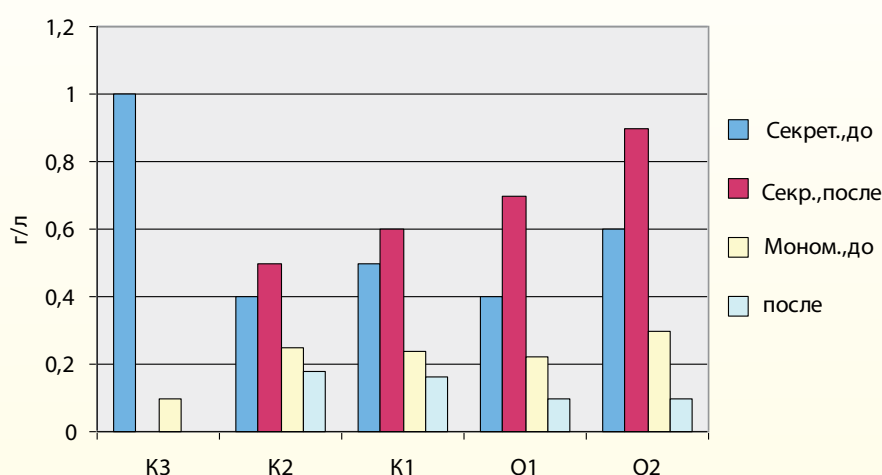


Рисунок 1. Содержание секреторной и мономерных форм иммуноглобулина класса А в РГС разных групп детей до и после терапии препаратом Лизак

Обозначения: К - контрольные группы, О - основные группы

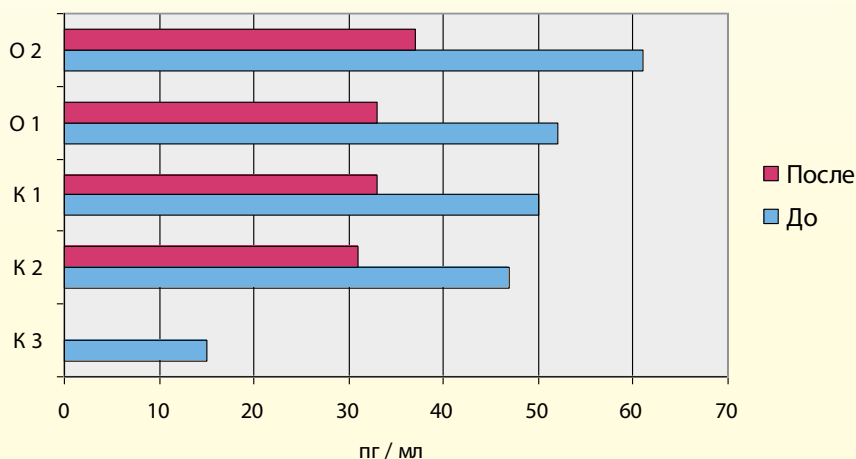


Рисунок 2. Содержание альфа-интерферона в РГС исследуемых групп

Список литературы находится в редакции

Статья опубликована в медицинской газете «Здоровье Украины», тематический номер «Пульмонология. Аллергология. Риноларингология», №3, сентябрь 2011 г.



# ЛИЗАК! ПОМОГАЕТ ВЫЛЕЧИТЬ ГОРЛО!



- ✓ Помогает устранить боль и воспаление в горле
- ✓ Обладает местным антисептическим действием
- ✓ Действует на причину воспаления в горле – вирусы, бактерии и грибы
- ✓ Усиливает местный иммунитет ротовой полости и глотки
- ✓ ЛИЗАК разрешен к применению детям с 4-х лет!!!

#### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.

Фарингиты, тонзиллиты, ларингиты, глосситы; катаральные, язвенные и фиброзные гингивиты; афтозные стоматиты; кандидоз полости рта и глотки. Профилактика инфекций до и после оперативных вмешательств в полости рта и глотки.

#### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Детям 4-12 лет. Применяют по 1 таблетке для рассасывания через каждые 3 часа (не более 5 таблеток в сутки). Взрослым и детям старше 12 лет. Применяют по 1 таблетке для рассасывания через каждые 2-3 часа (не более 10 таблеток в сутки). После уменьшения симптомов воспаления – по 1 таблетке каждые 4 часа. Таблетку следует рассасывать медленно, не разжевывая. В течение 30 минут после приема препарата следует воздержаться от еды и питья.

#### ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.

Препарат хорошо переносится. Редко возможны тошнота, сухость во рту, дисбактериоз ротовой полости (при длительном применении), ощущение жжения и раздражения в горле, аллергические реакции.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

#### ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕДИАТРИИ.

Препарат в данной лекарственной форме не применяется для лечения детей в возрасте до 4 лет из-за опасности развития аспирации.

#### ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ.

Контролируемых исследований не проводилось. В связи с этим препарат в период беременности или кормления грудью можно применять после консультации с врачом, если терапевтический эффект превышает возможный риск воздействия на ребенка.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.** Без рецепта.

**ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.**

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** ОАО «Фармак», Украина, г. Киев, ул. Фрунзе, 63.

Представительство ПАО «Фармак» в РК:

г. Алматы, ул. Абая, 157 офис 5, тел: +7 (727) 250 66 23.

РК-ЛС -5 №018761 от 29.02.2013 г. Разрешение на рекламу № 3945 от 15.02.2013 г.



# Рациональный выбор муколитической терапии в лечении болезней органов дыхания у детей



**Зайцева О.В.**

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Болезни органов дыхания являются одной из наиболее важных проблем в педиатрии, поскольку до настоящего времени, несмотря на достигнутые успехи, по данным официальной статистики, они занимают одно из первых мест в структуре детской заболеваемости. Одним из основных факторов патогенеза респираторных заболеваний является нарушение механизма мукоцилиарного транспорта, что связано чаще всего с избыточным образованием и/или повышением вязкости бронхиального секрета. Застой бронхиального содержимого приводит к нарушению вентиляционно-респираторной функции легких, а неизбежное инфицирование – к развитию эндобронхиального или бронхолегочного воспаления. Кроме того, у больных с острыми и хроническими болезнями органов дыхания продуцируемый вязкий секрет, помимо угнетения цилиарной активности, может вызвать бронхиальную обструкцию вследствие скопления слизи в дыхательных путях. В тяжелых случаях вентиляционные нарушения сопровождаются развитием ателектазов.

**Следовательно, мукоцилярный транспорт является важнейшим механизмом, обеспечивающим санацию дыхательных путей,** одним из основных механизмов системы местной защиты органов дыхания и обеспечивает необходимый потенциал барьерной, иммунной и очистительной функций респираторного тракта. Очищение дыхательных путей от чужеродных частиц и микроорганизмов происходит благодаря оседанию их на слизистых оболочках и последующему выведению вместе с трахеобронхиальной слизью, которая в нормальных условиях обладает бактерицидным эффектом, т.к. содержит иммуноглобулины и неспецифические факторы защиты (лизозим, трансферрин, опсонины и др.). Повышение вязкости слизи не только нарушает дренажную функцию бронхов, но и снижает

местную защиту дыхательных путей. Было показано, что при увеличении вязкости секрета в нем снижается содержание секреторного Ig A и других иммуноглобулинов.

Таким образом, для воспалительных заболеваний респираторного тракта характерно изменение реологических свойств мокроты, гиперпродукция вязкого секрета и снижение мукоцилиарного транспорта (клиренса). Как следствие, развивается кашель, физиологическая роль которого состоит в очищении дыхательных путей от инородных веществ, попавших извне (как инфекционного, так и неинфекционного генеза) или образованных эндогенно. Следовательно, кашель – это защитный рефлекс, направленный на восстановление проходимости дыхательных путей. Однако защитную функцию кашель может выполнять только при опре-

деленных реологических свойствах мокроты.

Лечение кашля у детей следует начинать с устранения его причины, следовательно, эффективность терапии прежде всего зависит от правильно и своевременно установленного диагноза заболевания. Однако необходимость лечения собственно кашля, то есть назначения так называемой противокашлевой терапии возникает только тогда, когда он нарушает самочувствие и состояние больного (например, при непродуктивном, сухом, навязчивом кашле). Особенностью этого кашля является отсутствие эвакуации скопившегося в дыхательных путях секрета, при этом не происходит освобождения рецепторов слизистой респираторного тракта от раздражающего воздействия, например, при ирритативном, инфекционном или аллергическом воспалении.

Очевидно, что у детей необходимость в подавлении кашля с использованием истинных противокашлевых препаратов возникает крайне редко, применение их, как правило, с патофизиологических позиций не оправданно. К противокашлевыми препаратами относят лекарственные средства как центрального действия (наркотические – кодеин, дионин, морфин и ненаркотические – глауцин, окселадин, бутамират), так и периферического действия (преноксидиазин).

Следует подчеркнуть, что у детей, особенно раннего возраста, непродуктивный кашель чаще обусловлен повышенной вязкостью бронхиального секрета, нарушении

секрецию, разжижают мокроту и облегчают отхаркивание. Муколитические препараты (ацетилцистеин, бромгексин, амброксол, карбоцистеин, и др.) эффективно разжижают мокроту, не увеличивая существенно ее количество.

Весьма эффективно увеличивает водную часть бронхиального секрета обильное питье, наилучшими являются щелочные минеральные воды. Эффективным у детей может оказаться обильное питье минеральной воды типа «Боржоми», особенно в сочетании с щелочными ингаляциями. При наличии респираторного заболевания полезно и увлажнение окружающего воздуха, особенно в зимний период в поме-



ем «скольжения» мокроты по бронхиальному дереву, недостаточной активностью мерцательного эпителия бронхов и сокращения бронхов. Поэтому целью назначения противокашлевой терапии в подобных случаях является прежде всего разжижение мокроты, снижение ее адгезивных свойств и усиление тем самым эффективности кашля, то есть усиление кашля при условии перевода его из сухого, непродуктивного во влажный, продуктивный.

Лекарственные препараты, улучшающие откашливание мокроты, можно разделить на средства, стимулирующие отхаркивание, и муколитические (или секретолитические) [1-3]. По составу они могут быть как природного происхождения, так и полученные синтетическим путем. Отхаркивающие препараты увеличивают бронхиальную

секрецию с батареями центрального отопления.

**Средства, стимулирующие отхаркивание,** предназначены для увеличения объема бронхиального секрета. К этой группе относятся препараты растительного происхождения (термопсис, алтей, солодка и др.) и препараты резорбтивного действия (натрия гидрокарбонат, йодиды и др.). Использование отхаркивающих средств рефлекторно-го действия наиболее эффективно при острых воспалительных процессах в дыхательных путях, когда еще нет выраженных изменений в бокаловидных клетках и мерцательном эпителии, при наличии сухого малопродуктивного кашля. Весьма эффективно их сочетание с муколитиками. Однако препараты данной группы не рекомендуется сочетать с антигистаминными и седативны-

ми средствами, а также применять у детей с бронхообструктивным синдромом.

Известно, что средства, стимулирующие отхаркивание (преимущественно фитопрепараты), достаточно часто используются при лечении кашля у детей. Однако это не всегда оправдано. Во-первых, действие этих препаратов непродолжительно, необходимы частые приемы малых доз (каждые 2-3 ч). Во-вторых, повышение разовой дозы вызывает тошноту и в ряде случаев рвоту. Так, препараты ипекакуаны способствуют значительному увеличению объема бронхиального секрета, усиливают или вызывают рвотный рефлекс. Усиливает рвотный и кашлевой рефлекс трава термопсиса. Анис, солодка и душица обладают хорошо выраженным слабительным эффектом и не рекомендуются при наличии у больного ребенка диареи. Ментол вызывает спазм голосовой щели, приводящий к острой асфиксии. В-третьих, лекарственные средства этой группы могут значительно увеличить объем бронхиального секрета, который маленькие дети не в состоянии самостоятельно откашлять, что приводит к так называемому «синдрому заболачивания», значительному нарушению дренажной функции легких и реинфицированию.

По мнению профессора В.К. Таточенко, отхаркивающие фитосредства имеют сомнительную эффективность и у маленьких детей могут вызывать рвоту, а также аллергические реакции (вплоть до анафилаксии). Таким образом, их назначение, скорее, традиция, чем необходимость. Следует также отметить, что растительное происхождение лекарственного средства еще не означает его полной безопасности для ребенка: успех фитотерапии зависит от качества сырья и технологии его переработки.

**Муколитические (или секретолитические) препараты** в подавляющем большинстве случаев являются оптимальными при лечении болезней органов дыхания у детей. К муколитикам относятся производные цистеина: N-ацетилцистеин (АЦЦ, флуиму-

цил, Н-АЦ-ратиофарм), карбоцистеин; производные бензиламина: бромгексин, амброксол, а также дорназе, протеолитические ферменты (дезоксирибонуклеаза) и др. Необходимо отметить, что упоминание протеолитических ферментов имеет, скорее, историческое значение, в настоящее время они не используются, т.к. могут спровоцировать бронхоспазм, кровохарканье, аллергические реакции. Исключение составляет рекомбинантная а-ДНК-аза (дорназе), которую в последние годы назначают больным с муковисцидозом.

Муколитические препараты воздействуют на гель-фазу бронхиального секрета и эффективно разжижают мокроту, не увеличивая существенно ее количество. Некоторые из препаратов этой группы имеют несколько лекарственных форм, обеспечивающих различные способы доставки лекарственного вещества (оральный, ингаляционный, эндобронхиальный и др.), что чрезвычайно важно в комплексной терапии болезней органов дыхания у детей.

Общепринятым при выборе муколитической терапии является характер поражения респираторного тракта. Муколитики могут быть широко использованы в педиатрии при лечении заболеваний нижних дыхательных путей, как острых (трахеиты, бронхиты, пневмонии), так и хронических (хронический бронхит, бронхиальная астма, врожденные и наследственные бронхолегочные заболевания, в том числе муковисцидоз). Назначение муколитиков показано и при болезнях ЛОР-органов, сопровождающихся выделением слизистого и слизистогнойного секрета (риниты, синуситы).

В то же время механизм действия муколитиков отличен, поэтому они обладают разной эффективностью.

**Ацетилцистеин** (АЦЦ и др.) является одним из наиболее активных и часто используемых муколитических препаратов. Механизм действия его основан на эффекте разрыва дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты.

Это приводит к деполяризации мукопротеинов, способствует уменьшению вязкости слизи, ее разжижению и облегчению выведения из бронхиальных путей, существенно не увеличивая объема мокроты. Освобождение бронхиальных путей, восстанавливая нормальные параметры мукоцилиарного клиренса, способствует уменьшению воспаления в слизистой бронхов. Муколитический эффект ацетилцистеина выраженный и быстрый, препарат хорошо разжижает вязкую густую мокроту, облегчает ее отхождение с кашлем. Причем ацетилцистеин активен в отношении любого вида

самым оптимизирует функцию мукоцилиарного транспорта и уменьшает степень повреждения бронхиального эпителия.

Ацетилцистеин обладает способностью ингибировать адгезию бактерий на эпителии верхних дыхательных путей, достоверно уменьшая частоту инфекционных осложнений ОРВИ у детей, т.к. снижает колонизацию бактериями и вирусами слизистых оболочек, тем самым предотвращая их инфицирование. Препарат также стимулирует синтез секрета мукозных клеток, лизирующих фибрин и кровяные сгустки, что, безусловно, повышает его



мокроты, в т.ч. и гнойной, так как в отличие от других муколитиков обладает способностью разжижать гной.

Эффективность ацетилцистеина в отношении любого вида мокроты особенно важна при бактериальных инфекциях, когда следует быстро уменьшить вязкость мокроты с гнойными включениями, чтобы дать возможность эвакуировать ее из дыхательных путей и предотвратить распространение инфекции. Кроме того, ацетилцистеин тормозит полимеризацию мукопротеидов, снижает вязкость, адгезивность, тем

эффективность при инфекционном воспалении в дыхательных путях.

**Высокая эффективность ацетилцистеина обусловлена его уникальным тройным действием: муколитическим, антиоксидантным и антитоксическим.** Антиоксидантное действие связано с наличием у ацетилцистеина нуклеофильной тиоловой SH-группы, которая легко отдает водород, нейтрализуя окислительные радикалы. Препарат способствует синтезу глутатиона – главной антиокислительной системы организма, что повышает защиту клеток от



повреждающего воздействия свободно-радикального окисления, свойственного интенсивной воспалительной реакции. Как результат, уменьшается воспаление бронхов, выраженность клинических симптомов, повышается эффективность лечения воспалительных заболеваний бронхолегочной системы. С другой стороны, прямое антиоксидантное действие ацетилцистеина оказывает существенный протективный эффект в отношении агрессивных агентов, поступающих в организм с дыханием: табачного дыма, городского смога, токсических дымов и прочих загрязнителей воздуха. Антиоксидантные свойства ацетилцистеина обеспечивают дополнительную защиту органов дыхания от повреждающего воздействия свободных радикалов, эндо- и экзотоксинов, образующихся при воспалительных заболеваниях респираторного тракта.

Ацетилцистеин обладает выраженной неспецифической анти-токсической активностью – препарат эффективен при отравлении различными органическими и неорганическими соединениями. Детоксикационные свойства ацетилцистеина используются при лечении отравлений. Ацетилцистеин – основной антидот при передозировке парацетамола. I. Ziment описал предотвращение повреждений печени не только при передозировке парацетамола, но и при геморрагических циститах, вызванных алкилирующими веществами (в частности, циклофосфамидом).

Имеются литературные данные об иммуномодулирующих [Droge W.] и антимуtagenных [De Flora S.] свойствах ацетилцистеина, а также результаты пока еще немногочисленных экспериментов, свидетельствующих о его противоопухолевой активности [Остроумова М.Н. и соавт.]. В этой связи высказываются предположения, что ацетилцистеин представляется наиболее перспективным при лечении не только острых и хронических бронхолегочных заболеваний, но также для предупреждения неблагоприятных воздействий ксенобиотиков, промышленной пыли, курения

[Moldeus P]. Отмечают, что потенциально важными являются свойства ацетилцистеина, связанные с его способностью влиять на некоторые метаболические процессы, включая утилизацию глюкозы [Ammon H.P], перекисное окисление липидов [Van Surell C.] и стимулировать фагоцитоз [Ohman J.].

Ацетилцистеин оказывается эффективным при приеме внутрь, парентерально, при эндобронхиальном и при сочетанном введении. Действие препарата начинается через 30-60 мин. и продолжается в течение 4-6 ч. Очевидно, что использование ацетилцистеина показано в первую очередь в случаях непродуктивного кашля, обусловленного вязкой, густой и трудноотделяемой мокротой. Особенно препарат эффективен в терапии острых респираторных заболеваний у жителей больших городов, курильщиков и др., т.е. в случае высокого риска развития осложнений или хронизации воспаления органов дыхания. В отоларингологии также широко используют выраженное муколитическое действие препарата при гнойных синуситах для улучшения оттока содержимого пазух носа.

Показанием к применению ацетилцистеина являются острые, рецидивирующие и хронические заболевания респираторного тракта, сопровождающиеся образованием вязкой мокроты. Это острые и хронические бронхиты с малопродуктивным кашлем, в т.ч. бронхиты курильщика. Применение ацетилцистеина необходимо пациентам, постоянно подвергающимся воздействию неблагоприятных факторов: работающим на вредных производствах, живущим в крупных городах, рядом с промышленными предприятиями, курильщикам. Также ацетилцистеин назначают при проведении интратрахеального наркоза с целью профилактики осложнений со стороны дыхательных путей.

Высокая безопасность ацетилцистеина связана с его составом – препарат является производным аминокислоты. Было показано, что у больных с заболеваниями дыхательных путей частота побочных

эффектов, требующих прекращения терапии, не превышает таковую при приеме плацебо [4].

В литературе имеются указания, что ацетилцистеин рекомендуют с осторожностью использовать у больных бронхиальной астмой, т.к. некоторые авторы иногда отмечали усиление бронхоспазма у взрослых астматиков. Однако у детей усиление бронхоспазма при приеме ацетилцистеина не отмечено. Установлено, что бронхоспазм при применении ацетилцистеина возможен только при гиперактивности бронхов и в единичных случаях (это отмечено в инструкции). При этом бронхоспазм может иметь место в основном при ингаляционном введении препарата, что говорит не о свойствах самого ацетилцистеина, а о способе его введения. Данные многочисленных клинических исследований и наш собственный опыт свидетельствуют, что ацетилцистеин успешно применяется при лечении бронхиальной астмы.

Муколитики, в том числе и ацетилцистеин, не вызывают синдрома «заболачивания легких», поскольку эти препараты не увеличивают объем бронхиального секрета, а делают его менее вязким, тем самым улучшая эвакуацию. Исключение составляют лишь дети первых месяцев жизни: при ингаляционном введении препарата достаточно редко, но может наблюдаться увеличение объема мокроты. Не рекомендуется применение любых муколитиков в сочетании с лекарствами, угнетающими кашлевой рефлекс (кодеин, окселадин, преноксдиазин и другие): это может привести к застою в легких большого количества мокроты (феномен «заболачивания легких»). Поэтому совместное применение таких препаратов противопоказано. Особенно внимательно надо использовать препараты этого класса у детей первого года жизни, имеющих несовершенный кашлевой рефлекс, и у склонных к быстрому ухудшению мукоцилиарного клиренса. Следует отметить, что «заболачивание легких» при применении муколитиков является крайне редким явлением. Однако этот феномен может развиваться при

нарушении у пациента мукоцилиарного транспорта, слабом кашлевом рефлексе, при нерациональном использовании отхаркивающих препаратов.

В многолетней клинической практике, как у взрослых, так и у детей, хорошо зарекомендовал себя и широко используется препарат ацетилцистеина – **АЦЦ**. Показанием к его применению являются острые, рецидивирующие и хронические заболевания респираторного тракта, сопровождающиеся образованием вязкой мокроты. Это острые и хронические бронхиты с малопродуктивным кашлем, в т.ч. бронхиты курильщика. Применение АЦЦ необходимо пациентам, постоянно подвергающимся воздействию неблагоприятных факторов: работающим на вредных производствах, живущим в крупных городах, рядом с промышленными предприятиями, курильщикам. По сравнению с другими муколитиками (в т.ч. амброксолом) секретолитическое действие АЦЦ развивается быстрее, что делает выбор препарата предпочтительнее при острых респираторных инфекциях, особенно у городских жителей. Кроме того, терапевтический эффект усиливают и антиоксидантные свойства АЦЦ. Оптимальным является назначение АЦЦ и пациентам со слизисто-гнойной или гнойной мокротой.

АЦЦ можно применять у детей с 2-летнего возраста без рецепта, а у младенцев до 2 лет – только по рекомендации врача (рецептурно). АЦЦ выпускается в гранулах и шипучих таблетках для приготовления напитка, в т.ч. горячего, в дозировках 100, 200 и 600 мг и применяется 2-3 раза/сут. Дозы зависят от возраста больного. Обычно рекомендуют детям от 2 до 5 лет 100 мг препарата на прием, старше 5 лет – по 200 мг, обязательно после еды. АЦЦ 600 (Лонг) назначают 1 раз/сут., но только детям старше 12 лет. Длительность курса зависит от характера и течения заболевания и составляет при острых бронхитах и трахеобронхитах от 3 до 14 дней, при хронических заболеваниях – 2-3 недели. При необходимости курсы лечения могут быть повторены. Инъекционные формы

АЦЦ могут быть использованы для внутривенного, внутримышечного, ингаляционного и эндобронхиального введения. Длительность курса зависит от характера и течения заболевания и составляет при острых бронхитах и трахеобронхитах от 3 до 14 дней, при хронических заболеваниях – 2-3 недели. При необходимости курсы лечения могут быть повторены.

Хорошо известно, что методы доставки, органолептические свойства и даже внешний вид лекарственного средства в педиатрии не менее важны, чем само лекарство. Именно от метода доставки во многом зависит эффективность препарата. Препараты ацетилцистеина для приема внутрь ранее были представлены только в форме шипучих таблеток и гранул для приготовления раствора, что не совсем подходило для лечения детей младшего возраста и поэтому ограничивало применение этих высокоэффективных муколитиков. Поэтому появление новой безрецептурной формы ацетилцистеина в наиболее востребованной в педиатрии лекарственной форме **АЦЦ** (гранулы для приготовления сиропа: 100 мг ацетилцистеина в расчете на 5 мл сиропа) представляет несомненный интерес.

Преимущества новой формы АЦЦ очевидны: препарат не содержит сахара и спирта, его отличают приятные органолептические свойства, имеется возможность дозирования АЦЦ для детей младше 2 лет. Практичная упаковка рассчитана на полный курс лечения.

Способ применения и дозировка АЦЦ: в лекарственной форме гранулы для приготовления сиропа. Применять после еды. Детям в возрасте менее 2 лет рекомендован прием 2-3 раза/сут. по 2,5 мл (1/2 мерной ложки), детям в возрасте 2-5 лет – 2-3 раза/сут. по 5 мл (1 мерная ложка), детям в возрасте 6-14 лет – 3-4 раза/сут. по 5 мл (1 мерная ложка).

Обсуждая вопрос рационального применения муколитиков необходимо отметить, что наиболее широкое применение в педиатрической практике имеют препараты на основе ацетилцистеина и амброксола. Сравнительные клинические

исследования эффективности и безопасности муколитических препаратов свидетельствуют о бесспорном преимуществе ацетилцистеина и амброксола по сравнению с бромгексином как при острых, так и при хронических бронхолегочных заболеваниях [K.J. Weissman, P. Careddu, G. Zavattini].

Амброксол относится к муколитическим препаратам нового поколения, является метаболитом бромгексина и дает более выраженный отхаркивающий эффект. В педиатрической практике в комплексной терапии органов дыхания предпочтительнее использовать препараты амброксола, имеющие несколько лекарственных форм: таблетки, сироп, растворы для ингаляций, для приема внутрь, для инъекций и эндобронхиального введения.

Амброксол оказывает влияние на синтез бронхиального секрета, выделяемого клетками слизистой оболочки бронхов. Секрет разжижается путем расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот, одновременно улучшается выделение секрета. Важной особенностью амброксола является его способность увеличивать содержание сурфактанта в легких, блокируя распад и усиливая синтез и секрецию сурфактанта в альвеолярных пневмоцитах 2 типа. Имеются указания на стимуляцию синтеза сурфактанта у плода, если амброксол принимает мать.

Амброксол не провоцирует бронхообструкцию. Более того, K.J. Weissman и соавт. [5], показали статистически достоверное улучшение показателей функций внешнего дыхания у больных с бронхообструкцией и уменьшение гипоксемии на фоне приема амброксола. Сочетание амброксола с антибиотиками безусловно имеет преимущество перед использованием одного антибиотика. Амброксол способствует повышению концентрации антибиотика в альвеолах и слизистой оболочке бронхов, что улучшало течение заболевания при бактериальных инфекциях легких [6-8].

Применяют амброксол при острых и хронических болезнях органов дыхания, включая бронхи-



альную астму, бронхоэктатическую болезнь, респираторный дистресс-синдром у новорожденных. Можно использовать препарат у детей любого возраста, даже у недоношенных. Возможно применение у беременных женщин во 2 и 3 триместрах беременности.

При изучении эффективности амброксола и ацетилцистеина при хронических заболеваниях легких было показано некоторое преимущество амброксола, особенно при необходимости ингаляционного введения препарата, однако при остром инфекционном процессе более высокая эффективность АЦЦ была очевидна (прежде всего за счет более быстрого муколитического действия и наличия у препарата антиоксидантных и антитоксических свойств).

В каких случаях предпочтительно назначать АЦЦ детям и, в частности, АЦЦ в форме сиропа? Во-первых, если необходимо быстро добиться эффекта разжижения и соответственно выведения мокроты из дыхательных путей. Именно АЦЦ благодаря своему прямому действию на реологические свойства мокроты действует быстро и эффективно. Амброксол, обладая в основном мукорегулирующим действием, воздействует на реологические свойства мокроты в сторону уменьшения ее вязкости через более продолжительное время. Во-

вторых, АЦЦ обладает способностью расщеплять гнойную мокроту, что не является свойством амброксола, а это очень важно при бактериальных инфекциях, когда необходимо достаточно быстро помочь эвакуации гнойной мокроты из дыхательных путей и предотвратить распространение инфекции. Поэтому при назначении антибиотиков при бактериальных инфекциях респираторного тракта в качестве препарата для лечения кашля рационально выбрать АЦЦ.

С целью оценить безопасность и эффективность муколитиков, в том числе с разными методами доставки, нами в течение 3 лет проводилось сравнительное исследование некоторых отхаркивающих и муколитических препаратов у детей различных возрастных групп, страдающих острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями [3]. Работа осуществлялась под руководством сотрудников кафедры детских болезней РГМУ на трех клинических базах г. Москвы: ДКБ №38 ФУ МЕДБИОЭКСТРЕМ, Морозовской ГДКБ, родильного дома при ГКБ №15.

Всего в исследование были включены 259 детей с острой и хронической бронхолегочной патологией в возрасте с первых дней жизни до 15 лет. Из них 92 ребенка получали ацетилцистеин-гранулят (торговое название АЦЦ-100, 200), 117 детей

– амброксол в виде таблеток, сиропа, ингаляционно и инъекционно, 50 пациентов составили группу сравнения (из них 30 больным был назначен бромгексин, 20 – мукалтин). Методы введения препаратов зависели от характера респираторной патологии и возраста ребенка. Препараты использовали в обычных терапевтических дозировках, длительность терапии составила от 5 до 15 дней. Оценивали сроки появления продуктивного кашля, уменьшение его интенсивности и сроки выздоровления. Кроме того, оценивалась вязкость мокроты.

Критерием исключения из исследования являлось применение других муколитиков, отхаркивающих или противокашлевых препаратов менее чем за 14 дней до начала исследования.

В результате проведенных наблюдений было установлено, что наилучший клинический эффект у детей с острым бронхитом был получен при применении ацетилцистеина. Так, на 2-е сутки после назначения АЦЦ кашель несколько усиливался, но становился более продуктивным, на 3-й день лечения отмечалось ослабление кашля и его исчезновение на 4-5-й день применения препарата. При назначении амброксола у половины детей интенсивность кашля значительно уменьшалась на 4-е сутки терапии, на 5-6-е сутки, как правило, ребе-



нок выздоравливал. Бромгексин в нашем исследовании продемонстрировал неплохой муколитический эффект, однако способствовал улучшению реологических свойств мокроты и уменьшению интенсивности кашля в среднем на 1-2 суток позже амброксола и на 2-3 суток позже ацетилцистеина. При назначении мукалтина кашель был достаточно выраженным 6-8 дней и выздоровление наступало к 8-10-му дню от начала заболевания. Нежелательных эффектов и побочных реакций в нашем исследовании выявлено не было.

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что **у детей с острым бронхитом наилучший клинический эффект был достигнут при использовании АЦЦ**. При назначении бромгексина и амброксола также отмечался выраженный муколитический эффект, но в более поздние, чем у ацетилцистеина, сроки от начала лечения. Наименьшей клинической эффективностью обладал мукалтин.

Одной из групп наблюдения в нашем исследовании стали больные с бронхиальной астмой (БА) в возрасте от 3 до 15 лет. В приступном периоде БА при назначении АЦЦ в комплексной терапии наилучший эффект был достигнут у детей младшей возрастной группы. В то же время назначение АЦЦ детям в постприступном периоде бронхиальной астмы при развитии бронхита, осложненного бактериальной

инфекцией, безусловно, способствовало скорейшему разрешению заболевания у всех наблюдаемых пациентов. Усиления бронхообструктивного синдрома у детей с БА мы не отмечали.

В результате проведенного исследования было установлено, что у детей первых трех лет жизни, имеющих бронхолегочные заболевания, наилучший клинический эффект был достигнут при использовании ацетилцистеина. При назначении бромгексина и амброксола также отмечался выраженный муколитический эффект, но в более поздние, чем у ацетилцистеина, сроки от начала лечения. Наименьшей клинической эффективностью обладал мукалтин.

У детей старшего возраста при наличии бронхоспазма наилучший клинический эффект был получен при назначении амброксола или бромгексина в сочетании с  $\beta_2$ -адреномиметиками. Оптимальным явилось сочетание ингаляционного и перорального приемов амброксола. Назначение ацетилцистеина не было столь эффективно в терапии бронхообструктивных заболеваний. В то же время у детей старшей возрастной группы, страдающих респираторной патологией, протекающей без бронхообструктивного синдрома, ацетилцистеин имел наилучший клинический эффект.

При изучении эффективности амброксола и ацетилцистеина при хронических заболеваниях легких было показано некоторое преиму-

щество амброксола, особенно при необходимости ингаляционного и/или эндобронхиального введения препарата.

Таким образом, в комплексной терапии болезней органов дыхания у детей наиболее часто используемыми являются муколитические препараты, однако их выбор должен быть строго индивидуальным и необходимо учитывать механизм фармакологического действия лекарственного средства, характер патологического процесса, преморбидный фон и возраст ребенка. Препараты ацетилцистеина и амброксола широко используются в педиатрической практике во всем мире. Опыт клинического применения ацетилцистеина при лечении детей продемонстрировал его эффективность при острых респираторных заболеваниях, а также при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся накоплением слизистого или слизисто-гнойного секрета в дыхательных путях. Однако в педиатрической практике, особенно у детей раннего возраста, при острых респираторных заболеваниях предпочтительнее АЦЦ в лекарственной форме гранулы для приготовления сиропа, высокая эффективность которого, хорошие органолептические свойства и удобство упаковки увеличивают комплаенс терапии. Можно рекомендовать более широко использовать АЦЦ в форме сиропа в терапии бронхолегочных заболеваний у детей.

### Список литературы

1. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания у детей. Руководство для врачей. Москва, 1996, 176 с.
2. Коровина Н.А. и соавт. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра: рациональный выбор и тактика применения. Пособие для врачей. М., 2002, 40 с.
3. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия. Пособие для врачей. М., 1999, 36 с.
4. Балясинская Г.Л., Богомилский М.Р., Люманова С.Р., Волков И.К. Применение Флуимуцила® (N-ацетилцистеина) при заболеваниях легких // Педиатрия. 2005. № 6.
5. Weissman K., Niemeyer K. *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 28(1), Heft 1, 5a (1978).
6. Bianchi et al. Ambroxol inhibits interleukin 1 and tumor necrosis factor production in human mononuclear cells. *Agents and Actions*, vol.31. 3/4 (1990) p.275–279.
7. Carredu P., Zavattini G. Ambroxol in der Padiatrie Kontrollierte klinische studie gegen Acetylcystein. *Asthma, Bronchitis, Emphysema* 4 (1984), p.23–26.
8. Disse K. The pharmacology of ambroxol – review and new results. *Eur.J.Resp.Dis.*(1987) 71, Suppl. 153, 255–262.

Публикуется с разрешения Администрации русского медицинского журнала, ТОМ 17, №19, 2009

# Патогенетическая терапия острых респираторных инфекций у детей



**Крамарев С.А.**

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

**Основной вклад в заболеваемость детей острыми респираторными заболеваниями вносят легкие и среднетяжелые формы ОРВИ, при которых специфические противовирусные препараты не всегда используются пациентами и не рекомендуются врачами в силу их относительной дороговизны, возможности побочных эффектов и т.п. При этих формах заболевания на первый план выступают средства патогенетической и симптоматической терапии. Для разрыва порочного круга, возникающего при воспалении, целесообразно применение лекарственных средств, влияющих на основное звено воспаления. К последним относится препарат фенспирид гидрохлорид. Фенспирид не относится к нестероидным противовоспалительным средствам и глюкокортикостероидам и поэтому лишен побочных эффектов, присущих этим лекарственным средствам. В Украине фенспирид гидрохлорид производится ОАО «Галичфарм» (г. Львов) и представлен препаратом «Инспирон».**

В Украине ежегодно регистрируется 4,5-5 млн случаев гриппа и острых респираторных инфекций (ОРИ) среди детей. Заболевания органов дыхания занимают 5-е место в структуре детской смертности.

Около 90% ОРИ у детей вызываются такими возбудителями, как вирус гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, корона-, адено-, рино-, рео-, бока-, метапневмовирус.

В терапии ОРВИ прослеживаются два основных направления лечения: этиотропное (противовирусные препараты прямого действия – римантадин, озельтамавир, занамивир и патогенетическая, симптоматическая терапия.

Первый путь является более перспективным, так как направлен на элиминацию возбудителя заболевания из организма. Однако широкое, повсеместное применение противовирусных препаратов при ОРИ у детей ограничивает ряд весомых причин. Препараты римантадина эффективны только при заболевании,

вызванном гриппом А. В ряде исследований было показано, что к римантадину быстро развивается резистентность вируса гриппа А. В США в сезон 2005-2006 гг. было выделено 92,3% вируса гриппа H3N2 и 25% вируса гриппа H1N1, устойчивых к ингибиторам M2 каналов. В связи с этим эксперты Центра по контролю и профилактике болезней (CDC) не рекомендовали применение этой группы препаратов при лечении гриппа в 2006 г. [8].

Озельтамавир и занамивир ингибируют функцию вирусного фермента нейраминидазы, затрудняя высвобождение новых вирусных частиц из клеток и дальнейшее распространение вируса в организме. Их назначение в первые 48 часов заболевания уменьшает выраженность симптомов гриппа, их длительность, снижает риск развития осложнений [10, 11]. В двойных слепых рандомизированных исследованиях было показано, что у детей в возрасте от 1 до 12 лет, больных гриппом А и В, применение озель-

тамавира снижает медиану длительности болезни на 36 часов по сравнению с плацебо [13].

Однако ингибиторы нейраминидазы отличаются высокой стоимостью. Кроме того, во время проведения клинических исследований, посвященных эффективности ингибиторов нейраминидазы при гриппе у детей, были отмечены тяжелые побочные реакции. Так, при применении озельтамавира у детей могут отмечаться: тошнота, рвота, боль в животе, конъюнктивит, дерматит, лимфаденопатия, бронхит, пневмония, повышение уровня трансаминаз, гепатит, желудочно-кишечные кровотечения, геморрагический колит, носовые кровотечения, анафилактические реакции, судороги, нарушения сознания, бессонница, бред, неадекватное поведение (инструкция к препарату, действующее вещество Озельтамавир). При применении занамивира имеются сообщения о развитии бронхоспазма и/или ухудшении легочной функции у больных, которые лечились от гриппа (ин-

струкция к препарату, действующее вещество Занамивир).

Кроме того, выделены штаммы вируса гриппа, устойчивые к ингибиторам нейраминидазы. В связи с этим, согласно рекомендациям ВОЗ и CDC (США), эмпирическая противовирусная терапия ингибиторами нейраминидазы проводится только у пациентов с подозрением на грипп или с уточненным диагнозом, у которых заболевание имеет тяжелое, прогрессирующее или осложненное течение, а также пациентов из групп риска, требующих госпитализации [7, 9, 14].

Во врачебной практике сегодня отсутствуют противовирусные препараты прямого действия, которые можно было бы применять для лечения других ОРИ, кроме гриппа.

Основной вклад в число случаев временной нетрудоспособности родителей больных детей, пропусков школы учениками вносят легкие и среднетяжелые формы ОРВИ, при которых применение специфических противовирусных препаратов не всегда используется пациентами и рекомендуется врачами в силу их относительной дороговизны и боязни побочных эффектов и т.п. При этих формах заболевания на первый план выступают средства патогенетической и симптоматической терапии. Средства, которые значительно уменьшают выраженность симптомов заболевания либо вообще их ликвидируют и, таким образом, создают условия для полноценной жизнедеятельности, улучшают качество жизни пациентов.

Основными симптомами ОРИ являются повышение температуры тела, головная боль, боль в горле, заложенность носа, ринорея, кашель, бронхоспазм.

На сегодня к симптоматическим средствам лечения ОРИ относят деконгестанты, жаропонижающие, противоболевые, противокашлевые, антигистаминные и противовоспалительные средства.

При ОРИ в процессе воспаления образуются метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены) и цитокины, в том числе фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) – один из наиболее мощных провоспалительных цитокинов. Изменяется активность симпатических

нервных окончаний с возрастанием активности  $\alpha$ -адренорецепторов,  $H_1$ -рецепторов и снижением активности  $\beta$ -адренорецепторов. Возникающее в результате вирусных инфекций воспаление приводит к утолщению слизистой оболочки (экссудативного или пролиферативного характера), изменению состава и pH секрета бронхов, застою секрета, повреждению ресничек и самого эпителия. Нарушение вентиляции и дренажа, газообмена в слизистой оболочке дыхательных путей сопровождается отеком эпителия, снижает диаметр дыхательных путей.

Стимуляция  $\alpha_1$ -адренорецепторов ведет к повышенному образованию слизи с развитием кашля, бронхиальной обструкции и к увеличению объема секрета. Причинами выраженных нарушений в состоянии ребенка с обструкцией бронхов являются чрезмерная гиперсекреция и застой слизи, выраженный отек слизистой оболочки.

Для разрыва порочного круга, возникающего при воспалении, целесообразно воздействовать с помощью лекарственных средств, влияющих на основное звено воспаления. К последним относится препарат фенспирид гидрохлорид. Фенспирид не относится к нестероидным противовоспалительным средствам и глюкокортикостероидам и поэтому лишен побочных эффектов, присущих этим лекарственным средствам. Механизм его противовоспалительного действия осуществляется путем ингибирующего воздействия на активность фосфолипазы A2, но, в отличие от кортикостероидов, фенспирид не усиливает синтез белка-ингибитора фермента фосфолипазы A2, а тормозит ее активность, блокируя транспорт ионов кальция в клетку. Недостаточное поступление ионов кальция в клетку приводит к снижению активности фосфолипазы A2, что, в свою очередь, замедляет каскад трансформации арахидоновой кислоты, уменьшает синтез простагландинов, лейкотриенов и тромбоксана и, таким образом, снижает воспалительную реакцию. Противовоспалительное действие фенспирида не ограничивается влиянием на метаболизм арахидоновой кислоты. Он обладает ингибирующим действием по отношению к провоспалительным цитокинам, в первую

очередь к ФНО- $\alpha$ . Кроме этого фенспирид оказывает экспрессивное действие на  $\alpha_1$ -адренорецепторы, уменьшая вязкость слизи, и блокирует  $H_1$ -гистаминовые рецепторы, оказывая антигистаминное действие [3, 12].

Высокая эффективность фенспирида у детей с острыми респираторными инфекциями была показана многочисленными клиническими исследованиями.

В 35 городах России при участии 1230 врачей проведена широкомасштабная программа «Эльф». Это было открытое контролируемое исследование, посвященное совершенствованию терапии респираторных заболеваний у детей, – «Наблюдение за эффективностью и безопасностью использования препарата фенспирид при ОРЗ в педиатрической практике».

В программу был включен 5541 ребенок в возрасте от 3 мес. до 14 лет с острым респираторным заболеванием легкой и средней степени тяжести с клинической картиной ринита, фарингита, ларингита, трахеита, бронхита или их комбинации. Фенспирид получали 4328 пациентов: в виде монотерапии – 3977 детей и 351 пациент получал фенспирид в комбинации с антибиотиком. Контрольную группу составили 1213 детей, которым врач назначал необходимую, с его точки зрения, терапию в зависимости от состояния из числа разрешенных препаратов (муколитики, антибиотики, жаропонижающие, назальные спреи, сосудосуживающие препараты).

В результате проведенных исследований было показано, что к 7-му дню наблюдений полное выздоровление и существенное улучшение было отмечено у 85,8% пациентов в основной группе и 78,4% пациентов в контрольной группе. Терапия была продолжена до 10 дней в основной группе у 10% детей, в контрольной группе – у 20%. В обеих группах практически всем детям назначали жаропонижающие препараты (парацетамол). В контрольной группе 66% детей получали 3 лекарства и более (до 6 наименований), тогда как в основной группе 61,4% получали монотерапию фенспиридом, остальные – 2-3 препарата [1].

В многоцентровом исследовании, в котором приняло участие 2582 ребенка с ОРИ, эффективность фенспирида как «отличная» была оценена у 42,7%



детей, как «хорошая» – у 47% детей. Отсутствие нежелательных эффектов фенспирида было зарегистрировано в 93,6% случаев. Серьезных побочных эффектов, требующих отмены препарата, не зарегистрировано [4].

Контролируемое рандомизированное исследование эффективности фенспирида у 80 детей в возрасте от 1 года до 10 лет при острых респираторных вирусных инфекциях с синдромом крупа было проведено в МДКБ г. Москвы [5]. Установлено, что назначение фенспирида в комплексе со щелочными ингаляциями при синдроме крупа у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями при сравнении с группой контроля приводит к достоверно более быстрому уменьшению отека и гиперемии слизистой оболочки ротоглотки, сокращению продолжительности основных клинических симптомов ОРИ и синдрома крупа, предотвращению бактериальных осложнений. Все это позволяет обойтись без антибактериальной терапии и сократить сроки госпитализации.

Проведенное многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование по изучению эффективности и безопасности фенспирида у больных различными проявлениями ОРИ – ринит, назофарингит, ларингит, трахеит, острый бронхит – (исследование «ЭСКУЛАП») в сравнении с традиционной терапией показало, что на фоне назначения фенспирида отмечено достоверно более быстрое купирование (по сравнению с традиционной терапией ОРИ) большинства респираторных симптомов, сокращение сроков выздоровления и восстановление трудоспособности.

Комплексный противовоспалительный механизм действия фенспирида позволил значительно сократить количество препаратов, применяемых пациентом с ОРИ. Так, в контрольной группе больных, получавших традиционное лечение, 70,5% пациентов получали 3 препарата и более, 16% больных – 2 препарата и только у 13% использовалась монотерапия. В то же время при назначении фенспирида клинические признаки ОРИ были купированы у 44% больных на фоне монотерапии только указанным препаратом. При этом 36,7% больных по-

лучали 2 препарата и у 18% дополнительно назначены 3 препарата и более.

При анализе дополнительно назначаемых лекарственных препаратов оказалось, что пациентам, леченным фенспиридом, назначали преимущественно парацетамол (45,7%) и витаминные препараты, разрешенные протоколом исследования «ЭСКУЛАП». Обращает на себя внимание, что ни у одного пациента не было необходимости в дополнительном назначении антисептиков, муколитических, отхаркивающих и антигистаминных препаратов, в то время как в контрольной группе муколитики и антигистаминные средства назначали в 69,5% и 42,6% случаев соответственно. Наиболее часто муколитические и отхаркивающие препараты назначали больным ларинготрахеитом, острым трахеитом и острым бронхитом, а антигистаминные средства использовали не менее чем у 40% больных со всеми нозологическими формами. Существенно, что в группе больных, леченных фенспиридом, только 4 (1,1%) пациентам были назначены антибиотики. В то же время в контрольной группе антибиотики назначали в 41,3% случаев, что могло свидетельствовать о развитии бактериальных осложнений в условиях сохраняющегося воспаления.

С целью купирования такого симптома, как кашель, обычно наряду с назначением средств, угнетающих кашель, используются комбинированные препараты, содержащие не только противокашлевое средство, но и другие компоненты с жаропонижающим, бронхолитическим, отхаркивающим и некоторыми другими свойствами. Ряд комбинированных препаратов наряду с противокашлевым средством центрального действия включает антигистаминный, отхаркивающий и деконгестант (бронхолитин, стоптуссин), бронхолитик (солутан, трисолвин) или жаропонижающий компонент, антисептические средства (гексапневмин). Комбинированные препараты облегчают кашель при бронхоспазме, уменьшают респираторные проявления ОРИ. Однако ни один из содержащихся в них лекарственных компонентов не воздействует на механизмы воспаления в верхних дыхательных путях, т.е. не оказывает патогенетически обусловленного фармакологи-

ческого эффекта на патологический процесс при данном заболевании и тем более на вирусную природу заболевания. Кроме того, некоторые из этих препаратов не показаны или даже противопоказаны у детей раннего возраста, особенно первых месяцев жизни. Как показали результаты исследования «ЭСКУЛАП», фенспирид является универсальным препаратом и эффективен у пациентов с наличием как сухого, так и продуктивного кашля. Удобно, что в этом случае не требуется смены противокашлевого препарата при изменении типа кашля на протяжении заболевания.

Фармакоэкономический анализ показал, что терапия ОРИ с использованием фенспирида оказалась в 2 раза дешевле по сравнению с группой контроля, в которой фенспирид не назначали [2].

В Украине фенспирид гидрохлорид производится ОАО «Галичфарм» (г. Львов) и представлен препаратом «Инспирон».

Инспирон назначается в дозе 4 мг/кг массы тела в сутки в течение 7 дней:

- ❖ новорожденным детям – 1/2 чайной ложки 2-3 раза в день;
- ❖ детям от 1 до 3 мес. – 1 чайная ложка 2 раза в день;
- ❖ детям от 3 до 6 мес. – 1 чайная ложка 3 раза в день;
- ❖ детям от 6 до 2 лет – 1 чайная ложка 3-4 раза в день;
- ❖ детям 2-4 лет – 1 столовая ложка 2 раза в день.

Суточные дозы препарата «Инспирон» (фенспирида гидрохлорид) составляют:

- ❖ для детей с массой тела до 10 кг – 10-20 мл сиропа (2-4 чайные ложки);
- ❖ для детей с массой тела 10-45 кг – 30-90 мл сиропа (2-6 столовых ложек);
- ❖ для детей старше 14 лет и взрослых – 75-90 мл сиропа (5-6 столовых ложек).

Продолжительность лечения определяется врачом и зависит от показаний к применению и течения заболевания. Минимальный курс лечения острых состояний – 7-10 дней, хронических – 2-6 мес.

*Список литературы находится в редакции*

# Специфика инфекционного поражения сердца у детей (в помощь педиатру, детскому кардиологу и семейному врачу)



**Скородумова Н.П.**

Донецкий национальный медицинский университет  
им. М. Горького, г. Донецк

Сердце – очень хрупкая вещь: оно бьется.

*Цаль Меламед*

**Прошли столетия, прежде чем была доказана этиопатогенетическая связь специфических поражений сердца с различными инфекционными агентами. В настоящее время меняются представления об этиологии и патогенезе различных соматических заболеваний. В возникновении и развитии ряда из них доказана роль инфекционных агентов.**

Известны три механизма участия инфекционных факторов в формировании соматической патологии:

1) инфекционный возбудитель вызывает и поддерживает течение болезни (пневмония, бактериальный эндокардит, кардит, перикардит, пиелонефрит, гепатит, менингит и др.);

2) инфекционный агент является триггером, запускающим развитие иммунокомплексных или аутоиммунных заболеваний (гломерулонефрит, ревматоидный артрит, реактивный артрит и др.);

3) оппортунистические инфекции способствуют развитию иммуносупрессии, что оказывает неблагоприятное влияние на течение хронической неинфекционной соматической патологии (бронхиальная астма, гематоонкологические заболевания и т.д.).

В настоящее время в развитии или обострении многих заболеваний в таких областях педиатрии, как кардиология, пульмонология, неврология, доказана роль инфекции в качестве триггерного фактора. В формировании хронической соматической патологии сердца, печени, желудочно-кишечного тракта, легких и других

органов в настоящее время большое значение придается вирусам цитомегалии, Эпштейна-Барр, герпеса 6-го и 7-го типов, хламидиям, микоплазмам, но совершенно забыта давно изученная, постоянно встречающаяся группа инфекционных заболеваний, способных поражать ведущие органы и системы с не меньшей тяжестью и отдаленными последствиями! Острая, а также хроническая и длительно персистирующая инфекция (безобидная до определенного момента) может вызывать серьезные поражения сердца: кардиты, миокардиты, перикардиты, эндокардиты, острую сердечную недостаточность [18]. Своевременное выявление возбудителей (этиологического фактора) и целенаправленное лечение этой соматической патологии могут существенно повлиять на снижение детской заболеваемости, инвалидности и смертности.

С биологической точки зрения отсутствует принципиальная разница между облигатнопатогенными и условно-патогенными микроорганизмами. Они отличаются лишь по степени выраженности инвазивных свойств. Условно-патогенные микро-

организмы обладают более слабым патогенным потенциалом, ограниченной возможностью колонизации микроорганизма и проявляют вирулентные свойства только при определенных условиях (при снижении иммунологической резистентности организма, нарушении структурно-функциональной целостности естественных защитных барьеров и др.). Условно-патогенные микроорганизмы обладают выраженной биологической пластичностью, устойчивостью к антибиотикам. Они приспосабливаются к существованию в различных экологических условиях.

В природе существует постоянный резервуар условно-патогенных микробов: теплокровные животные, почва, вода, растения. Источником инфекции могут быть люди и животные, больные и носители. Заболевания значительно чаще выявляют среди детей раннего возраста, ослабленных различными заболеваниями. Факторами, обуславливающими снижение резистентности и, следовательно, способствующими реализации инфекции, являются острые и хронические заболевания, терапия



антибиотиками, глюкокортикоидами и иммунодепрессантами, экстремальные состояния, голодание, авитаминоз и др. Все перечисленное имеет место быть в начале XXI века! Поэтому наша задача – найти разумный компромисс путем абсолютного знания этиологии, профилактики, ранних симптомов заболевания и оказания своевременной квалифицированной помощи в каждой конкретной ситуации.

Актуальной и еще далекой от решения проблемой современной медицины остается инфекционный эндокардит (ИЭ) – заболевание инфекционной природы с первичной локализацией возбудителя на клапанах сердца, пристеночном эндокарде (реже – на эндотелии аорты и крупных артерий), протекающее с возможной генерализацией септического процесса и развитием иммунопатологических проявлений. Клиническая картина инфекционного эндокардита характеризуется значительным многообразием симптомов, что существенно затрудняет диагностику заболевания [18]. Разнообразные сочетания симптомов системной инфекции, сосудистых повреждений и иммунных проявлений придают индивидуальную окраску каждому случаю заболевания. На начальном этапе болезни на первый план в клинической картине могут выступать

внесердечные проявления – «маски» заболевания: почечная, церебральная, легочная, гематологическая, сосудистая, и лишь затем появляется симптоматика клапанного поражения сердца. В 1885 г. W. Osier писал: «Имеется мало болезней, которые представляли бы большие трудности на пути диагноза, чем инфекционный эндокардит». С тех пор прошло более 100 лет, но и в наши дни, несмотря на достижения современной медицины, проблема своевременной диагностики этого заболевания далека от решения. При первичном обращении к врачу правильный диагноз ставится лишь у 19-34,2% больных, средний срок установления диагноза от первых жалоб и обращений к врачу составляет не менее 1,5-2 месяцев, а при поражении правых отделов сердца может и превышать эти показатели [6, 18]. Трудности диагностики во многом обусловлены широким спектром возбудителей, каждый из которых по-своему влияет на симптоматику болезни. ИЭ представляет собой полиэтиологичное заболевание, возникновение и развитие которого может быть обусловлено возбудителями, составляющими чрезвычайно обширный перечень, пополняемый практически ежегодно.

В доантибиотическую эру ведущие позиции в этиологии ИЭ занимали зеленящие стрептококки

(*Str. viridans*), на долю которых приходилось до 90% случаев заболевания. С начала 70-х гг. XX века, наряду, с одной стороны, с широким внедрением в клиническую практику антибиотиков, нарастанием числа инвазивных диагностических и лечебных манипуляций, интенсивным развитием кардиохирургии и, с другой стороны, с распространением потребления наркотиков, существенно повысилась этиологическая роль стафилококков и грамотрицательных микроорганизмов. Длительное (в ряде случаев необоснованное) лечение антибиотиками, глюкокортикостероидами и цитостатиками, более широкое применение парентерального питания привели в последние годы к нарастанию частоты грибкового ИЭ. Развитие и усовершенствование микробиологических и серологических методов исследования позволили выявить целый ряд редких возбудителей ИЭ (риккетсии, хламидии, легионеллы, бруцеллы). По наблюдениям отечественных авторов, удельный вес стрептококка составляет 21,2-60%, стафилококка – 10-50,5%. Реже встречаются энтерококки – 0,5-20%, грамотрицательная флора – 3-8%, анаэробные бактерии – 12%, грибы – 2-3% [5, 15, 18].

Клиническая семиотика современного ИЭ достаточно подробно описана во многих руководствах и



журнальных публикациях, доступных широкому кругу отечественных клиницистов. Поэтому в рамках данной статьи решено ограничиться особенностями клинической картины заболевания как в зависимости от возбудителя, так и у отдельных категорий пациентов.

Наиболее частым и ранним симптомом ИЭ является лихорадка, которая встречается у 80-95% больных. Характер ее может быть самым разнообразным: от повторяющегося, волнообразного субфебрилитета до постоянной гектической. Повышение температуры часто сопровождается ознобом, проливным потом. Однако следует помнить, что у больных с тяжелой сердечной недостаточностью, диффузным гломерулонефритом и почечной недостаточностью, у пациентов пожилого и старческого возраста лихорадка может отсутствовать.

У 11-62,2% больных наблюдается васкулит периферических артерий, проявляющийся петехиальной мелкоочечной сыпью, локализованной преимущественно на коже боковых поверхностей туловища, голенях и предплечьях. На коже туловища и конечностей может появиться более крупная геморрагическая сыпь, узелки Ослера, пятна Жаневье. Кожные проявления могут быть первыми симптомами болезни – так называемая «сосудистая маска» [6].

При ИЭ принципиально возможны все известные формы почечной патологии: гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, тромбоэмболия почечных артерий, инфаркт или абсцесс почки, вторичный амилоидоз. Наиболее часто патология почек проявляется умеренно выраженным мочевым синдромом: протеинурией, гематурией, цилиндрурией. В дебюте заболевания могут выявляться макрогематурия, нефротический или нефритический синдромы, нарушение азотовыделительной функции почек – «почечные маски», затрудняющие диагностику ИЭ, так как ошибочно расцениваются как проявления хронического гломерулонефрита, хронического пиелонефрита, геморрагического васкулита с почечным синдромом. Почечная недостаточность занимает

второе по частоте место среди осложнений ИЭ, причем она может подвергаться обратному развитию на фоне рациональной антибиотикотерапии.

Частота церебральных осложнений колеблется от 6,7 до 41% [16, 18]. Основную их часть составляют инфаркты мозга, развившиеся в результате кровоизлияний или тромбоэмболии церебральных артерий. Эмболии в сосуды головного мозга также могут привести к формированию абсцесса или септической (микотической) аневризмы с возможным ее разрывом и клинической картиной субарахноидального кровоизлияния. «Церебральные маски» наблюдаются у 10-15% больных с ИЭ, когда в клинической картине на первый план выступает очаговая неврологическая симптоматика. Летальность больных с церебральными осложнениями достоверно выше, чем у больных без неврологических проявлений: она достигает 39-74%.

Косвенным признаком наличия генерализованной инфекции, в том числе ИЭ, является увеличение размеров селезенки вследствие гиперплазии ее пульпы. В.П. Тюрин рассматривает спленомегалию как диагностический критерий ИЭ и рекомендует обязательное УЗИ брюшной полости, позволяющее, кроме увеличения селезенки, выявлять ее инфаркты и абсцессы [15]. У большинства больных наблюдается нормохромная анемия, лейкопения или лейкоцитоз, существенное увеличение СОЭ. В дебюте ИЭ изменения показателей периферической крови могут быть ведущими, и это затрудняет дифференциальную диагностику с заболеваниями крови («гематологические маски»).

Стафилококковый ИЭ, вызванный *St. aureus*, поражает как интактные, так и измененные сердечные клапаны (в т.ч. клапанные протезы). Наиболее типично острое течение с выраженными явлениями интоксикации, быстрым разрушением клапанов, множественными абсцессами различной локализации (селезенка, почки, миокард), частым поражением ЦНС в виде гнойного менингита или геморрагического инсульта.

Инфекционный эндокардит, обусловленный коагулазонегативны-

ми стафилококками (*St. epidermidis*), значительно чаще развивается на клапанных протезах и, несмотря на более свойственное ему подострое течение, по частоте осложнений существенно не отличается от ИЭ, обусловленного *S. aureus*. В последние годы все большее внимание уделяется еще одному представителю коагулазонегативных стафилококков – *St. lugdunensis*. ИЭ, вызванный этим возбудителем, несмотря на высокую чувствительность последнего к большинству антибиотиков, отличается значительной частотой перивальвулярного и экстракардиального распространения инфекции [20].

ИЭ, обусловленный  $\beta$ -гемолитическими стрептококками, напротив, встречается значительно реже, но отличается большей остротой и агрессивностью течения, частыми эмболическими осложнениями и высокой летальностью, достигающей 40% [13, 17]. При отсутствии лечения стрептококк А может привести к развитию ревматизма с последующим формированием ревматического порока сердца. Из заболеваний, вызываемых стрептококком группы А, самыми редкими и самыми тяжелыми являются некротизирующий фасциит – гнойное расплавление мягких тканей и стрептококковый инфекционно-токсический шок. За год в мире насчитывается около 10 тысяч таких случаев.

Стрептококковый ИЭ, вызванный *Str. viridans*, развивается преимущественно у лиц, имеющих врожденную или приобретенную сердечную патологию, чаще протекает подостро с относительно меньшей выраженностью септических проявлений и большей частотой развития иммунокомплексных синдромов (нефрит, васкулит, артрит, миокардит), в связи с чем доля ошибок в диагностике данной формы заболевания превышает 50% случаев.

Пневмококковый ИЭ чаще встречается у больных, страдающих алкоголизмом, хроническими заболеваниями бронхолегочной системы, а также у детей с иммунодепрессивными состояниями. Протекает, как правило, остро (возможно и подострое развитие болезни), с быстро развивающейся деструкцией клапанов

(чаще – аортального), формированием обширных вегетаций, абсцессов и системных эмболий. Характерны отсутствие «периферических» симптомов ИЭ и высокая смертность (при задержке оперативного лечения) [8, 10, 17].

Псевдомонадный ИЭ в большинстве случаев ассоциируется с *P. aeruginosa*, чаще встречается у наркоманов, на фоне приобретенных пороков сердца или клапанных протезов; основные «входные ворота» инфекции – урогенитальный тракт и инфицированные раны; течение – преимущественно острое; в большинстве случаев ввиду малой эффективности медикаментозной терапии требуется хирургическое лечение [10].

Клиническая картина риккетсиозного ИЭ, вызванного *Coxiella burnetii* (возбудитель Q-лихорадки), может разворачиваться в течение достаточно длительного времени – от нескольких месяцев до 1 года. Как правило, поражаются больные с приобретенными пороками митрального и/или аортального клапанов, а также реципиенты клапанных протезов. Значительно чаще по сравнению с другими формами ИЭ выявляются гепатоспленомегалия, утолщение концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», изменения лабораторных показателей функции печени и почек. Клапанные вегетации имеют малые размеры и визуализируются при ЭхоКГ только в 50% случаев [4].

Причиной хламидийного ИЭ может быть каждый из представителей рода *Chlamydia* – *C. trachomatis*, *C. pneumoniae* и *C. psittaci*, при этом последний встречается чаще, особенно среди лиц, контактировавших с птицами. В большинстве случаев (>80%) поражаются лица мужского пола с преимущественным вовлечением в процесс аортального клапана (65%) и быстрым развитием сердечной недостаточности (76%). При проведении ЭхоКГ на створках клапанов выявляют крупные пальцеобразные вегетации [8].

В течение последних 20 лет наблюдается некоторое уменьшение значимости таких факторов риска грибкового ИЭ, как наличие клапан-

ных протезов, ревматических пороков сердца и длительное применение антибиотиков. В то же время отмечается явное увеличение удельного веса такого фактора, как длительно стоящие катетеры центральных вен по причине нарастающей распространенности парентерального питания. Все большую роль в развитии грибкового ИЭ играют иммуносупрессивные состояния, обусловленные как фоновым заболеванием (сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, солидные опухоли, трансплантация органов), так и необходимостью применения глюкокортикостероидов и цитостатических препаратов (азатиоприн, циклофосфамид). Аортальный клапан сердца поражается в 44% случаев, митральный – в 26%, трикуспидальный – в 7%. Однако у реципиентов клапанных протезов соотношение частоты поражения аортального и митрального клапанов составляет 4,3:1 [10, 18]. У 18% больных процесс развивается на пристеночном эндокарде (муральный эндокардит), что создает дополнительные трудности в диагностике. Характерны крупные вегетации, достигающие в диаметре 2 см и более. Перивальвулярное распространение инфекции с формированием абсцессов миокарда наблюдается более чем у 60% больных, особенно при аспергиллезном ИЭ [13]. Частота развития эмболий (преимущественно в сосуды головного мозга и почек) превышает 70%. По данным американских авторов, эмболические феномены различной локализации были первым клиническим проявлением грибкового ИЭ у 47% больных [20]. В подобных ситуациях требуется немедленное хирургическое вмешательство, при отсутствии которого летальный исход наступает в 100% случаев.

В последние годы большое внимание исследователей привлекает проблема ИЭ у наркоманов (к сожалению, включая и детей), вводящих наркотики внутривенно. Данная форма имеет определенную этиологическую структуру и ряд клинических особенностей. В отличие от пациентов, не употребляющих наркотики, в этой группе больных в качестве причинных агентов преимущественно фигурируют золотистый

стафилококк (вдвое чаще!), грамотрицательные бактерии и грибы. В подавляющем большинстве случаев поражается трикуспидальный клапан (правосердечный ИЭ). В дебюте заболевания на первый план выступает клиническая картина двусторонней (нередко абсцедирующей) пневмонии, плохо поддающейся лечению. На фоне проводимой терапии кратковременное улучшение сменяется новыми вспышками септического процесса, что объясняется повторными микротромбоэмболиями с поражением трехстворчатого клапана. Аускультативная симптоматика трикуспидального клапанного порока вырисовывается позднее. Более того, даже при частичном разрушении трикуспидального клапана возникающая регургитация потока крови относительно невелика и легко переносима больными за счет включения компенсаторных механизмов и малого объема крови, возвращающегося в правое предсердие [10, 13, 18]. Правосердечный ИЭ у наркоманов, по данным зарубежных авторов, протекает относительно благоприятно и в большинстве случаев успешно поддается антибактериальной терапии. При поражении левых отделов сердца у данной категории пациентов чаще вовлекается в процесс аортальный клапан (>80%), «периферические» симптомы отмечаются в 25% случаев, остеомиелит и септический артрит – в 20%, эмболии крупных артерий – в 25%, застойная сердечная недостаточность – в 50% [6]. Показатели смертности при левосердечном ИЭ у наркоманов на порядок превышают таковые при поражении правых отделов сердца (29,4 и 2,9% соответственно).

В заключение следует подчеркнуть, что **ИЭ обязательно должен быть включен в алгоритм диагностического поиска у всех больных с лихорадкой неясного генеза.**

В настоящее время, несмотря на постоянное повышение уровня санитарно-гигиенической культуры населения, острые кишечные инфекции (ОКИ) остаются одними из наиболее частых заболеваний в детском возрасте [2, 3, 8]. Во всем мире регистрируется более 1 миллиарда случаев ОКИ в год, из них 65-70% при-

ходится на детей до 5 лет. По данным отчета экспертов ВОЗ, сегодня среди причин детской смертности диарея занимает 2-е место (18%). Нередко непосредственной причиной смерти становится полиорганная недостаточность на фоне водно-электролитных нарушений и интоксикации [6-8, 16, 17]. Нарушение функции сердечно-сосудистой системы всегда является одним из ведущих синдромов, влияющих на течение и исход основного заболевания. Частота кардиоваскулярных осложнений при ряде инфекционных заболеваний достигает 80% [16]. По результатам патоморфологических исследований, при жизни распознается только одна четверть из них, а среди детей этот показатель еще меньше [13]. Сегодня достоверно известно о высокой частоте сердечно-сосудистых осложнений при энтеровирусной инфекции, сальмонеллезе, иерсиниозе, дизентерии, при заражении некоторыми условно-патогенными микробами кишечной группы.

Поражение миокарда может возникнуть как в разгаре заболевания, так и в период выздоровления, через 2-3 недели после начала болезни. Ранние осложнения в основном связаны с непосредственным действием возбудителя (при энтеровирусных заболеваниях) или его токсина (при сальмонеллезе). Поздние осложнения обусловлены в основном аутоаллергическими реакциями, например при иерсиниозе. Поражение сердца и сосудов может развиваться и в результате действия метаболитов, выделяющихся в ходе инфекционного процесса: цитокинов, гистамина, серотонина, брадикинина, простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов, компонентов системы комплемента, лизосомальных ферментов, криоглобулинов [18].

Справедливости ради необходимо начать с энтеровирусной инфекции, так часто встречающейся, особенно на юге Украины. Энтеровирусная инфекция – это группа острых инфекционных болезней, вызываемых кишечными вирусами (энтеровирусами), характеризующихся лихорадкой и полиморфизмом клинических проявлений, обусловленных поражением ЦНС, сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, мышечной системы, легких, пе-

чени, почек и других органов.

По данным ВОЗ, энтеровирусные инфекции сердца (ЭВИС) являются регулярно регистрируемой в мире патологией. В зависимости от возбудителя ЭВИС имеет вполне определенную долю в структуре общей инфекционной заболеваемости, составляющую около 4% от общего числа зарегистрированных вирусных заболеваний [1]. Наибольшее число ЭВИС обусловлено вирусами Коксаки В как по абсолютному показателю, так и по количеству случаев на 1000 зарегистрированных вирусных инфекций [19].

Условно можно выделить две группы заболеваний, вызываемых энтеровирусами:

**1. Потенциально тяжелые:** серозный менингит, энцефалит, острый паралич, мио- и перикардиты, гепатит, неонатальные септикоподобные заболевания и хронические инфекции иммунодефицитных лиц.

**2. Менее опасные:** трехдневная лихорадка с сыпью или без нее, герпетическая ангина, плевродиния, везикулярный фарингит, конъюнктивит, увеит, гастроэнтерит.

Миокардит, энцефаломиокардит новорожденных, гепатит – достаточно редкие клинические формы. Чаще они диагностируются при проведении вирусологических и серологических исследований.

Энтеровирусы обладают высокой тропностью к тканям сердца, в которых сначала развиваются альтернативно-деструктивные процессы, обусловленные прямым цитопатическим действием вируса, а в последующем возникает вирусиндуцированное воспаление с формированием мио-, эндо- и эпикардита, диффузного кардиосклероза, которые впоследствии приводят к развитию дилатационной кардиомиопатии и даже клапанным порокам сердца [1]. Тяжелое течение миокардитов, развитие перикардитов чаще встречаются у детей раннего возраста и 4-6 лет.

Клинические проявления энтеровирусных поражений сердца зависят от степени вовлечения миокарда в патологический процесс и могут сопровождаться как практически полным отсутствием нарушений функцио-

нальной активности миокарда, так и тяжелым поражением сердечной деятельности. Наиболее характерным является выраженный кардиальный синдром: прогрессирующий общий цианоз кожи, акроцианоз, глухость сердечных тонов, систолический шум, отеки. У детей старшего возраста возможно развитие миокардита, перикардита, миоперикардита, вальвулита и даже инфаркта миокарда!

Ранняя диагностика патологии миокарда у детей, больных ОКИ, возможна путем комплексной оценки клинико-лабораторных и инструментальных показателей. Сочетание впервые выявленных клинических симптомов (ослабление тонов сердца, или систолический шум, или тахи-/брадиаритмия, или гипотензия) с электрокардиографическими и лабораторными изменениями (повышение активности кардиоспецифических ферментов), по международным критериям, позволяет их квалифицировать как миокардит.

Появление первых клинических симптомов поражения миокарда у детей возможно на различных стадиях острой кишечной инфекции (от 1-х до 20-х суток от начала заболевания). Наибольшая частота регистрации миокардита приходится на 3-и – 5-е сутки болезни; при бактериальной этиологии отмечается второе повышение частоты развития осложнений на 10-20-е сутки. Миокардит чаще развивается у мальчиков, чем у девочек.

Электрокардиографические изменения при острых кишечных инфекциях у детей свидетельствуют о нарушениях сократительной и проводящей функций миокарда. Для бактериальной этиологии ОКИ наиболее характерны диффузные изменения миокарда, а для вирусной – очаговые. Кроме того, для патологии миокарда при ОКИ бактериальной этиологии характерно одновременное повышение активности всех кардиоспецифических ферментов: МВКФК, аГБДГ, АСТ – с возрастанием коэффициента де Ритиса и соотношения аГБДГ : ЛДГ, в то время как при вирусных диареях гиперферментемия выражена в меньшей степени, уровень АСТ и коэффициент де Ритиса часто остаются в пределах нормы [2, 3, 16]. Наиболее



чувствительным маркером поражения миокарда у детей является МВ-фракция креатинфосфокиназы.

Выраженность проявлений поражения миокарда при ОКИ прямо коррелирует с длительностью лихорадочного периода и зависит от электролитных нарушений, а также активности воспалительного процесса в желудочно-кишечном тракте.

У детей, перенесших ОКИ, возможно длительное сохранение нарушений функции миокарда (до шести месяцев и более). В ряде случаев спустя 6 месяцев после перенесенной ОКИ бактериальной этиологии у ранее здоровых детей сохраняются клинические и электрокардиографические патологические изменения даже при нормальном уровне активности

времени известно, что летальный исход от инфекционного мононуклеоза может произойти в том числе и из-за миокардита (кроме разрыва селезенки и энцефалита – типичных причин смерти при ЭБВ-мононуклеозе). Примечательно, что при неЭБВ-инфекционном мононуклеозе органическое поражение сердца не встречается.

Педиатрам и семейным врачам следует помнить, что поражения сердца при Эпштейна-Барр вирусной инфекции довольно разнообразны: инфекционный коронарит встречается у 37,5% больных, синдром Кавасаки – у 17,5%, в том числе осложненный коронарной дилатацией и инфарктом миокарда, миокардит – у 12,5%, эндокардит – у 2,5% [8, 9].



кардиоспецифических ферментов.

После выписки из стационара детей с выявленным миокардитом легкой или средней степени тяжести должно продолжаться диспансерное наблюдение не менее 6 месяцев семейным врачом с целью решения вопросов о продолжении терапии, расширении физических нагрузок. Необходим систематический мониторинг электрокардиографических и биохимических показателей (1 раз в месяц) до полной нормализации всех параметров. В ряде случаев для уточнения изменений может быть необходима консультация кардиолога, проведение ЭхоКГ или других необходимых исследований.

До сих пор нет единого мнения о характере и сроке появления кардиальных осложнений при Эпштейна-Барр вирусной инфекции. В то же

Инфекционный коронарит при остром ЭБВ-инфекционном мононуклеозе и хронической ЭБВ-инфекции встречается более чем у 1/3 больных, характеризуется мягким течением, заканчивается выздоровлением у всех больных, не приводит к серьезной сердечной недостаточности и инфаркту миокарда.

Миокардит при типичном ЭБВ-инфекционном мононуклеозе возникает редко и протекает в легкой или среднетяжелой форме, а при атипичной форме протекает очень тяжело (симптомы миокардита исчезают не ранее чем через 12 месяцев от начала заболевания, и в половине случаев в дальнейшем формируется дилатационная кардиомиопатия).

Синдром Кавасаки инициируется при ЭБВ-инфекции значительно чаще (30%) в случае хронического те-

чения заболевания и сопровождается коронаритом, приводящим в половине случаев ко вторичной дилатационной кардиомиопатии, коронарной дилатации и даже развитию инфаркта миокарда [9].

Вышеизложенное диктует необходимость обследования сердечно-сосудистой системы, включая ЭКГ и доплер-ЭхоКГ с визуализацией коронарных артерий для выявления возможных ранних и поздних кардиальных осложнений. Необходимо принимать во внимание, что лихорадка в течение 5 и более дней в острый период инфекционного мононуклеоза, хейлит, 2-сторонний конъюнктивит, «малиновый» язык, гиперемия ладоней и стоп, их шелушение являются индикатором риска развития синдрома Кавасаки. Тромбоцитоз более  $400 \times 10^9/\text{л}$  или тромбоцитопения при ЭБВ-инфекционном мононуклеозе также характерны для болезни Кавасаки. Поэтому в острый период и период реконвалесценции необходимо проводить контроль общего анализа крови с определением числа тромбоцитов с целью выявления риска развития синдрома Кавасаки.

Нарушение функции сердечно-сосудистой системы при дифтерии зависит не только от непосредственного поражения сердца, но и от нейрорегуляторной дисрегуляции организма. Дифтерийный экзотоксин, вызывая специфический воспалительный процесс в месте входных ворот инфекции, наносит токсическое поражение прежде всего сердечно-сосудистой системе, вызывая нарушение синтеза белка, повреждение ферментативных систем клетки и нарушение процессов окислительного фосфорилирования. В последующем развивается распространенный склероз мышечной и периваскулярной стромы с параллельным развитием гипертрофии мышечных клеток. Степень поражения сердечно-сосудистой системы при дифтерии зависит от тяжести первичного токсикоза, массивности и длительности воздействия на организм дифтерийного токсина, а также от сопутствующей патологии [2, 4].

Нарушения, наблюдаемые в 1-2-й день заболевания, чаще всего об-

условлены экстракардиальными влияниями вследствие тяжелого поражения стенки капилляров, расстройством гемодинамики как в самой сердечной мышце, так и в других органах. При легкой форме дифтерии возникают нарушения ритма сердечной деятельности в виде синусовой аритмии, брадикардии и экстрасистолии, чаще предсердной. В ряде случаев наблюдается переход к узловому ритму и синоаурикулярной блокаде. Эти изменения обусловлены в основном экстракардиальными влияниями и наблюдаются обычно в течение всего периода заболевания. Особенно важно помнить об этом в случае ошибочной диагностики и амбулаторного лечения пациента от банальной стрептококковой ангины.

Клинически при тяжелых формах дифтерии уже с 3-4-го дня болезни можно наблюдать изменения, указывающие на развитие миокардита с поражением проводящей системы сердца. При токсических формах степень поражения проводящей системы находится в прямой зависимости от тяжести заболевания. Практически во всех отведениях регистрируется низкий вольтаж QRS, фиксируются нарушения процессов реполяризации, удлинение или тенденция к удлинению интервала PQ, атриовентрикулярная блокада, снижение амплитуды зубца T, политопная экстрасистолия, диссоциация с интерференцией [2, 12].

Поздним поражением сердца (на 2-3-й неделе заболевания) является дифтерийный миокардит. Клинически у таких пациентов определяется ослабление 1-го тона на верхушке, расширение границ сердца, некоторое увеличение печени. По мере нарастания тяжести миокардита расширяется и спектр симптомов, свидетельствующих о прогрессировании сердечной недостаточности: ослабление верхушечного толчка, расширение границ сердца, снижение вольтажа QRS, нарушение ритма, признаки субэндокардиальной ишемии. Если больной выживает, то миокардиальные проявления при дифтерийном миокардите исчезают, в зависимости от тяжести, через 5-9 месяцев [4, 12].

В патогенезе сердечно-сосуди-

стых расстройств при скарлатине основную роль играют вегетативно-эндокринные расстройства, приводящие к нарушению метаболизма в миокарде и возникающие в результате тропизма стрептококковых токсинов к данным структурным элементам. Изменения на ЭКГ в виде замедления предсердно-желудочковой проводимости (удлинение интервала PQ), синусовой аритмии, тахи- и брадикардии носят нестойкий характер и регистрируются, как правило, только во время болезни. Изменения в сердечнососудистой системе при скарлатине редко сохраняются более 1 месяца и не требуют специфической терапии [17, 18].

В случае среднетяжелого или тяжелого течения кори (как у детей, так и у взрослых) могут наблюдаться изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. На ЭКГ регистрируются: удлинение интервалов PQ, QT, комплекса QRS, увеличение систолического показателя, снижение или увеличение амплитуды зубца R, смещение интервала ST. Нарушение синусового ритма в виде тахи- и брадикардии или аритмии, как правило, коррелирует с тяжестью заболевания. Можно отметить отсутствие выраженных клинических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и быстрое обратное развитие патологических изменений на ЭКГ [8, 17].

Несмотря на то что грипп – это острое респираторное вирусное заболевание, протекающее с явлениями общей интоксикации и поражением преимущественно респираторного тракта, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы встречаются достаточно часто как у детей, так и у взрослых. Изменения в миокарде носят в основном метаболический характер и определены прежде всего компенсаторной нагрузкой, предъявляемой к сердечно-сосудистой системе. В описанных случаях тяжелый миокардит при гриппе имеет зачастую характер вторичного. На ЭКГ у пациентов можно наблюдать удлинение интервалов PQ, QRS, смещение интервала ST, увеличение систолического показателя, зубец T часто уплощенный или двугорбый, отмечается нарушение процессов

реполяризации. У пациентов с отягощенным преморбидным фоном возможно формирование синдрома слабости синусового узла [8, 17].

Поражение сердечно-сосудистой системы при коклюше носит специфический характер и больше представлено заинтересованностью сосудистого компонента. Клинико-электрокардиографически это проявляется расстройствами артериального и венозного давления, признаками нагрузки на правый желудочек. Патогенетически эти изменения связаны с функциональными нарушениями сосудов на фоне коклюшной энцефалопатии и вентилиционной гипоксии при развитии пневмонии. Учитывая, что коклюшные пневмонии, как правило, бактериально-бактериальные, протекают тяжело (особенно у детей первого года жизни) и в ряде случаев могут быть причиной смерти ребенка, всякий эпизод коклюшной пневмонии требует тщательного мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы для предупреждения поздних осложнений [8, 11, 17].

Иерсиниоз сегодня встречается достаточно часто как у взрослых, так и у детей (иногда в виде вспышек) и протекает нередко тяжело (генерализованные формы), инвалидизируя больных, особенно если речь идет о детях пубертатного периода, с неблагоприятным преморбидным фоном. При этом наблюдающиеся колющие боли в области сердца, тахикардия (даже при нормальной температуре), изменения на ЭКГ, свидетельствующие о дистрофических изменениях в миокарде, инфекционной кардиопатии, не всегда расцениваются врачом как начало миокардита. Миокардит проявляется субфебрильной температурой, слабостью, быстрой утомляемостью, неприятными ощущениями или болями в области сердца, сердцебиением, одышкой, тахикардией, ослаблением звучности сердечных тонов, появлением систолического шума над верхушкой, расширением границ сердца, изменениями на ЭКГ, аналогичными таковым при миокардитах другой этиологии. В подавляющем большинстве случаев течение доброкачественное, недостаточность кровообращения не раз-

вивается, но, поскольку длительность может составлять несколько месяцев, такая группа детей требует наблюдения кардиолога [4, 17].

Однако в случае тяжелого течения заболевания (генерализованная форма) признаки поражения сердца могут появиться уже в течение первых недель от момента заражения. Чаще это АВ-блокада (I или II степени, иногда полная), внутрижелудочковые нарушения проводимости, нарушения ритма. В некоторых случаях развиваются более диффузные поражения сердца, включая миоперикардит, дилатационную миокардиопатию или панкардит. На этой стадии отмечаются преходящие боли в костях, мышцах, сухожилиях, околосуставных сумках. Симптоматика наблюдается несколько недель, могут быть рецидивы [4, 17].

Лет двадцать тому назад клещевые инфекции (клещевой энцефалит и иксовый клещевой боррелиоз – ИКБ) регистрировались в тайге и мы о них знали из литературных данных. Сегодня клещевые инфекции являются одними из самых распространенных в мире, в том числе и в Украине (иксовый клещевой боррелиоз), природно-очаговыми зоонозными заболеваниями. Данные инфекции характеризуются широким полиморфизмом клинических проявлений, среди которых присутствует и поражение сердца. У больных ИКБ в остром периоде отмечаются жалобы на неприятные ощущения, боль в области сердца, усиливающаяся при нагрузке. На ЭКГ у таких больных может отмечаться тахикардия, мышечные дисфункции. У 32% детей независимо от формы заболевания регистрируется на ЭКГ неполная блокада в системе Гиса-Пуркинье, нарушение фазы реполяризации желудочков. Электрокардиографические изменения продолжают от нескольких дней до 6 недель и у большинства детей разрешаются спонтанно. Если указанные изменения со стороны сердца сохраняются более длительный период, такие больные требуют наблюдения кардиолога [4].

Конец XX и начало XXI века ознаменовались бурным ростом туризма, позволяющим нашим гражданам по-

сещать любые страны и континенты. И в последнее время мы все чаще стали сталкиваться с заболеваниями, которые никогда раньше не регистрировались в Украине (да и в СНГ). Туристы заражаются экзотическими болезнями в эндемичных очагах (где столетиями существовали определенные инфекционные и паразитарные заболевания), возвращаются домой (находясь в инкубационном периоде), где правильный диагноз, как правило, устанавливается очень поздно и не всегда, так как врачи никогда не встречались с подобной патологией. И как раз американский трипаносомоз (болезнь Шагаса) является ярким тому примером. *Trypanosoma cruzi* – возбудитель болезни Шагаса встречается на американском континенте, в Центральной и Южной Африке. Заболевание передается клопами-редувидами (убийцами или поцелуйными). Клопы появляются ночью, чтобы укусить и высосать кровь. Фекалии насекомых содержат паразитов, которые проникают в ранку на коже. Первые симптомы заболевания появляются лишь спустя 1-2 недели после контакта с паразитом. Первичное поражение в виде эритемы или небольшого отека появляется, когда возбудитель проникает в организм через повреждение на коже. Эти явления туристами часто расцениваются как аллергическая реакция на укус какого-то насекомого (что тоже может иметь место). Вслед за местными симптомами появляются лихорадка, анорексия. Острые симптомы исчезают спонтанно, вслед за чем наступает бессимптомный период болезни, который длится несколько месяцев или лет, в течение которых паразиты попадают в различные органы, часто вызывая сердечные и кишечные болезни, а также повреждение пищеварительной системы и постоянную слабость. Лишь у немногих инфицированных развивается острое заболевание, тогда как хроническое фатальное повреждение миокарда, которое в типичных случаях проявляется через 20 лет после первичного инфицирования, имеет место почти у 30% разившихся.

Хроническая форма характеризуется дилатацией некоторых поло-

стей сердца, фиброзом и истончением стенки желудочка, образованием аневризмы в областях истончения (особенно в области верхушки) и пристеночных тромбов. Как правило, имеется прогрессирующая сердечная недостаточность, в основном правожелудочковая. На ЭКГ обычно выявляют блокаду правой ножки пучка Гиса и левый передний гемиблок, которые могут прогрессировать до развития полной атриовентрикулярной блокады. На эхокардиограмме выявляют уникальную картину гипокинеза задней стенки левого желудочка и относительную сохранность движения перегородки. Желудочковая аритмия встречается часто, в основном во время или после физической нагрузки. Смерть наступает вследствие либо не поддающейся лечению застойной сердечной недостаточности, либо вследствие аритмий. Терапия должна быть направлена на уменьшение выраженности застойной сердечной недостаточности и аритмий, последние могут потребовать имплантацию водителя ритма. Этому помогает и специфическое поражение желудочно-кишечного тракта: формируется мегаэзофагус (дисфагия, боль при глотании, боли в груди и регургитация) и мегаколон (боли в животе, хронический запор, непроходимость кишечника, перфорация, септицемия и смерть). У части больных на фоне образования гуморальных антител заболевание медленно разрешается в течение нескольких недель и месяцев. Уровень паразитемии и количество возбудителей в тканях снижаются, состояние больного улучшается, и наличие персистирующей инфекции выявляется только с помощью серологических реакций.

Болезни сердца и сосудов по-прежнему остаются одной из главных причин смерти детей и взрослых в XXI веке. У детей этих заболеваний, безусловно, меньше, чем у взрослых, но именно в детстве берут начало болезни сердца пожилого возраста, во многом связанные с поздней диагностикой, исключающей квалифицированную медицинскую помощь, и пренебрежение здоровым образом жизни, основы которого надо заложить в самые ранние годы.



# Применение препарата Канефрон®Н в комплексном лечении детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита



Борисова Т.П., Герасименко О.Н.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

**Высокая частота гематурической формы хронического гломерулонефрита (ГФХГН), недостаточная эффективность традиционной терапии требуют разработки новых схем лечения заболевания. Эффективным средством в лечении заболеваний мочевой системы у детей является комбинированный препарат растительного происхождения – Канефрон®Н. Включение данного препарата в состав комплексной терапии инфекций мочевой системы способствует более быстрой ликвидации воспалительного процесса, снижает вероятность рецидивов заболевания [1, 2, 4]. Лечение препаратом Канефрон®Н детей с оксалатно-кальцевой дисметаболической нефропатией приводит к более быстрому и значимому снижению частоты и выраженности гематурии, гипероксалурии, кальцийурии и липидурии [3, 5, 7].**

Препарат Канефрон®Н влияет на канальцевую и клубочковую систему нефронов, что приводит к уменьшению выраженности протеинурии [6], оказывает умеренное противовоспалительное, антибактериальное, мочегонное действие, улучшает пассаж мочи, способствует нормализации плотности и pH мочи в диапазоне 6,2-6,8, выведению мочевой кислоты.

Терапевтические свойства Канефрона®Н обусловлены входящими в его состав эфирными маслами (любисток, розмарин), фенолкарбоновыми кислотами (розмарин, любисток, золототысячник), фталидами (любисток), горечами (золототысячник). Противовоспалительные свойства Канефрона®Н обусловлены в основном антагонизмом розмариновой кислоты в отношении медиаторов воспаления. Антимикроб-

ное и диуретическое действие препарата обусловлено фенолкарбоновыми кислотами, эфирными маслами. Противомикробный эффект фенолкарбоновых кислот опосредован воздействием на бактериальный белок. Липофильные флавоноиды и эфирные масла способны разрушать клеточные мембраны бактерий. Эфирные масла расширяют сосуды почек, что увеличивает их кровоснабжение. Фенолкарбоновые кислоты при попадании в просвет почечных канальцев создают высокое осмотическое давление, что также снижает реабсорбцию воды и ионов натрия. Спазмолитический эффект обусловлен флавоноидной составляющей препарата. Аналогичное действие проявляют фталиды (любисток), розмариновое масло. Слабыми спазмолитическими свойствами обладают

фенолкарбоновые кислоты. Обнаружена высокая эффективность флавоноидной составляющей в уменьшении протеинурии (влияние на проницаемость мембраны). Благодаря антиоксидантным свойствам флавоноиды способствуют защите почек от повреждения свободными радикалами. Флавоноиды и розмариновая кислота могут связывать кальций и магний в хелатные комплексы, а наличие мочегонной составляющей позволяет быстро выводить их из организма.

Гипотеза исследования заключалась в следующем. Препарат Канефрон®Н, обладая комплексным воздействием на почки, может улучшить эффективность терапии ГФХГН у детей. Целью работы явилось определение клинической эффективности препарата Канефрон®Н у детей с ГФХГН.

## Материал и методы исследования

Общий дизайн исследования: открытое, контролируемое, проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности лечения ГФХГН у детей препаратом Канефрон®Н.

Проведен сравнительный анализ эффективности применения Канефрона®Н (основная группа 24 ребенка) и стандартного лечения детей с ГФХГН (группа сравнения 21 больной). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания (табл. 1).

Все пациенты получали комплексную терапию, которая включала диетический и питьевой режим, дезагреганты (дипиридамол 3-5 мг/кг/сут – 1 мес., затем 1-2 мг/кг/сут – 2 мес.), мембраностабилизаторы (эссенциале – старше семи лет: 1 капс. х 3 р/сут – 1 мес., затем 1 капс. х 1 р/сут. – 2 мес.; до семи лет: 1 капс. х 1 р/сут. – 3 мес.). Дети основной группы кроме этого принимали Канефрон®Н в каплях в течение 3 месяцев в возрастных дозах.

Все дети обследовались до лечения и через 3 месяца терапии. Пациентам по общепринятым методикам проведено комплексное нефрологическое обследование, включающее клинические (общие анализы мочи и крови, проба Нечипоренко, суточная протеинурия), биохими-

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

Показатель	Основная группа (n=24)	Группа сравнения (n=21)
Возраст	3–16 лет	3–17 лет
❖ в среднем	9,5±0,9 года	9,9±1,0 года
❖ до 7 лет	33,3%	38,1%
❖ 8–13 лет	41,7%	33,3%
❖ 14–16 лет	25,0%	28,6%
Мальчики	54,2%	61,9%
Девочки	45,8%	38,1%
Длительность заболевания	53,4±10,2 месяца	45,9±9,1 месяца

ческие (общий белок, холестерин сыворотки крови, протеинограмма, креатинин крови) исследования, ультразвукографию почек. Кроме того, изучались суточная экскреция солей, проводился бактериологический посев мочи на флору с определением микробного числа. Функциональное состояние почек оценивалось по расчетной скорости клубочковой фильтрации. Степень эритроцитурии трактовали следующим образом. При минимальной гематурии содержание эритроцитов было менее  $10 \times 10^6/\text{л}$ , при умеренной – от  $10 \times 10^6/\text{л}$  до  $60 \times 10^6/\text{л}$ , выраженной – более  $60 \times 10^6/\text{л}$ .

В качестве маркера поражения почек выбраны  $\beta_2$ -микроглобулин ( $\beta_2$ -МГ) в сыворотке крови и моче. Исследование уровня  $\beta_2$ -МГ в сыворотке крови позволит оценить дина-

мику гломерулярных расстройств,  $\beta_2$ -МГ в моче – получить адекватные данные о степени канальцевых нарушений. Содержание  $\beta_2$ -МГ исследовано радиоиммунологическим методом. Нормальное содержание  $\beta_2$ -МГ в сыворотке крови составило 0-3 мг/л,  $\beta_2$ -МГ в моче – 0-0,5 мг/л.

Оценка полученных данных производилась с использованием методов математической статистики. Для сравнения показателей различных выборок применялись стандартные статистические критерии проверки гипотез: в случае сравнения двух параметрических выборок использовался критерий Стьюдента, при сравнении частоты встречаемости номинальных показателей применяли  $\chi^2$ -критерий для таблиц сопряженности признаков. Достоверными считали отличия при  $p < 0,05$ .

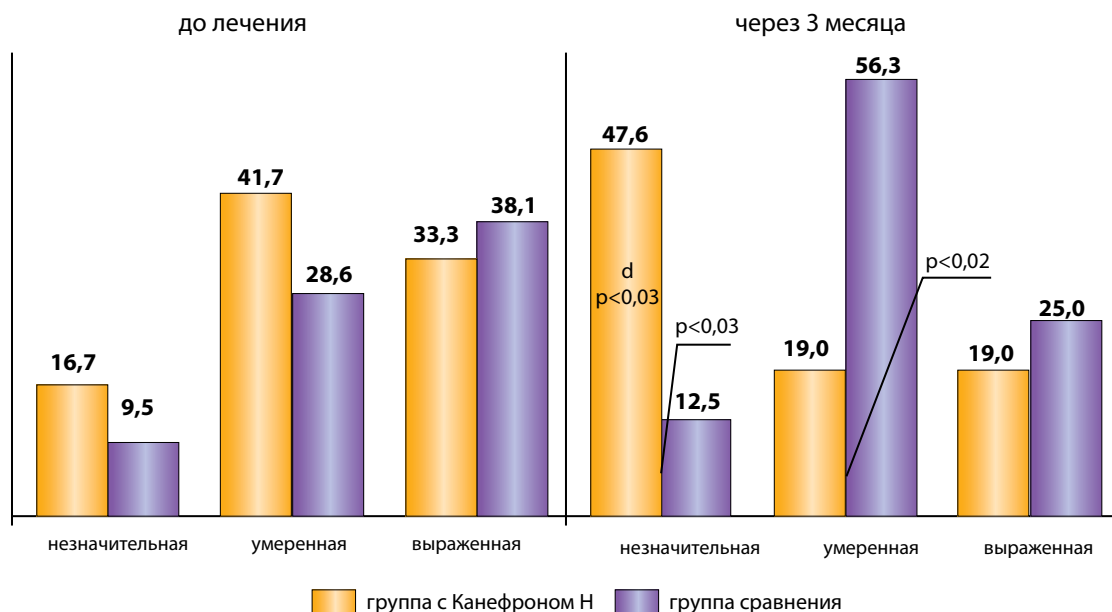


Рисунок 1. Динамика частоты эритроцитурии на фоне терапии (%)

### Результаты исследований и их обсуждение

Выраженность эритроцитурии до начала терапии не имела различий между группами (рис. 1). В результате лечения у больных, получавших препарат Канефрон®Н, отмечено уменьшение степени выраженности эритроцитурии. Уменьшилось количество больных с умеренной и выраженной эритроцитурией и достоверно увеличилось количество пациентов с незначительной эритроцитурией (рис. 1). Минимальная эритроцитурия, наблюдавшаяся до лечения в основной группе у 16,7% пациентов, после 3-месячной терапии встречалась у 47,6% ( $p<0,03$ ). Достоверно реже, практически в 3 раза, в основной группе после лечения наблюдалась умеренная эритроцитурия.

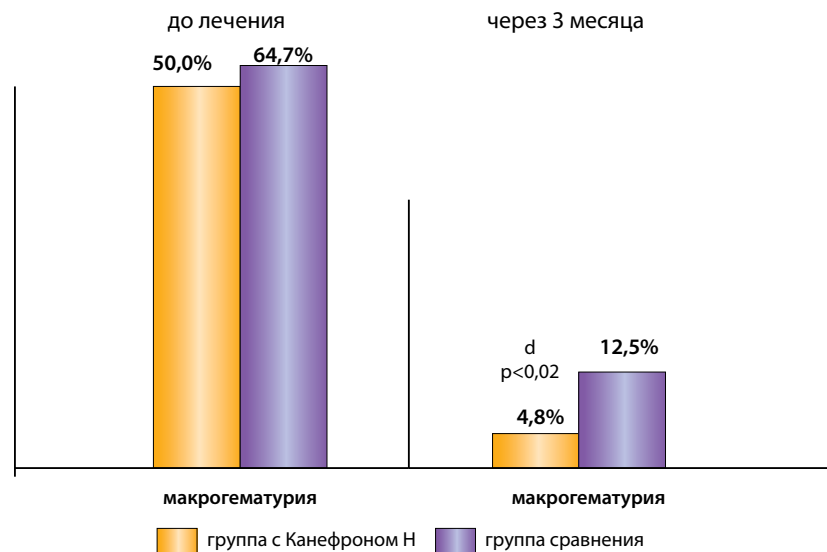
Макрогематурия, наблюдавшаяся до лечения у половины детей в обеих группах, после 3-месячной терапии достоверно снизилась в основной группе и стала встречаться только у единичных пациентов (рис. 2). Таким образом, выраженность поражения гломерулярного аппарата почки на фоне лечения значительно уменьшилась.

Все больные имели до лечения минимальную протеинурию. В основной группе (Канефрон®Н) суточная протеинурия до лечения составила  $0,16\pm0,06$  г, после лечения –  $0,07\pm0,03$  г ( $p>0,05$ ), в группе сравнения, соответственно,  $0,29\pm0,13$  г и  $0,20\pm0,15$  г ( $p>0,05$ ).

Частота кристаллурии до лечения в обеих группах была примерно одинаковой (рис. 3, 4). В динамике лечения отмечено значимое снижение частоты гипероксалурии, гиперурикозурии у детей основной группы по сравнению с группой контроля (рис. 3).

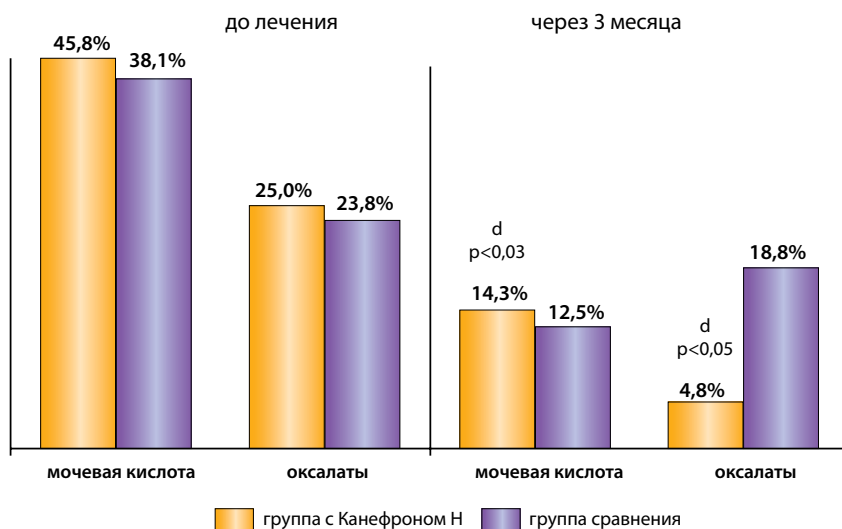
Частота гиперкальциурии через 3 месяца терапии Канефрон®Н уменьшилась в 3,2 раза в основной группе ( $p<0,03$ ) и не имела существенных отличий в группе сравнения с данным показателем до начала терапии (рис. 4).

Средний уровень  $\beta_2$ -МГ крови до лечения был одинаковым и составил в основной группе  $1,60\pm0,25$  мг/л, в



d – достоверность отличия при сопоставлении с частотой до лечения

Рисунок 2. Динамика частоты макрогематурии на фоне терапии



d – достоверность отличия при сопоставлении с частотой до лечения

Рисунок 3. Динамика суточной экскреции солей на фоне терапии

группе сравнения –  $1,04\pm0,26$  мг/л ( $p>0,05$ ). Через 3 мес. после проведенной терапии данный показатель существенно не изменился: в основной группе  $1,28\pm0,13$  мг/л, в группе сравнения  $0,93\pm0,20$  мг/л ( $p>0,05$ ). Частота гипер  $\beta_2$ -МГ-емии оставалась практически одинаковой в обеих группах до и после лечения (рис. 5).

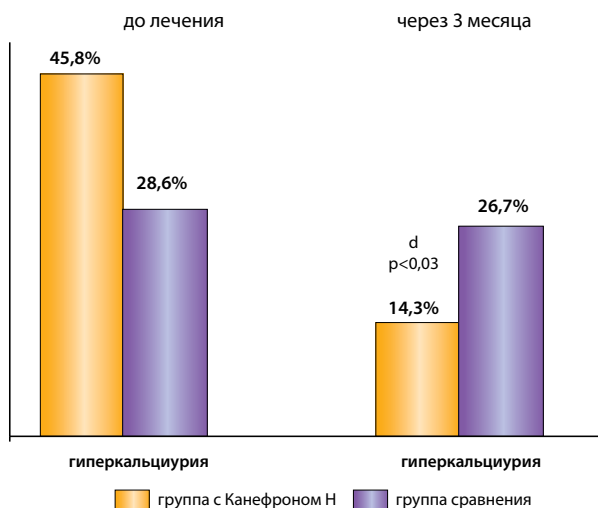
Повышенная экскреция  $\beta_2$ -МГ, отражающая поражение интерстициальной ткани и канальцев, отмечена до терапии более чем у трети пациентов обеих групп (рис. 5). На фоне лечения данный показатель достоверно снизился у пациентов основной группы, что свидетельствует

об уменьшении тубулярных функциональных нарушений, и остался таким же у детей группы сравнения.

Асимптоматическая бактериурия до лечения в основной группе наблюдалась у  $37,5\pm10,1\%$  больных, после 3-месячной терапии Канефроном®Н уменьшилась в 3,9 раза и встречалась у  $9,5\pm6,6\%$  пациентов ( $p<0,03$ ). В группе сравнения частота бактериурии существенно не изменилась и составила  $23,5\pm10,6\%$  до лечения и через 3 месяца терапии  $18,2\pm12,2\%$  ( $p>0,05$ ).

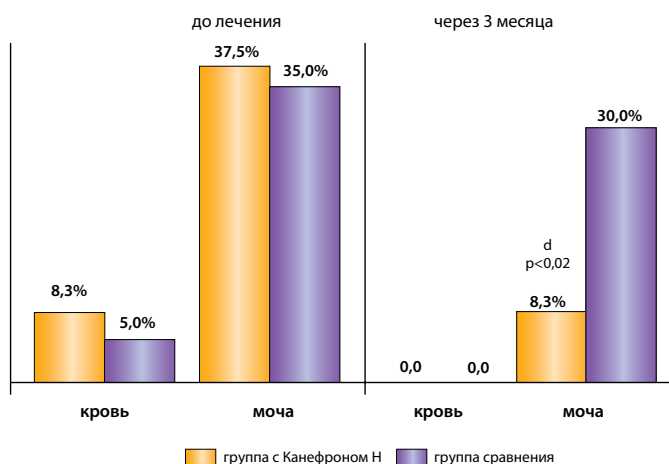
Оценка безопасности препарата Канефрон®Н показала его хорошую переносимость, отсутствие побоч-





d – достоверность отличия при сопоставлении с частотой до лечения

**Рисунок 4.** Динамика частоты гиперкальциемии на фоне терапии



**Рисунок 5.** Динамика повышенного уровня  $\beta_2$  микроглобулина на фоне терапии

ных и аллергических реакций, а также высокую приверженность пациентов к терапии.

### Выводы

1. Применение препарата Канефрон®Н у детей с ГФХГН приводит к достоверному уменьшению выраженности эритроцитурии, снижению частоты гиперурикозурии, гипероксалурии, гиперкальциемии, бактериурии.

2. Включение препарата Канефрон®Н в терапию ГФХГН сопровождается достоверным снижением  $\beta_2$ -микроглобулина в моче, что свидетельствует об уменьшении тубулярных функциональных нарушений.

3. Длительный прием препарата Канефрон®Н не сопровождается развитием побочных эффектов.

Таким образом, на основании результатов клинического исследо-

вания препарат Канефрон®Н можно рекомендовать в составе комплексного лечения детей с ГФХГН. Препарат Канефрон®Н повышает эффективность лечения детей, имеющих метаболические расстройства, тубулярные функциональные нарушения, асимптоматическую бактериурию.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Современная педиатрия», 2(36)/2011



## Канефрон®Н

ГАРМОНИЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ!

### Содержит экстракты растений:

Розмарина  
Золототысячника  
Любистока

- Диуретическое
- Спазмолитическое
- Противовоспалительное
- Антибактериальное
- Стимулирующее кровообращение в почках

Может применяться вместе с антибиотиками

### Форма выпуска:

капли для приема внутрь 100 мл,  
РК-ЛС-5 №012294 от 22.08.2008  
драже №60, РК-ЛС-5 №012306 от 22.08.2008

Разрешение №349 от 23.10.2008



### Показания:

- Острый и хронический цистит, пиелонефрит, гломерулонефрит, интерстициальный нефрит (базовая терапия или в качестве дополнительного средства лечения)
- Профилактика образования мочевых камней
- После операционного удаления мочевых камней

### Способы и дозы применения:

- Взрослым: по 2 драже или по 50 капель 3 раза в день
- Детям старше 6 лет: по 1 драже или по 25 капель 3 раза в день
- Детям от 1 до 6 лет: по 10-15 капель 3 раза в день
- После ослабления остроты заболевания следует продолжить лечение в течение 2-4 недель

### Противопоказания:

- Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата

Перед применением внимательно прочтите инструкцию

Представительство "Бιονорика СЕ", Казахстан  
050060, г. Алматы, ул. Жарокова, 331  
Тел./Факс: (727) 250 9399  
e-mail: marketing@bionorica.kz

Для лечения и профилактики воспалительных заболеваний почек и мочевых путей

# Особенности терапии заболеваний полости носа и носоглотки у детей



**Карпова Е.П., Вагина Е.Е.**

Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

**Наиболее актуальной проблемой в работе как врача-педиатра, так и оториноларинголога являются заболевания верхнего отдела дыхательных путей. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении этих заболеваний, число их неуклонно растет. Поэтому важной социально-экономической задачей являются изучение причин возникновения, разработка методов диагностики, лечения и профилактики этой патологии.**

В конце XX века накопленные знания об этиологии и патогенезе оториноларингологических заболеваний, а также технологические возможности фарминдустрии обеспечили появление на рынке большого количества препаратов местного действия для лечения данной патологии, что особенно важно для педиатрической практики.

Однако эффект от применения препаратов местного действия был крайне незначительный без предварительного туалета полости носа. С этой целью успешно используются соляные растворы. Промывание полости носа приводит к многократному разбавлению действующих на слизистую оболочку факторов (бактерий, аллергенов, триггеров и др.), механическому ее очищению, что получило название «элиминационная терапия». Обнаруженный лечебный эффект самого соляного раствора дал возможность внедрения термина «иригационная терапия». На сегодняшний день иригационная терапия является неотъемлемой частью терапии ринологической патологии в педиатрии, что отражено в таких международных согласительных до-

кументах, как EPOS-2007 (W. Fokkens, V. Lund, J. Mullol) и ARIA-2008. Также применение иригационной терапии рекомендовано при воспалительных заболеваниях уха и носоглотки. Среди готовых солевых препаратов до недавнего времени на российском фармрынке были представлены только гипо- и изотонические растворы, гипертонические растворы отсутствовали.

Однако недавно в аптеках появился назальный спрей Квикс® производства компании «Берлин-Хеми АГ» (Германия), который представляет собой гипертонический раствор, содержащий 2,696 соли, созданный на основе воды Атлантического океана. Согласно инструкции, спрей Квикс® облегчает носовое дыхание: оказывает противоотечное действие и снимает заложенность носа, активно очищает носовые ходы, увлажняет слизистую оболочку полости носа. Раствор содержит такие микроэлементы, как медь, марганец, золото и серебро.

Квикс® содержит более высокую концентрацию соли, чем слизистая оболочка полости носа (0,9%), представляющая собой изотоническую среду.

Благодаря разнице концентраций создается осмотическое давление, избыточная жидкость из слизистой оболочки перемещается в полость носа. В результате отек носовой полости уменьшается и дыхание облегчается.

Кардинальным отличием спрея Квикс® от изотонических растворов, концентрация соли в которых составляет 0,9%, является наличие противоотечного действия. Квикс® разрешен к применению у пациентов всех возрастных групп, включая детей от 3 мес и старше, не имеет ограничений при беременности и лактации. Результаты клинически доказанных исследований показали, что спрей Квикс® оказывает исключительно местное действие, не вызывая системных побочных явлений, а также нежелательных лекарственных взаимодействий. Допускается длительное применение без риска возникновения привыкания.

Спрей Квикс® выпускается во флаконе, снабженном апробированным антибактериальным фильтром, встроенным в насос. Это препятствует попаданию внутрь флакона микроорганизмов, находящихся в воздухе, а также гарантирует отсутствие конта-

Таблица. Возраст пациентов и предписанная дозировка применения спрея Квикс®

	Среднее	Минимально	Максимально	IQR*
Возраст больных, лет	9	0,3	91	22
Доза, количество иригаций в день	6	3	18	3

\*IQR – интерквартильный размах.

минации в течение всего периода использования и хранения спрея.

### Цель исследования

Изучение клинической эффективности гипертонического спрея Квикс® как средства для ирригационной терапии при лечении заболеваний верхнего отдела дыхательных путей.

### Задачи исследования

Анализ эффективности, безопасности и удобства применения спрея Квикс® как средства для ирригационной терапии при лечении заболеваний верхнего отдела дыхательных путей.

Оценка динамики регресса симптоматики заболевания.

Определение частоты оториноларингологических нозологий, при которых назначался спрей Квикс® в исследуемой популяции.

### Материалы и методы

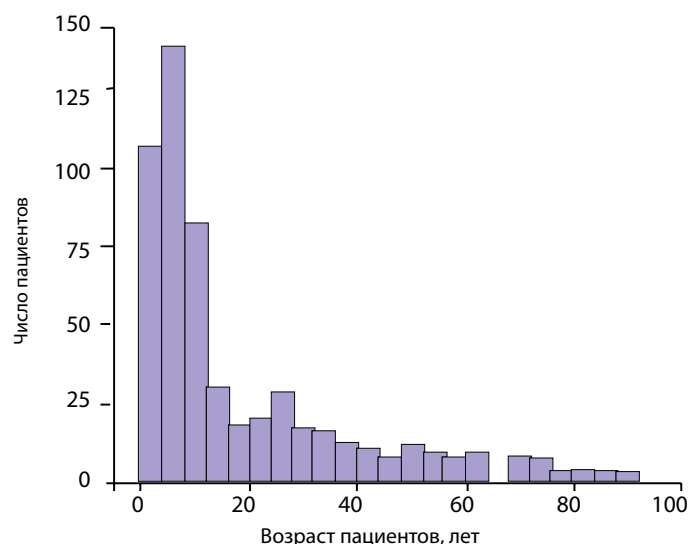
Для достижения поставленной цели проведено когортное многоцентровое обсервационное эпидемиологическое исследование (регистр). В исследование были включены 549 пациентов, средний возраст которых составил 9 лет.

Критериями включения в исследование явились показания для назначения спрея Квикс®, а также возраст пациентов от 3 мес и старше. Дополнительным критерием было согласие пациента или подписанное информированное согласие его родителей на участие в исследовании.

Исследование проведено с апреля по август 2010 г. У всех пациентов, включенных в исследование, отмечены клиничко-анамнестические и клиничко-лабораторные признаки заболеваний верхних дыхательных путей. Возраст исследуемых больных, а также информация о предписанных дозировках применения спрея Квикс® приведены в таблице.

Частотное распределение пациентов по возрасту имеет два пика (рис. 1). Наиболее часто Квикс® назначали детям в возрасте от 0 до 12 лет (60% от всех исследуемых) и взрослым от 20 до 32 лет.

В работе представлены результаты наблюдения за 360 пациентами в возрасте от 3 мес до 16 лет, участвовавшими в исследовании. Из них 38% составили



**Рисунок 1.** Возраст пациентов, включенных в исследование. Гистограмма частот

дети в возрасте от 4 до 8 лет, 29% – от 3 мес до 4 лет, 24% – от 8 до 12 лет и 9% – от 12 до 16 лет (рис. 2).

У 101 (28%) пациента имелись сопутствующие заболевания (рис. 3). Наиболее часто отмечены респираторные заболевания (20%), ЛОР-заболевания (19%), сердечно-сосудистая патология (18%); менее часто – желудочно-кишечные (8%), неврологические (8%) и др. Все эти пациенты во время исследования получали сопутствующую терапию.

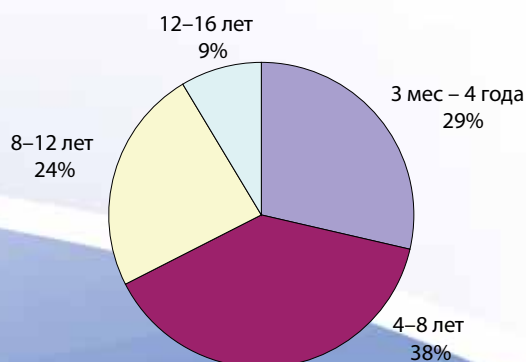
Частота встречаемости различных оториноларингологических заболеваний верхнего отдела дыхательных путей в исследуемой популяции показана на рис. 4. Наиболее часто Квикс® назначали пациентам с диагнозом острого назофарингита (30%), а также острого вазомоторного и аллергического ринита (21%). Спрей применяли

также у пациентов с острым синуситом (15%), гипертрофией аденоидов (13%), острым ринитом (6%), хроническим синуситом (4%), острым респираторным вирусным заболеванием (4%) и др. Следует отметить, что данная структура заболеваемости обусловлена сезоном, в котором проводили исследование (весенне-летний период).

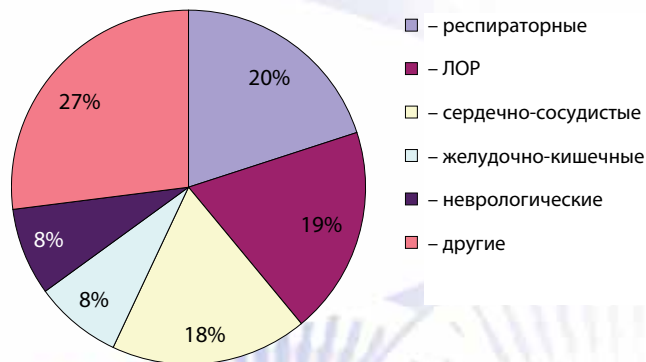
Количество эпизодов применения спрея Квикс® за сутки представлено на рис. 5. Спрей назначали детям в количестве от 3 до 9 орошений в день в каждый носовой ход. Более половины (53%) всех пациентов (их родителей) признали наиболее эффективной схему применения Квикс®, при которой проводили 6 орошений в день (по 2 орошения 3 раза в день).

### Результаты

Все дети согласно протоколу исследования посетили

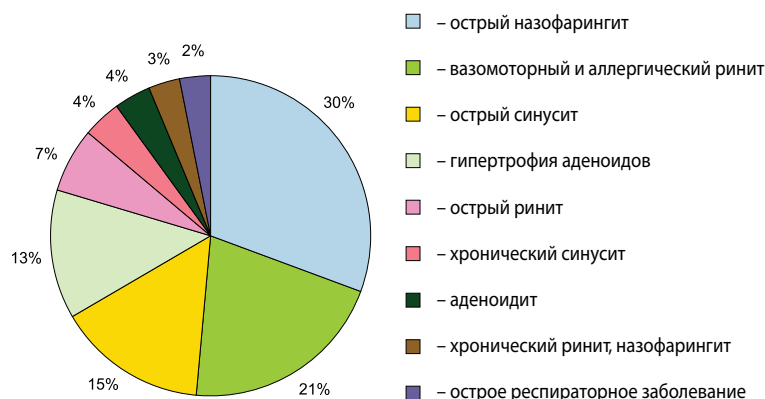


**Рисунок 2.** Распределение пациентов по возрасту

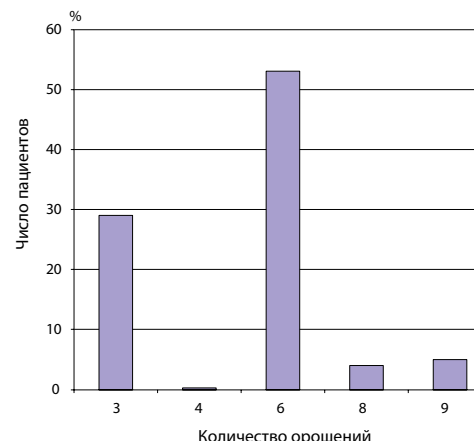


**Рисунок 3.** Частота сопутствующей патологии





**Рисунок 4.** Частота заболеваний верхнего отдела дыхательных путей в исследуемой группе пациентов (в возрасте от 3 мес до 16 лет)



**Рисунок 5.** Количество орошений спреем Квикс® за сутки

врача дважды и применяли Квикс® в соответствии с предписанной схемой. Продолжительность использования спрея Квикс® показана на рис. 6. Средняя продолжительность курса ирригационной терапии составила 7 дней (стандартное отклонение 2,4 дня).

Большинство (98%) пациентов (их родителей) согласились продолжать терапию Квикс® при наличии показаний к его применению. Отказ от дальнейшего использования спрея Квикс® 2% пациентов (их родителей) был мотивирован неприемлемой для них ценой.

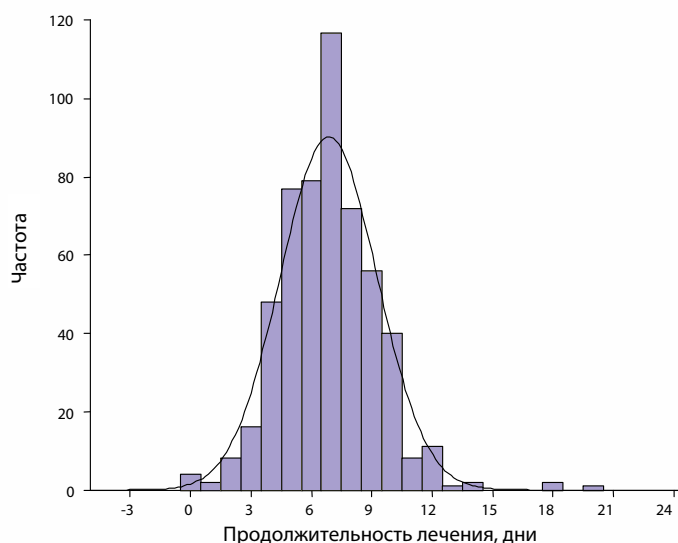
Оценка клинической эффективности была проведена по наличию субъективных (динамика таких показателей, как затруднение носового дыхания, количество отделяемого из носа, чиханье и зуд в полости носа) и объективных данных, полученных в ходе эндоскопического обследования (отек слизистой оболочки полости носа, количество секрета).

Оценку динамики субъективных данных проводили по 4-балльной визуально-аналоговой шкале. За 0 баллов принимали отсутствие данного симптома, за 4 балла – его максимальное проявление. На основании полученных клинических данных эффект от проведенной терапии оценивали как отличный, хороший, удовлетворительный и без эффекта.

Таким образом, проведение комплексного лечения, включающего в себя курс ирригационной терапии спреем Квикс®, у пациентов с воспалительной патологией верхнего отдела дыхательных путей позволило получить хорошие и отличные результаты в 99% случаев.

Все (100%) пациенты (их родители) отметили хорошую переносимость спрея Квикс®. Ни у кого из пациентов не было выявлено побочных эффектов или нежелательных явлений. Следует отметить, что также не отмечено жалоб на какие-либо неприятные ощущения и/или раздражения слизистой оболочки полости носа.

Таким образом, проведенное исследование показало, что применение ирригационной терапии (спрей Квикс®) в комплексном лечении заболеваний верхних дыхательных путей во всех случаях приводило к быстрому и выраженному ослаблению и/или купированию симптомов заболеваний.



**Рисунок 6.** Продолжительность курса ирригационной терапии спреем Квикс®

Опыт применения спрея Квикс® продемонстрировал хорошую переносимость, отсутствие побочных эффектов и нежелательных явлений.

Полученные результаты показывают, что ирригационная терапия с использованием гипертонических мелкодисперсных растворов, таких как спрей Квикс®, повышает клиническую эффективность лечения заболеваний верхних дыхательных путей. Это позволяет рекомендовать спрей Квикс® к широкому клиническому применению, в том числе в педиатрии у детей с 3-месячного возраста.

### Заключение

Использование спрея Квикс® помогает восстановить физиологические функ-

ции носа, что приводит к облегчению носового дыхания, уменьшению риска возникновения осложнений заболеваний верхних дыхательных путей, улучшению качества жизни.

Опираясь на имеющиеся клинически доказательные исследования, можно считать обоснованным применение гипертонических соляных растворов при воспалительных изменениях в полости носа, околоносовых пазухах (риносинуситы), носоглотки как в острой стадии, так и при обострениях хронических воспалительных процессов, в том числе у пациентов с аллергическим ринитом.

Список литературы находится в редакции

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

## ТЕМАТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

**Победитель IV Ежегодного конкурса «Фармацевтическое Созвездие–2012» в номинации «Научно-медицинский журнал 2012 года».**

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.



Лучший научно-медицинский журнал 2012 года

### 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)  
**УРОЛОГИЯ** (2 журнала/год)

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



# Педиатрические аспекты клинической фармакологии



Постников С.С., Грацианская А.Н., Татаринов П.А., Костылева М.Н., Ермилин А.Е.  
Российский национальный исследовательский медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова, г. Москва

## Общие положения

Трудности в лечении детей отчасти связаны с невозможностью точного прогнозирования действия того или иного препарата на развивающийся организм. Известно, что частота развития побочных эффектов у детей выше, чем у взрослых (8 и 5% соответственно) [1].

Главной особенностью развития ребенка является изменчивый, этапный характер роста, когда периоды относительно спокойного и равномерного развития сменяются периодами ускоренного развития. Период в педиатрии – это отрезок времени, в пределах которого особенности морфологии (органогенеза) и физиологических функций являются более или менее схожими [2]. В каждом периоде происходит генетически обусловленное созревание структур, которое обеспечивает особенности, характерные для соответствующего возраста, и определяет как своеобразие воздействия **лекарственного средства** (ЛС) на организм ребенка (age-specific effect), так и особенности влияния детского организма на диспозицию ЛС (age-specific kinetic). Поэтому определение фармакокинетических параметров у детей может иметь значение только в течение короткого и конкретного периода времени.

Кроме того, маленькие дети неспособны словами охарактеризовать побочные эффекты ЛС или наступившее улучшение, ли-

шая врача важной информации. Следовательно, взаимоотношения между системами организма, лечебным эффектом и сывороточной концентрацией ЛС у детей интерпретировать труднее, чем у взрослых. Поэтому отношение к ребенку как к уменьшенной копии взрослого не просто наивное, но и опасное заблуждение, если речь идет о фармакотерапии.

## «Недетские» вопросы педиатрии

Различия в силе эффекта ЛС у детей обусловлены прежде всего незрелостью целевого органа и рецепторного аппарата. Например,  $\beta$ -адреномиметики, применяемые для устранения бронхоспазма, почти не имеют эффекта у детей грудного возраста. До 8 лет (время окончательного формирования легких) чувствительность  $\beta_2$ -рецепторов снижена, в то время как созревание медленных Са-каналов и  $\alpha_1$ -рецепторов заканчивается к 5 годам (феномен гетерохронии – разновременное созревание структур).

Другой фактор, который определяет фармакодинамические различия у детей и взрослых, – это различия в метаболизме ЛС. Известен целый ряд ЛС, которые у детей образуют метаболиты, либо не встречающиеся у взрослых, либо встречающиеся в более низких концентрациях. Эти метаболиты могут быть ответственны за некоторые терапевтические или токсич-

ческие эффекты у детей: например, образование кофеина у новорожденных, получающих **теофиллин** (ТФ). Предполагается, что данный метаболит является причиной как основного, так и токсического эффекта ТФ у новорожденных. Образование метаболита позволяет объяснить, почему терапевтический эффект возможен при более низких концентрациях препарата. Другой метаболит, вызывающий озабоченность и даже тревогу, – это 4-й метаболит вальпроевой кислоты, который, по-видимому, ответствен за фатальную гепатотоксичность.

Число групп ЛС, применяемых у детей, ограничено: так, из 19 тыс. препаратов, зарегистрированных в России, разрешено к применению в педиатрии чуть более 1000 [3]. Однако педиатры часто вынуждены преодолевать возрастные ограничения, например, на антигипертензивные и противинфекционные средства. Зачастую у врачей просто нет другого выбора, и им приходится брать на себя немалую юридическую ответственность [4, 5].

Кроме того, детям требуется больше лекарственных форм, особенно жидких (сиропы, суспензии, капли), а также суппозитории и таблетки с ограниченным содержанием активного вещества, поскольку существуют различия в дозировании и путях введения ЛС в зависимости от возраста. Еще одно требование к детским лекарствен-



ным формам – это возможность их совмещения с пищей (грудное молоко, искусственные смеси, детское питание), что является одним из важнейших условий приемлемости лечения для ребенка. При этом необходимо, чтобы при взаимодействии с пищей не нарушались кинетика ЛС и его фармакологический эффект. Так, кормление ограничивает всасывание эуфиллина при пероральном применении, что приводит к уменьшению концентрации препарата в крови. Вместе с тем у новорожденных и грудных детей существует особый путь поступления ЛС – грудное молоко матери и своеобразная лекарственная форма – препарат, растворенный в водной фазе молока или связанный с его ингредиентами.

Очень важный, но нелегкий вопрос – правильное дозирование ЛС у детей. Дело в том, что фармакокинетика большинства ЛС у детей различных возрастных групп не изучена, хотя следует признать, что на этом пути существуют объективные трудности, прежде всего этического характера. С одной стороны, непрерывность развития, а с другой стороны, возрастные «всплески» в отдельные периоды детства позволяют говорить лишь о временном и приблизительном характере возрастной фармакокинетической нормы. Кроме того, оценка многих показателей у детей производится не просто в привязке к возрасту (например, денситометрия), но и в соответствии с особенностями физического (тип, гармоничность, количество жировой клетчатки) и полового развития. Поэтому даже в пределах одного и того же возрастного периода могут быть значительные межиндивидуальные колебания.

Таким образом, не существует и не может существовать единого подхода к расчету дозы в разных возрастных группах детей [6]. Поэтому дети в большей степени, чем взрослые, нуждаются в индивидуальном дозировании, в том числе с помощью терапевтического лекарственного мониторинга.

В силу этих причин предлагает-

ся несколько искусственное решение проблемы – создание формул для расчета дозы ЛС, учитывающих возраст, массу или поверхность тела ребенка. Однако назначение **на год жизни** – слишком общий показатель, малоприменимый у новорожденных, у которых следует пользоваться специальными таблицами, а не формулами. Расчет дозы у детей других возрастных групп **на 1 кг массы тела** означает предпочтение жирорастворимым ЛС у тучных детей и водорастворимым – у детей с развитой мышечной тканью, поскольку мышечная ткань богата водой. С расчетом дозы на 1 кг массы тела у грудных детей, страдающих гипотрофией II-III степени, надо быть очень осторожным, поскольку у них имеется целый ряд нарушений фармакокинетики ЛС: из-за сниженной липолитической функции поджелудочной железы плохо всасываются жирорастворимые витамины, замедляется метаболизм и выведение ЛС. Расчет дозы ЛС на 1 кг массы тела у новорожденных и детей раннего возраста приводит к более низким концентрациям гидрофильных ЛС в плазме крови за счет большого количества внеклеточной жидкости. Это положение, по-видимому, не распространяется на липофильные ЛС.

Простое уменьшение дозы ЛС, которая требуется взрослому человеку, недопустимо, поскольку детям нужны более высокие дозы в пересчете на 1 кг массы тела. Более приемлемым мог бы стать **расчет на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела**, как это делается для цитотоксических препаратов (циклофосфана и циклоспорина). Поверхность тела у старших детей более тесно соотносится со многими функциями (минутный объем, скорость клубочковой фильтрации, объем общей и экстрацеллюлярной жидкости), а также ростом и развитием тела и органов.

Однако классическая формула

$$\text{Дреб} = \text{Двзр} \times \frac{\text{Sреб}}{(\text{Sвзр} (1,73 \text{ м}^2 \text{ для } 70 \text{ кг}))}$$

это такое же уменьшение дозы ЛС, которая требуется взрослому че-

ловеку, только более усложненное. Поэтому совершенно справедливо положение о том, что дозы для детей надо изучать, а не выводить из формулы.

Если изучение качества жизни, в том числе связанного с лечением, у взрослых в России пока что набирает силу, то в педиатрии оно делает только первые шаги [7]. Из лучших побуждений, и прежде всего из жалости к ребенку, показания к лечению часто расширяются, что приводит к понижению порога требований к назначению ЛС. Особенно это относится к антибиотикам, которые часто назначаются при любом повышении температуры или для профилактики пневмоний при ОРВИ.

Факторы, определяющие всасывание, распределение и элиминацию ЛС, подвергаются значительным изменениям в процессе биологического созревания ребенка. Эти изменения могут определять терапевтическую тактику. Наиболее отчетливо клинико-фармакологические особенности ЛС у детей представлены в двух возрастных группах: дети раннего возраста и подростки.

Клинико-фармакологические особенности применения ЛС у детей раннего возраста

**Всасывание** – это движение ЛС от места введения до системного кровотока. У детей раннего возраста этот путь усложняется целым рядом возрастных особенностей. При рождении pH желудка составляет 8, и только к 2-3 годам pH достигает 1,5-2,5, как у взрослых. Более щелочная среда желудка облегчает всасывание кислотолабильных ЛС, таких как эритромицин и пенициллин G, и уменьшает всасывание ЛС, являющихся слабыми кислотами, например барбитуратов (у новорожденных биодоступность 40%, у взрослых – 75%). Вместе с тем pH желудка у грудных детей – величина весьма переменная, которая зависит от характера питания (более кислая среда на искусственном вскармливании), инфекции, асфиксии.

Двигательная активность **желудочно-кишечного тракта** (ЖКТ), определяющая продолжительность контакта ЛС со слизистой и полноту всасывания, – нерегулярная и мало предсказуемая, поэтому можно говорить только о некоторых тенденциях. Так, в норме время опорожнения желудка у новорожденных больше, чем у старших детей, и увеличивается при наличии сопутствующих заболеваний, травмах **центральной нервной системы** (ЦНС), гипотиреозе, пилороспазме или применении некоторых ЛС (атропин, антигистаминные препараты, наркотические анальгетики). Для новорожденных и детей грудного возраста характерна ускоренная моторика кишечника, что влияет на всасывание медленно- и медленно-высвобождающихся ЛС.

Ухудшение всасывания ЛС у новорожденных может быть связано не только с ускоренным транзитом ЛС по ЖКТ и уменьшением времени контакта со слизистой, но и существованием на поверхности слизистой оболочки кишечника слоя связанной воды, контролирующей скорость активного и пассивного всасывания веществ. Считается, что толщина этого слоя у новорожденных и грудных детей больше, чем в последующие возрастные периоды (0,75 и 0,60 мкм соответственно).

Кроме того, у новорожденных (особенно недоношенных) недостаточно развиты ферментные системы в слизистой оболочке кишечника, участвующие в активном транспорте, например, витаминов А и В<sub>2</sub>, что является причиной их замедленного и меньшего всасывания. Вместе с тем исследования, проведенные с дигоксином и фенобарбиталом, свидетельствуют о том, что процессы как пассивного, так и активного транспорта ЛС в кишечнике созревают примерно к 4-му месяцу жизни [8]. Двигательная активность кишечника также созревает на протяжении раннего периода детства; при этом увеличивается частота, амплитуда и

продолжительность его сокращений.

Ряд других особенностей ЖКТ детей раннего возраста – площадь поверхности кишечника и его длина, изменения в мезентериальном кровотоке, происходящие в неонатальном периоде, состояние кишечной микрофлоры – также могут влиять на скорость и полноту всасывания ЛС, что показано на примере дигоксина.

Ректальный способ введения ЛС у грудных детей хотя и удобен, но ненадежен. Во-первых, всасывающая поверхность прямой кишки меньше, чем поверхность желудка и тонкого кишечника. Во-вторых, продолжительность контакта ЛС со слизистой у грудных детей короче вследствие ослабляющего эффекта суппозитория или ЛС, вводимых в виде клизмы, с чем связаны значительные колебания сывороточных концентраций ЛС. Это продемонстрировано для суппозитория с эритромицином и ацетаминофеном. В-третьих, щелочная среда прямой кишки (рН 7,3-7,6) облегчает всасывание только оснований. Вместе с тем ректальное применение диазепама для снятия судорог эффективно, так как его концентрация в крови сопоставима с концентрацией при внутривенном введении, а противосудорожный эффект сохраняется от 1 до 3 ч [9].

Нанесение ЛС на кожу ребенка используется для устранения воспаления (контактный, пеленочный, атопический дерматит), инфекции (стрептодермия, стафилодермия). Однако кожа новорожденных (особенно недоношенных) и детей грудного возраста отличается незрелостью рогового слоя, обильным кровоснабжением и тонким подкожно-жировым слоем, который почти полностью отсутствует у недоношенных детей. Кроме того, отношение площади поверхности тела к массе тела у новорожденных больше, чем у взрослых. Поэтому многие сильнодействующие ЛС, наносимые на кожу новорожденных, иногда оказывают системный эффект дра-

матического характера. Так, при использовании глюкокортикостероидов (особенно фторированных) может развиваться супрессия надпочечников, при применении раствора йода – торможение секреции гормонов щитовидной железы, а при использовании присыпок, содержащих борную кислоту, – острая почечная недостаточность со смертельным исходом [10]. Но эти же особенности кожи новорожденных могут быть использованы и для проведения системной терапии. Например, при нанесении на кожу недоношенных детей (гестационный возраст 26-30 нед) в возрасте 1-20 дней геля с ТФ концентрация препарата в крови 4-12 мг/л сохранялась более 72 ч [11].

Ни подкожные, ни внутримышечные инъекции не должны применяться у детей раннего возраста с гипотрофией III степени, нарушением дыхания и особенно гемодинамики (при исходно низкой сократительной способности мышц), так как при этом происходит нарушение всасывания веществ из места введения с формированием депо и в плазме крови не возникает необходимой концентрации. После нормализации кровообращения ЛС из депо может всосаться, создавая высокие концентрации и приводя к интоксикации [12].

**Распределение** – это движение ЛС из системного кровотока в органы, ткани, клетки, биологические жидкости. Этот процесс регулирует концентрацию ЛС в месте действия и определяется несколькими факторами, наиболее важными из которых являются: состав тканей, уровень протеинемии и проницаемость специфических мембран.

У новорожденных в организме больше жидкости, чем у взрослых; при этом внеклеточная жидкость составляет до 40%.

В 1-й год жизни это значение снижается до 25-30%, а в подростковом периоде – до 20%. Различия наблюдаются также между доношенными и недоношенными деть-





ми (70 и 85% жидкости от массы тела соответственно). Кроме того, у недоношенных детей жировой ткани меньше, чем у доношенных (3-12 и 12-25% соответственно), отсюда меньший аффинитет к липофильным ЛС и больший объем распределения для водорастворимых ЛС [10].

Степень связывания ЛС с белками у новорожденных и детей раннего возраста снижена. Это обусловлено тем, что места связывания заняты эндогенными лигандами (гормоны, билирубин). Еще одной причиной является возрастная гипоальбуминемия ( $<35$  г/л у детей раннего возраста и 45 г/л у подростков), которая усугубляется при гипоксии и ацидозе вследствие снижения функции печени. Кроме того, в плазме крови новорожденных какое-то время циркулирует фетальный альбумин, качественно и количественно уступающий зрелому альбумину. Усиление липолиза в 1-ю неделю жизни приводит к повышению уровня свободных жирных кислот, препятствующих связыванию с белками многих веществ. Следовательно, у новорожденных большая доля ЛС будет находиться в свободной форме, поэтому ЛС может легко диффундировать с усилением эффекта, как это показано на примере салицилатов, ампициллина и дигоксина. Однако в связи с меньшей мышечной массой – основной тканью для распределения дигоксина

– концентрация препарата в плазме крови оказалась выше у новорожденных, чем у старших детей, что требует уменьшения дозы для предотвращения развития побочных эффектов.

У недоношенных детей и детей с гипотрофией жировая ткань составляет незначительную часть массы тела, вследствие чего у таких детей отмечается дефицит важного резервуара жирорастворимых ЛС. Данный факт имеет значение для некоторых стеролов, таких как витамин D и его метаболиты.

Следует отметить, что ЛС может связаться не только с плазменными белками, но и с форменными элементами крови. Для эритроцитов новорожденных и грудных детей первых месяцев жизни характерна низкая активность восстанавливающих ферментов, в частности метгемоглобинредуктазы. Кроме того, они содержат легкоокисляющийся фетальный гемоглобин. Ошибочное применение сульфонамидов легко вызывает метгемоглобинемию, а производные анилина, в том числе фенацетин и парацетамол, и большие дозы викасола – гемолиз.

У новорожденных и грудных детей гистогематические барьеры, особенно **гематоэнцефалический барьер** (ГЭБ), более проницаемы даже для тех ЛС, которые плохо растворимы в жирах, причем «проходимость» ГЭБ увеличивается в условиях острой или хронической

гипоксии, а также при ацидозе, как показано на примере салицилатов [13]. Следует отметить, что масса головного мозга и печени у детей раннего возраста относительно больше и, следовательно, салицилаты будут оказывать у них более выраженный токсический эффект. Не это ли является основой синдрома Рейе? Хотя большая часть ЛС проникает в ткани из крови путем пассивной диффузии по градиенту концентрации, функционирование специфических транспортеров может вносить определенный вклад в проникновение некоторых ЛС в органы-мишени. Одним из таких транспортеров является Р-гликопротеин, принадлежащий к так называемому АТФ-связывающему кассетному семейству переносчиков, которое функционирует как насос, выкачивая ЛС из клеток. Например, Р-гликопротеин эндотелиоцитов ГЭБ именно таким образом препятствует проникновению ЛС в ЦНС. Однако уровень экспрессии этого переносчика у новорожденных ниже, чем у взрослых [8]. Среди других факторов, способных повлиять на проникновение ЛС в ЦНС, следует отметить усиление мозгового кровотока у новорожденных и детей раннего возраста, а также увеличение плотности пор ГЭБ.

**Элиминация**, третья, заключительная фаза фармакокинетики, представляет собой удаление ЛС из организма и осуществляется, главным образом, двумя органами – печенью и почками.

**Биотрансформация** (БТ) ЛС в печени детей раннего возраста, особенно первых месяцев жизни, отличается от таковой у взрослых как в качественном, так и в количественном отношении. Прежде всего, печень новорожденных меньше извлекает ЛС из кровеносного русла и меньше задерживает его в своих клетках. Это связано со сниженной активностью специфических цитозольных белков лигандинов.

После захвата ЛС гепатоцитом начинается его БТ, которая



протекает в два этапа. Первый этап осуществляется чаще всего с помощью окисления системой изоферментов цитохрома P450, экспрессия которых меняется в процессе развития ребенка. Разные изоформы цитохрома созревают неодновременно. В печени плода преобладает изофермент 3A7, который способен детоксифицировать такие соединения, как дегидроэпиандростеронсульфат и производные ретиноевой кислоты. Экспрессия этого фермента достигает максимального уровня в неонатальном периоде, а затем постепенно снижается до нормальных значений. Однако изофермент 3A4 (макролиды, антимиотики, глюкокортикостероиды и др.) не определяется у плода и набирает силу начиная с 1-й недели постнатального периода [14].

Экспрессия изофермента 1A2, метаболизирующего кофеин и ТФ, которые нередко назначают новорожденным и детям раннего возраста, такова, что время элиминации кофеина у детей уже в 4 мес приближается к значению взрослых, а скорость выведения ТФ у детей 6-месячного возраста может даже превосходить аналогичный показатель у взрослых [8].

Разновременность созревания ферментов ведет к тому, что образующиеся из ряда ЛС при их длительном применении токсические метаболиты-эпоксиды (дифенин, фенобарбитал) и азотосодержащие оксиды (димедрол, триметоприм) при незрелости обезвреживающих систем (детоксицирующего изофермента 3A4) способны повреждать мембраны клеток, структурные и ферментные белки, вызывать аллергические реакции, канцерогенез и мутагенез [15].

Второй этап биотрансформации ЛС – образование конъюгатов, парных соединений (фармакологически неактивных) с остатками различных кислот и других соединений. При этом созревание ферментных систем, участвующих в этих процессах

(как и ферментов I фазы), происходит также одновременно.

Сульфатация (связь с серной кислотой) осуществляется в полной мере уже к рождению ребенка, что было показано на примере парацетамола, неизменная фракция которого у детей неонатального периода почти такая же (3%), как и у взрослых (2%). Высокий уровень сульфатации у новорожденных в известной мере компенсирует недостаточную активность изоферментов 1A2 и 2E1, метаболизирующих парацетамол у взрослых, и низкий уровень глюкуронизации, который достигает нужных значений к концу 2-го месяца жизни. У новорожденных также высока активность глутатионтрансферазы, что позволяет поддерживать активность всей системы БТ на достаточном уровне [14, 15].

Следует отметить, что у новорожденных соотношение массы печени и массы тела в 2 раза больше, чем у взрослых. Это является другой формой компенсации незрелости некоторых ферментных систем, т.е. недостаточная активность ферментов, по-видимому, компенсируется их количеством.

Также надо иметь в виду, что существует целый ряд ЛС, которые могут оказывать существенное влияние на процессы БТ в печени, угнетая (ципрофлоксацин, эритромицин, итраконазол, хинидин) или стимулируя их (фенобарбитал, фенитоин, рифампицин).

**Экскреция.** Лекарственные средства могут элиминироваться из организма через кожу, респираторный тракт, билиарную систему, хотя основным путем является ренальная экскреция. Почки удаляют как метаболизированные, так и неметаболизированные препараты. Особенно велика доля последних у новорожденных вследствие недостаточной метаболической активности печени. Следовательно, почечная недостаточность вследствие незрелости или болезни почек, а также асфиксии может вызывать значительные из-

менения в скорости удаления ЛС из организма; при этом происходит пролонгация действия ЛС, что усиливает его органную или общую токсичность. В связи с этим часто требуется снижение дозы ЛС или увеличение интервалов между его введениями. Выведение ЛС и их метаболитов почками осуществляется с помощью трех механизмов: фильтрации в клубочках, активной секреции и реабсорбции в канальцах.

Гломерулярная фильтрация у новорожденных составляет 30-40%, а тубулярная секреция – 20-30% от величин у взрослых (относительно площади поверхности тела). Заметный прирост функции происходит в первые 7 дней после рождения: скорость клубочковой фильтрации к концу перинатального периода составляет уже 50% от таковой у взрослых, а к концу года – 100%. Взрослый уровень канальцевой секреции у доношенных детей достигается в возрасте 7 мес [10]. Поэтому клиренс ЛС, который в первую очередь зависит от элиминационной способности почек, у новорожденных значительно снижен. Например, клиренс пенициллина у недоношенных детей составляет всего 17% от взрослых значений (относительно площади поверхности тела). Снижение скорости почечного клиренса у новорожденных наблюдается и для полусинтетических дериватов пенициллина – оксациллина, ампициллина, а также нитрофуранов, гликопептидов и аминогликозидов. Однако ожидаемый нефротоксический эффект последних встречается реже и протекает менее тяжело у новорожденных, чем у старших детей. Для этого существует несколько объяснений: 1) у новорожденных выше индекс «отношение почечного объема к объему тела»; 2) у новорожденных происходит меньший захват антибиотиков проксимальными канальцами из-за неполного созревания; 3) незрелые почки менее чувствительны к токсическому воздействию антибиотиков [16].

Снижение фильтрации в клубочках и секреции в канальцах у новорожденных приводит к увеличению периода полувыведения фуросемида более чем в 10 раз по сравнению с показателями у взрослых (7,7-13,4 и 0,5-0,85 ч соответственно). Медленное накопление и выведение фуросемида, с одной стороны, замедляет наступление диуретического эффекта, а с другой стороны, увеличивает его длительность. Поэтому при повторных введениях этого диуретика необходимо соблюдать осторожность вследствие возможной кумуляции и способности фуросемида вытеснять билирубин из связи с белком с возможной пролонгацией или усилением имеющейся желтухи. Вместе с тем известно, что некоторые ЛС (фенобарбитал, этакриновая кислота, витамин B<sub>6</sub>, фолиевая кислота) способны ускорить созревание транспортных систем почек.

Реабсорбция осуществляется преимущественно в проксимальных канальцах. У грудных детей моча чаще кислая, поэтому кислореагирующие ЛС у них легче реабсорбируются, а основания выводятся несколько быстрее. Изменяя pH мочи путем ее подкисления (аскорбиновая кислота) или подщелачивания (сода, минеральная вода), можно добиться увеличения выведения соответствующих ЛС. Так, после подщелачивания мочи выведение фенобарбитала и салицилатов возрастает в несколько раз, что можно использовать при отравлении этими препаратами [17].

Общий вывод из оценки состояния почечной функции у новорожденных состоит в том, что ЛС, элиминирующиеся преимущественно ренальным путем, должны вводиться реже или в меньшей дозе. Например, тобрамицин, экскретирующийся главным образом посредством клубочковой фильтрации, должен вводиться с интервалом 36-48 ч у недоношенных детей и до 24 ч у доношенных детей [8].

### Клинико-фармакологические особенности пубертатного периода

Подростковый возраст – это переход между детством и взрослой жизнью. Физиологически он определяется как начало и завершение полового развития (пубертат). В это время происходят значительные изменения антропометрических показателей, включая ростовой спурт, изменения

на у девочек 8-9 лет должны быть меньше, чем у мальчиков той же возрастной группы, вследствие более низкого клиренса этого препарата у девочек [18, 19].

В подходах к дозированию ЛС в этот период многое связано с изменением объема крови и внеклеточной жидкости, возросшими возможностями печеночного метаболизма, появлением высокого уровня циркулирующих гормонов, дозреванием почечной функции.



психосексуального поведения при сохраняющейся юридической и социальной незрелости. Пубертат – период выраженного полового диморфизма во всех его проявлениях. С клинико-фармакологической точки зрения этот период характеризуется тем, что фармакодинамика и фармакокинетика из детских становятся взрослыми, хотя это происходит с разной скоростью у девочек и мальчиков, иногда еще до наступления физических признаков пубертата. Если в среднем вторичные половые признаки появляются у девочек в 10,3 года, а у мальчиков в 12 лет, то дозы, например, карбамазепи-

### Физиологические изменения во время пубертата, которые могут повлиять на фармакокинетику ЛС Изменение размеров тела

Пубертатный «скачок» – это не только ускорение линейного роста, но и удвоение массы тела за счет разных тканей: мышечной у мальчиков и жировой у девочек. При этом содержание жира у девочек в пубертате в среднем примерно в 2 раза больше, чем у мальчиков. Вследствие этого жирорастворимые ЛС у девочек будут иметь больший объем распределения, чем у мальчиков, и девочкам



будут требоваться большие дозы для поддержания терапевтической концентрации [20].

Вследствие интенсивного линейного роста и увеличения мышечной массы в пубертатный период возникает повышенная потребность в железе, причем у девочек – в сочетании с повышенными кровопотерями из-за наступления менархе, а у подростков, занимающихся спортом, – с повышенным разрушением эритроцитов [21].

До конца пубертатного периода накапливается примерно 86% пика костной массы. Отсюда повышенная потребность в препаратах, способствующих этому процессу, особенно у девочек-подростков. Считается, что сенильная остеопения, как и многие другие болезни взрослых, берет свое начало в детском возрасте.

#### **Изменения метаболизма ЛС в печени и других органах**

На молекулярном уровне выбросы гормонов в пубертатном возрасте могут изменять активность ферментов, метаболизирующих ЛС, прежде всего в печени. Поскольку скорость полового созревания у мальчиков и девочек различна, то изменения в БТ ЛС будут происходить в разное время.

Деметилирование кофеина у девочек-подростков уже в стадии II по Таннеру ниже, чем у взрослых, в то время как у юношей это происходит только в стадии IV-V, что отражает половые различия в онтогенезе изофермента 1A2 цитохрома P450 [8]. Явления полового диморфизма видны и на примере кинетики карбамазепина: клиренс этого антиконвульсанта у девочек 9-15 лет равен аналогичному показателю взрослых, а у мальчиков этого возраста он всё еще остается на прежнем уровне – детей младшей возрастной группы [19].

Изменения, происходящие у подростков в метаболизме ксенобиотиков, носят не только количественный, но и качественный характер. Так, гепатотоксичность изониазида, открытая сначала у взрослых, теперь обнаружена и у

подростков. Возможно, это связано со своеобразием его БТ – образованием токсического метаболита ацетилгидразина, который затем ковалентно связывается с макромолекулами печеночных клеток.

#### **Изменения в экскреции ЛС**

В пубертате изменения в почечной экскреции происходят главным образом вследствие старта циклических гормональных изменений, особенно у девушек. Клубочковая фильтрация, которая нарастает на протяжении всего детства, достигает в пубертате взрослого уровня. Элонгация нефрона, которая также происходит в течение всего детства вместе с соматическим ростом, в пубертате прекращается. Поэтому назначение ЛС, выводимых преимущественно почками, у подростков можно делать, за редкими исключениями, без оглядки на возраст. Например, период полувыведения цефепима у детей в возрасте от 2 мес до 16 лет составляет 1,7 ч, у взрослых – 2,2 ч, а выведение с мочой в неизменном виде – 72 и 85% соответственно [22].

#### **Специфические проблемы применения ЛС у подростков**

Проблема комплаентности особенно остра в этом возрасте из-за протестной психологии подростков. Кроме того, в пубертате происходит достаточно четкое деление на плацебо-реакторов и плацебо-нереакторов. Формирование фармакофобии и отказ от лечения, например глюкокортикостероидами, часто обусловлены чрезмерной озабоченностью подростков своим внешним видом и ориентацией на мнение сверстников. Именно на подростковый период приходится пик синдрома дисморфомании.

Спорт во всем мире стремительно молодеет. Наиболее значимые ближайшие последствия у юных спортсменов при использовании фармакоподдержки анаболическими стероидами – преждевременное закрытие зон роста, а также акне, гирсутизм, мутация голоса, гинекомастия (конверсия

андрогенов в эстрогены), а в более отдаленном будущем – нарушение половой функции и риск развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Также следует отметить тенденцию к раннему началу половой жизни, что приводит к появлению в арсенале педиатров нового класса ЛС – пероральных контрацептивов. Применение этих ЛС приводит к гематологическим последствиям из-за развивающегося дефицита фолатов, значительному повышению уровня липопротеинов высокой плотности и удлинению периода полувыведения витамина D, повышению риска развития тромбоэмболии легочной артерии и опухолевых заболеваний.

В подростковом возрасте начинается приобщение к новому классу индукторов и ингибиторов ЛС, как разрешенных (табак, алкоголь), так и запрещенных (психостимуляторы, галлюциногены, наркотики). С внутривенным введением последних связаны «новые» болезни подростков – СПИД, гепатит С.

Проблема, которая также имеет глобальный характер, – это высокая частота суицидов у подростков; при этом 80% отравлений связано с применением психотропных средств [23]. Суицидальные попытки, как правило, незавершенные и являются средством манипулирования родителями.

В заключение хочется сказать, что хотя детская клиническая фармакология и переживает некоторый подъем, она находится только в начале своего развития, которое не может быть легким в силу целого ряда объективных причин, перечисленных в этой статье. Главная из этих причин сводится к тому, что взросление, продолжающееся календарно до 18 лет, не просто растянуто во времени: оно вобрало в себя около 10 периодов со своей морфофункциональной и психологической спецификой, определяющей особенности извлечения и применения ЛС.

*Со списком литературы  
можно ознакомиться на сайте  
[www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)*



# К вопросу о безопасности вакцин против ВПЧ-инфекции



Кудайбергенов Т.К.

Центр охраны здоровья матери и ребенка, г. Алматы

**Несмотря на достижения современной медицины, остается высоким показатель заболеваемости раком шейки матки. В мире ежегодно в 500 000 случаях диагностируется рак шейки матки, около 270000 женщин – умирают от прогрессирования этого заболевания.**

Проведенный анализ причин развития рака половых органов позволяет свидетельствовать о том, что несмотря на большую информацию, предлагаемую средствами массовой информации, различные медицинские программы, санитарно-просветительскую работу врачами, население недооценивает факторы риска развития онкологических заболеваний, такие как курение, несвоевременное лечение патологических изменений шейки матки, частая смена половых партнеров [3]. Причиной развития рака шейки матки в большом проценте случаев является вирус папилломы человека (ВПЧ) [1].

По оценке ВОЗ, вирус папилломы человека относится к числу самых распространённых инфекций, передающихся половым путём. Вирус папилломы человека обладает способностью поражать не только женщин, но и мужчин, вызывая рак наружных половых органов, анального канала, гортани, появление аногенитальных бородавок [2].

Учитывая важность проблемы онкологических заболеваний половых органов, продолжают научные исследования, направленные на профилактику их возникновения и развития. Проводимые исследования, по использованию вак-

цины против вируса папилломы человека вызывают повышенный интерес ученых, практических врачей и настраивает на оптимистические прогнозы.

Вакцина против вируса папилломы человека продолжает тщательно изучаться экспертами ВОЗ, национальным регуляторным агентством США, Европы, Австралии и в настоящее время проводится динамическое мониторирование состояния здоровья женщин после проведенной ВПЧ-вакцинации, отслеживаются вопросы эффективности и безопасности ее применения.

За безопасностью использования лекарственных препаратов, разработанных и утвержденных к применению в лечебно-профилактических целях, в том числе и профилактических вакцин ведется постоянное наблюдение со стороны международных и местных регуляторных органов: отмечаются и фиксируются даже единичные клинические появления реакции сразу после прививки, возникновение и развитие заболевания в течение года после прививки, отслеживается течение беременности и состояние здоровья детей, рожденных женщинами, которым ранее вводилась ВПЧ-вакцина.

В данном обзоре собраны материалы, опубликованные по международным исследованиям, касающиеся безопасности вакцинации против ВПЧ-инфекции.

Проведенные наблюдения в Швеции и Дании, где вакцинацию против ВПЧ включили в обязательный календарь прививок с 2007 года, позволили через 5 лет существования данной программы, опубликовать первые результаты.

В популяции 954 182 датских и шведских девочек 10-18 лет, из которых 301 366 получили квадριвалентную вакцину против ВПЧ, отслеживалось развитие аутоиммунных, неврологических и тромбоэмболических проявлений в течение 5 последующих лет наблюдения после вакцинации.

Средний возраст включенных в исследование девочек составил 12,9-14,3 года, при обязательном соблюдении правил профилактической вакцинации: пациентки на момент проведения вакцинации должны быть практически здоровы.

Исследователями, изучавшими здоровье пациенток, после введения вакцины ВПЧ не было отмечено увеличения риска развития аутоиммунных заболеваний, неврологических событий и эпилепсии. При возникновении венозной

тромбоэмболии вариаций, отличных от нормы, не наблюдалось.

Особого внимания заслуживают результаты проведенных исследований, изучения вопросов аутоиммунных осложнений, имевших место после применения квадривалентной вакцины ВПЧ [5]. Женщины, получившие вакцину, наблюдались в течение 180 дней после получения каждой дозы на предмет выявления 16 аутоиммунных заболеваний. Под наблюдением у авторов находились женщины, получившие более 1 дозы вакцины в период август 2006 и март 2008 годов. Лица, принявшие участие в исследовании, за 12 месяцев до начала курса вакцинации обследовались для исключения уже существующего какого-либо аутоиммунного заболевания. В целом, в исследование было включено 1014 женщин. В результате после курса вакцинации квадривалентной вакциной не было отмечено дебюта какого-либо аутоиммунного заболевания, за исключением 1 случая болезни Хашимото [IRR = 1,29, 95% доверительный интервал: 1.08-1.56]. Дальнейшие исследования и биологические пробы также не выявили убедительных доказательств связи вакцинации и развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.

В исследованиях, проведенных Monk и соавт. [6], определялись иммуногенность и безопасность квадривалентной вакцины против вируса папилломы человека у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ). В исследовании сравнивали 2 группы женщин с СКВ в возрасте 18-35 лет. Одной группе женщин проводили полный курс вакцинации квадривалентной вакциной, в другую группу – контрольную, были включены женщины больные СКВ, но им вакцинация не проводилась. Отмечено, что обострение заболевания у пациентов с СКВ на фоне вакцинации происходило с аналогичной частотой, что и у женщин с СКВ контрольной группы, т.е. у тех, кому не применяли вакцину ВПЧ (0.22/пациентов/год против

0.20/пациентов/год,  $p=0,81$ ). Местные реакции в месте инъекции были отмечены в 5% случаев. Авторы сделали вывод, что квадривалентная вакцина против ВПЧ-инфекции хорошо переносится и достаточно эффективна у пациентов со стабильной клиникой СКВ и не вызывает повышения активности системной красной волчанки или обострений заболевания.

Поскольку вакцина не одобрена для использования во время беременности, в настоящее время регистрируются все случаи ее введения беременным, непредумышленные или связанные с применением вне зарегистрированных показаний [7]. За 2 года наблюдения у 451 пациентки беременность закончилась рождением 454 живых детей (включая 4 случая многоплодной беременности с рождением 7 живых детей). По данным проспективных отчетов, 439 (96,7%) из 454 детей родились здоровыми. В 10 проспективных докладах сообщалось о выявлении у новорожденных тяжелых врожденных пороков, частота рождения таких детей составила 2,2 случая на 100 живых новорожденных (95% ДИ 1,05-4,05). Время введения вакцины было указано для 395 беременностей с известным исходом. В 44 из этих 395 случаев вакцину вводили повторно (в 43 случаях – 2 раза и в 1 случае – 3 раза) в течение 1 мес. перед последней менструацией или во время беременности. В 43 (98%) из 44 случаев повторного введения вакцины (в 42 случаях – 2 раза и в 1 случае – 3 раза) беременность закончилась рождением здорового ребенка и в 1 случае (два введения вакцины) – искусственным абортom в I триместре беременности (причина не указана). Частота самопроизвольных абортов составила 6,9 случая на 100 исходов, частота врожденных пороков – 2,2 случая на 100 живых новорожденных. Было зарегистрировано 7 случаев гибели плода (1,5 случая на 100 исходов).

Авторы проведенных исследований сделали вывод, что самопроизвольные аборты и рождение

детей с тяжелыми врожденными пороками у вакцинированных беременных отмечаются не чаще, чем у женщин, не получавших вакцинацию ВПЧ. Хотя сообщений о побочных эффектах квадривалентной вакцины пока не поступало, использовать ее во время беременности не рекомендуется.

Исследователями были проанализированы отчеты VAERS (добровольная, национальная (США) пассивная система наблюдения, которая была создана в 1990 году и работает совместно с FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств) и Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) за период с июня 2006 года до декабря 2008 [8]. Отчеты в VAERS были предоставлены производителями, медицинскими работниками, пациентами или их родителями. Динамический мониторинг состояния здоровья пациенток позволяет потенциально обнаружить возможные редкие нежелательные явления, связанные с применением вакцины ВПЧ [9].

Было проанализировано 12 424 сообщения о нежелательных явлениях после получения квадривалентной вакцины. Наиболее частым симптомом являлась головная боль (159 сообщений), тошнота (119 сообщений), головокружение (113 сообщений), рвота, гипертермия (102 сообщения каждого), утомляемость (102 сообщения). Также отмечено 98 случаев обмороков, 8 случаев анафилактической реакции, 9 случаев тромбоза глубоких вен, 25 случаев гиперчувствительности, 10 случаев поперечного миелита, 68 случаев судорог, 30 случаев крапивницы и 9 аутоиммунных расстройств.

Наиболее распространенным сообщением о местной реакции была боль в месте инъекции (у 53%), эритема (у 28%), отек места инъекции (у 22%). По 15 случаям проявления реакции на введение препарата установлено, что выявленные местные реакции не связаны с введением вакцины.

Венозная тромбоэмболия после вакцинации была отмечена в

56 случаях. Говоря о тромбозах, исследователи в своих отчетах описали факторы риска, которые сопутствовали развитию данных заболеваний: прием эстрогенных контрацептивов (n=20), семейный анамнез тромбоэмболии (n=10), история курения (n=2), неподвижность (n=7), избыточный вес (n=6), повышенное содержание триглицеридов (n=1), хирургическое вмешательство (n=1), беременность (n=2), травмы от серфинга (n=1), диабетический кетоацидоз (n=1). В результате, развитие данной сосудистой патологии возникло при наличии в 90% случаев факторов риска.

В 10 случаях после вакцинации развилась клиника панкреатита, в одном случае множественные кисты яичников симулировали болевой синдром, в 2 случаях присутствовала желчекаменная болезнь, 1 случай панкреатита развился на фоне употребления алкоголя, также отмечено увеличение уровня триглицеридов у 1 пациента, вирусная инфекция (Коксаки) в 1 случае, прием эстрогенов и ожирение по 2 случая каждый.

Говоря о безопасности применения вакцины ВПЧ учеными проводилось изучение смертности на фоне вакцинации. Согласно отчетам VAERS [9], зафиксировано 20 сообщений о смерти после вакцинации квад্রивалентной вакциной. Из них 14 (70%) были только после вакцинации квад্রивалентной вакциной, остальные 6 случаев смерти зафиксированы при совместном ее использовании с другими вакцинами. Девять случаев смерти имели место после 1 дозы, 5 – после второй дозы и 6 после 3 дозы. Средний возраст умерших составил 18 лет (в среднем, 17 лет; диапазон 12-26 лет). Среднее время от последней иммунизации квад্রивалентной вакциной составило 39 дней (в среднем 14,5 дней; диапазон 2-288 дней). Причины смерти, указанные в отчете следующие: 4 необъяснимых, 2 случая диабетического кетоацидоза (1 осложни-

лся легочной эмболией), 1 случай связан со злоупотреблением наркотиками, 1 случай бокового (латерального) амиотрофического склероза, 1 – менингоэнцефалит, 1 случай вирусного гриппа, осложнившегося сепсисом, 3 случая легочной эмболии (1 связан с гиперкоагуляцией из-за диабетического кетоацидоза), 6 случаев при сердечно-сосудистых заболеваниях, связанных с аритмией (4 случая) и 2 случаях миокардита, 2 случая в связи с идиопатической эпилепсией.

Ни один из этих случаев не соответствовал критериям отбора, указывающим наступление летального исхода, связанного с вакциной.

Также хочется остановиться на результатах наблюдательного, ретроспективного исследования с участием 44000 женщин в возрасте от 9 до 26 лет, кто получил хотя бы 1 дозу квад্রивалентной вакцины. Исследование продолжалось в течение 2 лет динамического изучения состояния пациенток [10]. Причинами смертности были: опухоли и лимфомы (n=1); сердечно-легочная недостаточность, вероятно, вторичная, связанная с врожденным пороком сердца (n=3); передозировка наркотиков (n=1); столкновения автомобиля (n=2); остановка дыхания (n=1), самоубийство (n=4); системная красная волчанка (n=1) и пневмония (n=1).

Таким образом, в мире уже использовано более 95000000 доз четырехвалентной ВПЧ вакцины и в настоящее время имеется солидный арсенал достоверных данных мониторинга за безопасностью вакцины, направленный на профилактику ВПЧ-ассоциированных заболеваний при обязательном условии – назначение вакцинации при отсутствии противопоказаний. Кроме того, страны, которые уже внедрили массовую вакцинацию против ВПЧ, подтвердили безопасность вакцинации, а также отметили, что через несколько

лет среди вакцинированных групп аногенитальные бородавки практически перестали регистрироваться [11], а частота предраковых поражений шейки матки значительно снизилась. Соответственно, со временем можно ожидать и существенного сокращения заболеваемости раком шейки матки.

В заключение проведенного обзора по безопасному использованию квад্রивалентной вакцины ВПЧ, хотелось бы отметить следующее:

- ❖ рак шейки матки – заболевание, в большом проценте случаев связанное с вирусом папилломы человека, которое относится к самым распространенным заболеваниям, передающимся половым путем;
- ❖ вакцинация квад্রивалентной вакциной не способствует развитию аутоиммунных заболеваний и не провоцирует обострение уже существующих аутоиммунных заболеваний;
- ❖ патология беременности и рождение детей с тяжелыми врожденными пороками у вакцинированных беременных отмечаются не чаще, чем у невакцинированных пациенток;
- ❖ наиболее распространенные нежелательные явления, зафиксированные в международных наблюдательных органах, соответствуют информации, указанной в инструкции по медицинскому применению;
- ❖ в результате 2-летнего наблюдения за 44000 привакцинированными женщинами и девочками, произошедшие случаи смерти не связаны с вакцинацией.

Вакцина доказала свою эффективность и безопасность, теперь это проверено временем.

*Список литературы находится в редакции*

Данная информация предоставлена в качестве информационной поддержки врачам. Мнения, изложенные в материале, отражают точку зрения авторов и не обязательно совпадают с точкой зрения компании MSD.



# Рациональная антимикробная терапия А-стрептококкового тонзиллита – основа первичной профилактики ревматической лихорадки



**Белов Б.С.**

НИИ ревматологии РАМН, г. Москва

**Острый тонзиллит (ангина)<sup>1</sup> характеризуется острым воспалением одного или нескольких лимфоидных образований глоточного кольца (чаще – небных миндалин) и относится к числу широко распространенных инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей.**

Наиболее значимым бактериальным возбудителем острого тонзиллита является  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*, БГСА). По данным мета-анализа [1], частота выделения БГСА у детей и подростков с синдромом «воспаленного горла» (sore throat) составляет 23-58% (табл. 1). Реже острый тонзиллит вызывают вирусы, стрептококки групп С и G, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheria* (дифтерия), анаэробы и спирохеты (ангина Симановского-Плаута-Венсана), крайне редко – микоплазмы и хламидии [2].

БГСА передается воздушно-капельным путем. Вероятность заражения увеличивается при высокой обсемененности и тесном контакте с больным. Источниками инфекции являются больные и (реже) бессимптомные носители. Характерна быстрота распространения инфекции, особенно в организованных коллективах. Поражаются пре-

имущественно дети 5-15 лет и лица молодого возраста. Точные данные официальной статистики по БГСА-инфекциям отсутствуют. Однако, как свидетельствуют результаты американских исследователей [3], практически каждый ребенок, достигший 5 лет, имеет в анамнезе перенесенную БГСА-инфекцию глотки, а к 13 годам количество эпизодов заболевания достигает трех. При этом прямые и косвенные расходы, связанные с каждым случаем БГСА-тонзиллита/фарингита, составляют 205 долларов США. При экстраполяции этих данных на все население США указанная стоимость колеблется от 224 до 539 млн долларов ежегодно [4].

Наиболее высокая заболеваемость БГСА-тонзиллитом/фарингитом наблюдается ранней весной (рис. 1). Фарингиты, вызванные вирусом гриппа, коронавирусами, респираторно-синцитиальными вирусами, возникают преимущественно в осенне-зимний период.

К концу XX в. произошли существенные изменения в эпидемиологии БГСА-инфекций и, что особенно важно, их тяжелых осложнений, обусловленных возрождением высоко-вирулентных А-стрептококковых штаммов, относящихся к серотипам М-1, М-3, М-5 и М-18. Последнее обстоятельство послужило одним из побудительных моментов того, что в середине 80-х годов прошлого столетия в США, стране, имевшей наиболее благоприятные медико-статистические показатели, разразилась вспышка острой ревматической лихорадки (ОРЛ) среди детей и молодых взрослых. Причем в основном заболевали дети из семей, годовой достаток которых превышал средний по стране (т.е. отдельное жилище, полноценное питание, возможность своевременного получения квалифицированной медицинской помощи). Примечательно, что в большинстве случаев диагноз ОРЛ был поставлен с опозданием. Среди наиболее вероятных причин данной

<sup>1</sup> В зарубежной литературе широко используются взаимозаменяемые термины «тонзиллофарингит» и «фарингит»

вспышки далеко не последнюю роль сыграл и так называемый врачебный фактор. Как оказалось, многие молодые врачи никогда не видели больных с ОРЛ, не предполагали возможности циркуляции стрептококка в школьных коллективах, не знали о профилактическом значении пенициллина и часто вообще не подозревали, что при БГСА-тонзиллитах/фарингитах нужно применять антибиотики.

В конце 80-х-начале 90-х годов прошлого века из США и ряда стран Западной Европы стали поступать сообщения о чрезвычайно тяжелой инвазивной БГСА-инфекции, протекающей с гипотензией, коагулопатией и полиорганной недостаточностью. Для обозначения этого состояния был предложен термин «синдром стрептококкового токсического шока» (streptococcal toxic shock-like syndrome), по аналогии со стафилококковым токсическим шоком. И хотя основными «входными воротами» для этой угрожающей жизни инфекции служили кожа и мягкие ткани, в 10-20% случаев заболевание ассоциировалось с первичным очагом, локализующимся в лимфоидных структурах носоглотки. Более того, при анализе инвазивных БГСА-инфекций в США в 1985-1992 гг. установлено, что кривые заболеваемости ОРЛ и синдромом токсического шока стрептококкового генеза были очень схожими как по времени, так и по амплитуде (рис. 2).

Клиническая картина БГСА-тонзиллита хорошо известна и представлена в ряде публикаций, доступных для российских врачей [7-9]. В данной статье хотелось бы еще раз подчеркнуть, что диагноз БГСА-тонзиллита должен быть подтвержден микробиологическим исследованием мазка с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки. Однако культуральный метод не позволяет дифференцировать активную инфекцию от БГСА-носительства, а современным экспресс-тестам, несмотря на их высокую специфичность, свойственна сравнительно низкая чувствительность, т.е. отрицательный результат быстрой диагностики не исключает стрептококковую этиологию заболевания.

Таблица 1. Частота выделения БГСА из зева при синдроме «воспаленного горла» [1, в модификации]

Страна, год	Возраст, годы	Число больных	Частота выделения БГСА, %
США, 1975	≤14	213	31
Австралия, 1976	6-16	47	45
США, 1988	2-12	136	32
США, 1990	<19	375	33
Дания, 1992	≤14	466	42
США, 1992	<18	65 463	23
Нидерланды, 1993	4-14	80	58
Ирландия, 1996	4-11	86	48
Швеция, 1997	3-15	106	34
Канада, 1998	3-14	94	36
Шри-Ланка, 1998	3-12	137	45
Канада, 2004	3-17	454	34
Египет/Хорватия/Бразилия, 2005	5-12	916	33

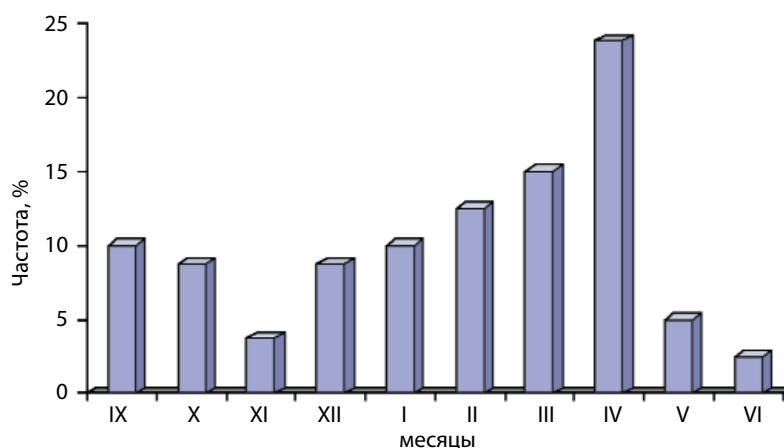


Рисунок 1. Сезонная частота острых БГСА-тонзиллитов [5]

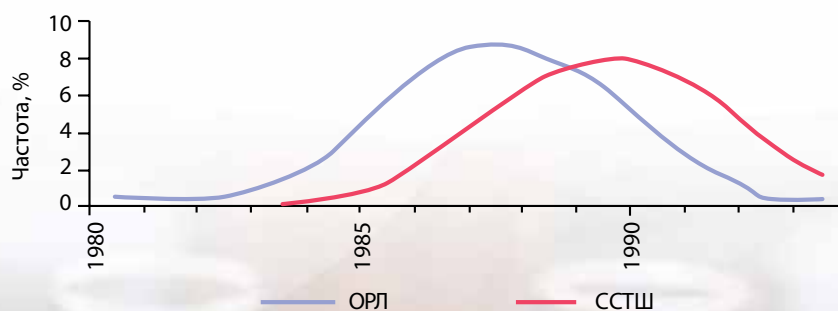


Рисунок 2. Частота ОРЛ и синдрома стрептококкового токсического шока (ССТШ) в США [6]

В настоящее время канадскими авторами [10] разработан и испытан на большой группе пациентов клинический алгоритм, позволяющий

при первом осмотре больного предположить наличие БГСА-инфекции глотки и, соответственно, решить вопрос о назначении эмпирической

антимикробной терапии при невозможности выполнения микробиологического исследования (табл. 2). Данный алгоритм достаточно прост и удобен в применении в амбулаторных условиях. Наличие у больного каждого из симптомов, указанных в таблице, соответствует 1 баллу. Суммирование полученных данных (с поправкой на возраст пациента) дает в итоге значение, на основании которого принимается решение. Разумеется, указанный алгоритм ни в коей мере не является полноценной альтернативой микробиологическому исследованию, но в определенной степени он способствует ограничению применения антибиотиков у пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей иной этиологии.

Учитывая возможность спонтанного купирования клинической симптоматики БГСА-тонзиллита и выздоровления без каких-либо осложнений, некоторые врачи при курации таких больных совершенно необоснованно отдают предпочтение местному лечению (полоскание, ингаляции и т.д.) в ущерб системной антибиотикотерапии. Подобный подход представляется совершенно неправильным и даже вредным для больного из-за угрозы развития весьма серьезных последствий.

На сегодняшний день истинные причины упомянутого возрождения высоковирулентной БГСА-инфекции полностью не раскрыты. В связи с этим точный диагноз и **обязательная** рациональная антибиотикотерапия БГСА-тонзиллита (в том числе его малосимптомных форм) стали играть еще более важную роль как в контроле за распространением этих инфекций, так и в профилактике осложнений.

К одной из первых публикаций об успешном применении пенициллина G (бензилпенициллина) при БГСА-инфекции относится датированная 1948 г. работа из Дании [11]. Однако истинное значение пенициллина было установлено несколькими годами позже в исследованиях, выполненных с привлечением солдат-новобранцев одной из баз ВВС США в штате Вайоминг. При этом

Таблица 2. Шкала McIsaac для диагностики БГСА-тонзиллита/фарингита [10, в модификации]

Критерий	Оценка, баллы
Лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение и болезненность подчелюстных лимфатических узлов	1
Отечность миндалин и наличие экссудата	1
Возраст, годы:	
<15	1
15–45	0
>45	-1

Алгоритм назначения АБТ при отсутствии условий для микробиологического исследования:

0–1 балл – АБТ не показана

2 балла – АБТ по усмотрению врача

3–5 баллов – АБТ

**Примечание.** АБТ – антибактериальная терапия.

Таблица 3. Эффективность пенициллина V при лечении БГСА-инфекций глотки [14–20]

Суточная доза, мг (кратность)	Бактериологическая эффективность, %
375 (3)	89
750 (3)	89
500 (2)	90
1000 (2)	87
750 (3)	86
500 (2)	72
750 (3)	82
750 (3)	92
1000 (4)	89
1000 (2)	94

частота развития ОРЛ среди лиц с ангиной, леченных депоформой пенициллина G, была в 23 (!!) раза меньше, чем в группе, не получавшей лечение [12, 13].

В конце 1950-х годов в клиническую практику была внедрена кислотоустойчивая лекарственная форма препарата (пенициллин V, феноксиметилпенициллин), что позволило проводить успешную тера-

пию БГСА-инфекций глотки при пероральном приеме антибиотика. В дальнейшем эффективность и безопасность пенициллинов была подтверждена в многочисленных клинических исследованиях (табл. 3) с участием большого количества пациентов (детей и взрослых).

Хотя БГСА по-прежнему сохраняет практически полную чувствительность к  $\beta$ -лактамам



антибиотикам, в последние годы отмечаются проблемы при лечении тонзиллитов, вызванных этим микроорганизмом. По данным разных авторов, частота неудач пенициллинотерапии БГСА-тонзиллитов составляет 24-30% и даже 38% (рис. 3). В качестве возможных причин этого явления называются следующие:

- ❖ низкая приверженность больных лечению. Известно, что более чем у половины пациентов на 4-й день болезни исчезают лихорадка и боль в горле, а к концу 6-х суток клиническая симптоматика БГСА-тонзиллита купируется практически полностью. В связи с этим многие больные самостоятельно прекращают прием антибиотика. По имеющимся данным, при назначении стандартной 10-дневной схемы пенициллинотерапии на 9-е сутки продолжали прием препарата всего 8% больных [27]. Более того, анализ причин упомянутой вспышки ОРЛ в США позволил выявить, что в 10-15% случаев имело место несоблюдение сроков лечения пенициллином предшествовавшей заболеванию БГСА-инфекции глотки;

- ❖ гидролиз пенициллина специфическими ферментами-β-лактамазами, которые продуцируются микроорганизмами – копатогенами (*S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и др.), присутствующими в глубоких тканях миндалин при хроническом тонзиллите (табл. 4). Известно, что у здоровых лиц миндалины в норме колонизированы ротоглоточной микрофлорой, представляющей около 100 различных видов микробов-комменсалов. При наличии хронического воспалительного процесса в миндалинах и под влиянием антибиотиков состав оральной флоры претерпевает изменения, выражающиеся в нарастании числа штаммов бактерий, способных

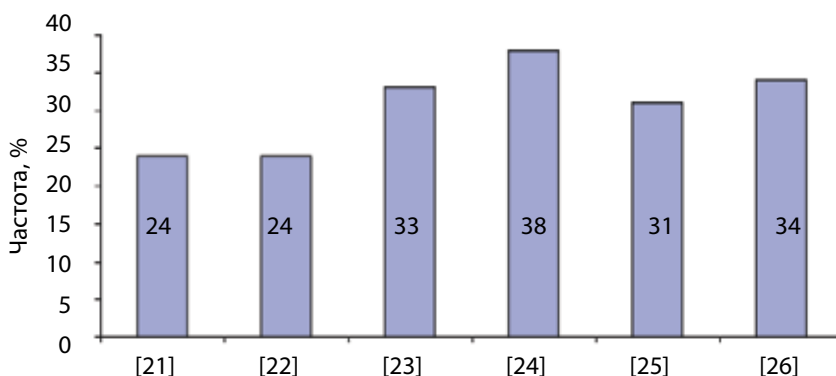


Рисунок 3. Частота неудач применения пенициллина при БГСА-инфекциях глотки, по данным разных исследований

Таблица 4. Глубокая микрофлора миндалин при хроническом тонзиллите [28, в модификации]

Суточная доза, мг (кратность)	Бактериологическая эффективность, %
<i>Staph. aureus</i>	27 (100)*
<i>Staph. epidermidis</i>	6 (33)
<i>M. catarrhalis</i>	20 (90)
<i>H. influenzae</i>	33 (52)
<i>H. parainfluenzae</i>	4 (100)
<i>Ps. aeruginosa</i>	2 (100)
<i>E. coli</i>	1 (100)
<b>Всего</b>	<b>93 (76)</b>

Примечание. \* – в скобках указана частота (в %) штаммов, продуцировавших β-лактамазы

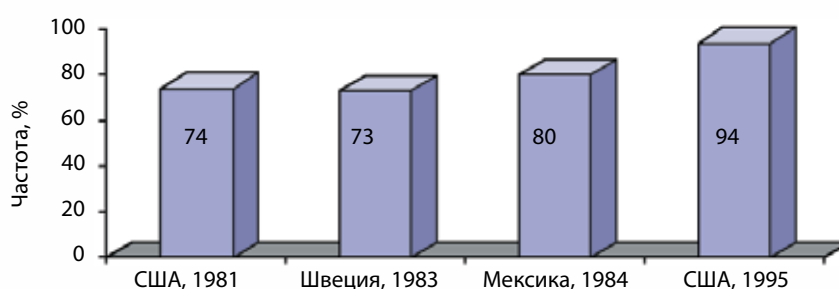


Рисунок 4. Частота выделения микробов – копатогенов, продуцирующих β-лактамазы, при хроническом тонзиллите [29]

продуцировать β-лактамазы (феномен селективного прессинга). Показано, что к концу XX в. частота выявляемости копатогенов, продуцирующих β-лактамазы, у детей с хроническим рецидивирующим тонзиллитом повысилась до 94% (рис. 4);

- ❖ реинфицирование БГСА. Риск реинфекции особенно

велик в закрытых и полужакрытых коллективах (детские сады, школы, училища, дневные стационары и т.д.). Сообщают, что реинфекция может развиваться при контакте как с инфицированным лицом, так и с контаминированными предметами. Среди 104 детей, получивших 10-дневный курс пенициллина по

Таблица 5. Дозы и режим введения антибиотиков при остром БГСА-тонзиллите

Антибиотики	Суточная доза (кратность)		Длительность, дни
	взрослые	дети	
Пенициллины:			
бензатин-пенициллин	2,4 млн ЕД	1,2 млн ЕД	Однократно
феноксиметилпенициллин <sup>1</sup>	1,5 г (3)	0,75 г (3)	10
амоксциллин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	10
Цефалоспорины:			
цефадроксил	1 г (2)	30 мг/кг (1–2)	10

## При непереносимости β-лактамных антибиотиков

Макролиды:			
спирамицин	6 млн ЕД (2)	3 млн ЕД (2)	10
азитромицин	0,5 г в 1-й день, затем 0,25 г (1) <sup>2</sup> или 0,5 г в 1 прием <sup>3</sup>	12 мг/кг (1) <sup>2,4</sup>	5 3
рокситромицин	0,3 г (2)	5 мг/кг (2)	10
klarитромицин	0,5 г (2)	15 мг/кг (2)	10
мидекамицин	1,2 г (3)	50 мг/кг (3)	10
джозамицин	1,5 г (3)	40–50 мг/кг (3)	10
	2 г (2)		
эритромицин <sup>5</sup>	1,5 г (3)	40 мг/кг (3)	10

## При непереносимости макролидов и β-лактамных антибиотиков

Линкозамиды:			
линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	10
клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	10

**Примечание.** <sup>1</sup>рекомендуется преимущественно для лечения детей, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии; <sup>2</sup>схемы одобрены FDA; <sup>3</sup>схема одобрена Фармкомитетом РФ; <sup>4</sup>согласно последним данным [51, 52], ранее одобренная Фармкомитетом РФ схема (10 мг/кг/сут в 1 прием в течение 3 дней, курсовая доза 30 мг/кг) значительно уступает по бактериологической эффективности как 5-дневной схеме (12 мг/кг/сут в 1 прием в течение 5 дней, курсовая доза 60 мг/кг), так и препаратам сравнения; <sup>5</sup>для эритромицина характерно наиболее частое по сравнению с другими макролидами развитие побочных реакций, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта.

поводу БГСА-тонзиллита, А-стрептококки были выделены повторно на съемных ортодонтических приспособлениях (19% случаев) и на зубных щетках (11% случаев). Авторы делают вывод о том, что упомянутые предметы, вероятно, могут быть источником реинфекции у некоторых больных [30];

- ❖ нарушение колонизационной резистентности. Представители сапрофитной микрофлоры глотки α-стрептококки защищают последнюю от колонизации БГСА. Показано, что после курса антибиотикотерапии у больных, ротоглотку которых колонизировали α-стрептококками (в виде орального спрея), отмечалась более низкая частота ре-

цидивов БГСА-тонзиллита, чем в контрольной группе (2 и 23% соответственно) [31]. Следовательно, бактерицидное действие пенициллина на α-гемолитические стрептококки может нарушить этот протективный механизм;

- ❖ носительство БГСА. Увеличивающееся число неудач пенициллинотерапии может быть отражением нарастания в популяции носителей БГСА – лиц, у которых ротоглотка колонизирована А-стрептококками, но клинические симптомы инфекции отсутствуют. В одном исследовании частота БГСА-носительства среди здоровых детей составляла 2,5%, среди детей с инфекциями верхних дыхательных путей предпо-

ложительно вирусной этиологии – 4,4%, среди детей с инфекцией верхних дыхательных путей с верифицированной вирусной этиологией – 6,9% [32];

- ❖ феномен интернализации. В ряде исследований показано, что БГСА, являющиеся по сути внеклеточными патогенами, могут проникать внутрь эпителиальных клеток слизистой оболочки дыхательных путей и таким образом быть защищенными от действия β-лактамных антибиотиков [33, 34].

Как видно из табл. 5, препараты пенициллинового ряда остаются средствами выбора при лечении острых форм БГСА-тонзиллита. Оптимальным препаратом из группы оральных пенициллинов пред-

ставляется амоксициллин, который по противострептококковой активности аналогичен ампициллину и феноксиметилпенициллину (рис. 5), но существенно превосходит их по фармакокинетическим характеристикам, отличаясь большей биодоступностью (95; 40 и 50% соответственно) и меньшей степенью связывания с сывороточными белками (17; 22 и 80% соответственно).

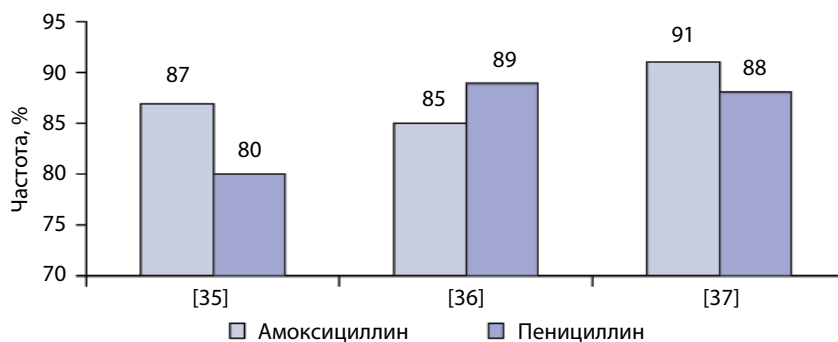
К несомненным достоинствам следует отнести наличие амоксициллина в диспергируемой лекарственной форме – Солютаб (Флемоксин Солютаб, «Астеллас Фарма»), обладающей благоприятными фармакокинетическими свойствами (высокая биодоступность, равномерное нарастание концентраций действующего вещества в крови), минимальным воздействием на микрофлору кишечника и, следовательно, более редкими диспепсическими расстройствами. Не менее важным представляется удобство в применении данной лекарственной формы (проглатывание целиком, разжевывание или предварительное растворение в воде), что повышает исполнительность пациентов при соблюдении схемы лечения.

Назначение ампициллина в пероральной форме для лечения БГСА-тонзиллита, а также инфекций дыхательных путей иной локализации в настоящее время большинством авторов признано нецелесообразным из-за неудовлетворительных фармакокинетических характеристик препарата (в первую очередь из-за его низкой биодоступности).

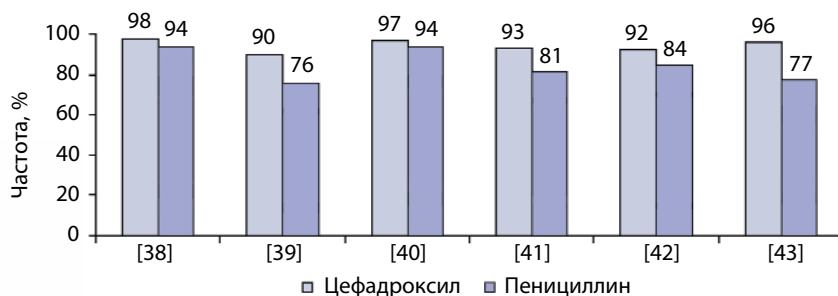
Применение феноксиметилпенициллина представляется оправданным только у больных младшего возраста, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии, а также несколько большую приверженность лечению, контролируруемую родителями, чего нельзя сказать о подростках.

Назначение однократной инъекции бензатин-пенициллина целесообразно в следующих ситуациях:

- ❖ низкая исполнительность больных;
- ❖ ОРЛ и/или хроническая рев-



**Рисунок 5.** Сравнительная бактериологическая эффективность амоксициллина и пенициллина V при БГСА-тонзиллите, по данным разных исследований



**Рисунок 6.** Сравнительная бактериологическая эффективность цефадроксила и пенициллина V при БГСА-тонзиллите, по данным разных исследований

матическая болезнь сердца в анамнезе у ближайших родственников;

- ❖ неблагоприятные социально-бытовые условия (фактор скученности);
- ❖ вспышки БГСА-инфекции в организованных коллективах;
- ❖ невозможность перорального приема.

Наряду с пенициллинами заслуживает несомненного внимания представитель оральных цефалоспоринов I поколения цефадроксил, высокая эффективность которого в терапии А-стрептококковых тонзиллитов, а также хорошая переносимость подтверждены в многочисленных клинических исследованиях (рис. 6).

При непереносимости β-лактамов целесообразно назначение макролидов (джозамицин, спирамицин, азитромицин, рокситромицин, кларитромицин, mideкамицин), противострептококковая активность которых сопоставима с таковой пенициллина (табл. 6). Эти препараты также обладают способностью создавать высокую тканевую концентрацию в очаге инфекции и хорошей переносимостью. Применение эритро-

мицина – первого представителя антибиотиков данного класса – в настоящее время существенно снизилось, особенно в терапевтической практике, поскольку он чаще других макролидов вызывает нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловленные его стимулирующим действием на моторику желудка и кишечника.

В конце XX в. из Японии и ряда стран Европы стали поступать сообщения о нарастании резистентности БГСА к эритромицину и другим макролидам. Сегодня приобретенная устойчивость БГСА к эритромицину широко распространена и в отдельных европейских регионах превышает 40% (рис. 7). Основные механизмы устойчивости (метилирование и активное выведение) представлены примерно в равной степени. На примере Финляндии было показано, что эта резистентность является управляемым процессом (рис. 8). После того как устойчивость БГСА к макролидам в этой стране достигла 19%, органы здравоохранения приняли ряд административных мер и провели широкую разъяснительную кампанию среди населения.

Это привело к двукратному снижению потребления макролидов и,



как следствие, к двукратному снижению частоты БГСА-штаммов, устойчивых к упомянутым антибиотикам. В России резистентность БГСА к макролидам колеблется от 4,8 (Центральный регион) до 14% (Урал) [60].

Имеются сообщения о высокой эффективности 5-дневных курсов кларитромицина [62], цефуроксима [63], цефиксима [64] и других антибиотиков при лечении БГСА-тонзиллита у детей и взрослых. Однако результаты этих исследований не получили официального признания со стороны контролирующих организаций и, по мнению экспертов, должны быть подтверждены в ходе дальнейших крупномасштабных исследований с тщательной микробиологической верификацией и серологическим типированием выделенных БГСА-штаммов.

Антибиотики-линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) также обладают высокой противострептококковой активностью (табл. 7), но их назначают при БГСА-тонзиллите только при непереносимости как  $\beta$ -лактамов, так и макролидов. Широкое применение этих препаратов при данной нозологии не рекомендуется. Известно, что при частом назначении оральных пенициллинов чувствительность к ним зеленящих стрептококков, локализующихся в ротовой полости, существенно снижается. Среди таких пациентов достаточно больных (в том числе оперированных по поводу ревматических пороков сердца), у которых выполнено протезирование клапана (-ов) сердца или его (их) реконструкция с применением протезного материала. Поэтому у данной категории пациентов линкозамиды рассматриваются как препараты первого ряда для профилактики инфекционного эндокардита при выполнении различных стоматологических манипуляций.

Как уже указывалось, при наличии хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита вероятность колонизации очага инфекции микроорганизмами, продуцирующими  $\beta$ -лактамазы, достаточно высока. В этих случаях целесообразно проведение курса лечения ингиби-

Таблица 6. Сравнительная эффективность макролидов при БГСА-тонзиллите по данным разных исследований

Источник	Препарат	Эффективность, %
[37]	Эритромицин	98
	Пенициллин V	95
[44]	Спирамицин	96
	Пенициллин V	98
[45]	Азитромицин	90
	Пенициллин V	88
[46]	Кларитромицин	89
	Пенициллин V	85
[47]	Рокситромицин	84
	Эритромицин	92
[48]	Кларитромицин	88
	Амоксициллин	86
[49]	Азитромицин	96
	Кларитромицин	97
[50]	Азитромицин: 10 мг/кг/сут	57
	20 мг/кг/сут	94
	Пенициллин V	84

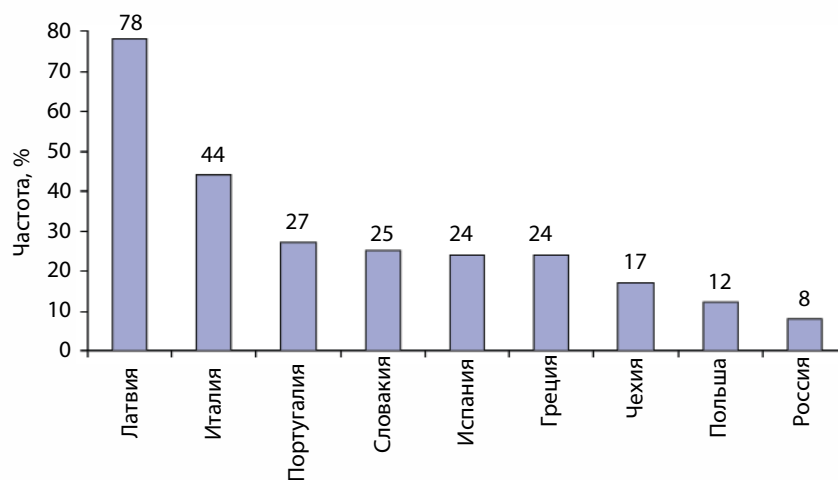


Рисунок 7. Резистентность БГСА к макролидам в Европе [53–60]

тор-защищенными пенициллинами (амоксициллин/клавуланат) или оральными цефалоспоридами II поколения (цефуроксимаксетил), а при непереносимости  $\beta$ -лактамных антибиотиков-линкозамидами (табл. 8). Указанные антибиотики также рассматриваются как препараты второго ряда для случаев безуспешной пенициллинотерапии острого БГСА-тонзиллита (что чаще встречается при использовании феноксиметилпенициллина). В ходе сравнительного фармакокинетического исследования вы-

явлено важное преимущество диспергируемой лекарственной формы амоксициллин/клавуланата (Флемоклав Солютаб) перед стандартным таблетированным препаратом, заключающееся в значительном снижении (почти в 2 раза) вариабельности концентраций клавулановой кислоты в сыворотке крови, что должно способствовать повышению эффективности и улучшению переносимости лечения. Показано, что при назначении Флемоклава Солютаб существенно снижается частота диареи, которая при применении

обычных форм амоксициллина/клавуланата достигает 23,3% [71].

Универсальной схемы, обеспечивающей 100% элиминацию БГСА из носоглотки, в мировой клинической практике нет.

Применение тетрациклинов, сульфаниламидов, ко-тримоксазола (бисептола) и хлорамфеникола при БГСА-инфекции глотки в настоящее время не оправдано из-за высокой частоты резистентности и, следовательно, низкой эффективности терапии. Назначение ранних фторхинолонов (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) также необоснованно по причине их низкой природной противострептококковой активности.

Хотя появившиеся в последние годы новые антибактериальные средства существенно расширили возможности антимикробной терапии БГСА-тонзиллита, они не решили данную проблему полностью. В связи с этим многие исследователи возлагают большие надежды на вакцину, содержащую эпитопы М-протеинов высоковирулентных БГСА-штаммов, не вступающих в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами человеческого организма. Недавно опубликованы первые данные клинических испытаний 26-валентной вакцины, содержащей эпитопы М-протеинов так называемых ревматогенных штаммов БГСА, которые не вступали в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами человеческого организма. Результаты исследований с участием 30 здоровых добровольцев показали, что созданная рекомбинантная вакцина против А-стрептококка стимулирует иммунный ответ без признаков токсичности. По мнению создателей, она способна обеспечивать защиту против большинства А-стрептококковых штаммов, в том числе вызывающих острый тонзиллит, синдром стрептококкового токсического шока и некротизирующий фасциит [72].

Эти результаты вселяют определенный оптимизм, но возникает как минимум один вопрос: не приведет ли вызванная вакциной активация

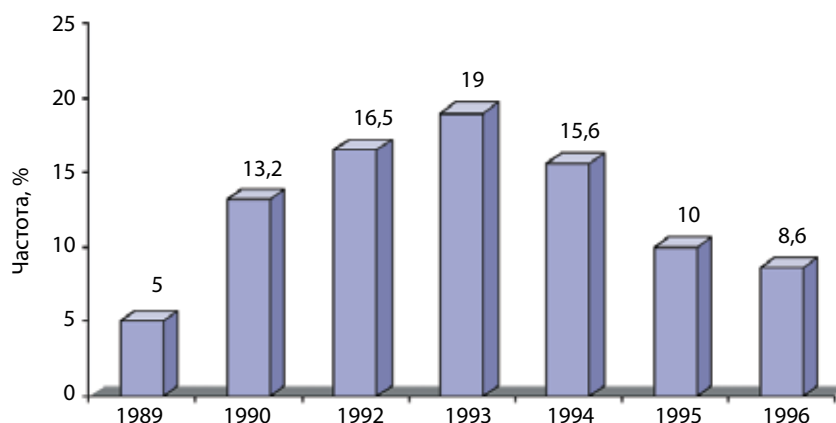


Рисунок 8. Динамика резистентности БГСА к эритромицину в Финляндии [61]

Таблица 7. Сравнительная эффективность линкозамидов при БГСА-тонзиллите по данным разных исследований

Источник	Препарат	Эффективность, %
[65]	Линкомицин	93
	Пенициллин V	89
[66]	Линкомицин	92
	Пенициллин V	86
[67]	Линкомицин	93
	Пенициллин V	79
[68]	Клиндамицин	90
	Пенициллин V	82
[69]	Клиндамицин	95
	Пенициллин V	89
[70]	Клиндамицин	92
	Пенициллин V	88

Таблица 8. Дозы и режим введения антибиотиков при хроническом рецидивирующем БГСА-тонзиллите

Антибиотики	Суточная доза (кратность)		Длительность, дни
	взрослые	дети	
Амоксициллин/клавуланат	1,875 г (3)	40 мг/кг (3)	10
Цефуроксим-аксетил	0,5 г (2)	20 мг/кг (2)	10
Клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	10
Линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	10

иммунной системы пациента к первичной или повторной атаке ОРЛ? Ответ, по всей вероятности, должен быть получен в дальнейших крупномасштабных проспективных исследованиях.

В дальнейшем применение такой вакцины, в частности в рамках первичной профилактики ОРЛ, было

бы целесообразно в первую очередь у лиц с генетическими маркерами, указывающими на предрасположенность к заболеванию. Это – «амбициозная цель, но она не находится вне пределов нашей досягаемости» [73].

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Современная ревматология», 1/11, с. 13-22

# Инклюзия детей с аутизмом в общеобразовательной системе: обзор целей и стратегий



**Эрц (Нафтульева) Ю.М.**

МА, ВСВА, консультант и специалист по прикладному анализу поведения (АВА) и применению АВА для реабилитации детей с аутизмом, член Израильской ассоциации сертифицированных аналитиков поведения (IACBA) и Международной ассоциации поведенческого анализа (АВАИ), автор и преподаватель сертификационной программы обучения, утвержденной Международной комиссией ВАСВ для подготовки специалистов по АВА-терапии в России

**Процесс инклюзии детей с аутизмом в общеобразовательную систему обучения может быть успешным и способствовать их психологическому и эмоциональному развитию. Разнообразные стратегии инклюзии, которые применяются в процессе обучения детей с расстройствами аутистического спектра, позволяют выстроить процесс инклюзии на основе индивидуальных способностей и возможностей каждого ребенка, учитывая дефициты развития и характерные черты данного расстройства. Данная статья представляет собой обзор целей, стратегий и методов, которые применяются при инклюзии детей с аутизмом, и включает рекомендации по применению данных стратегий для развития того или иного вида навыков и для увеличения эффективности процесса включения детей с расстройствами аутистического спектра в общую систему образования.**

Включение детей с аутизмом в массовую образовательную систему в дошкольном и школьном возрасте может внести большой вклад в их развитие, включая повышение уровня речевых и коммуникативных навыков, навыков социализации и интеллектуального уровня. Многие эксперты (Karagiannis, Stainback&Stainback, 1996) считают инклюзию гражданским правом, ответственным за формирование соответствующего социального развития, но для того чтобы инклюзия и обучение в среде нормативно развивающихся сверстников были успешными, многим детям с аутизмом требуется специализированная помощь (Harrower&Dunlap, 2001).

Уровень предоставляемой поддержки и сопровождения должен варьироваться на основе тяжести диагностических симптомов и нарушений в развитии ребен-

ка с аутизмом, а также меняться с течением времени, как функция продвижения ребенка и приобретения им необходимых навыков для обучения в натуральной среде. Дети с аутизмом характеризуются специфическим видом расстройств речи и коммуникации, способности и мотивации к сотрудничеству, сенсорным восприятием, и одним из ключевых факторов в успешной инклюзии таких детей является понимание сути данного расстройства и выбор педагогических методов для их обучения.

## **Характерные особенности детей с аутизмом**

В отличие от детей с другими видами расстройств (например, с умственной отсталостью) большая часть детей с аутизмом могут успешно обучаться по общей школьной программе. Сохраненный

интеллект, хорошая память, хорошее визуальное восприятие позволяют ребенку успешно осваивать академический материал (Joseph, Tager Flusberg&Lord, 2002). Аутичный ребенок может преуспевать в математике, а иногда и опережать своих сверстников в этой области. Некоторые дети очень успешны в рисовании (те, у которых нет проблем с мелкой моторикой). Также большинство детей довольно быстро приобретают навыки чтения и обучаются бегло читать, но чаще всего вне связи с пониманием прочитанного. Некоторые дети имеют специфические области интереса, которые прекрасно вписываются в рамки школьной программы: ребенок может быть экспертом в истории Древнего Рима или астрономии.

С другой стороны, аутичные черты и проблемы восприятия могут



стать серьезным препятствием при обучении в школе. Затруднения в установлении контакта со сверстниками, поверхностные и специфические межличностные отношения могут стать причиной социальной отстраненности как со стороны одноклассников, так и учителей. Ребенок, который игнорирует интересы сверстников и характеризуется чрезмерно навязчивым поведением, может оказаться изгоем в классе. Ребенок, которому свойственно проблемное поведение и который является «неприятным стимулом» для учителя, станет «необучаемым», «несносным» или «ненормальным». Неадекватное поведение, даже в самой легкой форме – выкрикивания в классе или раскачивание на стуле – может раздражать учителя и мешать вести урок. Не говоря уже о более серьезных формах проблемного поведения, таких как агрессия или аутоагрессия.

Также аутичным детям свойственны многочисленные речевые нарушения. У ребенка могут присутствовать серьезные проблемы с прагматикой (правильным использованием речи), семантикой (ограниченный словарный запас) и грамматикой (синтаксис и морфо-



**В отличие от детей с другими видами расстройств (например, с умственной отсталостью) большая часть детей с аутизмом могут успешно обучаться по общей школьной программе.**

логия). Также часто наблюдаются нарушения в просодике и интонации. Ребенок может разговаривать монотонно, или не уметь использовать вопросительные интонации, или в процессе разговора использовать неподходящую жестикуляцию (Доленко, 2010).

Помимо коммуникативных и речевых расстройств, аутичные дети страдают нарушениями в сенсорном восприятии и обработке сенсорных стимулов (Aune, Burt&Gennaro, 2010). Данные нарушения могут стать причиной тревоги или привести к истерике, агрессии и крикам.

Инклюзивная среда обучения – это именно та среда, в которой сенсорные особенности аутичного

ребенка могут не найти поддержки. Большое количество учеников в классах и маленькие пространства могут только усилить желание аутичного ребенка избежать прикосновений, и даже случайное прикосновение одноклассника может восприниматься как нападение и вызвать агрессивную реакцию.

Многие аутичные дети чрезвычайно чувствительны к шуму и громким звукам. Крики других детей на перемене или шум в классе может стать причиной ответных криков или вызвать самостимулятивное поведение, которое помогает ему отвлечься и успокоиться. Громкий голос учителя или плач другого ученика в классе может вызвать ответную эмоциональную реакцию, и аутичный ученик может

начать плакать или кричать или, в худшем случае, начать разбрасывать предметы или толкаться.

Также можно встретить детей, которые отказываются выполнять различные художественные задания – из-за отвращения к клею, краскам. Ребенок будет пытаться всеми силами избежать данных заданий – начиная от убегания с урока и заканчивая целенаправленной агрессивностью (Aune, Burt&Gennaro, 2010).

Сенсорные проблемы часто сопровождаются недоразвитием моторики и затруднениями в координации движений. Дети затрудняются чувствовать границы собственного тела и не осознают собственного месторасположения в пространстве, затрудняются с организацией в пространстве, имеют неправильную осанку и с трудом выполняют моторные движения (например, на уроке физкультуры

аутичный ребенок тяжело и медленно бежит и в процессе машет руками). Ребенок может затрудняться играть в мяч, классики и другие подвижные игры с одноклассниками – вовсе не из-за социальной отстраненности, а из-за плохой моторики.

Отсутствие гибкости мышления также является характерной чертой детей аутистического спектра. Вследствие ригидности мышления ученики могут заикливаться, затрудняются приспособиться к изменениям, исправлять ошибки, им сложно справляться с частичной успешностью или неудачами. Затруднения в абстрактном мышлении и понимании скрытых и абстрактных предпосылок, неорганизованность, затруднения в понимании прочитанного, в поиске способов для решения проблем, произведении выводов и выражении значимого мнения – все это может стать причиной плохой успеваемости, подавленности и депрессии. Поэтому для аутичного ребенка, который обучается по

### Выбор целей и стратегий обучения в инклюзивной среде

#### I. Оценка начальных навыков

Осознание и понимание специфических особенностей, характеризующих детей с расстройством аутистического спектра, является первым и ключевым этапом в процессе включения их в среду нормально развивающихся сверстников. Однако возможность присутствия тех или иных характерных особенностей для аутизма не говорит о том, что полный комплекс этих проблем действительно заложен в каждом аутичном ребенке. Выбор целей и стратегий для обучения требует индивидуального подхода и оценки как начального уровня навыков, так и тех или иных дефицитов развития. Протокол оценки речевых и социальных навыков для детей с аутизмом и другими

Оценка навыков происходит в нескольких областях.

**Навык обращения и общения.** Может ли ребенок обращаться с просьбами к окружающим? Умеет ли он обращаться с просьбами к детям или только к взрослым? Каким образом ребенок выражает свои просьбы – словами, фразами, жестами, карточками PECS? Интересуется ли ребенок только конкретными и одиночными стимулами, или его интересуют более социально значимые стимулы – внимание сверстников, социальное одобрение, информация и т.д.?

**Навык понимания речи.** Насколько ребенок понимает обращенную к нему речь? Понимает ли он инструкции только в контексте ситуации или может ориентироваться на словесные стимулы и вне контекста? Умеет ли ребенок реагировать на обращения сверстников

Инклюзивная среда позволяет ребенку с аутизмом приобрести не только знания, соответствующие учебной общеобразовательной программе, но и преодолеть сложности и проблемы, которые сопровождают его развитие



инклюзивной программе, часто требуется дополнительная психологическая или эмоциональная поддержка как в рамках школы, так и вне ее (Aune, Burt & Gennaro, 2010).

нарушениями развития VB-MAPP (Sundberg, 2008) позволяет не только определить уровень развития функциональных навыков, но и является инструментом для оценки и мониторинга прогресса ребенка.

или только взрослых? Должны ли инструкции быть обращены напрямую к нему, или он может понять и выполнить инструкции, обращенные к группе?

**Навык диалогической речи.** Умеет ли ребенок отвечать на вопросы, или он повторяет фразы, сказанные другим человеком? Может ли ребенок спонтанно комментировать различные события? Может ли он включиться в разговор на определенную тему? Может ли поддерживать тему разговора или всегда переводит разговор на тему, которая интересует только его?

**Навыки игры.** В какие игры умеет играть ребенок – настольные, подвижные, сюжетные? Может ли он играть совместно со сверстниками или параллельно, не взаимодействуя? Может ли он в свободное время занять себя игрой или занимается самостимуляциями?

**Академические навыки.** Приобрел ли ребенок начальные навыки счета, письма, чтения, и насколько уровень этих навыков



соответствует уровню знаний сверстников?

**Навыки обучения.** Умеет ли ребенок обучаться в групповом формате, или до настоящего момента он обучался только в индивидуальном формате? Есть ли у ребенка навык имитации, и может ли он копировать действия сверстников или обучаться с помощью навыка имитации?

**Проблемное поведение.** Присутствует ли у ребенка проблемное поведение и в какой форме оно проявляется? В каких ситуациях может возникнуть нежелательное поведение и какова его функция?

Параллельно с оценкой интеллектуальных и речевых способностей проводится оценка **развития навыков самостоятельности**: может ли ребенок выполнять самостоятельно учебные задания, как быстро он приспосабливается к изменениям в окружающей среде, достаточно ли развиты навыки самопомощи и личной гигиены?

Также оценивается способность ребенка к **обобщению полученных навыков**, скорость приобретения им новых навыков и потребность в сопровождении взрослым в процессе инклюзии.

Процесс обучения в инклюзивной среде подразумевает, что аутичный ребенок будет приобретать академические навыки – чтение, счет, письмо и другие – наравне со своими нормативно развивающимися сверстниками. Однако целью инклюзии в случае включения ребенка с аутизмом не является приобретение знаний по общеобразовательной программе. Данный уровень доступен и при индивидуальном обучении. Инклюзивная среда позволяет ребенку с аутизмом приобрести не только знания, соответствующие учебной общеобразовательной программе, но и преодолеть сложности и проблемы, которые сопровождают его развитие (Harrower&Dunlap, 2001). На основе данного восприятия оценка начального уровня навыков позволяет дополнить индивидуальный план обучения ребенка и акцентировать педагогическую работу на

развитии навыков речи, коммуникации, социального взаимодействия и других.

Низкий уровень развития того или иного навыка либо его отсутствие не является показателем того, что ребенок не способен к инклюзии. Оценка навыков ребенка предоставляет педагогу возможность включить в программу обучения работу над развитием отсутствующих навыков либо слабых сторон и учесть данные затруднения при выборе методов и стратегий обучения в инклюзии (Sundberg, 2008).

## II. Стратегии и методы инклюзии

В инклюзии детей с аутизмом применяется несколько разнообразных методических подходов, большая часть которых основывается на бихевиористском подходе (ABA – Applied Behavior Analysis) (Leach, 2010).

### А. Организация обучающей среды и структуризация учебной деятельности

#### 1. Визуальное расписание (Pictureschedules)

Визуальное расписание (Pictureschedules) часто используется как стратегия повышения предсказуемости и как альтернатива вербальным и письменным инструкциям. Переключение с одного вида деятельности на другой часто бывает проблемным для некоторых детей с аутизмом и может вызвать протест в форме агрессии или неадекватного поведения (Harrower&Dunlap, 2001).

Процедура использования визуального расписания основывается на принципе манипуляции различными стимулами (SD). В данной процедуре вербальные инструкции заменяются на визуальные и таким образом приобретают более конкретную форму.

Когда ребенок изначально знает, какие задания он будет выполнять и в какой последовательности, особенно когда более легкие и мотивационные задания следуют за более сложными, вероятность нежелательного поведения заметно уменьшается.

Заранее выстроенное расписание урока помогает ребенку мысленно подготовиться и сосредоточиться на выполнении сложных заданий, в то время как выполнение любимых действий после выполнения сложных заданий является поощрением и мотивационным стимулом.

Процедура обучения происходит следующим образом:

- ❖ перед началом занятий ребенку показывают визуальное расписание и объясняют, какие задания он должен выполнить в течение занятия;
- ❖ после этого ребенку предоставляются материалы первого задания, которое изображено на карточке;
- ❖ как только ребенок закончил выполнять первое задание, учитель помогает ему убрать карточку этого задания с планшета и указывает на следующую карточку;
- ❖ после этого учитель предоставляет материалы для следующего задания и так далее.

Использование визуального расписания во время уроков или занятий помогает структурировать учебную деятельность и таким образом помочь аутичному ребенку лучше понимать происходящее, выполнять требуемые задания на постоянной основе и сотрудничать при переходе от одной деятельности к другой (Бонди и Фрост, 2011).

#### 2. Прайминг (Priming)

Прайминг (Priming) является одной из таких стратегий, целью которых является подготовка ребенка к сложной ситуации, которая может возникнуть в инклюзии. Прайминг – это предварительное обучение необходимым навыкам, которые в ближайшем будущем понадобятся ребенку в общении со сверстниками или в процессе обучения по школьной программе. Например, если ребенок испытывает трудности во время группового занятия, когда воспитательница рассказывает сказку и обыгрывает сюжет, эту сказку можно ежедневно читать ребенку



во время индивидуальных занятий, для того чтобы он смог принимать активное участие в сюжетной игре и взаимодействовать вместе со всей группой.

Опытный педагог или тьютор, который знаком с ребенком, может заранее предугадать, с какими заданиями или требованиями у ребенка могут возникнуть трудности. Это могут быть трудности с пониманием речи, либо с академическими знаниями, либо сложности в соблюдении социальных правил. Эти ситуации могут быть заранее подготовлены и пройдены вместе с ребенком, для того чтобы он был готов к этим ситуациям к тому времени, когда они произойдут в будущем (Harrower & Dunlap, 2001).

С помощью прайминга можно провести предварительное обучение и академическим навыкам. Если ребенок во время домашних занятий учится писать не только печатными, но и прописными буквами, в то время как его сверстники перейдут к прописям только через пару месяцев, это может повлиять на успеваемость ребенка в классе, а также уменьшить проблемы с поведением, которые возникают тогда, когда ему сложно справиться с новым материалом.

Прайминг может стать эффективной стратегией для предотвращения поведенческих проблем, связанных с переходом от одной деятельности к другой, избеганием сложных заданий и медленным темпом приобретения навыков (Harrower & Dunlap, 2001).

Также с помощью стратегии «Прайминг» можно научить ребенка поиску социально приемлемых решений для возникающих проблем в общении со сверстниками, смоделировать ситуации, которые будут происходить в будущем, и обучить тому, как правильно себя вести в данной ситуации.

Прайминг позволяет объединить индивидуальное обучение с общей групповой деятельностью, которая является привычным форматом обучения в системе образования. С помощью этой стратегии

можно предотвратить поведенческие проблемы, которые могут возникнуть в процессе инклюзии, и помочь аутичному ребенку обучаться наравне со сверстниками (Hundert & Houghton, 1992).

### 3. Поведенческий момент (или последовательность требований с высокой вероятностью выполнения – *Highprobability (highP) requesting*)

Процедура использования поведенческого момента позволяет снизить вероятность нежелательного поведения, функцией которого является избегание заданий и требований, и является эффективной эмпирически доказанной стратегией повышения способности реагировать на запросы среди лиц с ОВЗ (Singer, Singer & Horner, 1987). Данная процедура основывается на включении немотивационных инструкций в серию мотивационных, выполнение которых требуется от ребенка.

Процедура происходит следующим образом:

- ❖ учитель предлагает ребенку выполнить серию инструкций, которые являются приятными и мотивационными для ребенка;
- ❖ как только ребенок начинает выполнять эти инструкции и сотрудничает, учитель включает какое-либо низкомотивационное требование;
- ❖ если ребенок выполняет данное требование, то учитель поощряет его и возвращается к мотивационным заданиям.

По мере того как ребенок учится выполнять низкомотивационные требования без сопротивления, количество более сложных требований увеличивается, а количество мотивационных заданий постепенно уменьшается.

Данная процедура является эффективной стратегией не только для повышения мотивации к выполнению академических заданий, но также и для увеличения частоты проявления инициативы к взаимодействию со сверстниками (Davis, Brady, Hamilton, McEvoy & Williams, 1994).

## Б. Использование подсказок

Стратегии подсказок (Prompting strategies) способствуют увеличению скорости приобретения навыков у детей с аутизмом, а также являются необходимым компонентом обучения навыкам проявления инициативы и обращения к окружающим. Подсказки применяются в дополнение к общему образовательному процессу, а также являются компонентом других методов обучения (Cooper, Heron & Heward, 2007). Сложности с пониманием и расшифровкой сигналов, происходящих в натуральной среде (как вербальных инструкций, так и визуальных признаков, особенно в плане понимания социальных правил поведения, мимической реакции окружающих и т.д.), могут стать причиной того, что аутичный ребенок ведет себя неадекватно или не реагирует на обращенную к нему речь. Использование стратегий подсказок помогает ребенку не только вовремя и адекватно отреагировать, но и в будущем научиться реагировать на нужные стимулы.

Чаще всего в инклюзии используются:

- ❖ вербальные (словесные) подсказки, с помощью которых ребенку напоминают, что нужно сделать в той или иной ситуации и как отреагировать;
- ❖ визуальные подсказки (карточки, символы, иконки), которые помогают ребенку понять абстрактные речевые понятия;
- ❖ моделирование (показ необходимого действия ребенку), которое помогает ребенку повторить нужное действие в нужной ситуации;
- ❖ другие, как, например, использование вибрирующего приборчика, который незаметно для посторонних напоминает ребенку о необходимости обратиться к сверстнику в процессе совместной игры (Taylor & Levin, 1998).

Применение подсказок требует

определенного опыта и умения, основной частью которых являются стратегии постепенного уменьшения подсказок (Fading). Недостаточно один раз подсказать ребенку, что и как нужно делать в той или иной ситуации. Существует большая вероятность того, что для аутичного ребенка потребуется неоднократное повторение и интенсивное обучение. С другой стороны, неоднократное использование одного и того же вида подсказки, без уменьшения ее интенсивности, может вызвать зависимость, и тогда ребенок приучится реагировать только в том случае, если кто-то из окружающих говорит или показывает, что нужно делать. Для того чтобы предотвратить данную ситуацию, требуется постепенное снижение уровня и интенсивности подсказки, до полного ее исчезновения. Только с помощью постепенного прекращения использования подсказки можно научить ребенка реагировать на нужные стимулы и таким образом существенно повысить уровень навыков обучения и самостоятельности (Cooper, Heron & Heward, 2007).

### **В. Использование поощрений**

Частое использование поощрений в процессе обучения является одним из компонентов поведенческой теории научения (Cooper, Heron & Heward, 2007; Lovaas, 1987). С помощью предоставления поощрения после нужной речевой реакции или после нужного действия данное действие закрепляется и начинает происходить на постоянной основе в тех условиях, в которых это поведение должно возникнуть. В АВА-методе использование поощрений является неотъемлемой частью индивидуального формата обучения и часто единственным инструментом, который на начальном этапе помогает аутичному ребенку научиться сотрудничать. Однако использование прямых или пищевых поощрений, которое наблюдается в процессе индивидуального АВА-обучения, часто является неприемлемым в инклю-

зии. Ребенок, которого постоянно поощряют игрушками, конфетами или игрой на компьютере, будет выглядеть странно рядом со сверстниками, и эта ситуация может вызвать отстранение от него либо нежелательное отношение. Для того чтобы обучение в инклюзии по-прежнему было не менее эффективным для аутичного ребенка, чем в индивидуальном формате, в инклюзии используются отсроченные поощрения или поощрения предоставляются попеременно, варьирующимся образом (Dunlap и Johnson, 1985).

Отсроченные поощрения могут выглядеть как система жетонов (Token Economy): в течение обучения как поощрение ребенку предоставляется жетон (значок, наклейка, пуговица), и когда он набирает определенное количество жетонов, он может выбрать тот мотивационный предмет или действие, которое является для него самым ценным на данный момент (например, на перемене послушать музыку в наушниках в течение 15 минут). Также может использоваться система уровней (Level System), когда помимо жетонов ребенку предоставляются дополнительные знаки отличия или стимулы, с помощью которых он может получить доступ к более значительным поощрениям, но в более отдаленной перспективе. Например, если в течение занятий в школе ребенок вел себя адекватно и агрессивное поведение отсутствовало полностью, то в конце дня он получает звезду. Если ребенок в течение недели накопил 6 звезд, то в выходные идет вместе с родителями в луна-парк.

Предоставление более мелких поощрений, таких как похвала или жетоны, на начальном этапе обучения может происходить с высокой частотой, для того чтобы повысить мотивацию ребенка к обучению и создать условия, в которых ребенок научится сотрудничать с окружающими взрослыми и сверстниками. Однако со временем, чтобы не возникла зависимость от поощрений, их предоставление переходит на переменный режим, когда мотива-

ционные стимулы предоставляются реже, непредсказуемым образом или после выполнения целого комплекса заданий. Так же как и при использовании подсказок, важно, чтобы процесс удаления поощрений был постепенным, но происходил на постоянной основе (Dunlap и Johnson, 1985).

### **Г. Обучение ключевым навыкам и натуральное обучение**

Натуральное обучение и обучение ключевым навыкам (Incidental Teaching and Pivotal Response Training – PRT) являются стратегиями, которые основываются на внутренней мотивации аутичного ребенка и включают совместный выбор заданий, использование поощрений и моделирующих подсказок, а также естественных последствий, которые являются предметом интереса ребенка (McGee, Almeida, Sulzer-Azaroff & Feldman, 1992; Pierce & Schreibman, 1995, 1997; Thorp, Stahmer & Schreibman, 1995). Данные стратегии концентрируются на использовании естественного языкового взаимодействия в натуральной среде, которое основывается на разнообразии и функциональности стимулов в натуральной среде (например, ситуация беседы на тему, которая интересна аутичному ребенку), поощрении и подкреплении словесной инициативы ребенка, соблюдении социальных правил при ведении беседы и концентрации на взаимодействии с коммуникативным партнером (Koegel, Koegel, Harrower & Carter, 1999; McGee, Morrier & Daly, 1999). Как ключевые навыки рассматриваются навыки, приобретение которых позволит ребенку обучаться самостоятельно и более эффективно (например, навыки реагирования на множественные стимулы, навыки самоуправления и самоинициации и другие). Интенсивное обучение ключевым навыкам в натуральной среде (с помощью стратегий натурального обучения, включающих натуральную мотивацию ребенка, моделирование и

предоставление естественных подкрепляющих стимулов). Данные стратегии часто используются в комплексе с другими стратегиями (Koegel, Koegel, et al., 1999), такими как «Вмешательство посредством сверстников» и «Стратегия самоуправления», о которых речь пойдет ниже.

#### Д. Социальные истории

Метод социальных историй (Gray & Garand, 1993) – это широко используемый метод терапии для детей с расстройством аутистического спектра. Однако в литературе, посвященной его применению, содержится незначительное количество узкоспециализированных экспериментальных исследований (Green et al., 2006). Чаще всего стратегия использования социальных историй комбинируется с другими стратегиями, такими как использование подсказок, поощрений, и стратегиями самоуправления (Swaggart et al., 1995, Thiemann & Goldstein, 2001).

Создание социальной истории предполагает описание той или иной ситуации, в которой требуется адекватное поведение на основе социальных правил. Поскольку аутичные дети затрудняются в понимании и соблюдении социальных правил вследствие особенностей восприятия и социальной мотивации, метод «Социальные истории» позволяет изложить социальную ситуацию в конкретной и доступной форме, и с помощью этого научить ребенка, как правильно вести себя в ней. Использование данного метода обычно включает:

- ❖ *создание социальной истории* – описание ситуации, в которой возникает сложность с пониманием контекста. Например, аутичный ребенок не понимает, почему над ним смеются сверстники. Социальная история расскажет о мальчике, который носит футболку наоборот, и о том, что говорят ему его товарищи, и о том, как этот мальчик должен отреагировать и сказать им в ответ. История

будет в виде написанного текста в сопровождении картинок;

- ❖ *совместное прочтение истории с ребенком;*
- ❖ *проверку понимания прочитанного и понимания ситуации в целом* – ребенок должен дать соответствующие ответы на вопросы об описываемой ситуации;
- ❖ *обыгрывание ситуации* – учитель вместе с ребенком обыгрывают данную ситуацию, и в процессе выполняемых ребенком действий учитель может оценить, насколько ребенок понимает данную ситуацию, и насколько он может применять данный навык в спонтанной ситуации.

Применение данной стратегии в процессе инклюзии может способствовать уменьшению социально неадекватного поведения, такого как неуместные вербальные замечания или вокализации, и увеличить частоту приемлемого поведения, такого как обращение с просьбой или комментарием к сверстнику (Chan & O'Reilly, 2008).

#### Е. Включение посредством сверстников (Peer-Mediated Interventions)

В связи с характерным дефицитом развития навыков социального взаимодействия у детей с аутизмом предполагается, что привлечение нормативно развивающихся сверстников к инклюзии – это потенциально полезный подход для облегчения включения аутичных детей в общеобразовательный класс. Привлечение сверстников для помощи в образовании учеников, страдающих аутизмом, дает потенциальную возможность снизить потребность в постоянном индивидуальном внимании взрослого, тем самым позволяет ученикам с аутизмом действовать более независимо и в наибольшей степени соответствовать их типично развивающимся одноклассникам (Putnam, 1993).

Посредничество сверстников заключается в том, что кто-либо из них объединяется с аутичным

ребенком в пару для работы над одним учебным алгоритмом, и сверстник осуществляет помощь, обучение и обратную связь для другого. В таких обучающих ситуациях именно сверстник применяет такие принципы обучения, как четкие и мотивационные инструкции, подсказки и поощрения, т.е. выступает в качестве тьютора (Du Paul & Eckert, 1998). Включение посредством сверстников зарекомендовало себя как эффективный метод для повышения способности к выполнению задач, уровня академических навыков и социального взаимодействия детей с ограниченными способностями в инклюзивных классах (Du Paul & Henningson, 1993; Locke & Fuchs, 1995). На начальном этапе взрослые члены педагогического коллектива сопровождают взаимодействие между аутичным ребенком и его нормотипичным сверстником, осуществляют поддержку и руководят обучающим процессом, помогая сверстнику эффективно использовать обучающие стратегии, а аутичному ребенку – участвовать во взаимодействии. По мере того как взаимодействие между детьми закрепляется, присутствие и вмешательство взрослого уменьшается и постепенно прекращается.

Как дополнительный вид вмешательства посредством сверстников можно обозначить кооперативное обучение (Cooperative learning). Ряд исследований показали, что обучение детей с аутизмом и их нормативно развивающихся сверстников социальным и академическим навыкам в объединенных группах (cooperative groups) в инклюзивной среде приводит к увеличению частоты, длительности и качества социальных взаимодействий (Kohler et al., 1995). Кооперативные учебные группы (Cooperative learning groups) были использованы в инклюзивной классовой среде как учебный вид деятельности для повышения как успеваемости, так и социального взаимодействия (Putnam, 1993). В одном из таких исследований Dugan et al. (1995) оценили кооперативные учеб-





Привлечение сверстников позволяет ученикам с аутизмом действовать более независимо и в наибольшей степени соответствовать их типично развивающимся одноклассникам

ные группы (Cooperative learning groups) во время учебной деятельности в четвертом классе, где групповая работа заключалась в подборе ключевых слов и фактов, групповой активности и последующем обсуждении и резюмировании результатов всем классом. Результатом стало улучшение баллов в тестировании и успеваемости, а также увеличение длительности взаимодействия между детьми с аутизмом и их нормативно развивающимися сверстниками.

Goldstein, English, Shafer & Kaczmarek, 1992, отмечают, что самым убедительным и доказанным видом вмешательства, которое оказывает влияние на развитие навыков социализации, является инклюзия посредством сверстников. В поведенческой литературе исследования именно этого вида терапии имеют наиболее существенную доказательную базу, наиболее четкие методологические и терапевтические результаты и наилучшие показатели в плане генерализации и поддержания изученного социального поведения. Восприятие вмешательства посредством сверстников как наиболее эффективного свойственно не только исследователям этой области, но также родителям (которые описывают

значительные достижения детей в этой области) и представителям политических структур (благодаря доступности и экономической выгоде данного вида образования).

### Ж. Стратегии самоуправления

Одна из заметных характерных черт, присущих ученикам с расстройством аутистического спектра, – это отсутствие или недоразвитие навыков самоуправления, к примеру трудности в направлении, контролировании, подавлении или поддержании, а также обобщении поведения, что является необходимостью для приспособления в классовой среде, без внешней поддержки и структурирования другими людьми. Многие из таких детей не реагируют в достаточной степени на натуральные стимулы, имеющие место в окружающей среде, и часто зависят от подсказок и внешних поощрений, предоставляемых взрослыми (Wilkinson, 2008).

Важным преимуществом самоуправления является фокус на формировании навыков, которые позволят детям быть более независимыми, уверенными в себе и ответственными за собственное поведение в классе. Изучая техники самоуправления, учащиеся могут

стать более саморегулируемыми и менее зависимыми от внешнего контроля и непрерывного сопровождения педагогами или сверстниками. Более того, обучение детей проявлять желательное поведение вместо нежелательного может иметь дополнительный эффект – повышение успеваемости. Самоуправление считается ключевым навыком, который способствует обобщению адаптивного поведения, повышению независимости и приводит к значительному прогрессу в инклюзии для детей с расстройством аутистического спектра (Wilkinson, 2008).

Стратегия самоуправления включает в себя обучение ребенка тому, как: а) отличать желательное поведение от нежелательного, б) оценивать собственное поведение, в) контролировать собственное поведение по прошествии времени, г) усиливать/подкреплять собственное поведение при предварительном задании критериев (Harrower & Dunlap, 2001).

Процедура применения стратегии самоуправления (Wilkinson, 2008) содержит следующие этапы:

1. *Определение целевого поведения* – четкое и конкретное описание поведения, которое является целью вмешательства. Например, такие

целевые установки, как «быть хорошим» или «не отвлекаться», являются широкими и относительно неясными терминами, в то время как «поднять руку, если хочешь что-то сказать» и «смотри в тетрадь» являются более специфическими. Несмотря на то что вмешательство методом самоуправления может быть использовано, чтобы сгладить проблемное поведение, лучше устанавливать и контролировать подходящее, желательное поведение, чем нежелательное. То есть описание целевого поведения должно содержать описание действий, которые ученик должен совершать, а не того, чего он не должен делать. Это создает положительное и конструктивное альтернативное поведение.

2. *Определение частоты наблюдения за поведением* – определение промежутков времени, через которые ученик будет наблюдать собственное поведение. К примеру, если целью является снижение частоты проблемного/вызывающего поведения, то ученик будет осуществлять самоконтроль замены нежелательного поведения желательным чаще. Как только подходящая частота наблюдений определена, принимается решение о типе сигнала, который будет использоваться, чтобы дать ученику импульс к самонаблюдению и регистрации собственного поведения. В условиях класса это обычно предполагает использование вербальных или невербальных подсказок извне (будильник, вибрирующее устройство, жест или инструкция учителя и т.д.).

3. *Выбор желаемого вознаграждения, приемлемого в школьных условиях.* Ученик выбирает несколько видов деятельности, которые являются для него мотивационными, и передает список учителю, в то время как учитель должен удостовериться, что виды данной деятельности действительно доступны в инклюзивной среде и действительно являются мотивационными.

4. *Подготовка таблицы для записи.* Наиболее популярным методом регистрации самоуправления в школьных условиях является создание бумажного опросника или таблицы. Эта таблица содержит соответствующие академические или поведенческие цели, достижение которых ученик должен регистрировать самостоятельно во время поступления сигнала по заранее обозначенному графику.

5. *Предварительная практика.* Еще до начала непосредственного применения процедуры самоуправления в инклюзивной среде ученик практикуется в применении данной процедуры в формате обучения один на один с учителем.

6. *Применение стратегии в натуральной инклюзивной среде и мониторинг прогресса.* В процессе применения стратегии самоуправления на постоянной основе анализируются записи ученика и проводится оценка выполнения им нужных действий. Если самоконтролирующие действия выполняются неправильно, с учеником проводится дополнительный тренинг в индивидуальном формате.

7. *Анализ прогресса в программе самоконтроля.* Данный этап требует анализа, достигаются ли с помощью данной стратегии поведенческие цели. Если цели достигнуты, то следует взвесить корректировку поведенческого плана и введение новых целей. Если цели не достигнуты, требуется пересмотр процедуры и введение дополнительных компонентов.

8. *Предоставление поощрений.* Важной составляющей самоуправления является наличие награды. Несмотря на то что самоконтроль может быть эффективным и без средств поощрения, установление целей и выбор учениками мотивационных стимулов делает вмешательство более мотивирующим и увеличивает вероятность положительного воздействия на поведение. Очень важно, чтобы в случае достижения ежедневной поведенческой цели ученику были обеспечены именно те стимулы, которые были с ним согласованы.

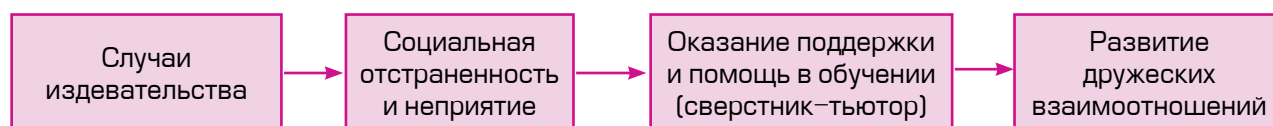
9. *Включение родителей в процесс коррекции поведения.* Передача таблиц, которые содержат информацию о поведении ребенка в течение дня, может существенно увеличить эффективность процедуры, т.к. родители ребенка смогут поддерживать вмешательство в домашних условиях и продолжать работать над коррекцией поведения ребенка.

10. *Постепенное прекращение использования стратегии самоуправления с помощью уменьшения контроля стимулов и отсрочки в предоставлении поощрений.* С целью снижения ориентированности



Рисунок 1. Стратегии и методы инклюзии





**Рисунок 2.** Социальное взаимодействие со сверстниками

на внешние сигналы программа постепенно может быть устроена, как только желаемое поведение будет закреплено. Как правило, это подразумевает увеличение временного интервала между подсказками или сокращение количества интервалов. Конечной целью является независимый самоконтроль учеником его собственного поведения без подсказок и напоминаний со стороны окружающих. Как только ученик приобретает навык самоуправления, как ключевой навык, он сможет применять его и в других ситуациях и условиях, тем самым облегчая обобщение соответствующих навыков в будущих условиях среды с минимальным участием окружающих или полностью самостоятельно (Wilkinson, 2008).

Стратегии, которые применяются для инклюзии детей с аутизмом, могут использоваться в комплексе и видоизменяться в процессе применения. При рассмотрении инклюзии как процесса, в котором аутичный ребенок развивается и приобретает необходимые навыки для обучения в инклюзивной среде, можно представить используемые стратегии в виде спектра, который ведет начало от наиболее базисных стратегий, требующих постоянного сопровождения взрослым и структуризации окружающей среды или специфической организации видов деятельности, до полного и самостоятельного включения аутичного ребенка в нормативную обучающую среду, что и является конечной целью процесса инклюзии.

Для осуществления перехода от одного уровня функционирования аутичного ребенка в инклюзии к другому уровню требуется слаженная работа педагогического коллектива и, в частности, высокопрофессиональная работа тьютора – сопровождающего ребенка, который является ключевой фигурой в процессе включения.

### Роль тьютора

Вследствие особенностей восприятия обучение в среде нормативно развивающихся сверстников не является простым и легким процессом для аутичного ребенка. Аутичному ребенку, у которого имеется отставание в развитии речи, низкая социальная мотивация, а также гипер- или гипочувствительность к отдельным раздражителям, сложно установить контакт со сверстниками без помощи взрослого. Отсюда сопровождение ребенка тьютором может стать основным, если не самым необходимым компонентом, который приведет к успеху в программе инклюзии (Harrower & Dunlap, 2001).

Однако роль тьютора не ограничивается лишь сопровождением ребенка. Тьютор является своего рода связующим звеном, основной задачей которого является координация взаимодействия между основными участниками инклюзивного процесса – самим ребенком, сверстниками, педагогом и родителями ребенка. Выполняя свою ключевую роль, тьютор целенаправленно работает над достижением основной цели – привести ребенка к максимально успешному развитию в инклюзивной среде, при этом не нарушая кардинальным образом привычный уклад самой среды (т.е. не превращая инклюзивную среду в коррекционную).

С одной стороны, важно обучить ребенка приспособляться к социальным правилам, расписанию дня, сенсорным раздражителям, которые находятся в натуральной среде, а с другой стороны – научить окружающих (как взрослых, так и сверстников) с пониманием относиться к особенностям аутичного ребенка и воспринимать его как неотъемлемую часть.

### Подготовка тьюторов

В западной практике нет строгих ограничений для набора на ра-

боту членов персонала, выполняющего роль тьютора. Тьюторы могут обладать минимальной квалификацией в области педагогики или психологии, а иногда и не иметь никакого профильного образования (Schepis, Reid, Ownbey & Parsons, 2001). Процесс подготовки тьюторов включает предоставление письменного руководства и вербальных инструкций, индивидуальное сопровождение и тренинг, ролевые игры и предоставление обратной связи.

Целью подготовки является обучение тьютора применять стратегии инклюзии разной степени интенсивности и уровня сопровождения (Parsons, Reid & Green, 1996). Тьютор должен обладать умением выбрать подходящую стратегию в соответствии с индивидуальными особенностями ребенка. Например, если у ребенка развито визуальное восприятие, то отдать предпочтение визуальным вспомогательным материалам. Если у ребенка низкая мотивация к обучению – выстроить внешнюю систему поощрений. Если у ребенка отсутствует инициатива для социального взаимодействия, тьютор организует окружающую среду таким образом, чтобы побудить и закрепить эту инициативу (Schepis, Reid, Ownbey & Parsons, 2001).

Также тьютору необходимо умение включить других детей в процесс работы с аутичным ребенком и впоследствии осуществлять инклюзию посредством сверстников. Для этого у тьютора должна присутствовать определенная харизма, а также навык применения поведенческих стратегий не только в работе с аутичным ребенком, но и с его сверстниками (Schepis, Reid, Ownbey & Parsons, 2001). В то время как тьютор использует подсказки и поощрения, для того чтобы научить аутичного ребенка реагировать на инструкции, он должен ис-





пользовать подсказки и поощрения для того, чтобы научить сверстника обращаться к аутичному ребенку с инструкциями и поощрять его. Например, когда учитель дает задание в классе списать с доски предложение, то вместо тьютора к ребенку обратится его сверстник и скажет: «Андрей, нужно переписать с доски. Смотри, как я делаю». Но для того, чтобы прийти к этому, тьютору на начальном этапе нужно обучить этого товарища обращаться к ребенку и направлять его. А также обучить сопровождаемого ребенка смотреть на сверстника и реагировать на его обращения.

Этот вид обучения может на начальном этапе производиться в паре, когда тьютор дает обоим детям одно задание на двоих и учит каждого из них обращаться к партнеру и выполнять инструкции партнера по очереди (Harrower & Dunlap, 2001). Тьютор должен использовать поощрения как и для аутичного ребенка, так и для его сверстника – часто хвалить, предоставлять жетоны, наклейки и другие поощрения. Также тьютор должен постепенно уменьшать подсказки и отдаляться, чтобы у детей была возможность взаимо-

действовать друг с другом без вмешательства тьютора.

### Социальное взаимодействие со сверстниками

Отдельной целью инклюзии является работа над социализацией и социальным взаимодействием.

Взаимодействие сверстников с аутичными детьми можно представить в виде шкалы, начало которой может включать негативное отношение к аутичному ребенку, которое в крайних случаях может выражаться в форме издевательств или физического насилия, и заканчивая полностью противоположным отношением – дружественным и близким.

Данный спектр взаимоотношений является показательным не только в отношении детей с аутизмом, но и во взаимоотношениях с любым ребенком. Основная задача инклюзии в данной области – научить аутичного ребенка необходимым навыкам, для того чтобы как можно быстрее прийти к развитию дружественных взаимоотношений, даже если эти дружественные взаимоотношения будут развиваться только с одним из сверстников, а не

с целой группой. При наличии характерных дефицитов в развитии навыков социализации ожидание от аутичного ребенка нахождения в центре постоянного внимания со стороны сверстников и занятия лидерской позиции будет нереалистичным.

Инклюзивная среда представляет собой необходимую и, возможно, единственную среду, в которой могут развиваться следующие навыки:

**1. Навыки социального выживания.** В случаях обиды и издевательства со стороны сверстников аутичный ребенок должен приобрести навыки понимания и решения социальных проблем. Данная задача является особенно сложной для ребенка с аутизмом, который не всегда может распознать проблему, быстро и адекватно на нее отреагировать (Ross & Horner, 2009). Социальные истории как стратегия вмешательства в данном случае в комбинации со стратегиями прайминга, моделирования нужных реакций и предоставления обратной связи могут быть эффективными и научить аутичного ребенка правильно оценивать ситуацию и защищать свое достоинство.

**2. Навыки включения в коллектив и привлечения к себе внимания сверстников.** Данные навыки могут способствовать преодолению социальной отстраненности и неприятия со стороны сверстников. Для достижения данных целей требуется интенсивная работа над развитием сильных сторон аутичного ребенка и поиском общих со сверстниками интересов (Taubman, Leaf, McEachin, 2011). В данном случае эффективными будут стратегии натурального обучения, обучения ключевым навыкам и подкрепление инициативы по отношению к сверстникам. Также целесообразным будет включение стратегий самоуправления и самоконтроля.

**3. Навыки взаимодействия и сотрудничества со сверстниками.** Для того чтобы сверстник мог выступать в роли посредника или тьютора, задачей педагогического коллектива является обучение ребенка сотрудничать со сверстником – выполнять его инструкции, обращаться к нему с запросами, отвечать на вопросы, участвовать в игровой деятельности и так далее (Taubman, Leaf, McEachin, 2011). Также важно работать над уменьшением контроля со стороны взрослых и переносом контроля над действиями ребенка на сверстника. В данном случае эффективными стратегиями включения будут стратегии отсроченных поощрений, постепенного уменьшения подсказок, а также, как основная стратегия, – включение посредством сверстников.

**4. Развитие дружественных взаимоотношений и предоставление эмоциональной поддержки.** В данном случае, когда общение со сверстником трансформируется в развитие близких, дружеских взаимоотношений, в помощь аутичному ребенку могут прийти дополнительные виды терапии, которые выходят за рамки инклюзии. Таким видом терапии может стать метод развития взаимоотношений (Relationship Development Intervention, Gutstein & Sheely, 2003), с помощью которого производится вмешательство и раз-

витие навыков дружбы и эмоциональной поддержки. Также развитие данных навыков можно осуществлять с помощью поведенческого подхода и отдельных упражнений для развития понимания перспективы другого человека (Theory of Mind), социальной осведомленности и других важных компонентов человеческих взаимоотношений (Taubman, Leaf, McEachin, 2011).

### Заключение

Процесс инклюзии детей с аутизмом в общеобразовательную систему может отличаться от включения детей с другими расстройствами и особенностями развития. Такие характерные черты, как недоразвитие навыков речи и социального взаимодействия, моторные нарушения, отсутствие баланса в интеграции сенсорных стимулов, пристрастие к рутинным действиям и узкий круг интересов могут стать существенной преградой для включения ребенка с аутизмом, вне зависимости от уровня развития интеллекта или академических способностей (Joseph, Tager Flusberg & Lord, 2002). Для того чтобы ребенок с аутизмом мог преодолеть данные сложности и обучаться в обычном классе, требуется применение специфических методов и стратегий, эффективность которых доказана в исследовательской литературе. Оценка уровня того багажа знаний и способностей, с которым ребенок начинает обучение, помогает выделить дополнительные цели для обучения, помимо приобретения академических навыков, а также выбрать методы обучения, соответствующие возможностям ребенка (Sundberg, 2008).

Стратегии включения представляют собой широкий спектр разнообразных методов обучения с тем или иным уровнем сопровождения и интенсивности поддержки и в большинстве основываются на бихевиористской методологии обучения (ABA – Applied Behavior Analysis). Большая часть методов включает использование методологии подсказок (Prompts), поощрений

и структурализации обучающего процесса. Данные стратегии применяются в комплексе, и уровень сопровождения и применения зависит как от индивидуальных способностей ребенка, так и от динамики его развития при включении в коллектив нормативно развивающихся сверстников. Постепенный переход от сопровождения взрослым к тьюторству сверстников и самостоятельному управлению собственной деятельностью позволяет аутичному ребенку приобрести необходимые навыки и быть успешным в инклюзии (Harrower & Dunlap, 2001). Также, помимо успешности, при самом включении в коллектив для приобретения академических знаний ребенку с аутизмом необходимо приобрести функциональные навыки социального взаимодействия, которые являются необходимыми для выживания в любой социальной среде, не только в образовательной. Умение отстаивать свои права и свое достоинство, найти общие интересы со сверстниками, сотрудничать и взаимодействовать с ними, а также умение поддерживать дружбу и близкие отношения – все эти навыки являются необходимыми для достойной жизни в социуме и предпосылкой для дальнейшей самостоятельной жизни вне школы (Taubman, Leaf, McEachin, 2011).

Процесс инклюзии требует слаженной работы педагогического коллектива, применения специфических методов и методик, восприятия инклюзии как процесса и большого эмоционального вклада. Комплексность процесса инклюзии, как и комплексность человеческих взаимоотношений, не имеет единственного пути решения всех проблем и затруднений. Особенности каждого ребенка с аутизмом, возможности среды, в которую он будет включен, профессионализм и мотивация педагогов представляют собой сложный механизм факторов, для отлаженной работы которого требуется выбор целей и стратегий инклюзии на индивидуальной основе.

# Особенности неотложной терапии синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста



Охотникова Е.Н., Шарикадзе Е.В.

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

Синдром острой бронхиальной обструкции (СБО) у детей раннего возраста уже в течение многих лет привлекает пристальное внимание как исследователей, так и практических врачей, что связано с широкой распространенностью и гетерогенностью его генеза, а потому с трудностями дифференциальной диагностики [10]. Нарушение проходимости дыхательных путей у детей раннего возраста является частой патологией как главный синдром, вторичный синдром и даже ятрогения. Бронхиальная астма (БА) и различная острая бронхообструктивная патология (обструктивный бронхит (ОБ), бронхиолит, острый стенозирующий ларинготрахеит (ложный круп), коклюш) – заболевания, при которых нарушение проходимости дыхательных путей, прежде всего бронхов, является главным проявлением. Выявление и лечение СБО – ключевой момент в диагностических и терапевтических алгоритмах этих заболеваний [20].

Термин «бронхообструкция» обозначает патологическое состояние, возникающее вследствие нарушения проходимости бронхов с последующим нарастанием сопротивления потоку воздуха во время вентиляции и характеризующееся эпизодами одышки в результате бронхоконстрикции, воспалительной инфильтрации, гиперсекреции и дисфункции подслизистых желез, отека и гиперплазии слизистой дыхательных путей, в частности бронхов [17, 22]. С биологической точки зрения бронхообструкция носит защитноприспособительный характер, препятствуя проникновению различных инородных агентов, в т.ч. и инфекционных патогенов и аллергенов, в альвеолы, предотвращая таким образом развитие пневмонии, поэтому она

является универсальным механизмом защиты дыхательных путей, осуществляемой посредством воспаления, гиперсекреции слизи, мукоцилиарного транспорта, кашля и даже бронхоспазма.

## Патогенез

При формировании СБО развивается воспаление дыхательных путей с участием эпителиальных и эндотелиальных клеток, гранулоцитов, макрофагов, моноцитов, может быть Т-клеточная активация в ответ на инфекционный антиген или аллерген. В результате воспаления формируется нарушение геометрии мелких бронхов за счет утолщения стенки, закрытия просвета слизью и клеточным детритом, увеличения высвобождения провоспалительных цито-

кинов, повышения бронхиальной гиперчувствительности, нарушения нейрорегуляторных механизмов в связи с парасимпатической гиперреактивностью [7].

Нарушение мукоцилиарного клиренса (процесса очищения дыхательных путей) происходит как при избыточном образовании мокроты, так и при недостаточном, что приводит к застою мокроты, в результате чего страдает дренажная функция бронхов и нарушается вентиляционная функция легких, снижается эффективность защитных механизмов – мукоцилиарного транспорта и кашля, нарастает колонизация бронхов патогенной микрофлорой. Нарушение транспорта мокроты приводит к поддержанию и прогрессированию воспаления и бронхообструкции [16].



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

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

У детей раннего возраста в силу морфофункциональных особенностей кашлевой рефлекс несовершенен. Поэтому при инфекциях дыхательных путей у новорожденных и детей первых месяцев жизни кашель часто отсутствует. Кроме того, он может провоцировать отказ от еды, срыгивания и рвоту. В ряде случаев кашель не выполняет дренажной функции [16].

Клинически степень нарушения проходимости бронхов при различной патологии зависит от соотношения отдельных компонентов бронхообструкции, наличия генетически обусловленной гиперреактивности бронхов, особенностей причинных факторов и воспаления. Важнейшими патофизиологическими компонентами острого СБО у детей являются отек слизистой оболочки бронхов, гиперсекреция слизи и бронхоспазм. При затяжном характере СБО развивается гиперплазия слизистой, а при хроническом воспалении, типичном для БА и бронхолегочной дисплазии (БЛД), постепенно формируются явления фиброза и склероза, что свидетельствует о структурной перестройке бронхов (ремодуляции) [7, 13].

Чаще всего и клинически ярко СБО проявляется у детей первых лет жизни, что обусловлено морфофункциональными особенностями органов дыхания: узостью



дыхательных путей, недостаточной эластичностью легких, мягкостью хрящей бронхиального дерева, недостаточной ригидностью грудной клетки, склонностью к развитию отеков, гиперсекрецией вязкой слизи, слабым развитием гладкой мускулатуры бронхов [13, 16].

Особое место в формировании повышенной бронхореактивности и развитии СБО занимают нейрорефлекторные механизмы, основой которых является функционирование вегетативной нервной системы. Вегетативные эффекты у детей раннего возраста по-разному представлены в разных органах, склонны к генерализации, очень лабильны, быстро переходят из одной системы в другую [7]. У здоровых детей грудного возраста преобладает тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ваготония), что обуславливает сужение бронхов, вазодилатацию, потоотделение, перистальтику и повышение тонуса органов пищеварения, что проявляется пастообразностью, развитием отеков и гиперпродукцией густого секрета, гастроэзофагеальным рефлюксом, дискинезией кишечника, приводящими к развитию

СБО. В условиях ваготонии нарушается нормальный баланс между бронхоконстрикцией и бронходилатацией с вовлечением различных рецепторов. Эта дисфункция может вызвать развитие рефлекторного бронхоспазма и гиперреактивности бронхов, что приводит к формированию неаллергических механизмов БА.

$\beta_2$ -адренергические рецепторы широко представлены в дыхательных путях и присутствуют на гладкомышечных клетках, эпителиоцитах, клетках подслизистых желез, многочисленных клетках воспаления, в альвеолах и пресинаптических нервах [3]. Функция  $\beta_2$ -адренорецептора зависит от соединения с Gs-белком, стимулируемого аденилатциклазой, которая повышает уровень циклического аденозинмонофосфата в клетке, его высокое содержание, кроме расслабления гладкой мускулатуры бронхов, подавляет выброс медиаторов реакции гиперчувствительности немедленного типа из клеток воспаления (прежде всего из тучных), что важно для детей с атопией. После этого чувствительность  $\beta$ -адренорецептора к дальнейшей стимуляции снижается.

Другая группа рецепторов – мускариновые (холинергические). Из 5 их типов в легких присутствуют  $M_1$ -,  $M_2$ -,  $M_3$ -рецепторы. Тонус мускулатуры бронхов определяется преимущественно парасимпатической (холинергической) иннервацией (ваготония) и значительно усилен при БА. Нейротрансмиттер ацетилхолин, высвобождающийся в нервных окончаниях через холинергические рецепторы, приводит к сокращению гладкой мускулатуры и усиливает секрецию подслизистых желез. Триггеры обострения процесса (гистамин, холодный воздух, физическая нагрузка) инициируют обструкцию прямым воздействием на рецепторы и активацию холинергического пути, усиливая гиперреактивность бронхов. Гладкомышечные клетки способны продуцировать интерлейкины (ИЛ), фактор роста и провоспалительные цитокины, которые могут инициировать, провоцировать или поддерживать воспаление. В ответ на сенситизацию в гладкомышечных клетках выделяется  $\gamma$ -интерферон, способный взаимодействовать с  $M_2$ -рецептором, ингибируя его функцию, что в дальнейшем ведет к увеличению выделения ацетилхолина [3].

Таким образом, анатомо-физиологические особенности органов дыхания и вегетативной ориентации детей раннего возраста обу-

словливают значительную частоту СБО и характерные особенности его клинических проявлений. Так, ведущую роль в развитии нарушения проходимости бронхов при ОБ играют выраженный отек слизистой бронхов и гиперсекреция вязкой слизи, в отличие от БА, при которой в основе нарушения бронхиальной проходимости лежит бронхоспазм [7]. Вместе с тем свойственное маленьким детям слабое развитие гладких мышц бронхов придает обострению БА ярко выраженную «бронхитическую» окраску, обусловленную гиперпродукцией вязкого секрета. Это маскирует сущность заболевания и затрудняет дифференциальную диагностику с ОБ, хотя у некоторых детей уже на первом году жизни формируются типичные признаки бронхоспазма как главного компонента бронхообструкции [7].

### Роль острой респираторной вирусной инфекции в индуцировании и провоцировании СБО

По данным станции скорой медицинской помощи г. Екатеринбурга (Россия), каждый пятый вызов педиатрической бригады в связи с болезнями органов дыхания осуществляется по поводу острой обструкции дыхательных путей [9, 20, 21]. Из всех детей с СБО 22% составили больные с обострением

БА на фоне ОРВИ. Среди госпитализированных детей СБО, ассоциированный с ОРВИ, отмечен в 73% случаев, у 21% больных он развился на фоне коклюша, у 3% детей его причиной была тимомегалия, дети с цитомегаловирусной инфекцией и БЛД составили 2 и 1% соответственно, что подтверждает ведущую роль респираторных инфекций в возникновении СБО у детей. Значение вирусных патогенов в развитии БА и провокации ее обострений уже давно доказано, что характерно для детей всех возрастных групп, но наиболее велико их влияние на формирование СБО и особенно БА у детей раннего возраста. Вирус-индуцированное повреждение эпителия способствует проникновению аллергенов и раздражителей, других вирусов и патогенов. Особое значение респираторные вирусы имеют в развитии дисфункции нервной регуляции тонуса гладкой мускулатуры бронхов в сторону преобладания ваготонии. Вирусы вступают в контакт с нервными окончаниями, повреждают  $M_2$ -рецепторы, влияют на метаболизм нейропептидов (субстанция Р, нейрокинин А), тем самым повышают холинергическую чувствительность нервных волокон и формируют гиперреактивность дыхательных путей (рис. 1). Кроме того, повышенная невральная активность приводит к выбросу

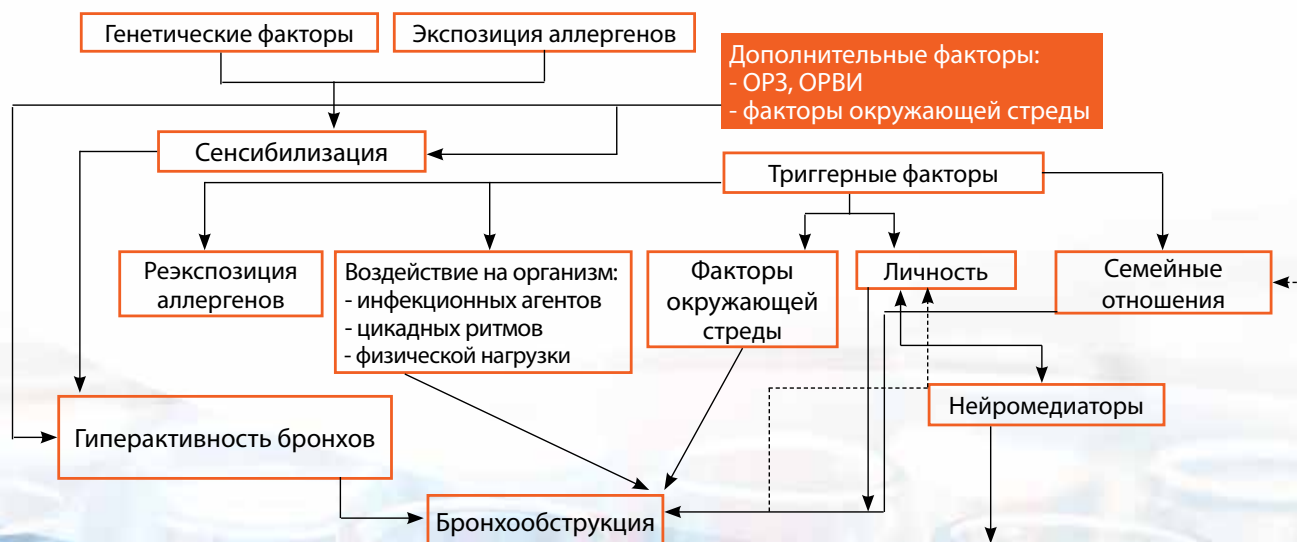


Рисунок 1. Участие различных факторов в патогенезе бронхиальной обструкции

гистамина тучными клетками. С учетом недостаточной плотности  $\beta_2$ -рецепторов и преобладающей активности М-холинорецепторов у детей первых месяцев и лет жизни при СБО необходим дифференцированный подход к назначению бронхолитиков [21].

Чаще всего в детской практике встречаются варианты СБО, обусловленные инфекционными (ОБ, бронхиолит, хронический бронхит, респираторные микоплазмоз и хламидиоз, коклюш) и аллергическими (БА, поллиноз, миграционная стадия аскаридоза и токсокароза, аллергическая реакция на медикаменты – аспирин и другие нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы и др.) факторами.

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

- ❖ врожденной патологией бронхолегочного аппарата;
- ❖ наследственными и врожденными заболеваниями (муковисцидоз, БЛД, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, первичные иммунодефициты, синдромы «неподвижных ресничек» и Картагенера, идиопатические легочный гемосидероз и фиброзирующий альвеолит);
- ❖ патологией гастроэзофагеальной зоны;
- ❖ врожденными пороками сердца и магистральных сосудов, кардиомиопатиями;
- ❖ патологией периода новорожденности (аспирационный синдром);
- ❖ объемными образованиями в грудной клетке;
- ❖ другими состояниями (синдром постназального стекания, инородное тело бронхов).

**Осложнения СБО** в связи с кашлем включают тошноту, рвоту, кровоизлияние в склеры, непроизвольное мочеиспускание, раздражительность, расстройств

сна, растяжение межреберных мышц, аспирацию, ателектазы, эмфизему легких, легочную гипертензию, повышение давления в венах большого круга кровообращения, потерю сознания.

**Лечение острой (ОБ) и обострения хронической (БА) бронхообструкции** в идеале должно быть направлено на устранение их причины. Однако многочисленность заболеваний, проявляющихся развитием СБО, преобладающее единство механизмов его формирования при наиболее частых в раннем детстве процессах, необходимость оказания неотложной помощи на различных этапах ставят перед врачами задачу разработки и внедрения единого подхода к лечению больных с обструкцией дыхательных путей. В клинической практике наиболее значимой является патогенетическая терапия, включающая: применение бронхолитиков, противовоспалительных препаратов и мероприятия по улучшению и восстановлению дренажной функции бронхов. Тяжелое течение СБО требует проведения оксигенотерапии, а иногда ИВЛ. Дети с тяжелым течением СБО обязательно должны быть госпитализированы [3, 4, 11, 15, 23, 25].

### **Бронхолитическая терапия**

Универсальными бронхолитиками являются симпатомиметики ( $\beta$ -агонисты), влияющие и на  $\alpha$ -, и на  $\beta$ -адренорецепторы дыхательных путей. Принцип их действия состоит в стимуляции  $\beta_2$ -адренорецепторов гладкой мускулатуры, что приводит к бронходилатации. Препараты  $\beta$ -агонистов конкурируют за связь  $\beta_2$ -рецептора с вырабатываемыми организмом катехоламинами, норадреналином и адреналином. Адреналин – первый синтетический  $\beta$ -агонист. Препараты этой группы в настоящее время используются достаточно редко, в основном в неотложной помощи при анафилактических реакци-

ях в связи с частым развитием побочных явлений [3]. Преимущественную активность в отношении  $\beta_2$ -адренорецепторов проявляют селективные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия сальбутамол и фенотерол гидробромид. При ингаляции только 10-20% введенной их дозы достигает дистальных отделов бронхов и альвеол, при этом они не трансформируются в метаболиты с  $\beta$ -блокирующей активностью в отличие от адреналина и изопреналина, но при слишком частом применении селективных  $\beta_2$ -агонистов возможно развитие тахикардии, тремора конечностей, головной боли. Максимальная плотность  $\beta$ -адренорецепторов определяется на уровне мелких и средних бронхов. Хотя  $\beta_2$ -агонисты могут увеличивать мукоцилиарный клиренс, секрецию слизистых желез, продукцию сурфактанта и модулировать холинергическую нейротрансмиссию, эти эффекты выражены минимально в сравнении с их действием на гладкую мускулатуру [3]. Фенотерол ни в чем не уступает сальбутамолу, а по уровню безопасности, например, при беременности оказался на ступень выше – группа В, тогда как сальбутамол оставался в группе С [1].

Холинолитик ипратропия бромид, блокируя М-холинорецепторы, ликвидирует влияние блуждающего нерва бронхосуживающего характера. Необходимо подчеркнуть, что часть его дозы оседает в полости рта и глотке, попадает в желудок и практически не всасывается из кишечника, поэтому он не оказывает системного холинблокирующего действия [3]. Ипратропия бромид проявляет заметный эффект через 20-30 минут после ингаляции, при этом его действие более выражено в проксимальном отделе дыхательного дерева. При недостаточном бронхолитическом эффекте  $\beta_2$ -агонистов ингаляции ипратропия бромида, оказывающего антихолинергическое действие, приводят к синергическому эффекту.



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

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

**Примечания:** рекомендованную дозу необходимо развести физиологическим раствором до конечного объема 3-4 мл и применить при помощи небулайзера; \* - для получения более подробной информации, пожалуйста, перед использованием препарата внимательно ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения

Сочетание двух препаратов в одном ингаляторе, дополняющих друг друга по влиянию как на рецепторы дыхательных путей, так и на топографию (расположение) этих рецепторов и скорость наступления их действия, привело к созданию фиксированной комбинации фенотерола с ипратропием – препарата Беродуал [1].

Таким образом, Беродуал – комбинированный препарат, содержащий  $b_2$ -агонист (фенотерола гидробромид) и холинолитик (ипратропия бромид), которые имеют разные точки приложения и, соответственно, механизмы действия: фенотерол активирует аденилатциклазу, что приводит к увеличению образования цАМФ. Последний стимулирует работу кальциевого насоса, в результате чего снижается концентрация кальция в миофибриллах и происходит расширение бронхов. Фенотерол быстро (через 5-15 минут) расслабляет гладкие мышцы бронхов, преимущественно в дистальных отделах дыхательных путей, и препятствует развитию бронхоспазма, обусловленного гистамином, метахолином, воздействием холодного воздуха и

аллергенов. Он блокирует высвобождение медиаторов воспаления и бронхообструкции из тучных клеток, а также усиливает мукоцилиарный клиренс. Ипратропия бромид эффективно устраняет бронхоспазм, вызванный влиянием *pervus vagus*, уменьшает секрецию подслизистых желез, не оказывает негативного влияния на секрецию слизи, мукоцилиарный клиренс и газообмен. Такое сочетание не только потенцирует бронхолитическое действие с максимальным эффектом через 30-60 минут и увеличивает его длительность до 5-6 часов, но и позволяет снизить дозу  $b_2$ -агониста, что уменьшает вероятность развития побочных реакций, в частности тахифилаксии, и повышает уровень безопасности препарата [1, 3]. Особенностью Беродуала является не только хорошая совместимость его компонентов в растворе для небулайзера, но и возможность применения в сочетании с современным муколитиком амброксолом как при приеме последнего внутрь, так и при небулизации в одном растворе [1]. Продолжительность ингаляции

препарата составляет 5-10 минут, до полного прекращения распыления раствора. Дозы Беродуала представлены в табл. 1.

Анализ 6 рандомизированных исследований [29] антихолинергической терапии обструкции в сравнении с применением плацебо у 321 ребенка первых 2 лет жизни (при исключении острых бронхолитов и хронических легочных заболеваний) показал, что сочетание ипратропия бромида и  $b_2$ -агонистов уменьшает необходимость в дополнительном лечении в сравнении с монотерапией  $b_2$ -агонистом, но не отличается по сатурации кислорода ( $SatO_2$ ) и длительности госпитализации [25]. В группе детей, получавших терапию этой комбинацией, достигнута более значительная динамика устранения СБО за 24 часа в сравнении с плацебо, а родители отдавали предпочтение терапии ипратропия бромидом через небулайзер.

#### Беродуал в лечении СБО при ОРВИ у детей

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

ется у детей раннего возраста, чаще на первом году жизни [21]. Учитывая преобладание активности М-холинорецепторов над  $b_2$ -рецепторами у детей грудного возраста, ингаляционное применение ипратропия бромидом является приоритетным в сравнении с  $b_2$ -агонистами короткого действия. У детей старше 1 года в качестве стартового препарата используется Беродуал [21].

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

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

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

периода у детей с I и II степенью соответственно в 4 и 2 раза.

### **Беродуал в лечении СБО при коклюше у детей**

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

### **Беродуал в лечении бронхоолита**

Данные литературы свидетельствуют о неоднозначном отношении к вопросу применения  $b_2$ -агонистов при остром бронхоолите у детей [20]. В 5 клинических исследованиях, изучавших эффективность лечения больных острым бронхоолитом в амбулаторных условиях, не было установлено преимущество  $b_2$ -агонистов в сравнении с плацебо в отношении снижения количества госпитализаций или улучшения физиологических параметров. Некоторые исследователи сообщают об ухудшении клинических и функциональных показателей у детей, госпитализированных по поводу бронхоолита,

при использовании  $b_2$ -агонистов. Поэтому при отсутствии клинического улучшения на фоне лечения  $b_2$ -агонистами их дальнейшее использование должно быть прекращено [25]. Вместе с тем в качестве альтернативы монотерапии  $b_2$ -агонистами можно применять Беродуал, имеющий известные преимущества в сравнении с  $b_2$ -агонистами для купирования СБО, что позволит оптимизировать схему лечения бронхоолита [21].

### **Беродуал в неотложной помощи при обострениях бронхиальной астмы у детей**

В документах GINA (Global Initiative for Asthma, 2003) [26] указано, что при использовании комбинации  $b_2$ -агониста и холинолитика ипратропия бромидом снижается частота госпитализаций в связи с БА и более значительно увеличивается пиковая скорость выдоха и объема форсированного выдоха за первую секунду по сравнению с монотерапией  $b_2$ -агонистом. По данным А.В. Царьковой и И.С. Лещенко, своевременное назначение Беродуала позволяет снизить потребность в госпитализации детей с обострением БА в 6,4 раза [20, 21]. При легком/среднетяжелом обострении ингаляции  $b_2$ -агонистов короткого действия проводят со спейсером большого объема с лицевой маской у детей раннего возраста (1 вдох каждые 15-30 секунд) или через небулайзер. При тяжелом приступе БА предпочтительна небулайзерная терапия. В том случае, когда больной получает плановую терапию и при этом сохраняется необходимость в дополнительном назначении ингаляционных  $b_2$ -агонистов, чаще всего стоит вопрос о неадекватности проводимой терапии. Их использование должно сводиться к минимуму и назначать их следует по потребности как средство скорой помощи, так как течение контролируемой БА, как правило, не

Таблица 2. Медикаменты для ингаляционной терапии у новорожденных [18]

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

требует их частого применения. Эффективность  $\beta_2$ -агонистов часто вызывает у родителей и больных ложное ощущение улучшения, что ведет к прерыванию базисной противовоспалительной терапии.

#### Беродуал в терапии бронхолегочной дисплазии

БЛД – полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных детей, прежде всего недоношенных, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и/или пневмонии, протекающее с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы и фиброза и/или нарушением репликации легких [12]. СБО при БЛД обусловлен уменьшением диаметра бронхов, метаплазией эпителия бронхов, развитием облитерации бронхиол, гипертрофией и гиперплазией гладкой мускулатуры бронхиол и бронхов, перибронхиальной гиперпластической инфильтрацией, персистирующим отеком и фиброзом интерстициальной ткани. Первичное за счет респираторных

расстройств и ятрогенное в связи с ИВЛ с высокими концентрациями кислорода повреждение легких при БЛД сочетается с аутоповреждением легочной ткани вследствие генерализованного воспаления с повышением в бронхоальвеолярном лаваже уровня противовоспалительных цитокинов – ИЛ-1b, ИЛ-6 и ИЛ-8 и фактора некроза опухоли, а в сыворотке крови – в первые сутки жизни у детей, у которых в дальнейшем развилась БЛД [12]. Поскольку в первые недели жизни у недоношенного новорожденного гладкая мускулатура бронхов и особенно бронхиол развита очень слабо, ингаляции сальбутамола неэффективны, и в качестве бронхолитического средства можно использовать комбинированный препарат Беродуал, что отражено в методических рекомендациях, составленных для неонатологов России (табл. 2) [18].

#### Этапность оказания неотложной помощи при СБО у детей

В современном алгоритме неотложной терапии  $\beta_2$ -агонисты являются препаратами первой линии терапии при остром СБО и

обструкции бронхов при легкой, среднетяжелой и даже тяжелой БА, обеспечивая обратимость бронхоспазма [24, 27]. Ступенчатое лечение обострений астмы (начиная с первой ступени независимо от того, где лечится пациент – дома, у врача общей практики или в стационаре) включает [6, 27]:

- ❖ ингаляции  $\beta_2$ -агонистов короткого действия (спейсер): 2-4 вдоха (эквивалентно 200 мкг сальбутамола) каждые 10-20 минут в течение 1 часа; при отсутствии улучшения – госпитализация [11];
- ❖  $\beta_2$ -агонисты через небулайзер (могут повторяться каждые 20-30 минут) [27, 28];
- ❖ комбинацию растворов  $\beta_2$ -агониста и ипратропия бромида (Беродуал): ингалируется через небулайзер каждые 20-30 минут [3, 10, 14, 27, 28];
- ❖ кислород для обеспечения нормальной оксигенации;
- ❖ оральные/внутривенные глюкокортикостероиды: доза преднизолона – 1-2 мг/кг (обычно достаточно до 3 дней лечения) [11, 27, 28];



- ❖ внутривенный  $\beta_2$ -агонист: эффективным дополнением при «трудной» астме может быть введение салбутамола (вентилор) – 15 мкг/кг с последующей инфузией 0,2 мкг/кг/мин;
- ❖ теofilлин (эуфиллин) – препарат резерва, назначается в случае неэффективности всех упомянутых выше медикаментов, перорально в дозе 5-10 мг/кг/сутки за 4 приема, а при тяжелом СБО – внутривенно капельно в суточной дозе до 16-18 мг/кг за 4 введения [3, 10].

**Противовоспалительная терапия** острой обструкции дыхательных путей проводится ингаляционными глюкокортикостероидами в течение 3-4 недель. Преимущество имеет небулайзерная терапия. Дозирование ИГКС зависит от тяжести состояния и возраста больного: чаще назначают низкие и средние дозы. Дети после купирования обострения БА продолжают длительное лечение ИГКС уже в качестве базисной, контролирующей терапии [3, 11].

#### Улучшение дренажной функции дыхательных путей

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

Препараты, влияющие на кашель, можно разделить на противокашлевые и мукоактивные. В дебюте острого воспалительного заболевания органов дыхания чаще возникает сухой кашель, поэтому в этот период показаны средства, стимулирующие секрецию; при непродуктивном кашле – средства, разжижающие мокроту, при появлении продуктивного влажного кашля – мукорегуляторы, нормализующие образование и состав секрета [2, 16]. Однако

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

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

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

#### Заключение

Необходимо отметить, что, назначая больному ту или иную терапию, важно оценить не только ее эффективность и безопасность, но и простоту использования, а также комплаентность. В настоящее время для купирования острого СБО у детей раннего возраста инфекционного или аллергического генеза требуется комплексное применение медикаментов, воздействующих на все значимые звенья патогенеза бронхообструкции (бронхоспазм, воспаление, нарушение эвакуации секрета) с учетом их непосредственного механизма действия и возрастных особенностей ребенка. В качестве бронхолитического средства неотложной помощи препаратом выбора является Беродуал раствор для ингаляций – фиксированная комбинация бронхолитиков для использования через небулайзер. Препарат имеет высокую эффективность и безопасность, разрешен к применению у детей с первых месяцев жизни, характеризуется неинвазивным способом доставки, а также может одновременно использоваться с другими патогенетически обоснованными препаратами – ИГКС и муколитиками.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Здоровье ребенка», 4 (39) 2012

# Детская гастроэнтерология: язвенная болезнь или симптоматическая язва?



Белоусов Ю.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования,  
г. Харьков

Одним из наиболее распространенных заболеваний органов гастродуоденальной зоны у детей является язвенная болезнь (ЯБ) (пептическая язва) двенадцатиперстной кишки и желудка, причем частота этого заболевания как в Украине, так и во всем мире продолжает нарастать: если в 1988–1989 гг. в структуре хронических заболеваний органов пищеварения у детей она составляла 1,5–2,8%, то к концу XX века увеличилась почти вдвое и составляет 4,9%, а к 2010 году достигла 7,8%. ЯБ была и остается одной из наиболее тяжелых нозологических форм современной гастроэнтерологии [18], представляя собой как бы вершину хронического воспалительного процесса слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [4]. Изучение основных эпидемиологических характеристик язвенной болезни у детей свидетельствует о том, что она в 7 раз чаще встречается в школьном возрасте, в 2 раза чаще в крупных городах, причем частота язвенной болезни у городских школьников за последние 10 лет возросла в 3 раза. У большинства больных преобладает дуоденальная локализация язвенного дефекта – 81–87% случаев (послелуковичная – 2,4–4,8%). Язвенная болезнь желудка составляет 11–13%, двойная локализация встречается у 4–6% больных [7]. До периода полового созревания заболевание с одинаковой частотой встречается у детей обоих полов, в дальнейшем язвенная болезнь чаще отмечается у юношей [17].

Однако классической пептической язвой (язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка) не исчерпываются деструктивно-язвенные поражения этих органов: в определенной части случаев язвенная деструкция не связана с механизмом развития язвенной болезни. Такие язвы называют вторичными, или симптоматическими. К ним относятся стрессовые язвы [25]; язвы, развивающиеся при некоторых заболеваниях внутренних органов – печени, поджелудочной железы, сосудов, легких (в этой группе преобладают больные с циррозом печени (10–40% случаев), причем четвертая часть из них одновременно страдает хроническим панкреатитом [19]); медикаментозные язвы [9]; эндо-

кринные язвы. В детском возрасте наиболее часто встречаются лекарственные поражения [10, 22]. Симптоматические язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки – это острые или хронические очаговые деструкции слизистой оболочки желудка, по этиологии и патогенезу отличные от язвенной болезни и являющиеся лишь одним из местных гастродуоденальных проявлений патологического состояния организма, вызванного различными факторами [13].

## Этиология и патогенез язвенной болезни и симптоматической язвы: сходства и различия

Среди этиологических факторов, играющих определяющую

роль в развитии пептической язвы (ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки), прежде всего необходимо выделить роль наследственности. В семьях больных детей родители или близкие родственники часто страдают хроническими заболеваниями органов гастродуоденальной зоны [7]. Роль наследственной отягощенности особенно велика при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, которая наследуется по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу, не сцепленному с полом. По мнению разных авторов, отягощенная наследственность прослеживается у 30–70% больных ЯБ [5, 8]. Маркерами наследственной отягощенности ЯБ также являются: 0 (I) группа



крови системы АВО, врожденный дефицит  $\alpha$ -антитрипсина и  $\beta_2$ -макроглобулина, оказывающих защитное действие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки и участвующих в процессах репарации; генетически детерминированное увеличение количества обкладочных клеток, что повышает кислотопродукцию (конституционально обусловленный гиперсекреторный тип секреции желудка); гиперпепсиногенемия А и С; повышение сывороточной и эритроцитарной холинэстеразы; снижение продукции иммуноглобулина А; нарушение синтеза кишечного компонента щелочной фосфатазы. Имеются указания на высокую частоту развития хронического гастродуоденита у лиц с HLA-антигеном В7 [24], дуоденальных язв – у лиц с антигенами А10 и В35 [16], ЯБ желудка – при наличии антигенов В12, В15, В35. Существуют сведения о том, что генетически детерминированными являются также частота рецидивирования и сроки рубцевания язв [16]. Высказывается мнение о генетической детерминированности раннего развития ЯБ в юношеском возрасте [17]. Вопреки мнению некоторых авторов о моногенной теории наследования большинство исследователей придерживается теории полигенного наследования, которое подразумевает взаимодействие наследственных и средовых факторов: отягощенная наследственность является «фоном» и формирует предрасположенность к ЯБ, реализация которой происходит под воздействием на организм неблагоприятных факторов экзогенной природы [15].

Однако отягощенная наследственность даже при наличии полигенного комплекса наследственных факторов реализуется лишь при действии на организм неблагоприятных экзогенных факторов, среди которых особое место принадлежит психоэмоциональным стрессогенным факторам. В современных условиях дети отличаются ускоренным физическим, психи-

ческим и половым развитием. При этом изменяется взаимодействие между функциями центральной нервной системы и функциональным состоянием органов пищеварения. Лабильность эмоциональной сферы у детей и нестойкий гомеостаз вследствие морфофункциональных изменений, которые происходят постоянно и связаны с развитием организма ребенка, создают предпосылки для развития функциональных и органических заболеваний пищеварительных органов. В настоящее время установлено, что возникновение и развитие ЯБ двенадцатиперстной кишки и желудка обусловлены действием хронического психоэмоционального стресса. Определяется прямая зависимость между интенсивностью неблагоприятных психопатологических факторов и рецидивированием язвенной болезни, установлены психологические и характерологические особенности, свойственные язвенной болезни, – стойкий депрессивный синдром, психопатизация личности, наличие астенических нарушений [2, 6].

Фактором, во многом определяющим развитие язвенной болезни, является специфический инфекционный агент *Helicobacter pylori* (*Hp*), обнаруживаемый на поверхности эпителиальных клеток и в глубине желудочных ямок многих больных язвенной болезнью [1, 3].

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах мира, доказали высокую распространенность инфекции *Hp* не только среди взрослого населения, но и среди детей. Уже у 9-месячных детей определяется инвазия *Hp*. Инфицированность *Hp* 5-6-летних детей в России составляет 40-45%, а к 14-15 годам она достигает уровня взрослых – 65-70% [20]. Инфицированность в разных возрастных группах в значительной мере определяется социально-экономическими условиями и регионом проживания. Изучение распространенности *Hp*-ассоциированных за-

болеваний в детском возрасте обнаружило ряд закономерностей. Это высокая распространенность *Hp* у жителей мегаполисов, которые имеют значительную антропогенную нагрузку [27]. Существенно различается частота инфицирования в экономически развитых и развивающихся странах, что, возможно, связано с питанием, уровнем медицинского обслуживания и т.п. В развитых странах, таких как США, Германия, Швеция, Япония, инфицирование в детском возрасте менее типично, хотя в дальнейшие периоды жизни частота инфицирования увеличивается [16].

Сегодня известно 5 видов штаммов *Hp*, 2 из которых патогенные, и приблизительно 9 эпидемиологически не связанных. *Hp* обладает множеством факторов патогенности, позволяющих ему выживать и персистировать в агрессивной среде желудка. Эти факторы условно разделяют на факторы колонизации (подвижность, адгезины, уреазы), факторы персистенции (ферменты, продукты метаболизма, липополисахариды, кокковые формы) и факторы, непосредственно вызывающие заболевание (провоспалительные факторы, фосфолипазы, липополисахариды, вакуолизирующий цитотоксин (VacA), цитотоксин-ассоциированный антиген (CagA), перекрестно реагирующие антигены) [16]. Несмотря на большую геномную гетерогенность *Hp*, большинство штаммов можно разделить на 2 фенотипа на основании наличия (тип I) или отсутствия (тип II) экспрессии VacA и CagA. Штаммы II типа в своем большинстве вызывают развитие хронического гастрита, в то время как штаммы I типа – ЯБ желудка и рак желудка [32].

Современные представления о формировании и развитии язвенной болезни базируются на обобщающей концепции дисбаланса соотношения факторов агрессии и защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. Основными факто-



рами агрессии являются соляная кислота, пепсин, панкреатические ферменты, желчные кислоты, моторноэвакуаторные нарушения и расстройства микроциркуляции органов гастродуоденальной зоны. Факторами защиты служат слизистый барьер эпителия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, щелочной компонент желудочного сока, активная регенерация эпителиальных клеток органов гастродуоденальной зоны, достаточное кровоснабжение слизистой оболочки. Среди механизмов, способствующих активации факторов агрессии, прежде всего соляной кислоты и пепсина, следует выделить наследственно обусловленную гиперплазию обкладочных клеток желудка, их гиперфункцию, продукцию пепсиногена А, повышение тонуса блуждающего нерва, избыточную продукцию гастрина. Существенное значение имеет длительный контакт агрессивного содержимого со слизистой оболочкой желудка и двенадцатиперстной кишки, чему способствуют моторно-эвакуаторные нарушения деятельности этих органов. Реализация этих факторов происходит при нарушении репаративной регенерации эпителия слизистой оболочки в результате расстройств нервной и гуморальной регуляции деятельности желудка и двенадцатиперстной кишки, а также под влиянием адгезии *Helicobacter pylori* на клетки эпителия. Роль хеликобактерной инфекции в язвообразовании достаточно велика. Штаммы *Hr* I типа, обладающие наибольшей цитолитической активностью, непосредственно повреждают эпителий слизистой оболочки за счет вакуолизирующего цитотоксина. Кроме того, большинство штаммов инициируют сложный каскад реакций, которые активно ведут к ulcerации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Контакт *Hr* с эпителиоцитами приводит к тому, что клетки начинают секретировать цитокины, активирующие полиморфноядерные лейкоциты. Последние

стимулируют образование свободнорадикального кислорода, который способен повреждать клеточные мембраны и стимулировать давно установленный фактор ulcerогенеза – обратную диффузию ионов водорода, что следует считать первым механизмом язвообразования с участием хеликобактерной инфекции.

Вторым механизмом повреждения целостности слизистой оболочки полиморфноядерными лейкоцитами, активированными *Hr*, являются повреждения микросудов эпителия и выраженные нарушения микроциркуляции.

Наконец третий, самый важный аспект влияния хеликобактерной инфекции на формирование язвенного дефекта, – участие *Helicobacter pylori* в стимуляции агрессивных факторов, которые обеспечивают гиперсекрецию соляной кислоты, воздействуя на механизмы ее регуляции. Хеликобактерная инфекция продуцирует уреазу, фермент, расщепляющий мочевины до аммиака и углекислого газа, и создает в своем окружении «облако» щелочных продуктов, предохраняющих возбудителя от воздействия кислой среды. Местное защелачивание среды является фактором, запускающим механизм, который ведет к гипергастринемии. Кроме того, *Hr* тормозит функцию D-клеток, вырабатывающих антагонист гастрина – соматостатин, чем также стимулирует продукцию соляной кислоты.

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки является результатом двухфазного процесса. В первой фазе *Hr* вызывает гипергастринемию; во второй фазе гипергастринемия приводит к гиперплазии гистаминпродуцирующих (ECL) клеток с последующей стойкой гипрехлоргидрией и изъязвлением участков, инфицированных *Hr*, и участков с явлениями метаплазии. Приведенные данные выглядят достаточно убедительно для того, чтобы признать *Hr* не только как один из важных факторов, стимулирующих агрессию,

но и как один из этиологических факторов.

Вместе с тем оказалось, что патогенность *Hr* проявляется далеко не во всех случаях. Более 70% людей, инфицированных *Hr*, в течение всей жизни остаются здоровыми бактерионосителями, и только у 30 % инфицированных рано или поздно развиваются различные *Hr*-ассоциированные гастродуоденальные заболевания. Не доказано, что определенные штаммы *Hr*, даже содержащие факторы вирулентности или комбинации этих факторов, обладают специфичностью и имеют непосредственное отношение к развитию ЯБ. А это означает, что даже присутствие вирулентных штаммов *Hr* может обусловить предрасположенность к ЯБ, но не является ее причиной, иными словами: ulcerогенных штаммов *Hr* в природе не существует, и *Hr* не является единственным этиологическим фактором ЯБ, но, безусловно, в ряде случаев принимает участие в ее формировании. Таким образом, в патогенезе ЯБ *Hr* не является единственным фактором, и в развитии заболевания принимают участие и генетические особенности макроорганизма, и психоэмоциональные факторы, о чем сказано выше.

Механизм развития симптоматических язв иной. Возникновению симптоматических язв желудка (реже – двенадцатиперстной кишки) обычно способствует сочетание предрасполагающих факторов (наличие сопутствующих заболеваний – язвенной болезни, активного ревматизма, хронической пневмонии, туберкулеза). Симптомы и течение симптоматических язв желудка полиморфны. Они могут протекать определенное время бессимптомно, маскируясь клиническими проявлениями основного заболевания (могут наблюдаться неопределенного характера боли в животе и диспептические явления, иногда заболевание протекает с типичной симптоматологией язвенной болезни). При рентгенологическом



исследовании, гастроскопии выявляется язвенная ниша в желудке, как при язвенной болезни. Для диагностики существенное значение имеют анамнез (например, прием ульцерогенных лекарств) и обследование (выявление заболеваний, при которых нередко встречаются симптоматические язвы желудка, и установление взаимосвязи между этими заболеваниями и изъязвлением слизистой оболочки желудка). Симптоматические язвы желудка, как указывалось выше, могут быть острыми (стрессовые и др.) и хроническими (медикаментозные, при циррозах печени, хронической пневмонии и т.д.). Нередко возникают перфорация язвы и язвенное кровотечение, часто развивающиеся на сравнительно «спокойном фоне», при отсутствии жалоб со стороны пищеварительной системы.

Среди эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, патогенетически не связанных с язвенной болезнью, наибольшее место занимают лекарственные, а среди последних – язвенные деструкции, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые получили название нестероидных гастропатий. Термин «НПВП-гастропатия» предложен S.H. Roth в 1986 году для обозначения эндоскопически видимых повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (геморрагии, эрозии и язвы), поскольку они имеют ряд отличий от классической пептической язвы [14]. По данным литературы [20], у 8-16% пациентов, принимающих НПВП, развиваются гастроинтестинальные симптомы. Если принять во внимание, что различные НПВП принимают миллионы людей во всем мире, в том числе дети, становится очевидной актуальность проблемы лекарственных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки.

Факторами риска гастротоксичности являются: возраст старше 60 лет, курение, злоупотребление алкоголем, семейный

язвенный анамнез, сопутствующие тяжелые сердечнососудистые заболевания, сопутствующий прием глюкокортикоидов, иммуносупрессантов, антикоагулянтов, длительная терапия НПВП, большие дозы или одновременный прием двух или более НПВП [29].

На сегодняшний день НПВП представляют собой обширный класс, насчитывающий более 25 наименований. Производные салициловой кислоты (салицилаты): ацетилсалициловая кислота, неацелированные салицилаты (салицилат натрия, салициламид, дольоид). Производные арилуksусной кислоты (фенаматы): мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, толфенамовая кислота. Производные арилуksусной кислоты: диклофенак натрия и калия, фентиазак, лоназалак кальция. Производные пропионовой кислоты: ибупрофен, напроксен и натрия соль напроксена, кетопрофен, флурбипрофен, фенпрофен, фенбуфен, тиапрофеновая кислота. Производные индолуksусной кислоты: индометацин, сулиндак, этодолак. Производные гетероарилуksусной кислоты – толметин. Пиразолоновые производные (пиразолидиндионы): азапропазон, клофезон. Оксикамы: пироксикам, теноксикам, мелоксикам. Производные других химических соединений: набуметон, проквуазон. Эти препараты хорошо переносятся большинством больных, однако могут вызывать побочные реакции, наиболее часто – со стороны желудочно-кишечного тракта [26]. Полученные в разных странах данные позволяют говорить о достоверной связи между применением НПВП и развитием патологии верхних отделов ЖКТ (геморрагии, эрозии, язвы), в связи с чем можно считать оправданным предложение называть такие осложнения гастропатиями, связанными с приемом НПВП (НПВП-гастропатии или НПВП-индуцированные гастропатии). Правильно, по-видимому, наряду с НПВП-гастропатиями выделять НПВП-эзофагопатии и

НПВП-дуоденопатии. Субъективно гастропатии могут проявляться болями или чувством тяжести в эпигастриальной области, тошнотой, иногда рвотой, изжогой и другими диспептическими расстройствами [21]. Однако чаще всего НПВП-гастропатии протекают бессимптомно, в связи с чем возникает риск развития таких серьезных осложнений, как кровотечение и перфорация, нередко ведущих к летальному исходу.

Основной механизм лечебного действия НПВП связан с прерыванием циклооксигеназного (ЦОГ) пути метаболизма арахидоновой кислоты, в результате чего подавляется синтез простагландинов (ПГ) – важнейших продуктов воспаления. В настоящее время открыты и изучены две формы ЦОГ: структурная (ЦОГ-1) и индуцированная (ЦОГ-2). ЦОГ-1 отвечает за защитные свойства слизистой ЖКТ, а ЦОГ-2 участвует в образовании простагландинов в очаге воспаления [21, 23]. При этом НПВП подавляют продукцию простагландинов не только в очагах воспаления, но и на системном уровне, поэтому развитие гастропатий является запрограммированным фармакологическим эффектом этих препаратов [19, 28]. Как известно, подавление синтеза простагландинов слизистой ЖКТ вызывает уменьшение секреции слизистого геля, снижение секреции бикарбонатов, ухудшение кровотока слизистой желудка, в результате чего происходит нарушение защитных и репаративных функций ее клеток, а это ведет к образованию эрозий и язв.

В результате экскреции желчью кислотных печеночных метаболитов НПВП с последующим дуоденогастральным рефлюксом развивается местное повреждение. Однако в повреждении слизистой играет роль не только местное действие НПВП, что подтверждается образованием гастродуоденальных язв при применении парентеральных и ректальных форм НПВП. В то же время общеизвестен факт, что использование

свечевых и инъекционных форм классических НПВП позволяет во многих случаях уменьшить диспептические явления, возникающие при пероральном применении этих препаратов; это дает основания считать, что развитие диспептических явлений, помимо механизма ЦОГ-1, в значительной степени зависит от контактного действия НПВП. Местное раздражающее действие этих препаратов на слизистую оболочку приводит к компенсаторному увеличению синтеза простагландинов. Повышение концентрации эндогенных ПГ E2 и простаглицина приводит к появлению неприятных ощущений, связанных с нарушением моторики верхних отделов ЖКТ. Это позволяет предположить, что механизм развития эрозивно-язвенных изменений и диспептического синдрома различен: в первом случае преимущественную роль играет блокада ЦОГ-1 с последующим существенным снижением выработки ПГ – важнейшего составляющего естественной гастропротективной системы; во втором – контактное действие НПВП на слизистую оболочку. Это объясняет общеизвестный факт отсутствия взаимосвязи между клиническими проявлениями НПВП-гастропатий и выраженностью эндоскопических изменений, выявляемых у получающих НПВП больных. Одним из негативных эффектов локального действия НПВП может быть увеличение проницаемости клеточных мембран, способствующее развитию ретроdiffузии ионов водорода. Клеточный ацидоз и последующие изменения метаболизма эпителиоцитов – характерные проявления пептического повреждения, приводящего к активации болевых рецепторов, расположенных в подслизистой оболочке [13]. О значимости данного механизма для патогенеза НПВП-ассоциированной диспепсии можно судить по высокой эффективности при этой патологии препаратов, влияющих на желудочную секрецию (антацидные

препараты, в том числе монокомпонентные антациды на основе карбоната кальция, ведущим действием которых является химическая нейтрализация соляной кислоты, а не гастропротективное воздействие).

### Клинические проявления пептической и симптоматической язвы: сходства и различия

Патогенетические различия в формировании язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка определяют своеобразие клинических проявлений заболевания в зависимости от локализации язвенного дефекта. Ведущим в клинической картине язвенной болезни двенадцатиперстной кишки обычно является болевой синдром. Для язвы пилородуоденальной локализации характерна боль натощак (голодная), ночная, поздняя (через 1,5-2 часа после еды). Боль носит интенсивный характер, отличается упорством и продолжительностью. Особенностью болевого синдрома при дуоденальной язве является его периодичность. Длительность выраженности болевого синдрома, как правило, не превышает 4-6 недель, ее сменяет ремиссия, причем при последующих обострениях характер боли сохраняется. Локализуется боль при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки несколько выше и справа от пупка (пилородуоденальная зона).

Причиной боли при язвенной болезни являются двигательные нарушения желудка и двенадцатиперстной кишки. В результате повышения тонуса блуждающего нерва отмечаются расстройства нервной регуляции двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки, что приводит к повышению тонуса гладкомышечных волокон этих органов, спастическим сокращениям привратника и луковицы, повышению внутрижелудочного давления. Игрют роль также продолжительное воздействие на слизистую оболочку факторов агрессии, вос-

палительные изменения вокруг язвы. Боль при язвенной болезни, обусловленная непосредственно наличием язвенного дефекта, возникает лишь при проникновении последнего в глубокие слои стенки органа, в результате чего начинают реагировать симпатические нервные волокна.

Из диспептических явлений наиболее характерна изжога – чувство жжения в эпигастриальной области и за грудиной, возникающая в результате гастроэзофагеального рефлюкса. В ряде случаев изжога предшествует появлению болевого синдрома, но чаще сопровождает голодную боль или отмечается после приема грубой и острой пищи. Механизм возникновения изжоги связан с регургитацией желудочного содержимого в пищевод в связи с недостаточностью кардии и повышением внутрижелудочного давления (гастроэзофагеальный рефлюкс). Отрыжка появляется у большинства больных после еды, иногда при физической нагрузке. Возникновение отрыжки во время приема пищи или после него объясняется повышением внутрижелудочного давления и спазмом привратника на высоте пищеварения и является защитным механизмом, поскольку при отрыжке давление в желудке снижается до уровня давления в пищеводе. При пилоробульбарной локализации язвы чаще отмечается отрыжка кислым, реже – воздухом или съеденной пищей. При выраженном дуоденогастральном рефлюксе желчи может возникать отрыжка горечью. Тошнота редко встречается при язвенной болезни как самостоятельный симптом, чаще она предшествует рвоте. Упорная тошнота является признаком раздражения блуждающего нерва, а также обусловлена раздражением желудка вследствие задержки эвакуации содержимого или при забросе желчи из двенадцатиперстной кишки. Рвота возникает при отсутствии осложнений язвенной болезни относительно редко, приносит облегчение больному ре-





бенку и обусловлена повышением тонуса блуждающего нерва, что приводит к выраженным секреторным и моторным нарушениям со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки. У больных с пилородуоденальными язвами отмечается поздняя рвота, возникающая спустя 2-2,5 часа после еды. При неосложненных формах язвенной болезни обычно наблюдается рвота кислым желудочным соком с примесью недавно съеденной пищи. Изменение характера рвоты (рвота пищей, съеденной накануне) является признаком развившегося стеноза привратника. Аппетит при неосложненной язвенной болезни обычно не снижен, у ряда больных с дуоденальной локализацией язвы отмечается его повышение. У значительной части детей, больных язвенной болезнью, наблюдается запор, что связано с дискинезией кишечника из-за повышения тонуса блуждающего нерва, щадящим пищевым рационом, ограничением двигательной активности, слабостью мышц брюшного пресса. Запор обычно усиливается при обострении заболевания [4].

У большинства больных пилородуоденальной язвой отмечается эмоциональная неустойчивость, повышенные раздражительность и утомляемость, расстройства сна, связанные с дисфункцией центральной и вегетативной нервной системы [2, 24].

При объективном исследовании масса тела больного, как правило, сохраняется в пределах возрастной нормы, и лишь при анорексии, упорной рвоте может отмечаться некоторое ее снижение. Язык у корня обложен белым или желтоватым налетом. При пальпации живота отмечается выраженная локальная болезненность в пилородуоденальной зоне и эпигастральной области с положительным «молоточковым» симптомом. Иногда в этих зонах отмечается умеренное защитное напряжение мышц живота. Обычно выявляются дисфункции вегетативной нервной системы

в виде повышенной потливости, склонности к брадикардии и артериальной гипотензии, изменения дермографизма. Обострения заболевания нередко учащаются весной и осенью.

Язвенная болезнь желудка имеет целый ряд характерных особенностей. Чаще наблюдается ранняя боль, возникающая или усиливающаяся вскоре после приема пищи. Локализуется боль преимущественно в эпигастральной области, несколько выше пупка по средней линии живота. Из диспептических явлений наиболее типичны тошнота, отрыжка воздухом, тухлым или съеденной пищей. Тошнота иногда предшествует болевому приступу, нередко носит упорный постоянный характер, усиливаясь после приема пищи, часто сопровождается рвотой (при язвах кардиального и субкардиального отделов желудка – через 10-15 минут после еды). Кислая отрыжка и особенно изжога встречаются редко. Более характерно отставание в массе тела. При пальпации живота отмечается выраженная болезненность в эпигастральной области по средней линии живота, реже – в области левого подреберья.

В современных условиях следует иметь в виду изменившийся морфогенез и характер течения патологического процесса в зоне желудка и двенадцатиперстной кишки. Типичные для кислотозависимых состояний органов гастродуоденальной зоны болевой, диспептический и астеновегетативный синдромы далеко не всегда манифестируют, нередко имеют место стертые, малосимптомные формы заболеваний. В то же время наметилась тенденция к развитию и прогрессированию тяжелых форм гастродуоденита в детском возрасте, нередко с трансформацией в последующем в язвенную болезнь. Последняя представляет собой серьезную проблему клинической медицины в связи с высоким уровнем распространения, омоложением патологии, утяжелением клинического течения. Особенности течения язвенной

болезни в современных условиях являются изменение морфогенеза – малосимптомное течение или безболевой вариант наблюдаются более чем у 5% больных; учащение осложнений (у 20-25% детей обострение язвенной болезни сопровождается кровотечением); нивелирование сезонных обострений (осень, весна); недостаточная эффективность либо устойчивость к проводимой терапии [16].

При лекарственной симптоматической язве повреждение чаще локализуется в желудке, преимущественно в антральном или препилорическом отделе [30]. Клинические симптомы при НПВС-гастродуоденопатии почти у 60% больных, особенно пожилых, отсутствуют, поэтому диагноз во многих случаях устанавливают при фиброгастродуоденоскопии. В то же время у многих пациентов, предъявляющих диспептические жалобы, повреждение слизистой не выявляется. Отсутствие клинической симптоматики при НПВП-гастродуоденопатии связывают с анальгезирующим действием препаратов. Однако, как отмечалось выше, это может быть связано и с разными механизмами действия НПВП на развитие деструктивных изменений и диспептического синдрома. Поэтому больные, у которых при длительном приеме НПВП не отмечаются нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, рассматриваются как группа повышенного риска развития серьезных осложнений НПВП-гастродуоденопатии (кровотечение, тяжелая анемия) и требуют особо тщательного контроля, включающего эндоскопическое исследование.

Клинические проявления диспептического синдрома, возникающего на фоне приема НПВП, неспецифичны, в целом ряде случаев слабо выражены, не фиксируются больными и поэтому должны выявляться активно при направленном сборе анамнеза. Однако у большинства детей типичны жалобы на боли в животе, отрыжку кислым и изжогу либо

чувство тяжести, расприания в эпигастральной области, возникающие через 15-30 минут после приема НПВП. Эта субъективная взаимосвязь чрезвычайно характерна для НПВП-гастропатии [13]. В остальном клиника заболевания сходна с язвой желудка или скорее с функциональной диспепсией, но значительно отличается от дуоденальной пептической язвы, для которой характерны боли натощак или поздние интенсивные боли, часто сопровождающиеся изжогой в силу развития гастроэзофагеального рефлюкса.

### Диагностика пептической и симптоматической язвы: сходства и различия

Диагностика пептической язвы основывается на результатах эндоскопического исследования. При осмотре язва двенадцатиперстной кишки имеет чаще неправильную форму – полигональную, линейную или щелевидную. Дно язвы неглубокое, покрыто желтым налетом, края отечные, образуют воспалительный вал, часто отмечается контактное кровотечение. Слизистая оболочка вокруг язвы резко гиперемирована. Язва желудка чаще имеет овальную, округлую или эллипсоидную форму. Дно ее покрыто желтоватыми фибринозными наложениями, края отечны. Слизистая оболочка вокруг язвы отечна и резко гиперемирована. Эндоскопическое исследование, проводимое в динамике, позволяет судить о степени заживления язвенного дефекта и является одним из критериев эффективности терапии.

Диагностика НПВП-гастропатий также основана прежде всего на данных эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ. Эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) необходимо проводить всем больным, принимающим НПВП, имеющим повышенный риск развития осложнений, независимо от наличия жалоб со стороны ЖКТ. ЭГДС

следует делать не реже одного раза в 6 мес. К эндоскопическим признакам относят наличие гиперемии, отека, подслизистых кровоизлияний, эрозий и изъязвлений без характерного для язвенной болезни периульцерозного воспаления. Характерных гистологических признаков НПВП-гастропатий не обнаружено. Помимо гастро- и дуоденопатий, наблюдаются (значительно реже) НПВП-эзофагопатии, проявляющиеся изжогой, дисфагией и повреждением слизистой, обычно в местах анатомических сужений [12].

### Лечение пептической и симптоматической язвы: сходства и различия

Лечение пептической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки как у взрослых, так и у детей проводится в соответствии с разработанными и утвержденными МЗ Украины протоколами и стандартами [4, 18].

Терапия НПВП язвенных гастропатий должна быть направлена как на купирование болевого и диспептического синдромов, так и на заживление язвенного дефекта.

Полная отмена НПВП, дающая 90% эффект, возможна только в случаях, когда это позволяет клиническая симптоматика основного заболевания, чаще всего связанного с поражением костно-суставной системы. В то же время, безусловно, следует отказаться от курения, алкоголя, стероидных препаратов, антикоагулянтов, дезагрегантов; одновременно необходимо лечение деструктивных изменений.

Оптимальная тактика комплексной терапии НПВП-гастропатии, в частности язвенной болезни, состоит в продолжении приема НПВП и одновременном лечении язвенных поражений с обязательным включением ингибиторов протонной помпы с целью повысить интрагастральный pH выше 3, что позволит устранить повреждающее

действие кислотнорепетического фактора [20, 28]. При преобладании диспептического синдрома над степенью активности язвенного дефекта можно, особенно в детской практике, ограничиться применением всасывающихся антацидов [13].

Что касается случаев, протекающих с наличием *Helicobacter pylori*, то его роль в развитии даже банальной неязвенной диспепсии не является достоверным фактом [8, 33]. Эрадикация микроорганизма при длительном наблюдении не приводит к исчезновению симптомов диспепсии [34]. Однако этот вопрос остается дискуссионным: не только некоторые авторы [27, 31] при выявлении *Hp* на фоне НПВП считают необходимой эрадикацию, но и рекомендации последнего по времени (2010 год) Маастрихтского консенсуса-4 также рекомендуют стратегию *test&treat* («диагностировать *Hp* и проводить эрадикацию»). Особенно это касается больных, которым проводится или предстоит длительное лечение НПВП.

Профилактика прежде всего предусматривает уменьшение времени контакта препарата со слизистой желудка и пищевода (прием препаратов в горизонтальном положении, после еды, с большим количеством жидкости). Предпочтительно ректальное или парентеральное введение НПВП (особенно детям) или использование перорального и парентерального введения в чередовании [11]. Безусловно, необходимо строго соблюдать режим питания и диетические ограничения. Сроки повторного проведения профилактических курсов лечения пациентов, принимающих НПВП, определяются общим состоянием больных, наличием или отсутствием симптомов, которые считаются характерными для заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, результатами динамических эндоскопических исследований желудка и двенадцатиперстной кишки.



# Современный взгляд на кишечный дисбактериоз у детей



**Сарсенбаева С.С.,** Сарсенбаева З.Б.

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

В результате исследований последних десятилетий признано, что человеческий организм является не просто «самодостаточной единицей», а представляет собой сложную экосистему, так называемую социальную сеть, включающую триллионы бактерий и микроорганизмов [1]. Группы микроорганизмов (биотопы) населяющих кожные покровы, желудочно-кишечный тракт, слизистую ротовой полости, носа, мочевых путей и других органов, объединяются в микробиом, который потребляет до 10% энергии человека. Например, в 1 см<sup>2</sup> человеческой слюны живет от 10 млн до 1 млрд бактерий, поверхность сухой кожи площадью 1 см<sup>2</sup> населена от 2 тыс. (сухая кожа) до 80 тыс. микроорганизмами [2]. Задача биотопов человека состоит в поддержании постоянства внутренней среды организма, через обменные, иммунные, защитные механизмы.

Известно, что в периоде внутриутробного развития ЖКТ плода стерилен. Различные штаммы бифидобактерий и бактероиды появляются в пищеварительном тракте спустя 10 дней после рождения и сопровождаются кратковременным повышением температуры тела, диспепсическим синдромом. У детей, находящихся на естественном вскармливании, в микрофлоре кишечника преобладают бифидобактерии. У детей, находящихся на искусственном вскармливании, не формируется преобладание какой-либо группы микроорганизмов. Состав кишечной флоры детей старше 2-х лет практически не отличается от взрослых. Основная защитная роль микробиоты реализуется за счет многочисленной ее части – бифидо- и лактобактерий. В физиологических условиях сахаролитические (бифидо- и лактобактерии – 85-90%) и протео-

литические бактерии (протеус, клостридии, ристеллы, кишечные палочки, бактеридис и др. – 10-15%) взаимодействуют между собой [3].

С 2008 г. осуществляется глобальный проект «Микробиом человека», ставивший целью расшифровку генома бактерий, населяющих организм человека. Результаты выполнения проекта регулярно публикуются в международной научной периодике (Nature). Термин «микробиом» был впервые внедрен в 2001 г. для обозначения коллективных геномов микробиоты. Расшифровкой генома бактерий кишечника занимается Европейский консорциум Meta HIT. Расшифровано около 3 млн генов, что в 150 раз больше набора генов человека, а также установлено, что у человека в 10 раз больше бактерий, чем клеток [4]. Основной задачей микробиома является осуществление основных физиологических процессов

– от пищеварения до роста и развития организма человека.

Микробиота кишечника – это коллективное сообщество микробов, образующее биопленку на слизистой оболочке кишечника [5]. В свою очередь биопленка представляет собой микробно-тканевый комплекс, по генной структуре тождественный генной структуре организма человека. Другими словами, биопленка как бактериальный газон на слизистой кишечника создает коллективный иммунитет, путём распознавания и обмена генетическим материалом, поступающим в пищеварительную систему микроорганизмов. Распознавание молекулярного образа патогенных и симбиотических микроорганизмов – ключевой момент межмикробного взаимодействия.

В настоящее время проводятся исследования по определению специфических черт состава



микрофлоры человека. Установлено три энтеротипа (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*), которые характеризуют качественное и количественное соотношение разных популяций микробов в органах и системах человека, поддерживающих биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие (гомеостаз), необходимое для сохранения здоровья человека (Российский отраслевой стандарт, 2003 г.).

Функциями микрофлоры в организме человека являются следующие [6]:

- ❖ колонизационная резистентность – предупреждение размножения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике;
- ❖ барьерная – препятствие проникновению в организм чужеродных микробов и/или их токсинов;
- ❖ метаболическая – в обмене жиров, белков, углеводов, билирубина, электролитов, различных кислот, холестерина, газов;
- ❖ синтез витаминов  $B_1, B_2, B_6, B_{12}$ , К, С, РР, фолиевой кислоты, гормонов, биологически активных веществ;
- ❖ пищеварительная – синтез ферментов, участвующих в процессе пищеварения;
- ❖ иммунная – активация факторов гуморального и

клеточного иммунитета и неспецифической резистентности;

- ❖ дезинтоксикационная – гидролиз продуктов метаболизма, выведение шлаков;
- ❖ морфокинетическая – регуляция моторики и всасывания ЖКТ;
- ❖ антимуtagenная и антиканцерогенная.

С этих позиций организм человека в целом и населяющая его микрофлора представляют собой микроэкологическую саморегулирующуюся систему.

Несмотря на относительную автономность биотопов, изменения в одном из биотопов могут приводить к нарушениям в других. Примером тому является нередкое сочетание инфекции мочевых путей и воспалительного заболевания кишечника, патология кожи и дисбактериоз кишечника и др.

Дисбактериоз кишечника не является заболеванием и не входит в МКБ-10. В настоящее время считают, что дисбактериоз – это клинико-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры кишечника (в основном толстого) с последующим развитием метаболических, иммунологических нарушений и желудочно-кишечных расстройств. Это

микробиологический дисбаланс в организме, с элиминированием бифидобактерий и появлением большого количества условно-патогенной флоры во всех отделах кишечника, проявляется как местными, так и общими нарушениями, и отягощает течение различных заболеваний. В связи с этим, дисбактериоз не является основным диагнозом, он почти всегда вторичен. С этой позиции лучше использовать термин «коррекция», а не лечение. Могут наблюдаться кратковременные (дисбактериальные реакции) и стойкие (дисбиоз) варианты состояния. Факторами риска и причинами развития дисбактериоза у детей являются: несовершенство защитных реакций организма детей, раннее искусственное вскармливание, преморбидный фон (атопические состояния, рахит, анемия, гипотрофия, паратрофия и другие), диспепсические расстройства, частые ОРВИ, изменения в психоневрологическом статусе ребенка, инфекционная или хроническая соматическая патология в анамнезе, нерациональная антибиотикотерапия, продолжительный прием лекарств, ферментопатии (целиакия, лактозная недостаточность и др.), интоксикации различного характера. У взрослых можно добавить к причинам: злоупотребление диетами, клиз-





мами, слабительными препаратами, в результате последствия хирургических вмешательств, наличия злокачественных заболеваний [6].

Значительные нарушения физиологического соотношения микрофлоры у человека приводит к повреждению энтероцитов, повышению кишечной проницаемости для микромолекул (склонность к пищевой аллергии), подавлению выработки секреторного IgA, повышению содержания гистамина, снижению защитных свойств слизистого барьера, т.е. к созданию условий для развития патогенных микроорганизмов и изменению моторики кишечника.

Клиническими проявлениями дисбактериоза являются нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника (запор, диарея), аллергические заболевания, дерматиты, анемия, утомляемость и снижение работоспособности, тенденция к возникновению инфекционно-воспалительных заболеваний.

Профилактика и коррекция дисбактериоза (дисбиоза) включает функциональное питание, рекомендации по обоснованному применению антибиотиков, лечение сопутствующих и фоновых заболеваний у детей и восстановление нормальной функции кишечника. Последнее осуществляется с помощью применения пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков. Эффективность этих препаратов многократно доказана практически при всех заболеваниях, в неонатологии, хирургической, гинекологической, инфекционной и другой патологии [7].

Пробиотики – это живые микроорганизмы, чаще всего бифидо- и лактобактерии («классические пробиотики»). Пробиотики облегчают переработку в биопленке поступающего химуса, а частицы распавшихся лакто- и бифидобактерий в виде готовых молекул могут быть использованы в качестве строительного

материала для собственных бактерий индивидуума. Основным условием эффективности пробиотических препаратов является содержание живых микроорганизмов. При этом бактерии, входящие в состав препарата, должны сохранять жизнеспособность в течение длительного срока. Другими определяющими стабильную клиническую эффективность показателями пробиотиков являются отсутствие токсичности и побочных эффектов при длительном применении. «Правильные» пробиотики обладают колонизационным потенциалом, т.е. могут сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимально положительного эффекта [8].

Пребиотики относятся к классу неперевариваемых олигосахаридов и являются субстратом для питания пробиотиков. Как правило, они не абсорбируются в кишечнике человека, селективно стимулируют рост и (или) активность ограниченного числа микроорганизмов кишечника, что ведет к улучшению состояния здоровья человека.

В гастроэнтерологии применяются монокомпонентные пробиотики (Бифидумбактерин, Лактобактерин, Колибактерин, Споробактерин, Бактиспорин сухой, в порошке и др.), поликомпонентные пробиотики (Бифиформ, Бификол, Линекс, Полибактерин и др.), комбинированные пробиотики (Бифилиз, Аципол). Учитывая необходимость применения одновременно пробиотика и питающей его среды (пребиотика), в последнее время для коррекции дисбактериоза предпочтение получили синбиотики.

Ярким представителем синбиотиков является **Нормобакт**, в состав которого входят штаммы двух живых бактерий – бифидобактерии BB-12 и лактобактерии LA -5 – по 1 млрд каждой, т.е. в соотношении 1:1. Данные штаммы являются преобладающими микроорганизмами, засе-

ляющими кишечник детей. Бифидобактерии BB-12 действуют в основном в толстом кишечнике, а молочнокислые бактерии LA-5 – в тонком кишечнике, таким образом, они охватывают благотворным влиянием большую часть кишечного тракта. В качестве пребиотика выступает натуральное вещество – раффиноза – фруктоолигосахарид, полученный из цикория, устойчивый к пищеварительным ферментам (в неизменном виде достигает толстого кишечника и доставляет туда кальций). При производстве Нормобакта используется особая технология, гарантирующая устойчивость бактерий к антибиотикам и способность сохранять свою жизнеспособность при длительном хранении продукта при комнатной температуре.

Комбинация пребиотика и пробиотика, включающего 2 вида бактерий в высоких концентрациях, обеспечивает целостный подход к нормализации микрофлоры кишечника и повышает его эффективность. Выпускается препарат в форме саше для детей, начиная с 6-месячного возраста и жевательных таблеток в форме игрушечных мишек со вкусом молочного шоколада для детей с 3-х лет и взрослых. Применение 1-3 саше и 1-5 таблеток в сутки в течение 10-14 дней позволяет провести эффективную коррекцию нарушений состава микрофлоры кишечника даже на фоне антибиотикотерапии.

Таким образом, коррекция дисбактериоза кишечника как у детей, так и взрослых является превентивным мероприятием по предупреждению развития в ближайшие и отдаленные периоды времени таких заболеваний, как бронхиальная астма, рак, связанные с нарушением усвоения витаминов и минеральных веществ [9].

*Список литературы  
находится в редакции*

# Кандидоз органов пищеварения у детей и подростков (клиническая лекция)



**Бекетова Г.В.,** Савичук Н.О.

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

## **Часть I. Распространенность, определение, патогенетическая сущность, патоморфология, факторы риска**

В современных условиях инфекционная патология вышла на новые рубежи, с одной стороны, классические инфекции отступают и их течение приобретает более стертое течение, с другой – увеличивается частота заболеваний, вызванных ассоциациями микроорганизмов, а также условнопатогенными микробами, особенно грибами рода *Candida*. Вышеуказанные явления обусловлены возрастанием количества, частоты и степени влияния на человека неблагоприятных факторов внешней среды (химического загрязнения, радиации, ксенобиотиков), нерациональной терапии (лучевой, кортикостероидной, антибактериальной, цитостатической). Все это нарушает функцию системы антиинфекционной резистентности (САИР), включающей два взаимосвязанных и взаимообусловленных звена – микробиологического (микрофлора всех биотопов) и иммунологического (лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками и кожей).

Контакт человека с грибами – явление весьма ординарное, поскольку микромицеты распространены повсеместно. Они находятся в почве, воздухе, воде, на предметах обихода, обсеменяют продукты питания, кожу и слизистые оболочки (СО) дыхательных, мочевыводящих путей и пищеварительного канала.

Грибы рода *Candida* в жизни человека рассматриваются в трех аспектах.

Во-первых, как представители нормальной микрофлоры. Кандиды выявляют у здоровых людей

на коже, в кале, на конъюнктиве глаз, в содержимом желчного пузыря, в желудочном и дуоденальном соке, на СО полости рта (СОПР), что расценивается как транзитное (несколько дней) или кратковременное (34 недели) кандидоносительство.

Во-вторых, как участники микробных ассоциаций при бактериальных и вирусных инфекциях в виде длительного (до 3 месяцев), хронического (свыше 3 месяцев), непрерывного или рецидивирующего кандидоносительства. В этих случаях грибы могут действовать или синергично, усиливая симптомы основного заболевания, или антагонистично, увеличивая длительность течения болезни и нивелируя характерные клинические проявления, затрудняя диагностику и лечение.

В-третьих, грибы как возбудители заболевания – инвазивного и неинвазивного кандидоза.

Кандидоз – это острое или хроническое инфекционно-аллергическое заболевание, которое вызывают грибы рода *Candida* на фоне генетически детерминированного дефекта в системе клеточного и гуморального иммунитета, снижения фунгицидных свойств макрофагов и лейкоцитов с ослаблением барьерной роли СО и кожи, со значительной сенсibilизацией организма и отсутствием формирования стойкого специфического иммунитета.

Кандидоз – это типичная оппортунистическая инфекция, развивающаяся при снижении активности функции микробиологического и иммунологического звеньев САИР, в результате нарушения равновесия между специфическими и неспецифическими факторами резистентности макроорганизма на местном и общем уровне и факторами агрессии *Candida*.





К факторам агрессии грибов рода *Candida* относятся:

- ❖ цитотоксичность (эндотоксины грибов, попадая в кровь, вызывают атрофию эндокринных органов, экзокринных желез, индуцируя аутоиммунный процесс);
- ❖ гидролазы (плазмокоагулаза, протеазы, липофосфорилаза);
- ❖ гликопротеидные комплексы, глюкострофуагы, первичные метаболиты (алкогольдегидрогеназа, Р2-протеин) – способствуют микогенной сенсифификации;
- ❖ диморфизм грибов, то есшь их способность формировать дрожжеподобную (почкующуюся) форму и мицелий, инвазирующий ткани;
- ❖ стойкость к действию фагоцитов и лейкоцитов;
- ❖ наличие гемолизинив;
- ❖ дерматонекротическая активность;
- ❖ адгезия – способность грибов к фиксации на СО с дальнейшей колонизацией, пенетрацией и инвазией в ткани, лимфо- и кровеносное русло;
- ❖ вирулентность – наличие RB-фактора, обеспечивающего способность к формированию ростковых трубок;
- ❖ антилизосимная, антиинтерфероновая и антифагоцитарная активность кандид, приводящая к блокированию фунгицидных систем нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов, с дальнейшим использованием этих клеток для своего размножения и роста, что затрудняет распознавание и уничтожение грибов, а также снижает эффективность химиотерапии;
- ❖ способность вызывать вторичный иммунодефицит, снижать поствакцинальный иммунитет, благодаря иммуносупрессивным свойствам гликопротеинов и полисахаридам маннанам;
- ❖ липидная фракция кандид, способствующая формированию специфических кандидозных гранул, которые выполняют защитную функцию, изолируя организм хозяина от токсических продуктов разрушения грибов;
- ❖ фенотипическая изменчивость, обеспечивающая адаптацию кандид в разных анатомических нишах;
- ❖ подавление облигатной флоры с формированием микст-инфекций и повышением резистентности микроорганизмов путем рекомбинации, селекции и мутации.

Грибы – это выраженные гликогенофилы. Они избирательно поражают преимущественно многослойный плоский эпителий СОПП и пищевода, реже однослойный эпителий желудка и кишечника. Вышеуказанное свойство грибов трактуется как т.н. «парадокс кандидоза». Наиболее патогенными признаны *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. Krusei*,

*C. guilliermondie*, *C. pseudotropicalis*, *C. stellatoidea*.

К факторам антифунгальной защиты макроорганизма относятся:

- ❖ сохранение барьерной функции СОПП, ее целостности;
- ❖ достаточная активность обоих звеньев САИР;
- ❖ факторы неспецифического иммунитета (рН, кислотно-ферментный барьер, мукополисахариды защитного слоя слизи, нормальная перистальтика пищеварительного канала, адекватный баланс десквамации и регенерации эпителиоцитов, sIgA, трансферрин, лактоферрин, лизоцим, церулоплазмин, компоненты комплемента, белки острой фазы воспаления, маннаносвязывающий протеин);
- ❖ факторы специфического иммунитета (противокандидозные IgA, IgG, IgM, которые инактивируют эндотоксины и ферменты инвазии грибов и вместе с компонентами комплемента участвуют в процессах опсонизации и Тл, активирующие и регулирующие специфический и неспецифический иммунный ответ);
- ❖ нормальная функция микрорэкологической системы макроорганизма, обеспечивающая механизмы конкуренции с бактериями и грибами;
- ❖ стабильность механизмов нейроиммуноэндокринной регуляции.

Выделяют несколько путей инфицирования детей кандидами:

- ❖ оральный путь (через соску, кожу рук, с СОПП матери);
- ❖ фекально-оральный путь (через обсемененные грибами продукты и воду);
- ❖ воздушно капельный;
- ❖ контактный (прямой и опосредованный (парентеральное питание, катетеризация сосудов);
- ❖ половой путь;
- ❖ внутриутробный:
  - восходящий;
  - контактный (через родовые пути);
  - трансплацентарный (гематогенно с развитием кандидоза плаценты).

Источниками инфицирования при кандидозе являются:

- ❖ больные люди;
- ❖ кандидоносители;
- ❖ теплокровные домашние животные;
- ❖ продукты питания и вода.

Морфологические изменения при кандидозе однотипны, не зависят от локализации процесса и характеризуют несколько фаз формирования кандидоза: (1) фазу острых экссудативных и экссудативно-некротических нарушений; (2) продуктивную фазу с образованием гранул под действием липидной фракции кандид.

Морфологически выделяют 4 стадии кандидоза:

- ❖ **I стадия** – колонизация грибами тканей с развитием тканевых реакций;
- ❖ **II стадия** – поверхностная инвазия микромицет в ткани;
- ❖ **III стадия** – инвазия кандид в сосуды с развитием глубокого микоза;
- ❖ **IV стадия** – фунгемия с развитием генерализованного микоза.

Патогенетической сущностью кандидоза является генетически детерминированная дисфункция фагоцитов (отсутствие фермента миелопероксидазы) и лейкоцитов (дефицит катионных гранулярных белков), а также низкий уровень гамма-интерферона, что способствует персистенции и инвазии грибов в ткани.

Факторы риска активации грибов:

- ❖ экзогенные – факторы среды, способствующие проникновению грибов в организм и снижающие его резистентность;
- ❖ эндогенные – факторы собственного организма, способствующие проникновению грибов и являющиеся проявлением снижения резистентности;
- ❖ свойства кандид, которые обеспечивают патогенность грибов.

Факторы риска формирования и прогрессирования кандидоза у детей:

- ❖ наличие кандидоза различной локализации у матери;
- ❖ недоношенность, незрелость и переносимость;
- ❖ патологическое течение родов, особенно с аспирацией околоплодных вод;
- ❖ патология неонатального периода, особенно на фоне использования медикаментозной терапии (антибиотиков, гормонов и др.), эндотрахеальной интубации; ятрогенные факторы (длительная антибиотикотерапия, которая осуществляется без применения антибиотикорезистентных пробиотиков и антимикотиков; оперативные вмешательства); раннее искусственное вскармливание;
- ❖ нерациональное питание, гиповитаминозы, дефицит железа и других микроэлементов; нарушение правил гигиенического ухода за детьми (облизывание сосок и ложек перед кормлением, прикладывание ребенка к груди без предварительной обработки сосков; несоблюдение правил мытья рук перед едой; использование детьми чужих зубных щеток и др.); функциональная диспепсия, нарушение микроэкологии кишечника, острые кишечные инфекции, заболевания, протекающие с синдромом мальабсорбции; повреждение кожи и СОПР (травмы – механические, термические, химические, лучевые и др.; поражение тканей пародонта; использование ортодонтических аппаратов и конструкций); нерациональная гигиена полости рта (длительное использование зубных щеток, их неправильная обработка; нерациональный уход за ортопедическими и ортодонтическими конструкциями); наличие инфекционных и хронических неинфекционных заболеваний;



нальная гигиена полости рта (длительное использование зубных щеток, их неправильная обработка; нерациональный уход за ортопедическими и ортодонтическими конструкциями); наличие инфекционных и хронических неинфекционных заболеваний;

- ❖ эндокринные дисфункции и заболевания (нарушения толерантности к глюкозе, сахарный диабет, болезнь Иценко-Кушинга, кандидо-эндокринный синдром, болезни щитовидной и паращитовидной желез, ожирение, стойкие нарушения менструального цикла у девочек-подростков и др.); первичные и вторичные иммунодефициты;
- ❖ хронические интоксикации вследствие употребления наркотиков, алкоголя;
- ❖ длительный и нерациональный прием некоторых медикаментов (метронидазола, транквилизаторов и др.);
- ❖ болезни, сопровождающиеся нарушением кровообращения;
- ❖ аллергические заболевания.

Классификация кандидоза органов пищеварения (Шевяков М.А., 2000):

1. Орофаренгиальный кандидоз (хейлит, гингивит, стоматит, глоссит, фарингит).
2. Кандидоз пищевода.
3. Кандидоз желудка:
  - ❖ диффузный (специфический эритематозно фибринозный гастрит);
  - ❖ фокальный (вторичный кандидоз дна язвы);
4. Кандидоз кишечника:
  - ❖ инвазивный диффузный;
  - ❖ инвазивный фокальный;
  - ❖ неинвазивный (кандидоаллергический);
5. Аноректальный кандидоз:
  - ❖ инвазивный кандидоз прямой кишки;
  - ❖ перианальный кандидадерматит.



## Часть II. Клиника, диагностика, лечение, профилактика

В первой части лекции были освещены такие вопросы как эпидемиология кандидоза, факторы агрессии кандид, особенности антифунгальной защиты детей в возрастном аспекте, факторы риска формирования и прогрессирования кандидоза, его патоморфология и классификация. Далее мы рассмотрим особенности клинического течения кандидоза в современных условиях, а также алгоритмы его диагностики, лечения и профилактики у детей.

Особенности течения кандидоза у детей в современных условиях:

- ❖ кандидоз характеризуется полиморфизмом клинических проявлений;
- ❖ отмечается возрастание удельного веса генерализованных, септических и малоизвестных форм заболевания (кандидозный конъюнктивит, хронический генерализованный (гранулематозный) кандидоз детей и подростков);
- ❖ стертость клинической картины, отсутствие специфических черт;
- ❖ большая длительность и бессимптомность течения заболевания;
- ❖ формирование атрофии эндокринных и экзокринных желез;
- ❖ увеличение удельного веса т. н. грибов рода *Candida non-albicans* в развитии тяжелых форм кандидоза, особенно у больных в отделениях реанимации;
- ❖ формирование т.н. синдрома «пивоварни» (auto-brewery) – образование большого количества алкоголя при употреблении сахаров, что приводит к алкогольной интоксикации и внезапной смерти у маленьких детей;
- ❖ увеличение более чем в 3,5 раза частоты носительства грибов, которая в 20-е годы составляла 20%, в 60-70 годы – 46-52%, в 2008 году – около 80%;
- ❖ резистентность кандид к общепринятым антифунгальным средствам.

Характерными особенностями кандидоза у новорожденных является:

- ❖ незначительная выраженность воспалительной реакции на кандидоинвазию с вовлечением клеток моноцитарно-макрофагального ряда, в то время как у более старших детей и подростков в патологическом процессе принимают участие преимущественно нейтрофилы;
- ❖ повышенная способность эпителия к адгезии грибов, в связи с незрелостью системы комплемента и неполноценностью хемотаксических реакций фагоцитов.

У детей и подростков поражение пищеварительного канала грибами рода *Candida* бывает двоякого характера.

С одной стороны – в виде инвазии кандид в тот или иной орган, с другой – как результат токсико-аллергического воздействия микромиоцет на макроорганизм при наличии у него гиперчувствительности. В последнем случае характерные для кандидоза специфические изменения отсутствуют, а заболевание характеризуется клиническими проявлениями хронического гастродуоденита или синдрома раздраженной кишки (СРК).

Кандидоносительство и неинвазивный кандидоз реализуются за счет пролиферации дрожжеподобной формы гриба в просвете органа без его перехода в нитчатую форму. Однако, неинвазивный кандидоз способствует формированию микст-инфекции и интоксикации (продуктами аномальной ферментации питательных веществ и метаболитами гриба), индуцирует вторичный иммунодефицит, микогенную сенсебилизацию и аллергию, формирование СРК у детей с атопией.

Инвазивный кандидоз реализуется за счет внедрения нитчатой формы гриба в СО и ткани с формированием поражений РП, пищевода, желудка, кишечника, желчевыводящих путей, поджелудочной железы.

Поскольку грибы рода *Candida* обсеменяют в небольших количествах СО пищеварительного канала у здоровых детей и подростков, а кишечник является естественным резервуаром кандид, диагностика кандидоза представляет определенные сложности и зачастую является малоинформативной. Для врача принципиально важно ответить на вопрос: «Что именно наблюдается у конкретного пациента – кандидоносительство или кандидоз?», так как от этого зависит дальнейшая тактика ведения ребенка.

Общепринятый диагностический алгоритм обследования пациента для исключения или подтверждения кандидоза включает:

- ❖ клинико-anamnestические данные (анализ факторов риска);
- ❖ лабораторные обследования:
- ❖ общий анализ крови (анемия, эозинофилия, нейтропения);
- ❖ цито-, гистологические методы;
- ❖ микологические исследования (микроскопия нативного материала, выделение чистой культуры гриба с определением чувствительности к антимикотическим препаратам);
- ❖ иммунологические обследования:
- ❖ кожная аллергия к *Candida*- антигену по гиперчувствительности замедленного типа;
- ❖ снижение активности или отсутствие реакции бластной трансформации лимфоцитов к кандидозному антигену;
- ❖ латекс-агглютинация с моноклональными антителами;
- ❖ радиоиммунные методы;
- ❖ иммуноферментные методы;
- ❖ серологические методы;



- ❖ выявление уровня метаболитов гриба (D-арабинитала и маннозы) в крови экспресс-методом газовой хроматографии;
- ❖ тест Glucatell;
- ❖ реакция непрямой иммунофлуоресценции (титр 1:80);
- ❖ реакция агглютинации частиц латекса, сенсibilизированных соматическими антигенами (титр 1:8);
- ❖ встречный иммуноэлектрофорез (появление 2 и более дуг преципитации);
- ❖ перекрестная иммунопреципитация с промежуточным гелем с конкавалином А (связывает маннан) (появление 10 и более дуг преципитации);
- ❖ определение в крови антигенов гриба;
- ❖ выявление в крови маннана (у здоровых отсутствует);
- ❖ морфологические исследования биоптатов, цитологических препаратов кожи и СО (выявление мицелиальных и почкующихся форм кандид).

Однако, комплексное исследование не всегда может достоверно подтвердить диагноз кандидоза как заболевания. Критериями, подтверждающими кандидоз, являются:

- ❖ выделение в чистой культуре нитчатых (мицелиальных) форм кандид из крови и ликвора;
- ❖ морфологическое выявление мицелия грибов в пунктатах и биоптатах;
- ❖ повторное выделение одного и того же вида гриба в количестве 104 КОЕ/мл и более из СО, кожи или абсцессов, открывающихся наружу;
- ❖ наличие грибов в моче в количестве 104 и более в 1 мл, положительный антиглобулиновый тест (иммунофлуоресцентное выявление антител на поверхности дрожжевых клеток);
- ❖ наличие преципитирующих антител в сыворотке крови при использовании цитоплазматических антигенов методами встречной иммунофлуоресценции, встречного или перекрестного иммуноэлектрофореза;
- ❖ обнаружение в сыворотке крови антигенов гриба;
- ❖ клиническое улучшение на фоне антифунгального лечения с уменьшением количества гриба в патологическом материале.

Однако, решающим фактором при дифференциальной диагностике кандидоза и кандидоносительства является:

- ❖ наличие характерных клинических признаков заболевания;
- ❖ позитивные результаты цитологического или гистологического исследования (инвазия мицелия в ткани при кандидозе и наличие почкующихся форм гриба при кандидоносительстве);
- ❖ выявление в чистой культуре значительного

(свыше 3-4lg КОЕ/мл) количества колоний грибов рода *Candida* в биологических жидкостях, которые в норме стерильны.

Таким образом, кандидоносительство характеризуется наличием грибов на коже и СО без их инвазии в ткани и без проявлений кандидоаллергии и других клинических симптомов, а кандидоз – это острое или хроническое заболевание с определенными клиническими проявлениями, с инвазией грибов в ткани и/или проявлениями кандидоаллергии.

Лечение кандидоза сложное и не всегда эффективное. Целью терапии кандидоза является:

- ❖ устранение клинических проявлений заболевания;
- ❖ элиминация грибов из организма, т. е. воздействие на микробиологическое звено САИР (этиотропное фунгицидное лечение);
- ❖ восстановление полноценного нормального стереотипа специфического (противокандидозного) иммунного ответа на антигены грибов, т.е. воздействие на иммунологическое звено САИР.

Существует ряд принципов терапии кандидоза у детей и подростков. В первую очередь, это:

- ❖ устранение фоновых ФР;
- ❖ коррекция функциональных и анатомических нарушений;
- ❖ антифунгальная диета с уменьшением в рационе количества сахаров. Дробное питание до 5-6 раз в сутки с использованием кисломолочных продуктов и продуктов с противогрибковой активностью (морковь, морская капуста, лимон, брусника, арахис, бобовые);
- ❖ патогенетическая терапия:
  - а) воздействие на иммунологическое звено САИР для восстановления нормального стереотипа специфического иммунного ответа на антигены грибов. Используют иммуномодулирующие препараты грибкового происхождения (имудон), кандидозные вакцины и аутовакцины. При нейтропении – колониестимулирующие факторы (филграстим, ленограстим, молграмостим);
  - б) воздействие на микробиологическое звено САИР для достижения элиминации грибов. Используют противогрибковую (этиотропную фунгицидную) терапию, которая никогда не бывает абсолютной, а также профилактическое или противорецидивное лечение.

Критерием эффективности терапии кандидоза является достижение клинко-иммунологической и микологической ремиссии заболевания.

Пути достижения цели терапии кандидоза:

- ❖ традиционный, когда используется этиотроп-

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

# МИКОмакс®

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от 06.11.2012 г. №844

## Торговое название препарата

Микомакс®

## Международное непатентованное

название

Флуконазол

## Лекарственная форма

Сироп 5 мг/мл

## Состав

100 мл сиропа содержит

активное вещество – флуконазол 500 мг,

вспомогательные вещества: сорбитол 70% некристаллизующийся, натрия кармеллоза, глицерин 85%, кислоты лимонной моногидрат, натрия бензоат, натрия сахарин, ароматизатор вишневый, вода очищенная.

## Описание

Прозрачный бесцветный сироп

## Фармакотерапевтическая группа

Противогрибковые препараты для системного применения. Производные триазола.

Код АТХ J02AC01

## Показания к применению

- криптококкоз (криптококковый менингит и инфекции другой локализации, напр. легочные, кожные инфекции);
- системный кандидоз, диссеминированный кандидоз, включая кандидемии, и другие формы инвазивной кандидозной инфекции, в т.ч. инфекции легких, печени, селезенки, брюшной полости, эндокарда, глаз, мочевыводящих путей и других органов;
- кандидоз слизистых оболочек, включая ротоглоточный кандидоз, кандидоз пищевода, неинвазивные бронхолегочные инфекции, кандидирующую, кожно-слизистый кандидоз и хронический атрофический кандидоз полости рта (воспаления, возникающие из-за зубных протезов);
- кандидоз половых органов (острый или рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, профилактика рецидива вагинального кандидоза (три и более случаев в год), баланита, вызванного *Candida spp*);
- дерматомикозы: дерматофития стоп, микоз гладкой кожи, паховый дерматомикоз, отрубевидный лишай, дерматофитный онихомикоз и кожные кандидозные инфекции;
- системный эндемический микоз у иммунокомпетентных пациентов (кокцидиомикоз, паракoccидиомикоз, споротрихоз, гистоплазмоз);
- профилактика рецидива кандидоза полости рта и глотки у больных СПИДом
- профилактики грибковой инфекции у пациентов со злокачественными новообразованиями и высоким риском инфицирования в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии.

## Способ применения и дозы

Препарат Микомакс® в форме сиропа предназначен для приема внутрь.

Стеклянный флакон снабжен безопасной закручивающейся крышкой, предотвращающей доступ детей. Чтобы открыть флакон, надавите крышку вниз и поворачивайте против часовой стрелки. После использования лекарства плотно закрутите крышку.

Сироп наливается в мензурку (объем мензурки до последней отметки составляет 20 мл). Каждая отметка соответствует 1 мл. 1 мл сиропа содержит 5 мг флуконазола. Рекомендуется держать сироп («полоскать») во рту в течение 2 минут перед проглатыванием.

Суточная доза и режим дозирования препарата рассчитывается исходя из вида и степени тяжести грибковой инфекции.

Больным СПИДом и криптококковым менингитом, а также рецидивирующим ротоглоточным кандидозом или кандидозом пищевода требуется поддерживающая терапия для предотвращения рецидива.

### Дети

Продолжительность лечения, как и у взрослых пациентов, зависит от клинической и микологической картины. Не следует превышать максимальную суточную дозу для взрослых. Флуконазол принимают разовыми дозами ежедневно.

Рекомендуемая доза флуконазола при кандидозе слизистых оболочек составляет 3 мг/кг в сутки. В первый день допускается прием насыщающей дозы 6 мг/кг для более быстрого достижения устойчивых показателей (уже на второй день лечения).

Для лечения системного кандидоза и криптококковых инфекций рекомендуемая доза составляет 6-12 мг/кг в сутки, в зависимости от степени тяжести заболевания.

### Профилактика

В случае детей с почечной недостаточностью дозу следует снизить в соответствии с дозировкой для взрослых пациентов, в зависимости от степени почечной недостаточности (см. дозировку для пациентов с почечной недостаточностью).

### Новорожденные в возрасте до четырех недель:

У новорожденных флуконазол выводится медленно. В первые две недели жизни используется та же дозировка, что и для остальных детей, однако с интервалом 72 часа. В течение третьей и четвертой недели назначается та же доза с интервалом 48 часов.

Не рекомендуется превышать максимальную допустимую дозу для новорожденных в первые две недели (12 мг/кг каждые 72 часа) и в последующие две недели жизни (12 мг/кг каждые 48 часов).

В отношении детей с почечной недостаточностью фармакокинетические исследования флуконазола не проводились.

## Побочные действия

В целом, флуконазол переносится хорошо.

Побочные действия, наблюдаемые в клинических исследованиях:

### Часто

головная боль, высыпания на коже, тошнота и рвота, боль в животе, диарея, клинически существенное повышение значений АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы

### Иногда

утомляемость, беспокойство, астения, гипертермия, конвульсии, головокружение, парестезия, тремор, вертиго, зуд, повышенное потоотделение, анорексия, запор, диспепсия, метеоризм, сухость во рту, изменения вкусовых ощущений, миалгия, бессонница, сонливость, холестаза, повреждение тканей печени, желтуха, клинически существенное повышение общего билирубина, анемия

## Противопоказания

- повышенная чувствительность к флуконазолу, любым другим веществам в составе препарата или производным азолов
- одновременный прием терфенадина
- одновременно с цизапридом

## Особые указания

Препарат не предназначен для лечения микоза волосистой части головы у детей.

*Продукт содержит сорбитол. Его прием противопоказан пациентам с такими наследственными заболеваниями, как непереносимость фруктозы.*

### Беременность и лактация

Надлежащих и тщательно контролируемых исследований с беременными женщинами не проводилось. Отмечались частые случаи врожденных аномалий у новорожденных, чьи матери принимали высокие дозы флуконазола (400-800 мг в день) в течение трех или более месяцев. Флуконазол не следует назначать беременным женщинам, за исключением пациенток с тяжелой грибковой инфекцией, опасной для жизни, при которой ожидаемый эффект лекарства превышает возможный риск для плода.

Флуконазол содержится в грудном молоке человека в тех же количествах, что и в плазме крови, поэтому его прием не рекомендуется кормящим матерям.

*Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

Следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем или пользовании техникой, поскольку могут возникнуть головокружение или судороги.

## Передозировка

*Симптомы:* галлюцинации, параноидальное поведение.

*Лечение:* симптоматическое лечение и поддерживающая терапия для поддержания жизненных функций.

## Форма выпуска и упаковка

По 100 мл сиропа в стеклянных флаконах коричневого цвета с безопасной закручивающейся крышкой из полипропилена.

На флакон наклеивают этикетку.

По 1 флакону вместе с мерным стаканчиком на 20 мл и инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

## Условия хранения

Хранить в сухом месте при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте!

После первого вскрытия хранить при комнатной температуре не более 14 дней.

## Срок хранения

3 года

## Условия отпуска из аптек

По рецепту

## Производитель

**Зентива К.С., Чешская Республика,  
102 37, Прага 10**

**Владелец регистрационного  
удостоверения**

**Зентива К.С., Чешская Республика,  
102 37, Прага 10**



ная (антифунгальная, элиминационная, фунгицидная) терапия в сочетании с поддерживающим лечением;

- ❖ альтернативный путь предполагает использование препаратов двойного (противокандидозного и иммуномодулирующего) действия (энтерол-250);
- ❖ сочетанный – при котором используют два вышеуказанных подхода.

Выбор антифунгального препарата осуществляется с учетом:

- ❖ особенностей патогенеза заболевания;
- ❖ локализации поражений;
- ❖ чувствительности грибов к антифунгальным средствам;
- ❖ профиля безопасности препарата;
- ❖ состояния функции печени и почек пациента;
- ❖ взаимодействия противомикотических средств с другими препаратами;
- ❖ фармако-экономических аспектов.

К антифунгальным средствам относятся :

- ❖ препараты полиенового ряда (нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин В);
- ❖ 5-фторцитозины (анкотил, амфоглюкамин);
- ❖ триазолы (дифлюкан, флюконазол, трифлюкан, фунгат, мебетизол, ундецин, цинкундан, микозолон, микосептин, клотримазол);
- ❖ пиримидины (циклопироксаламин, батрофен);
- ❖ триазолы (кетоконазол, изоконазол, вориконазол, позаконазол, равуконазол);
- ❖ эхинокандины (каспофунгин, анидулафунгин, микафунгин);
- ❖ алиламины (нафтифин, ламизил);
- ❖ морфолины (морфолиновый крем);

- ❖ 8-оксихинолоны (дермозолон, хинозол);
- ❖ препараты йода (10-30% натрия йодид);
- ❖ лечебные дрожжи (энтерол-250) и пробиотики конкурентного действия (биоспорин, споробактерин, флоницин ВС);
- ❖ тиокарбамиды (толиафат, толпиклат, толмицен).

Механизм действия всех антифунгальных средств заключается в угнетении синтеза эргостерина клеточной стенки гриба.

Ошибки терапии кандидоза:

- ❖ нераспознавание кандидоза (посмертная диагностика);
- ❖ позднее начало лечения;
- ❖ неправильный выбор антимикотиков;
- ❖ назначение антимикотиков с неоправданно высокими побочными эффектами (например, кетоконазола, обладающего высокой гепатотоксичностью и иммуносупрессивными свойствами);
- ❖ применение только этиотропной (антифунгальной) терапии, без использования иммуномодулирующих средств и коррекции фоновой патологии.

В условиях постоянного взаимодействия ребенка с грибами в зависимости от его фонового состояния чрезвычайно важна профилактика кандидоза, которая рассматривается с точки зрения управления рисками.

У здоровых детей – это профилактика перехода транзиторного носительства в хроническое.

У детей с функциональными нарушениями – профилактика инвазии кандид в ткани и развития кандидо-аллергии, т.е. перехода хронического кандидоносительства в кандидоз.

У детей с тяжелыми иммунодефицитными, метаболическими заболеваниями, нейтропенией, онкозаболеваниями – профилактика трансформации кандидоза в диссеминированные и генерализованные формы (т.н. превентивная противогрибковая терапия).

Профилактика достигается посредством :

- ❖ контроля за путями инфицирования грибами рода *Candida*, особенно новорожденных;
- ❖ предотвращения ятрогенного инфицирования (обоснованное назначение антибактериальной, гормональной, цитостатической, лучевой, иммунодепрессивной терапии);
- ❖ своевременного выявления и санации эндогенных очагов кандидоза;
- ❖ соблюдения санитарно-гигиенического режима в медицинских учреждениях;
- ❖ санитарно-просветительной работы среди медицинского персонала и населения.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Мистецтво лікування», [www.health-medix.com](http://www.health-medix.com)



# VI Международный конгресс – 2013

## ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



**30-31 октября г. Алматы  
1 ноября г. Шымкент**

**Ведущие ученые  
Казахстана,  
России, Украины**

### Направления Конгресса:

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

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

Генеральный спонсор

**SANOFI**

Генеральные информационные партнеры

**Человек и Лекарство –  
Казахстан**  
Научно-популярный  
тематический журнал

**КАЗАХСТАНСКИЙ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ  
ВЕСТНИК**

НЕЗАВИСИМОЕ ИЗДАНИЕ  
**КМЖ**  
казахстанский медицинский журнал



Издательство  
"Здравоохранение  
Казахстана"

Информационные партнеры

По вопросам участия обращаться по тел: +7(727)327 72 45 моб: +7 (701)724 08 18  
e-mail: acg-68@mail.ru, masters.trade@mail.ru

[www.chil.kz](http://www.chil.kz)

# Диагностика и лечение болезни Гоше у детей.

## Клинический пример



Гундобина О.С., Гольцова Н.В.  
НИИ Профилактической педиатрии и восстановительного лечения,  
г. Москва

**Болезнь Гоше (БГ)** – генетическое заболевание группы лизосомных болезней накопления, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. БГ развивается в результате недостаточности фермента  $\beta$ -D-глюкозидазы, которая приводит к накоплению глюкоцереброзида во многих тканях, включая селезенку, печень, почки, легкие, головной и костный мозг. Заболевание названо в честь французского врача Филиппа Гоше, который первым описал его в 1882 г. [2]. Частота БГ в общей популяции составляет 1 на 40 000–75 000 населения [9]. Течение заболевания прогрессивное с варьирующим сроком начала. Клинический фенотип гетерогенен. Различают 1-й тип БГ – хронический ненейропатический (около 94% случаев); 2-й тип – инфантильный, или острый нейропатический (около 1% случаев); 3-й тип – подострый нейропатический (около 5% случаев) [9].

Возраст начала **БГ 2-го типа** – 1-й год жизни, хотя описана манифестация в виде водянки плода. Болезнь манифестирует гепатоспленомегалией, окуломоторными аномалиями, с 6 месяцев прогрессирует задержка психомоторного развития. Первыми симптомами, привлекающими внимание, часто являются нарушение глотания и поперхивание, осложняющиеся аспирационной пневмонией. У детей отмечаются также тризм, билатеральное фиксированное косоглазие, прогрессирующая спастичность с характерной для 2-го типа ретракцией шеи, гиперрефлексия, положительный симптом Бабинского и другие патологические рефлексy, потеря ранее приобретенных навыков. Тоникоклонические судорожные приступы, как правило, возникают на поздних стадиях болезни и резистентны к назначаемой противосудорожной терапии. Течение заболевания – быстро прогрессирующее с летальным исходом на 1–2-м году жизни [7].

Манифестация **БГ 3-го типа** происходит в раннем детстве – вторым десятилетии жизни (1 месяц – 14

лет). Заболевание характеризуется более медленным прогрессированием. В дебюте отмечаются гепатоспленомегалия и неврологические симптомы, сходные с таковыми при 2-м типе БГ, но менее выраженные. Самая ранняя неврологическая симптоматика проявляется окуломоторными расстройствами, включая супраорбитальную офтальмоплегию. Главным неврологическим маркером являются миоклонические судороги кортикальной природы: быстрые подергивания в нескольких группах мышц как в покое, так и при нагрузке постепенно нарастают и становятся навязчивыми, прогрессируя в генерализованные тонические судороги. Изменения, выявляемые при электроэнцефалографии (ЭЭГ), неспецифичны и чаще проявляются дезорганизованным паттерном ЭЭГ сна, дисфункцией корково-подкорковых взаимодействий, дисфункцией и раздражением срединных и подкорковых структур, формированием всплеск полиморфной эпилептиформной активности и пароксизмами острых полифазных потенциалов

[1]. Интеллектуальные нарушения варьируют от незначительных изменений до тяжелой деменции. Возможно развитие мозжечковых нарушений, а также расстройств речи и письма; могут наблюдаться поведенческие изменения, эпизоды психоза. Летальный исход наступает на фоне прогрессирующих неврологических расстройств. Продолжительность жизни больных при БГ 3-го типа составляет 12–17 лет, но описаны случаи 30–40-летней выживаемости [7].

**БГ 1-го типа** характеризуется широко варьирующим сроком начала заболевания (от рождения до 60 лет) и большими различиями в скорости прогрессирования. Неврологические симптомы отсутствуют, доминируют гепатоспленомегалия, остеопеническая и остеолитическая дегенерация скелета, периодически повторяющиеся костные кризы – острая развивающаяся боль в костях вследствие инфаркта костного мозга. На рентгенограмме выявляются остеопороз, характерные пустоты в трабекулярной массе в виде колб Эрленмейера, истончение кортикаль-



ного слоя. Гематологические симптомы: панцитопения (как проявление гиперспленизма), часто осложняющаяся нарушениями свертывания крови. Редкие симптомы включают инфильтраты в легких, легочную гипертензию, хроническую почечную и печеночную недостаточность, портальную гипертензию [2, 3, 6].

Единственным эффективным методом **лечения** больных БГ является ферментозаместительная терапия (ФЗТ), которая позволяет купировать основные клинические проявления заболевания, улучшая качество жизни больных, и при этом не оказывает выраженных побочных эффектов [6, 5]. Имиглюцераза производится с помощью ДНК-рекомбинантной технологии и представляет собой аналог  $\beta$ -D-глюкозидазы. В связи с

гетерогенностью БГ доза препарата для каждого пациента должна подбираться индивидуально и может повышаться или снижаться в зависимости от успешности достижения терапевтических целей. Первоначальная доза имиглюцеразы, как правило, составляет 30-60 ЕД/кг при 1-м типе и 120 ЕД/кг при 3-м типе БГ. Методы эффективной терапии для 2-го типа БГ не описаны [4, 8, 10].

Контроль течения заболевания у детей на фоне терапии проводится в соответствии с рекомендациями по минимально необходимому мониторингу состояния больных при 1-м типе БГ, разработанными Объединенной международной группой по изучению БГ (International Collaborative Gaucher Group, ICGG) [8]. При этом контроль анализов крови необ-

ходимо проводить 1 раз в 3 месяца, размеров паренхиматозных органов (по данным УЗИ) – 1 раз в 6 месяцев, а также при изменении дозировки или значительных клинических осложнениях. Контроль состояния костной ткани выполняется 1 раз в год. Особую роль при проведении мониторинга в процессе патогенетического лечения приобретает определение активности хитотриозидазы, которая синтезируется макрофагами и резко (в 100 и более раз) повышена у большинства больных БГ. На фоне адекватно подобранной ФЗТ активность хитотриозидазы значительно снижается, что является одним из важных критериев оценки эффективности лечения [10]. Контроль активности хитотриозидазы должен проводиться 1 раз в 4 месяца.

**Клинический пример**  
**Больной Артем Г., 2004 г.р.,**  
**впервые поступил в отделение**  
**стационарозамещающих техно-**  
**логий Научного центра здоровья**  
**детей (НЦЗД) РАМН 18 апреля**  
**2006 г.**

**Анамнез жизни.** Известно, что мальчик от первой физиологически протекавшей беременности, первых срочных родов. Масса тела при рождении 3330 г, рост 54 см. Перенесенные заболевания: атопический дерматит, дисбактериоз кишечника, ОРВИ. Семейный анамнез: отец и мать практически здоровы.

**Анамнез болезни.** С рождения наблюдается невропатологом по месту жительства по поводу перинатальной энцефалопатии. В возрасте 2 месяцев у ребенка впервые отмечено снижение уровня  $Hb$  до 106 г/л. По данным УЗИ, проведенного по месту жительства, выявлена спленомегалия. Дальнейшее обследование не проводилось. Получил два курса препаратов железа (Мальтофер, Феррум Лек) без существенного эффекта. В январе 2006 г. ребенок был госпитализирован в Морозовскую ДГКБ по поводу ОРВИ. При обследовании выявлена гепатоспленомегалия. Проведена стерильная пункция, и в пунктате обнаружены клетки Гоше. При исследовании активности лизосом-

ных ферментов в Медико-генетическом научном центре (МГНЦ) РАМН, выполненном 21 февраля 2006 г., отмечались снижение активности  $\beta$ -D-глюкозидазы до 1,8 нМ/мг/ч (норма 4,7-19) и повышение активности хитотриозидазы до 9516 нМ/мл/ч (норма 4,5-198), что свидетельствовало о наличии у ребенка болезни Гоше.

При поступлении в клинику (отделение стационарозамещающих технологий НЦЗД РАМН): состояние ребенка тяжелое. Вес 10,0 кг при росте 79 см. Выраженная слабость, носовые кровотечения, гепатоспленомегалия: печень выступает из-под ребер на +3,5+4,5 см, плотная; селезенка резко увеличена (до левой подвздошной области, +20 см из-под края реберной дуги), плотной консистенции. В неврологическом статусе: задержка темпов моторного развития, отсутствие экспрессивной речи, симптом Грефе, учащенное моргание, ограничение движения глазных яблок, альтернирующее сходящееся косоглазие, миотонический синдром (более выраженный в нижних конечностях), снижение сухожильных рефлексов (рис. 1).

При лабораторном обследовании выявлено снижение уровня  $Hb$  до 90 г/л, тромбоцитов до 114 тыс/мм<sup>3</sup>; в биохимическом анализе крови АСТ – 48 ЕД/л, креатинин – 44 мкмоль/л,



**Рисунок 1.** Внешний вид больного болезнью Гоше при поступлении в НЦЗД РАМН. Фото авторов

альфа-амилаза – 99 ЕД/л, остальные показатели в норме. В МГНЦ РАМН проведен анализ гена  $\beta$ -D-глюкозидазы – обнаружена мутация L444P в гомозиготном состоянии, характерная для БГ 3-го типа [7]. По данным УЗИ органов брюшной полости, установлены эхо-признаки гепатомегалии (левая доля – 69 мм, I сегмент более 25% от левой доли, правая доля – 100 мм), спленомегалии (резкое увеличение до 180х90 мм, при этом верхний полюс оттесняет поджелудочную железу



вправо), выраженного диффузного паренхиматозного процесса в печени и селезенке. На рентгенограмме бедренных костей: колбовидное расширение дистальных метафизов бедренных костей с истончением коркового слоя. Костных деструктивных изменений не выявлено.

Заключение офтальмолога: косоглазие сходящееся альтернирующее частично-паретическое (парез отводящих глазодвигательных нервов на OU), ангиопатия сетчатки с обеих сторон с дистонусом сосудов. В связи с наличием неврологической симптоматики ребенок был проконсультирован психоневрологом, констатировавшим синдром ликвородинамических нарушений на резидуально-органическом фоне, задержку психомоторного развития. Диагностирована болезнь Гоше, 3-й тип. Назначен курс сосудисто-метаболической терапии.

С 18 апреля 2006 г. по настоящее время в Морозовской ДГКБ ребенку регулярно проводится ФЗТ: имиглюцераза в/в капельно 120 ЕД/кг 1 раз в 14 дней.

При контрольном обследовании в клинике в октябре 2006 г.: вес 11,5 кг, рост 81 см; печень +2,0+2,5 см из-под ребер, плотная; селезенка +12 см из-под края реберной дуги, плотной консистенции. В общем анализе крови уровни Hb и тромбоцитов в пределах нормы (Hb – 121 г/л; тромбоциты – 214 тыс./мм<sup>3</sup>), в биохимическом анализе крови нормальные значения всех показателей. При УЗИ, в сравнении с данными от апреля 2006 г., отмечалась положительная динамика в виде сокращения линейных размеров печени (левая доля – 61 мм, правая доля – 85 мм, I сегмент – 18 мм) и селезенки (135x45 мм). Результаты Эхо-КГ: морфометрические и функциональные параметры сердца в пределах нормы. Активность хитотриозидазы – 896 нМ/мл/ч. Итоги рентгенографии грудного отдела позвоночника: дисплазия позвоночника, кифосколиоз.

В дальнейшем ребенок в течение 2 лет 6 месяцев регулярно наблюдался в отделении восстановительного лечения детей с болезнями



Рисунок 2. Внешний вид больного болезнью Гоше на фоне терапии. Фото авторов

органов пищеварительной системы НЦЗД РАМН.

За это время на фоне ФЗТ в высоких дозах (имиглюцераза 120 ЕД/кг 1 раз в 14 дней) в клинической картине пациента с болезнью Гоше 3-го типа произошли следующие изменения: ребенок вырос на 24 см, прибавил в весе 6 кг, живот уменьшился в объеме, значительно сократились размеры печени (до +1,5+2,0 см из-под ребер) и селезенки (до +3,5+4,0 см из-под края реберной дуги), нормализовались гематологические показатели, резко снизилась активность хитотриозидазы (до 527,5 нМ/мл/ч), существенно улучшилась УЗ-картина: сократились линейные размеры селезенки и печени, восстановилось соотношение I сегмента и левой доли печени (рис. 2). В неврологическом статусе ведущим симптомом оставался парез отводящих нервов. Помимо ФЗТ пациент получал курсами ноотропную и сосудистую терапию.

В апреле 2009 г. (в возрасте 4 лет 6 месяцев) у ребенка впервые возникли приступы в виде «обмякания» тела, утраты сознания, цианоза носогубного треугольника и слюнотечения, сопровождавшиеся миоклоническими подергиваниями верхних конечностей. Приступы повторялись с частотой 5-7 раз в сутки, длительность пароксизмов до одной минуты, на выходе из приступа – чаще сон, реже возбудимость. На ЭЭГ бодрствования патологии не выявлено. МРТ головного мозга (2

июня 2009 г.): умеренно выраженная вторичная вентрикуломегалия. Состояние было расценено как судорожный синдром гипоксического генеза. Мальчику была назначена сосудисто-ноотропная терапия (винпоцетин, Беллатаминал), без существенного эффекта, приступы сохранялись. В течение последующих 2-3 месяцев к неврологической симптоматике постепенно добавились интеллектуальные и поведенческие нарушения. Через 4 месяца после дебюта судорог (в июле 2009 г.) была назначена противосудорожная терапия – Конвулекс (титрование с дозы 10 мг/кг/сут.); несмотря на достижение терапевтической дозы (35 мг/кг/сут.) приступы сохранялись, хотя стали более редкими: 1 раз в 1-2 недели. На ЭЭГ сна (ноябрь 2009 г.) выявлены пароксизмально измененные вертекс-потенциалы и вспышки высокоамплитудных острых волн 0-диапазона в лобно-центральных отделах. На протяжении следующих 1-2 месяцев в неврологическом статусе сохранялись глазодвигательные нарушения, усугубились интеллектуальная недостаточность и психоэмоциональная расторможенность.

В феврале 2010 г. (в возрасте 5 лет 5 месяцев) у ребенка впервые развились два генерализованных клоникотонических приступа длительностью до 5-6 минут, которые были купированы самостоятельно, в постиктальном периоде наступал сон. Мальчик поступил в психоневрологическое отделение НЦЗД РАМН

с диагнозом: 3-й тип болезни Гоше; симптоматическая лобно-височная эпилепсия. Проведена коррекция противосудорожной терапии: смена Конвулекса на Депакин Хроносфера 600 мг/сут. (титрование с дозы 35 мг/кг/сут.). На ЭЭГ сна (февраль 2010 г.) обнаружены вспышки полиморфной эпилептиформной активности, единичные пароксизмы острых полифазных потенциалов в передне-центральных отделах, D>S.

В неврологическом статусе: интеллектуальная недостаточность в сочетании с поведенческими нарушениями, включая эпизоды повышенного психомоторного возбуждения; сниженный познавательный интерес; отставание в речевом раз-

витии; косоглазие содружественное сходящееся альтернирующее; парез отводящих нервов, дизартрия; мышечный тонус с тенденцией к гипотонии с симметричным оживлением сухожильных рефлексов, патологический подошвенный рефлекс слева; координаторные нарушения в виде негрубой мозжечковой атаксии, неловкости мелкой моторики.

В связи с прогрессированием неврологических нарушений ребенку проведена коррекция антиконвульсантной терапии: с марта 2010 г. введен второй противосудорожный препарат – топирамат 25 мг (титрование с дозы 0,64 мг/кг/сут.). По достижении терапевтической дозы противосудорожных препаратов

(Депакин Хроносфера – 43,6 мг/кг/сут., топирамат – 2,63 мг/кг/сут.) частота приступов существенно сократилась: до 1 раза в 3 месяца. Последний пароксизм (в августе 2010 г.) носил редуцированный характер и протекал в виде бессудорожного приступа с «обмяканием» тела и кратковременной утратой сознания в течение нескольких секунд.

Кроме того, отмечена положительная динамика как в уменьшении выраженности поведенческих нарушений, нарастании познавательного интереса и словарного запаса, так и в улучшении координаторных и двигательных навыков.

### Заключение

Таким образом, главная особенность клинических проявлений болезни Гоше 3-го типа заключается в том, что изменения внутренних органов (гепатоспленомегалия) значительно опережают неврологические проявления. В неврологической симптоматике, развившейся у наблюдаемого ребенка, наибольшую диагностическую значимость имели миоклонии, генерализованные тоникоклонические судороги и парез отводящих нервов, который в течение двух с половиной лет оставался единственным неврологическим проявлением. В клинической картине заболевания важно отметить так-

же постепенное снижение интеллекта, присоединение поведенческих и координаторных нарушений [1].

Правильно подобранная противосудорожная терапия, назначенная больному, способствовала значительному сокращению частоты приступов и уменьшению их тяжести, снижению выраженности поведенческих нарушений, нарастанию познавательного интереса и словарного запаса, улучшению координаторных и двигательных навыков.

Регулярное проведение ребенку ферментозаместительной терапии (в высоких дозах) привело к постепенному регрессу патологических изменений пораженных органов и

восстановлению их функций: значительно уменьшились проявления гепатоспленомегалии, нормализовались клинико-гематологические показатели. Лечение позволило улучшить показатели физического развития, снизить число интеркуррентных заболеваний.

Больные с 3-м типом болезни Гоше представляют сложную категорию пациентов, которые нуждаются в постоянном наблюдении у педиатров и неврологов. Своевременная и правильная трактовка клинических симптомов позволит снизить темпы прогрессирования заболевания, улучшить качество и дальнейший прогноз жизни маленьких пациентов.

### Список литературы

1. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей. Руководство для врачей/ Под ред. П. А. Темина, Л. З. Казанцевой. М.: Медицина, 2001. 432 с.
2. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease / R. J. Wenstrup [et al.] // J. Bone Miner. Res. 2007. Vol. 22. Iss. 1. P. 119-126.
3. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1 / H. Andersson [et al.] // Pediatrics. 2008. Vol. 122. № 6. P. 1182-1190.
4. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations / J. Charrow [et al.] // J. Pediatr. 2004. Vol. 144. Iss. 1. P. 112-120.
5. Grabowski G. A. Enzyme therapy for lysosomal storage disease: principles, practice, and prospects/ G. A. Grabowski, R. J. Hopkin // Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2003. Vol. 4. P. 403-436.
6. Life expectancy in Gaucher disease type 1 / N. J. Weinreb [et al.] // Am. J. Hematol. 2008. Vol. 83. № 12. P. 896-900.
7. Management of neuronopathic Gaucher disease: A European consensus / A. Vellodi [et al.] // J. Inherit. Metab. Dis. 2001. Vol. 24. № 3. P. 319-327.
8. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring/ A. Baldellou [et al.] // Eur. J. Pediatr. 2004. Vol. 163. Iss. 2. P. 67-75.
9. Phenotypic heterogeneity of N370S homozygotes with type I Gaucher disease: an analysis of 798 patients from the ICGG Gaucher Registry/ C. Fairley [et al.] // J. Inherit. Metab. Dis. 2008. Vol. 31. № 6. P. 738-744.
10. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease/ G. M. Pastores [et al.]// Semin. Hematol. 2004. Vol. 41. Iss. 4. Suppl. 5. P. 4-14.

# Трудности и новые возможности в диагностике муковисцидоза у детей

Максимова С.М.<sup>1</sup>, Самойленко И.Г.<sup>1</sup>,

Ленарт Т.В.<sup>1</sup>, Шаповалова А.С.<sup>2</sup>, Максимова Н.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ОДКБ, г. Донецк

<sup>2</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

<sup>3</sup>ЦГКБ №3, г. Донецк

**Муковисцидоз (МВ)** является наиболее распространенным аутосомно-рецессивным летальным наследственным заболеванием, которое встречается (по данным ВОЗ, 2004) в настоящее время на всех континентах и представляет важную медико-социальную проблему во многих странах, в том числе и в Украине. Это связано прежде всего с ранней инвалидизацией, необходимостью постоянного лечения и активного диспансерного наблюдения, а также с проблемой ранней диагностики. В развитых странах в последние годы отмечается рост числа больных с этой патологией. Частота МВ колеблется среди представителей белой расы от 1:600 до 1:12 000 новорожденных [1, 3].

На сегодняшний день больному с МВ в Великобритании, Канаде и США гарантируется 40 лет жизни. В целом по России средняя продолжительность жизни больного МВ равняется 16 годам, в Москве и Санкт-Петербурге – 23,6 года, с тенденцией к увеличению числа взрослых больных [8, 9].

Причиной МВ являются мутации одного гена 7-й хромосомы, который обозначается как трансмембранный регулятор проводимости (CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Ген CFTR контролирует секреторные процессы с помощью механизмов, которые пока изучены недостаточно. Такие мутации гена – муковисцидозного регулятора трансмембранной проводимости (МВТР) – приводят к дисфункции протеина апикальной мембраны, который регулирует транспорт ионов хлора и натрия в секреторных эпителиальных клетках, соответственно, происходит аномальное накопление ионов в апикальных мембранах указанных клеток [4]. Секреты экзокринных желез сгущаются, что приводит к развитию мультисистемного заболевания, характеризующегося

прогрессирующим повреждением легких с развитием дыхательной недостаточности, нарушениями функций поджелудочной железы, поражением печени вплоть до развития цирроза и повышением содержания электролитов в потовом секрете.

Теоретически все мужчины, страдающие МВ, бесплодны вследствие атрезии или полного отсутствия семенных канатиков. Дефицит секреции хлоридов в протоке поджелудочной железы становится причиной ее обструкции и самопереваривания уже на первых этапах развития эмбриона, что ведет к развитию тяжелой недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы примерно у 85% новорожденных с МВ. К тому же у 10-15% новорожденных состояние осложняется обструкцией кишечника.

На сегодняшний день идентифицировано более 1200 мутаций гена, ответственных за развитие симптомов МВ, большинство из которых являются редкими или даже уникальными [5, 6]. Однако наиболее распространенной является мутация с исчезновением фенилаланина в позиции 508 в аминокислотной

последовательности, которая встречается примерно у 66% всех пациентов с МВ в мире.

Изменения со стороны бронхолегочной системы обычно появляются в первые недели или месяцы жизни ребенка в виде гипертрофии бронхиальных слизистых желез и гиперплазии бокаловидных клеток. В результате этих ранних изменений довольно рано проявляется обтурация периферических дыхательных путей, нарушается механизм самоочищения бронхов, что способствует развитию инфекции и воспаления.

Хроническая респираторная инфекция у больных с МВ обычно развивается очень рано и играет значимую роль в заболеваемости и смертности, являясь причиной летального исхода у более чем 90% больных [7]. Наиболее частыми патогенами у больных МВ являются *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и *P. aeruginosa*. В последние годы возросла роль *Burkholderia cepacia* [8].

Течение инфекции, вызванной этим микроорганизмом, приводит у 1/3 больных МВ к частым обострениям бронхолегочного процесса и



развитию так называемого *Serascia*-синдрома, характеризующегося молниеносной пневмонией и септициемией, полирезистентной к антибиотикам (прогноз при этом обычно неблагоприятный). Наличие в мокроте *B. serascia* повышает риск развития суперинфекции, вызванной другой патогенной микрофлорой (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinobacter anitratus* и др.). *Aspergillus fumigatus* высевается из мокроты пациентов с МВ довольно часто и проявляется клинически в виде аллергического бронхолегочного аспергиллеза (частота его варьирует от 0,6 до 11%) [3]. При несвоевременной диагностике и неадекватном лечении формируются проксимальные бронхоэктазы, быстро прогрессирует бронхолегочный процесс с нарастанием вентиляционных расстройств. Хроническое воспаление дыхательных путей в конечном счете ведет к повреждению легочных структур, и уже у трети больных МВ в грудном возрасте выраженное воспаление в периферических дыхательных путях вызывает утолщение стенок бронхов, гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, мобилизацию нейтрофилов и их скопление в бронхолегочной системе. Продукты распада гибнущих нейтрофилов – эластаза, протеаза, оксидаза и цитокины – могут непосредственно разрушать легочные структуры, приводя к прогрессирующему снижению легочных функций.

Изучение иммунного статуса при МВ показало, что гуморальное звено иммунитета у этих больных не страдает и, как правило, дает гипериммунный ответ. В то же время у них наблюдается снижение секреторного компонента sIgA, противовирусного иммунитета, интерферонообразования, количества макрофагов и их функции («спящие макрофаги»), фагоцитарной функции лейкоцитов [3].

Известно, что у 85-95% больных МВ встречается экзокринная недостаточность поджелудочной железы, которая проявляется нарушением ассимиляции жира и стеатореей разной степени. На-

рушение стула встречается уже с первых дней жизни у 47,3%, а к году – у 76,6% больных МВ. Поэтому у них широко распространен дефицит жирорастворимых витаминов,  $\beta$ -каротина и полиненасыщенных жирных кислот. Это приводит к изменению мембранного состава клеток иммунной системы и нарушает их активность.

Поражение гепатобилиарной системы наблюдается практически у всех больных МВ, но только у 5-10% больных развивается билиарный цирроз печени с синдромом портальной гипертензии, требующий хирургического лечения. Желчнокаменная болезнь, по данным российских ученых, среди детей до 6 лет не встречалась ни у одного ребенка, в возрасте от 7 до 14 лет – у 2,33%, старше 15 лет – у 4,08%; у 7,5% выявлен билиарный цирроз печени, развитие синдрома портальной гипертензии – у 54% [10].

Нарушение транспорта ионов натрия, хлора и воды в тонкой кишке у новорожденных может приводить к закупорке ее дистальных отделов густым и вязким меконием – меконияльному илеусу. У детей и взрослых также может возникать острая, подострая и хроническая обструкция дистальных отделов тонкой и проксимальных отделов толстой кишки клейким секретом слизистой и каловыми массами, приводящая к развитию кишечной непроходимости. Возможны также инвагинация тонкой кишки, развитие желудочнопищеводного рефлюкса, эзофагита различной степени тяжести, аспирация желудочного содержимого с аспирационным поражением легких.

Секрет потовых желез у пациентов с МВ характеризуется повышенными концентрациями натрия и хлора: содержание соли превышает нормальный показатель примерно в 5 раз. Такое превышение выявляется уже при рождении и сохраняется на протяжении всей жизни пациента [2, 3].

Диагноз муковисцидоза, таким образом, базируется на наличии

хронического бронхолегочного процесса, кишечного синдрома, положительного потового теста, МВ у сибсов. При этом достаточно наличия любых 2 из этих 4 признаков для постановки диагноза МВ. Ранняя диагностика МВ особенно важна, так как она обеспечивает раннее начало адекватной терапии, улучшает течение и прогноз заболевания, позволяет избежать развития необратимых бронхолегочных поражений, своевременно корректировать нарушения ЖКТ, повышать нутритивный статус ребенка и способствует повышению выживаемости.

Муковисцидоз в настоящее время является моделью успешной борьбы с наследственной патологией, поскольку открыт ген заболевания, создана его генно-инженерная конструкция, в большинстве стран созданы региональные центры, где проводится ранняя адекватная терапия и реабилитация МВ, стала возможной дородовая диагностика МВ и становится реальностью генная терапия. И все же до настоящего времени сохраняются объективные сложности при ранней диагностике заболевания, которые связаны с клинической гетерогенностью проявлений основного дефекта в гене МВТР, низкой частотой распространенности большинства мутаций, разнообразием форм МВ – от тяжелых до субклинических, недостаточными знаниями врачей общей практики по вопросам диагностики муковисцидоза, а также с лабильностью потового теста [8].

При этом уровень хлоридов пота может быть низким (от 40 до 60 ммоль/л и даже менее 40 ммоль/л). Кроме того, иногда повышение уровня хлоридов пота наблюдается у больных с некоторыми другими заболеваниями (например, при СПИДе, адреногенитальном синдроме, целиакии, хроническом панкреатите, гипотиреозе и др.). Поэтому ученые ведут поиск более чувствительных диагностических тестов. Одним из последних является тест на изменение разности назальных потенциалов, кото-

рый отражает основной дефект МВ и является информативным дополнительным методом его диагностики у детей старше 6 лет. Суть метода состоит в измерении разности потенциалов между электродами, один из которых располагается на поверхности слизистой оболочки носа, а второй – на предплечье. В норме разности потенциалов варьируют от -5 до -40 мВ; у пациентов с МВ эти пределы составляют от -40 до -90 мВ.

Ранней диагностике муковисцидоза может способствовать определение иммунореактивного трипсина в пятнах крови у всех новорожденных, с последующей ДНК-диагностикой и потовой пробой. Определение уровня эластазы-1 в кале (в норме > 500 мкг/г) на сегодняшний день считается наиболее объективным методом выявления степени недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы, снижение количества эластазы-1 является показанием к назначению и подбору доз терапии ферментами поджелудочной железы.

В свою очередь, пренатальная диагностика в семьях, имеющих больного муковисцидозом ребенка, способствует первичной профилактике этой патологии и уменьшению числа больных данным заболеванием.

Таким образом, приоритетное значение все-таки имеет обнаружение муковисцидоза по клиническим проявлениям заболевания. В связи с этим приводим список характерных фенотипических проявлений муковисцидоза [5]:

1. Хронические бронхолегочные заболевания:

- ❖ хроническая колонизация или инфекция характерными для муковисцидоза патогенами: *Staphylococcus aureus*, нетипируемой *Haemophilus influenzae*, мукоидной и немучкоидной формами *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia*;
- ❖ хронический кашель и отхождение мокроты;
- ❖ персистирующие рентгенологические изменения в легких (бронхоэктазы, ателектазы, инфильтрация, гиперинфляция);
- ❖ обструкция дыхательных путей, проявляющаяся «свистом» и «эмфиземой»;
- ❖ полипы носа, патология гайморовых пазух, выявляемая рентгенологически или с помощью КТ;
- ❖ симптом «часовых стекол» и «барабанных палочек».

2. Заболевания желудочно-кишечного тракта и нарушения питания:

- ❖ кишечные: меконияльный илеус, синдром дистальной интестинальной обструкции, выпадение прямой кишки;
- ❖ панкреатические: недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, рецидивирующий панкреатит;
- ❖ хроническая патология печени с клиническими или гистологическими признаками очагового билиарного цирроза или мультилобулярного цирроза;
- ❖ нарушения питания: дистрофия (белково-калорийная недостаточность), гипопротемия и отек, вторичные нарушения из-за дефицита жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К).

3. Синдром потери соли: острая солевая потеря с коллапсом, хроническим и метаболическим алкалозом.

4. Урогенитальная патология: у мужчин обструктивная азооспермия как следствие двустороннего отсутствия семявыносящих каналов.

### Приводим случай наблюдения из клинической практики.

Девочка В. Родилась от 3-й беременности (1-я и 2-я беременности – медаборты), протекавшей на фоне хронического пиелонефрита у матери, с угрозой прерывания в 22 и 27 недель, угрозой преждевременных родов в 36 недель. Околоплодные воды были окрашены меконием. Масса при рождении – 2580 г, рост – 46 см, окружность головы – 33 см. Оценка по шкале Апгар – 7 баллов. Диагностирована задержка внутриутробного развития, внутриутробная гипотрофия I ст. Состояние оценено как среднетяжелое, сосала вяло, срыгивала. Выписана из роддома на 7-е сутки, с массой 2600 г. Наблюдалась в группе риска по перинатальному поражению ЦНС, внутриутробному инфицированию.

Отец девочки страдает сахарным диабетом, младшая сестра – муковисцидозом.

С рождения у девочки наблюдался обильный, водянистый стул до 15-20 раз в сутки, повышенный аппетит, плохая прибавка в массе тела, соленый вкус кожи (со слов матери). На первом году жизни перенесла диспепсию, дисбактериоз кишечника, гипотро-

фию I–II степени, рахит, крапивницу. В последующем – ОРВИ, обструктивный бронхит с коклюшеподобным кашлем, двустороннюю внебольничную полисегментарную пневмонию, анемию II ст. тяжести. На этом фоне периодически из ануса выделялись капли жира, отмечалось выпадение прямой кишки, вздутие кишечника, кусочки непереваренной пищи в кале, урчание. Было проведено 2 курса лечения ферментами, наблюдалось некоторое улучшение после приема панкреатина. В возрасте 1 года 6 мес. находилась на излечении в Челябинской областной детской больнице (Россия) по поводу тяжелой затяжной пневмонии, где впервые заподозрен диагноз муковисцидоза, вторичная лактазная недостаточность, пищевая аллергия, вторичное иммунодефицитное состояние, последствия перинатального поражения ЦНС, гидроцефальный синдром, вульвовагинит неуточненной этиологии, вальгусная деформация голеностопных суставов. Тогда же обращено внимание на увеличение размеров живота за счет гепатоспленомегалии. В копрограмме – нейтральный жир +++, неперевариваемая клетчатка ++. В бакпосеве кала патогенная флора не найдена.

Хлориды пота: 1) 142 ммоль/л, 2) 117,5 ммоль/л, 3) 88,9 ммоль/л.

Показатели мочевины, креатинина, сахара, билирубина, калия, кальция, натрия крови, АСТ, АЛТ, диастаза мочи – в норме. На УЗИ: гепатомегалия, диффузные изменения печени, деформация желчного пузыря. Нейросонография без патологии. Получила курс ферментотерапии (панкреатин), АСС, регидрон, панцитрат, карсил, цефабол, комплексный иммунный препарат, физиолечение.

Выписана с улучшением на поддерживающей терапии в домашних условиях. В возрасте 4 лет диагноз муковисцидоза подтвержден молекулярно-генетическим обследованием – мутация гена deltaF508. В последующем заболевание протекало в виде непрерывно рецидивирующего бронхита, периодически – кашицеобразный стул с примесью жира. В 8-летнем возрасте проведена КТ легких: выявлены бронхоэктазы обоих легких, а также в мокроте хроническое носительство синегнойной палочки. Получала повторные курсы антисинегнойной терапии антибиотиками. В 9-летнем возрасте выявлено нарушение толерантности к глюкозе, преддиабет. В 10 лет в связи с ухудшением состояния и кровохарканьем госпитализирована в стационар по поводу внебольничной очаговой правосторонней пневмонии, осложнившейся легочным кровотечением на фоне муковисцидоза с панкреатической недостаточностью тяжелой степени, ДН II ст., бронхоэктазами обоих легких, гнойного эндобронхита II–III ст., хронического носительства синегнойной палочки, хронической легочно-сердечной недостаточности. Тогда же в мокроте – лейкоциты густо, все поле зрения, в бакпосеве мокроты – золотистый стафилококк  $10^6$ , чувствительный к цефоперазону, устойчивый к доксициклину, канамицину, азитромицину, рокситромицину. Синегнойная палочка  $10^6$ , устойчивая к канамицину, левомицетину, клиндамицину.

Получала интенсивную терапию: максипим, ципрофлоксацин, гепацел, фортум, фузис, метронидазол, муколван, эуфиллин, этамзилат натрия, викасол, амбробене через небулайзер, милдронат, коргликон в/в, креон 75-95 тыс. ед. по липазе. Выписана с улучшением.

Состояние девочки вновь ухудшилось в течение последних 2 месяцев, когда появился субфебрилитет, частый навязчивый кашель, одышка. Доставлена в стационар в крайне тяжелом состоянии за счет легочно-сердечной недостаточности, интоксикации.

Объективно: заторможена. Выражены цианоз губ, акроцианоз. Пальцы в виде «баранных палочек», ногти – в виде «часовых стекол». Навязчивый кашель с гнойной мокротой. Над легкими ослабленное дыхание, обилие рассеянных влажных, в том числе крепитирующих хрипов. Тоны сердца приглушены, тахикардия. Выражены асцит, увеличение печени и селезенки. В анализе крови лейкоцитоз, нейтрофилез

со сдвигом влево, повышенная СОЭ. Получала интенсивное лечение: оксигенотерапию, антибиотики, кардиотонические и кардиотрофические лекарственные средства, заместительную ферментотерапию. Однако состояние оставалось крайне тяжелым, росли признаки сердечнореспираторной недостаточности. Произведена интубация трахеи. При санации бронхиального дерева получена гнойная мокрота.

Несмотря на проводимую интенсивную терапию, наступила остановка дыхания, асистолия. Реанимационные мероприятия эффекта не имели, и наступила смерть при явлениях легочной и сердечной недостаточности.

### Патологоанатомический диагноз

**Основной:** муковисцидоз с панкреатической недостаточностью.

**Осложнение:** гнойный панбронхит с цилиндрическими бронхоэктазами. Двусторонняя крупноочаговая гнойная пневмония с очагами карнификации. Двусторонний очаговый гнойный плеврит. «Легочное сердце» (толщина стенок левого желудочка – 7 мм, масса сердца – 200 г). Общее венозное полнокровие: двусторонний гидроторакс (по 50 мл), асцит (200 мл), гепатоспленомегалия, отек кистей и стоп. Дистрофические изменения печени, почек и миокарда. Отек легких. Отек оболочек и вещества головного мозга.

Настоящее наблюдение демонстрирует, что подозрение на муковисцидоз у врачей возникло только после 2 лет жизни ребенка. В 4 года диагноз подтвержден молекулярногенетическим исследованием, хотя клиническая манифестация имела место уже в первые месяцы жизни ребенка в виде полифекалии, частого (до 20 раз в сутки) жидкого стула с каплями жира, выпадения прямой кишки, соленого вкуса кожи, нарушения питания (гипотрофии II ст.), задержки физического развития.

В последующем к постоянной стеаторее присоединился обструктивный бронхит с характерным коклюшеподобным кашлем. После года ребенок перенес затяжную пневмонию, после которой сохранялся хронический кашель с мокротой, что могло рассматриваться как признак возможного муковисцидоза.

Таким образом, в данном случае можно констатировать позднюю диагностику муковисцидоза и, соответственно, поздно начатое адекватное лечение, что привело к прогрессированию заболевания и раннему летальному исходу в 11-летнем возрасте. Поздняя диагностика муковисцидоза во многом связана с отсутствием необходимой подготовки врачей общей практики, участковых педиатров, семейных врачей, сотрудников стационаров, включая неонатологов и детских хирургов. Это диктует необходимость освещения проблемы муковисцидоза в программах обучения студентов медвузов, на курсах последипломного образования педиатров и других сталкивающихся с этой проблемой специалистов.



## Магний важнее для здоровья детских костей, чем кальций

Долгое время педиатры советовали родителям регулярно давать детям молоко и прочие содержащие кальций продукты, чтобы предотвратить болезни костей. Как пишет, The Daily Mail, новое исследование говорит: тыквенные семена, темный шоколад,



миндаль и лосось так же важны в рационе ребенка. Смысл в том, что это продукты богаты магнием, а он нужен для построения костной ткани, говорит Стивен Абрамс, профессор педиатрии из Бэйлорского медицинского колледжа. Магний важнее кальция, уверен он. На самом деле, роль магния уже была доказана на примере взрослых. Столь обстоятельное исследование, касающееся детей, проводится впервые. Абрамс с коллегами проанализировал состояние 63 здоровых детей 4-8 лет (они не принимали БАДы). Ученые точно подсчитывали концентрацию кальция и магния в пище детей и их организме. Оценивались анализы мочи (уровень стабильных изотопов минеральных соединений показывал, сколько кальция и магния абсорбировалось в теле).

А плотность костей и их плотность демонстрировала двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Именно количество потребленного и абсорбированного магния играло ключевую роль с точки зрения объема костной ткани. Потребление же кальция не было столь важно.

## Helicobacter pylori вызывает кишечные колики у грудных детей

Согласно результатам небольшого контролируемого исследования, инфекция, вызываемая *Helicobacter pylori*, приводит к появлению колик у грудных детей. Результаты данного исследования были опубликованы в июльском номере журнала Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine.

Результаты многочисленных исследований пролили свет на патогенез и иммунологию кишечных расстройств, а также внекишечных проявлений, вызванных *H. pylori*, однако в данном исследовании впервые изучается роль *H. pylori* в развитии кишечных колик у грудных детей.

Несмотря на частую встречаемость кишечной колики у грудных детей, причины её развития до сих пор недостаточно изучены. По мнению разных авторов, её распространённость варьирует от 5 до 40%.

Изучение роли инфекции, вызываемой *H. pylori*, в появлении кишечной колики у грудных детей является важным шагом в исследовании патогенеза различных заболеваний детей раннего возраста с неясной этиологией.

В исследование было включено 55 детей с кишечными расстройствами в возрасте от 2 до 4 недель. Все дети получали стандартную медицинскую помощь, проходили вакцинацию или другие медицинские процедуры в амбулаторных учреждениях в Саудовской Аравии за период с мая по сентябрь 2009 г. У всех обследованных детей были установленные критерии кишечной колики, включая плохую прибавку в весе, беспокойство и плач по 3 часа в день более 3 дней в неделю и продолжительностью более 3 недель.

Другие возможные причины расстройств, включая аномалии развития центральной нервной системы, переломы костей или другие травмы, инфекции, инородные тела, а также другие проблемы с пищеварением, кроме кишечной колики, исключались.

В контрольную группу включены 30 детей, при этом распределение пациентов по национальности, возрасту, полу и расовой принадлежности соотносилось с исследуемой группой.

Для выявления возбудителя у детей обеих групп определялось наличие антигена *H. pylori* в кале. Матери заполняли специальный опросник, содержащий, в том числе, вопросы о состоянии их здоровья и о том, как часто и долго ребёнок плачет. Из 55 детей у 45 (81,8%) был положительный анализ на *H. pylori*. Среди 30 детей контрольной группы только у 7 человек (23,3%) выявлялось наличие *H. pylori*, а у 23 (76,7%) анализ был отрицательным (отношение шансов, 15,3; 95% доверительный интервал [ДИ] 7,9-29,8).

Данное исследование не первое, в котором *H. pylori* рассматривается как возможный фактор, способствующий появлению кишечной колики у грудных детей. По результатам некоторых исследований, назначение пробиотиков ежедневно может облегчить симптомы колики.

Таким образом, суммируя результаты последних исследований, авторами был сделан вывод, что *Helicobacter pylori* является вероятным этиологическим агентом, вызывающим кишечную колику у грудных детей.

Arch Pediatr Adolesc Med. 2012; 166(7): 648-650.





#### Показания к применению

- Острый и хронический бронхит
- Трахеит, ларингит, фарингит
- Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)
- Бронхиальная астма с затруднением отхождения мокроты

#### Способ применения и дозы

##### Таблетки

Внутрь, во время приема пищи, с небольшим количеством жидкости. Взрослым и детям старше 12 лет назначают - по 1 таб X 3 раза в сутки в первые 2-3 дня, затем по 1 таб X 2 раза в сутки или по ½ таб X 3 раза в сутки, детям 6-12 лет - по ½ таб X 2-3 раза в сутки. Не рекомендуется применять без врачебного назначения более чем в течение 4-5 дней.

##### Капли

Взрослым и детям старше 12 лет назначают: 30 мг (4 мл раствора) 3 раза в день, т.е. 140 капель 3 раза в день. Детям от 6 до 12 лет: 15 мг (2 мл раствора) 2-3 раза в день, т.е. 70 капель 2-3 раза в день. Детям от 2 до 6 лет: 7,5 мг (1 мл раствора) 3 раза в день, т.е. 35 капель 3 раза в день. Детям до 2 лет: 7,5 мг (1 мл раствора) 2 раза в день, т.е. 35 капель 2 раза в день. Длительность лечения препаратом Амбросан капли определяется индивидуально в зависимости от показаний и характера заболеваний.

## АМБРОСАН® - средство от кашля

Амброксол

Теперь и в каплях

#### Побочное действие

Обычно хорошо переносится

Редко: аллергическая реакция, диарея, сухость во рту и дыхательных путях, экзантемы, дисурия

#### Противопоказания

Повышенная чувствительность к амброксолу или другим компонентам препарата

Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения

I триместр беременности и период лактации

Таблетки детям до 6 лет

#### Особые указания

Беременная и кормящая грудью женщина может употреблять препарат только по рекомендации врача

#### Условия отпуска из аптек

Без рецепта

#### Перед применением

ознакомьтесь с инструкцией по применению



**PRO.MED.CS**  
Praha a.s.

Представительство "PRO.MED.CS Praha a.s." в Р.К. TOO "PRO.MED.CS"  
г. Алматы, пр. Достык, 132, офис 9  
Тел.: 8 727 260 89 36

Регистрационные удостоверения РК-ЛС-5-№014902 от 02.12.2009  
РК-ЛС-№003302 от 30.05.2011 РК-ЛС-№014903 от 02.12.2009  
Разрешение на рекламу № 3446 от 24.05.2012



## Неожиданный вывод: высокое давление, возможно, полезно для психики подростка

Ученые выявили неожиданное свойство гипертонии у подростков. Как оказалось, если в подростковом возрасте у человека отмечается высокое давление, он лучше приспосабливается к жизненным ситуациям и демонстрирует более высокое качество жизни, чем человек с нормальным давлением, пишет News-medical.net со ссылкой на доктора Анджелу Берендес из Геттингенского университета и коллег.



В общей сложности были проанализированы данные около 7700 подростков. 10,7% имели повышенное давление (примерно в 2 раза выше нормы). Гипертония связывалась с ожирением, низким уровнем физической активности, потреблением алкоголя. Но, что удивило ученых, гипертония также была сопряжена с академическими успехами, высоким качеством жизни (включало факторы вроде самооценки, обстановки дома, физического состояния). Подростки с гипертонией реже сталкивались с гиперактивностью.

Между тем, ученые предупреждают: высокое давление может долго не давать о себе знать, вызывая повреждения сосудов и органов. Однако, как говорит исследование, высокое давление не приводит к росту уровня дистресса у подростков. При этом, здесь, возможно, присутствует следующая связь: нацеленность на хорошие оценки дает стресс. Стресс приводит к высокому давлению, но выполнение поставленных задач повышает самооценку.

Некоторые подростки способны подавлять негативные эмоции, что грозит гипертонией. А опрос же выявляет лишь позитивное психологическое состояние. Или же высокое давление, на самом деле, притупляет негативные эмоции. Какова истинная причина, ученые пока не выяснили.

[www.meddaily.ru](http://www.meddaily.ru)

## У детей, родившихся вследствие искусственного оплодотворения, повышен риск развития онкологических заболеваний

В ходе проведения систематического обзора и мета-анализа, результаты которого опубликованы онлайн в журнале «Fertility and Sterility», учеными из Исследовательского центра при Датском раковом обществе (Danish Cancer Society Research Centre) стало известно, что у детей, родившихся вследствие вспомогательных репродуктивных технологий, повышен риск развития некоторых видов онкологических заболеваний.

В данный мета-анализ включили 25 когортных исследований и исследований по типу случай – контроль, в которых изучали риск развития рака у детей, родившихся с помощью всех видов искусственного оплодотворения. Проанализировав полученные результаты, исследователи определили, что у детей, родившихся после лечения бесплодия, повышен риск развития всех видов раковых заболеваний (относительный риск (ОР) 1,33; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,08 – 1,63). В частности ОР развития онкологической патологии системы крови составляет 1,59 (95% ДИ – 1,32... 1,91), центральной нервной системы – 1,88 (95% ДИ – 1,02... 3,46), других видов солидного рака – 2,19 (95% ДИ – 1,26... 3,80).

Проанализировав риск развития отдельных видов рака, ученые определили, что риск развития лейкоза у детей, родившихся вследствие различных видов искусственного оплодотворения, составляет 1,65 (95% ДИ; – 1,35... 2,01), нейробластомы – 4,04 (95% ДИ; – 1,24... 13,18), ретинобластомы – 1,62 (95% ДИ; – 1,12... 2,35). Авторы отмечают, что результаты, полученные для нейробластомы и ретинобластомы, следует интерпретировать с осторожностью из-за малого количества проведенных работ.

Однако они не исключают того, что ведущим фактором, обуславливающим повышенный риск развития онкологических заболеваний у детей, является именно бесплодие, а не вспомогательные репродуктивные технологии. Так, в двух исследованиях, включенных в мета-анализ, ученые сравнивали риск развития раковых заболеваний у двух когорт детей. Первые родились вследствие вспомогательных репродуктивных технологий, у матерей вторых также наблюдали пониженную фертильность, однако специализированной терапии они не получали. Исследователи не выявили статистически значимой зависимости повышенного риска развития онкологической патологии от применения методов искусственного оплодотворения. Однако в рассматриваемые исследования было включено слишком малое количество участников, что могло повлиять на достоверность результатов.

Несмотря на полученные данные, ученые отмечают, что решающее значение для понимания процессов, влияющих на риск развития рака у детей, рожденных после искусственного оплодотворения, будут иметь дополнительные лабораторные исследования, уровень гормонов матери и геномный импринтинг.

Юлия Котикович, [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)