



МАТЬ И ДИТЯ



РЕНГАЛИН

ЛЕЧИТ КАШЕЛЬ



**Новый
инновационный препарат
для лечения кашля
(с 3 лет)**

**Лечение сухого, влажного и остаточного
кашля на всех стадиях инфекционно –
воспалительного процесса**

**Комплексное противокашлевое,
противовоспалительное и
бронхолитическое действие**

**Регуляция рефлекторных и
воспалительных механизмов
развития кашля**





К юбилею Захаровой Ирины Николаевны

позволили И.Н. Захаровой пройти славный путь от ординатора (1988–1989 гг.), старшего врача-лаборанта (1989–1991 гг.), ассистента (1991–1998 гг.), доцента (1998–2001 гг.), профессора (2001–2008 гг.) до заведующей кафедрой.

Работа на кафедре предоставила И.Н. Захаровой возможность не только реализовать научный потенциал, но и в полной мере раскрыть свой педагогический талант и организаторские способности. Профессор И.Н. Захарова вместе с сотрудниками кафедры не только хранят традиции, заложенные основателем кафедры академиком Г.Н. Сперанским, но и разрабатывают новые формы непрерывного образования врачей-педиатров: короткие тематические семинары, прерывистые и дистанционные циклы, интерактивные семинары и школы, мастер-классы, а также издание пособий для врачей в серии «Последипломное образование педиатров» и др. Благодаря инициативе И.Н. Захаровой была создана и активно работает Ассоциация педиатрических кафедр последипломного образования. В настоящее время Ирина Николаевна Захарова является председателем комиссии «Учебные программы и профессиональная подготовка» Союза педиатров России.

На лекциях и клинических обходах, семинарских и практических занятиях Ирина Николаевна всегда старается поделиться результатами научных исследований и щедро передает коллегам свой клинический опыт. При этом представленный ею материал отличается стройностью изложения, глубоким анализом и имеет четкую практическую направленность. И.Н. Захарова по-прежнему принимает активное участие в работе всех базовых и выездных циклов кафедры, поэтому Ирину Николаевну знают и уважают врачи-педиатры не только в Москве, но и в Железноводске и Чите, Узловой и Владимире, Когалыме и Электростали, Сергиевом Посаде и Таганроге, Костроме и Воронеже, Черкесске и Калуге, Сочи и Омске, Сыктывкаре и Пятигорске, Евпатории и Туле, Малаховке и Улан-Уде, Каменске-Шахтинском и Петрозаводске, Подольске и Красноярске, Ханты-Мансийске и Ставрополе, Элисте и Шахтах... Широта научного кругозора, богатый клинический опыт и педагогический талант лежат в основе заслуженного авторитета профессора И.Н. Захаровой среди педиатров не только России, но и далеко за ее пределами. Так, в 2014 г. благодаря научно-педагогическим достижениям И.Н. Захарова была избрана полным членом Европейского сообщества педиатров гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN).

С 1997 г. профессор Захарова – консультант по педиатрии поликлиник Управления делами Президента Российской Федерации, с 2008 г. – председатель Диссертационного совета по педиатрии и детской хирургии, в 2010 г. избирается почетным профессором Научного центра здоровья детей РАМН, в этом же году ей присваивается звание заслуженного врача РФ, а в 2012 г. за многолетний добросовестный труд И.Н. Захарова награждена грамотой Минздрава России.

И.Н. Захарова – автор более 400 научных публикаций в периодической печати, а также соавтор многочисленных монографий, пособий и методических рекомендаций для врачей, национальных руководств и научно-практических программ. Научным трудам И.Н. Захаровой присущи актуальность рассматриваемых проблем, глубина анализа, разносторонность интересов. В настоящее время под руководством Ирины Николаевны изучаются наиболее острые вопросы гастроэнтерологии, нутрициологии, детской кардиологии, нефрологии, аллергологии и других областей педиатрии. При этом особое внимание в исследовательской работе уделяется вопросам физиологии и патологии детей раннего возраста. Под руководством И.Н. Захаровой коллеги по работе и ученики занимаются исследовательской деятельностью и успешно защищают диссертационные работы. В последние годы профессор И.Н. Захарова является инициатором, координатором и экспертом ряда научно-практических программ Союза педиатров России.

Результаты научных исследований Ирина Николаевна регулярно представляет на национальных и международных симпозиумах, конгрессах, съездах, пленумах.

Среди коллег и родителей своих маленьких пациентов врач Захарова пользуется заслуженным уважением, в основе которого – эрудиция и профессионализм, природное обаяние, порядочность и доброта.

Сотрудники кафедры педиатрии и педиатрического факультета Российской медицинской академии последипломного образования, коллектив журнала «РМЖ», многочисленные ученики, курсанты и коллеги поздравляют Ирину Николаевну Захарову с юбилеем и желают ей крепкого здоровья, семейного благополучия, душевного комфорта, дальнейшей плодотворной работы и новых творческих успехов!

25 января 2016 г. отметила юбилей Ирина Николаевна Захарова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования, заслуженный врач Российской Федерации, главный внештатный педиатр Центрального федерального округа России.

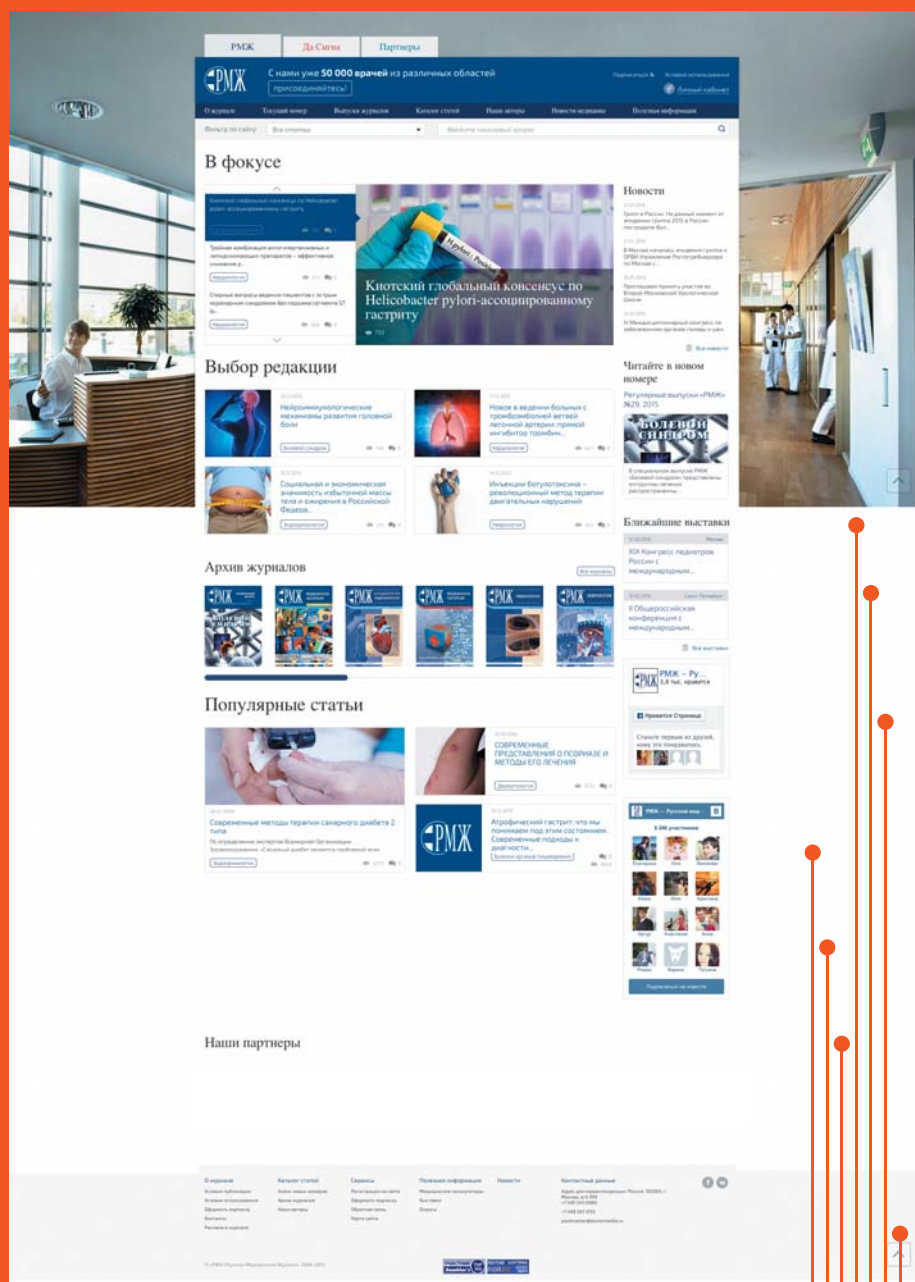
И.Н. Захарова родилась и выросла в семье военнослужащего, где с малых лет на собственном примере родители воспитывали у дочери чувство порядочности и чести, любовь и уважение к людям, трудолюбие и ответственность за свои поступки.

Врачебную деятельность Ирина Николаевна начала в 1979 г., после окончания с отличием Куйбышевского государственного медицинского института им. Д.И. Ульянова. В течение 9 лет работала участковым врачом-педиатром в различных регионах СССР и за рубежом. В 1988 г. И.Н. Захарова поступила в клиническую ординатуру на кафедру педиатрии Центрального института усовершенствования врачей (ныне – РМАПО), с которой неразрывно связана вся ее последующая жизнь. Благодаря работе на кафедре Ирина Николаевна формируется как высококвалифицированный специалист, приобретает неоценимый опыт научно-исследовательской и педагогической работы, успешно защищает в 1994 г. кандидатскую диссертацию («Значение динамической нефросцинтиграфии в диагностике тубулоинтерстициальных заболеваний почек у детей», научный руководитель – проф. Н.А. Коровина), а в 2000 г. – докторскую диссертацию («Клинические и патогенетические аспекты тубулоинтерстициальных заболеваний почек у детей», научный консультант – проф. Н.А. Коровина).

Широкий клинический кругозор, накопленный опыт исследователя и педагога, постоянный научный поиск, неиссякаемая энергия и уважительное отношение к коллегам



<http://www.rmj.ru/>



На сайте «РМЖ» после регистрации в личном кабинете Вы получаете возможность воспользоваться следующими дополнительными сервисами:

- полнотекстовые версии журналов (pdf);
- медицинские калькуляторы;
- форум для общения с коллегами;
- получение новостей по электронной почте;
- просмотр статей по Вашей специальности;
- ведение списка избранных статей;
- получение рекомендаций по статьям от коллег;
- участие в опросах;
- комментирование статей.

Зарегистрированным пользователям предоставляется доступ к большому количеству важных и интересных сервисов.

Реклама

директор

К.Н. Понкратова

директор по развитию

Е.В. Семенова

редакционная коллегия

главный редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы

Е.В. Каннер

А.С. Симбирцева

редакторы-корректоры

Т.В. Дека

В.Н. Калинина

научные обозреватели

Проф. А.С. Аметов

Проф. А.А. Баранов

Проф. Л.И. Дворецкий

Проф. Е.А. Егоров

Проф. В.Т. Ивашкин

Проф. А.Д. Каприн

Проф. Ю.А. Карпов

Проф. В.Н. Краснов

Проф. В.А. Куташов

Проф. А.Д. Макацария

Проф. Е.Л. Насонов

Проф. М.А. Пирадов

Проф. В.М. Свиштушкин

Проф. В.Ю. Сельчук

Проф. В.Н. Серов

Проф. В.В. Цурко

Проф. А.Г. Чучалин

Проф. Н.Н. Яхно

коммерческий директор

А.М. Шутая

директор по рекламе

Е.Л. Соснина

отдел рекламы

С.А. Борткевича

Ю.В. Будильникова

дизайн

Ю.В. Перевиспа

В.П. Смирнов

Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков

П.А. Пучкова

Е.В. Федорова

Е.А. Шиндяпина

техническая поддержка**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Периодика»

Адрес: 105005, Москва, Гарднеровский пер., д. 3, стр. 4

Тираж 50 000 экз. Заказ № 21242

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-41718 выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникацийЗа содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несетОпубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов
без письменного разрешения редакции не допускаетсяБесплатно для медицинских учреждений с условием
обязательного ознакомления с размещенной рекламойЖурнал включен в Российский индекс научного цитирования
(РИНЦ)

▲ – на правах рекламы

Главный редактор номера –
профессор А.Л. Заплатников**Содержание:**

К юбилею Захаровой Ирины Николаевны

345

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА*Современные возможности этиотропного лечения
и профилактики врожденных инфекций*Н.В. Садова, А.Л. Заплатников, О.Ю. Шипулина,
В.Н. Подкопаев, А.В. Шаргородская, Л.Н. Карасева,
Т.С. Скачкова, В.С. Смирнова, С.Г. Фомина

348

АЛЛЕРГОЛОГИЯ*Применение антигистаминных препаратов
при острых аллергических реакциях у детей*

Е.Е. Варламов, А.Н. Пампура

351

*Про- и пребиотики в профилактике
и лечении аллергических заболеваний*

Д.Б. Мунблит, И.А. Корсунский

354

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ*Алгоритм обследования и лечения
детей раннего возраста с запорами*

О.Н. Комарова, А.И. Хавкин

358

ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ*Задержки развития речи у детей: причины,
диагностика и лечение*

Н.Н. Заваденко, Н.Ю. Суворинова

362

*Современные принципы лечения постинфекционных
астенических состояний у детей*

С.А. Немкова

368

*Терапия отдаленных последствий перинатального
поражения нервной системы у детей*Л.Г. Хачатрян, М.С. Максимова,
И.Ю. Ожегова, Н.А. Белоусова

373

*Возможности развивающей терапии
в лечении детей с нарушениями аутического спектра*

А. Василёнок, В. Фолкманис, Т. Артаева, И. Шена

376

*Полногеномное секвенирование –
навигатор в поиске причин развития аутизма*

Т.О. Амирова, И.Н. Захарова

379

ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ*Кашель в практике врача-педиатра:
мнение оториноларинголога о тактике лечения*

Е.Ю. Радциг, М.М. Евсикова

384

*Эффективность применения тиаμφеникола глицинат
ацетилцистеината при острых бронхитах у детей*

Н.А. Геппе, И.А. Дронов, Н.Г. Колосова

386

Аденоиды: причина, следствие или..?

Г.Д. Тарасова

391

*Возможности современных препаратов
в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа*

В.Н. Шишкова

395

*Антибактериальная терапия инфекций
нижних дыхательных путей у детей.
Когда востребован макролид?*

Ю.Л. Мизерницкий

401

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ*Возможности цитологической диагностики
тромбоэндокардита грибковой этиологии у ребенка
с образованием левого предсердия*

Л.А. Николенько

406

Комментарий М.К. Соболевой

407

Современные возможности этиотропного лечения и профилактики врожденных инфекций

Н.В. Садова¹, профессор А.Л. Заплатников¹, к.м.н. О.Ю. Шипулина², к.м.н. В.Н. Подкопаев³,
к.м.н. А.В. Шаргородская⁴, Л.Н. Карасева³, Т.С. Скачкова², В.С. Смирнова², С.Г. Фомина³

¹ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, Москва

²ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

³ДГКБ им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы

⁴ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, Москва

Для цитирования. Садова Н.В., Заплатников А.Л., Шипулина О.Ю., Подкопаев В.Н., Шаргородская А.В., Карасева Л.Н., Скачкова Т.С., Смирнова В.С., Фомина С.Г. Современные возможности этиотропного лечения и профилактики врожденных инфекций // РМЖ. 2016. № 6. С. 348–350.

Врожденные, или внутриутробные инфекции (ВУИ) – инфекционно-воспалительные заболевания плода и новорожденного, которые вызываются различными возбудителями, но характеризуются общими эпидемиологическими закономерностями (вертикальное инфицирование, источник инфекции – мать) и имеют сходные клинические проявления [1–5].

Установлено, что риск внутриутробного инфицирования зависит от многих факторов, ведущими среди которых являются: активный период инфекции у матери во время беременности, тяжелый гестоз, угроза выкидыша, нарушение маточно-плацентарного барьера, патологические роды, избыточная микробная контаминация родовых путей и др. Следует отметить, что инфицирование может произойти как пренатально, так и непосредственно в интранатальный период. При этом антенатальное инфицирование реализуется трансвариальным, трансплацентарным и восходящим путями, в то время как для интранатального периода характерен контактный путь инфицирования [1–5].

Этиология ВУИ, развившихся в результате антенатального инфицирования, представлена, как правило, вирусами (цитомегаловирус и другие вирусы герпеса человека, вирус краснухи, ЕСНО-вирус и вирусы Коксаки, парвовирус В19, вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы и др.), токсоплазмами и другими микроорганизмами. При этом прогноз и клинические проявления ВУИ зависят не только от особенностей этиологии заболевания, но и от сроков гестации, во время которых произошло инфицирование, а также от характера инфекции у матери [1, 2, 4].

Установлено, что неблагоприятные исходы ВУИ, а также развитие тяжелых форм имеют место в тех случаях, когда женщина переносит первичную инфекцию в I триместре беременности. При этом инфицирование в эмбриональный период приводит к самопроизвольному выкидышу или возникновению тяжелых, несовместимых с жизнью пороков развития. В свою очередь, развитие ВУИ в ранний фетальный период сопровождается развитием инфекционно-воспалительного процесса с преобладанием альтернативного компонента и формированием в поврежденных органах фиброзно-склеротиче-

ских изменений. Дети при этом, как правило, рождаются в тяжелом состоянии, раньше срока, с признаками задержки внутриутробного развития. Инфицирование плода в поздний фетальный период может приводить как к поражению отдельных органов и систем (гепатит, кардит, менингоэнцефалит, нефрит, хориоретинит, поражение органов кроветворения и др.), так и к генерализованному воспалительному процессу с полиорганной недостаточностью [1–5].

Интранатальное заражение характеризуется более широким спектром возбудителей и зависит от особенностей микробной контаминации слизистой родовых путей матери. Наиболее часто в этот период происходит инфицирование плода такими микроорганизмами, как стрептококки группы В (*Streptococcus agalactiae*), различные энтеробактерии, стафилококки, вирусы герпеса человека, вирус иммунодефицита человека, микоплазмы, уреаплазмы, хламидии, грибы и др. При интранатальном инфицировании клиническая манифестация ВУИ в подавляющем большинстве случаев происходит в ранний неонатальный период, но может отмечаться и в последующие недели жизни [1, 2, 4].

Как уже было отмечено, клинические проявления ВУИ, как правило, зависят не только от этиологии, но и от сроков беременности, в которые произошло инфицирование, а также от характера инфекционного процесса у матери (первичная инфекция, реактивация хронической инфекции или ее латентный период). Генерализованные (манифестные) формы ВУИ наиболее часто развиваются, если мать во время беременности переносит первичную инфекцию. В этих случаях очень часто дети рождаются раньше срока и/или с признаками задержки внутриутробного развития. Клинические проявления ВУИ у новорожденных при этом, несмотря на различную этиологию, имеют сходные признаки. Так, у детей с манифестными ВУИ, как правило, отмечаются гепатоспленомегалия, желтуха, экзантемы, дыхательные и разнообразные неврологические нарушения, геморрагический синдром. Низкая специфичность представленных клинических проявлений не позволяет рассматривать их в качестве диагностических критериев для этиологиче-

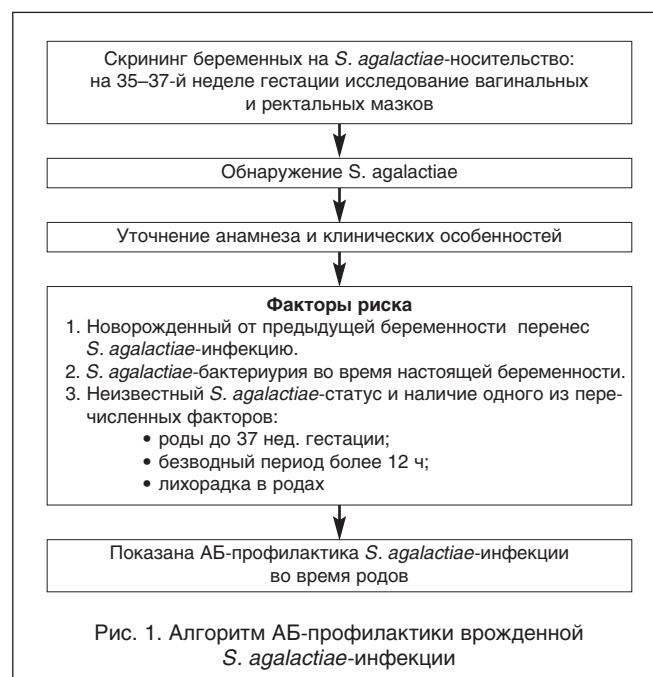
ской расшифровки ВУИ, что определяет необходимость активного внедрения в практику современных методов лабораторной верификации этиологии. Уточнение этиологии ВУИ позволяет своевременно назначить этиотропную терапию, что во многом определяет эффективность лечения и прогноз заболевания в целом. Кроме того, доказано, что своевременное уточнение этиологии инфекции у матери во время беременности и назначение при этом этиотропного лечения служат эффективным способом профилактики внутриутробного инфицирования плода и развития ВУИ. Одно из подтверждений этого – существенное снижение врожденной *S. agalactiae*-инфекции после внедрения антибиотикопрофилактики (АБ-профилактика) [6–11], об этом речь пойдет далее.

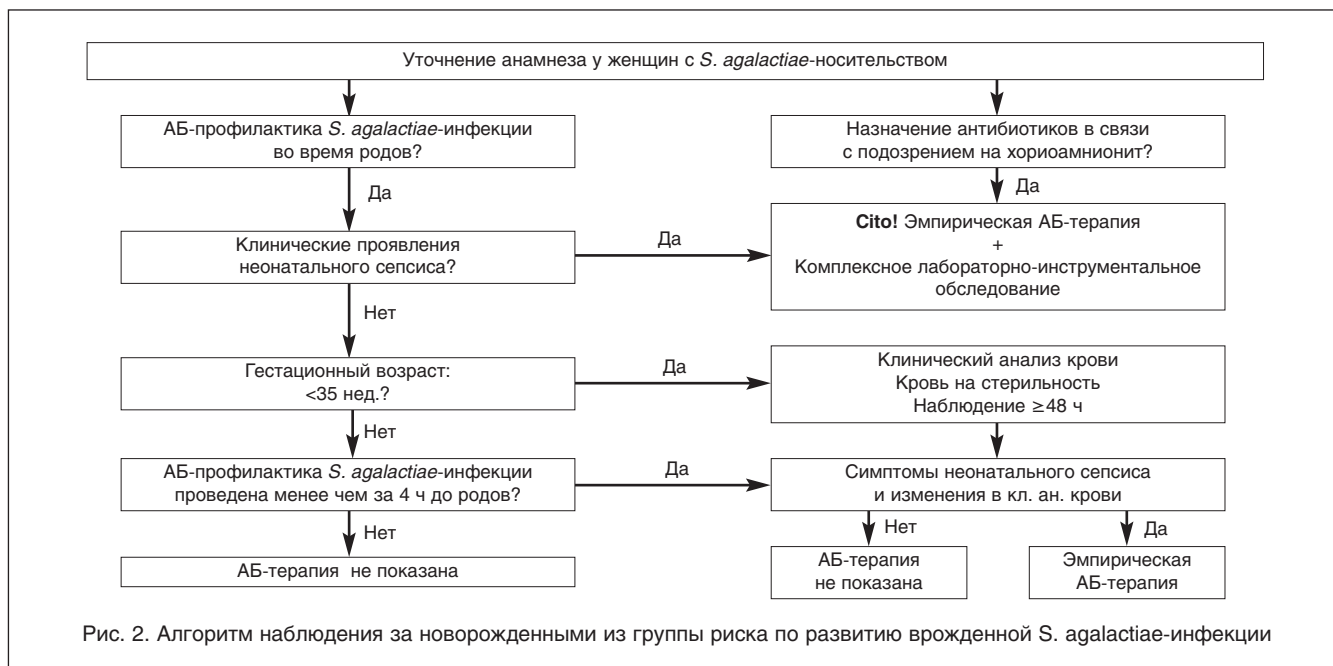
S. agalactiae-инфекция – наиболее частая врожденная инфекция бактериальной этиологии, проявляющаяся локализованными и инвазивными (менингит, сепсис) поражениями в период новорожденности. Заболеваемость врожденной *S. agalactiae*-инфекцией до широкого внедрения в акушерскую практику АБ-профилактики составляла 1–4 на 1000 живорожденных детей, среди которых в 75% случаев имела место манифестация в 1–7-е сутки жизни. При этом было отмечено, что на 100 инфицированных беременных женщин рождался 1 ребенок с тяжелой *S. agalactiae*-инфекцией [6, 7]. В связи с актуальностью проблемы перинатальной *S. agalactiae*-инфекции в конце XX в. были проведены эпидемиологические исследования, результаты которых свидетельствовали о том, что 15–40% женщин детородного возраста являлись носителями *S. agalactiae*. При этом *S. agalactiae*-контаминация слизистых влагалища или прямой кишки зачастую протекала бессимптомно. Отмечено, что рождение детей от инфицированных женщин сопровождалось вертикальной трансмиссией *S. agalactiae* в 50% случаев. Результаты проведенного исследования показали, что передача инфекции от инфицированной матери плоду происходит, как правило, незадолго до родов или непосредственно во время родов. В постнатальный период, особенно в ближайшие часы и сутки после рождения, ребенок также может инфицироваться, однако это случается значительно реже по сравнению с пре- и интранатальной контаминацией. Кроме этого было отмечено, что *S. agalactiae*-инфицирование новорожденных не всегда приводило к развитию инфекционного процесса. В связи с этим особое внимание было уделено определению факторов риска по реализации инфекции у ребенка, рожденного от *S. agalactiae*-инфицированной матери. Проведенный анализ позволил установить, что факторами высокого риска являются: возраст беременной менее 20 лет, выкидыши или медицинские аборт в анамнезе, хориоамнионит, бессимптомная *S. agalactiae*-бактериурия, преждевременные роды (менее 37 нед.), лихорадка в родах (более 37,5° С), длительный безводный период (более 12 ч), задержка внутриутробного развития и наличие *S. agalactiae*-инфекции у ранее рожденных детей [6, 7].

Полученные данные легли в основу рекомендаций Центра по контролю за заболеваниями США (2002), которые предусматривают обязательное обследование на *S. agalactiae*-носительство всех беременных женщин на сроке 35–37 нед. Так, в соответствии с рекомендациями обнаружение *S. agalactiae* на слизистых влагалища и/или заднепроходного канала служит основанием для АБ-профилактики в период родов в тех случаях, когда у женщины имеются приведенные выше факторы риска (рис. 1). При этом стандартную АБ-профилактику проводят бензилпенициллином (в дозе 5 млн ЕД в/в с момента начала родовой деятельности, переходя в даль-

нейшем на дозу 2,5 млн ЕД каждые 4 ч до окончания родов) или ампициллином (в/в, первоначально в дозе 2 г на введение, а затем – по 1 г каждые 4 ч). При аллергии к пенициллинам их заменяют клиндамицином или эритромицином, но чаще в этих случаях рекомендуют цефазолин (в/в, вначале – 2 г на введение, затем по 1 г каждые 8 ч до окончания родов). При высоком риске развития анафилаксии на бета-лактамы антибиотики может быть использован ванкомицин в/в по 1 г каждые 12 ч до окончания родов [7].

Кроме того, был разработан алгоритм терапевтической тактики для новорожденных, родившихся от женщин, инфицированных *S. agalactiae* (рис. 2). Так, если ребенок рождается после 35 нед., у него отсутствуют клинические проявления инфекции, а у матери нет признаков хориоамнионита и АБ-профилактика в родах ей была проведена в полном объеме, то превентивное введение антибиотика новорожденному не показано. В тех случаях, когда ребенок рождается до 35 нед., не имеет клинических проявлений инфекции, но известно, что АБ-профилактика матери была проведена менее чем за 4 ч до родов, то новорожденному сразу выполняют клинический и бактериологический анализы крови, а его состояние постоянно мониторируют в течение 48 ч. В случае «воспалительных» изменений в клиническом анализе крови или появлении первых симптомов инфекции незамедлительно назначают антибиотики. Особое внимание уделяют детям, рожденным от матерей с хориоамнионитом. В этих случаях новорожденному сразу начинают АБ-терапию (рис. 2). Выбор стартовой АБ-терапии при этом осуществляется эмпирически, препаратом выбора является ампициллин. Однако, учитывая, что клиническая картина неспецифична и имеется вероятность иной этиологии заболевания, ампициллин комбинируют с гентамицином. При этом предпочтителен внутривенный путь введения антибиотиков. В тех случаях, когда развивается неонатальный *S. agalactiae*-сепсис, ампициллин назначают из расчета 200 мг/кг в сутки. При менингите дозы антибиотиков увеличивают, ампициллин при этом вводят из расчета 300 мг/кг в сутки. При выделении *S. agalactiae* лечение продолжают выбранной комбинацией антибиотиков до улучшения состояния, а в дальнейшем переходят на монотерапию





ампициллином. При неинвазивных формах *S. agalactiae*-инфекции продолжительность монотерапии ампициллином составляет 10 сут, при менингитах, не осложненных *S. agalactiae*, – 14 сут, при ассоциированных с *S. agalactiae* артритах и остеомиелитах – 3–4 нед., эндокардите и энтерите – не менее 4 нед. [7].

Анализ результатов внедрения рекомендаций «Prevention of perinatal group B streptococcal disease, Revised Guidelines from CDC» (2002) в акушерскую практику показал, что в странах, где проводятся скрининг беременных на *S. agalactiae*-носительство и АБ-профилактика, удалось существенно снизить уровень инфицированности новорожденных, а также частоту инвазивных форм заболевания в неонатальный период. В целом уровень регресса частоты врожденной *S. agalactiae*-инфекции в ранний неонатальный период благодаря АБ-профилактике достиг 80%, а показатели неонатальной заболеваемости не превышают 0,3 случая на 1000 живорожденных детей [8–11].

Учитывая актуальность рассматриваемой проблемы, ранее мы уже заострили внимание на необходимости проведения в России исследований по изучению распространенности *S. agalactiae*-носительства у женщин детородного возраста и уточнению этиологической роли стрептококков группы В при ВУИ [12, 13]. Однако до настоящего времени имеются лишь единичные работы отечественных авторов, посвященные данной тематике [14], из-за чего истинная частота перинатальной *S. agalactiae*-инфекции в России неизвестна. В связи с этим нами было проведено пилотное исследование, некоторые результаты которого представлены в данной публикации. Так, при изучении этиологической структуры врожденной пневмонии у 78 новорожденных детей (детекция геномов возбудителей в трахеобронхиальных аспиратах проводилась методом полимеразной цепной реакции) установлено, что в 11,5% причинно-значимым инфекционным агентом являлся *S. agalactiae*. Особо было отмечено, что традиционное цитологическое исследование вагинальных мазков не коррелировало с *S. agalactiae*-инфицированием.

Таким образом, результаты проведенного нами пилотного исследования свидетельствуют о высоком уровне *S. agalactiae*-инфицирования женщин детородного возраста и значимой роли *S. agalactiae* в этиоло-

гической структуре врожденных пневмоний. Полученные данные позволяют считать, что проблема перинатальной *S. agalactiae*-инфекции требует незамедлительного принятия решений по внедрению в практику скрининга беременных на носительство *S. agalactiae* и проведения АБ-профилактики в случае наличия факторов риска. Учитывая высокую эффективность этиотропной профилактики и лечения врожденной *S. agalactiae*-инфекции, можно утверждать, что строгое соблюдение положений разработанных рекомендаций позволит снизить перинатальные потери.

Литература

1. Шабалов Н.П. Неонатология. СПб., 2006.
2. Дегтярев Д.Н., Заплатников А.Л. Внутриматочные инфекции // Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. акад. РАМН Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 725–729.
3. Ивановская Т.Е., Леонова Л.В. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. М.: Медицина, 1989.
4. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей Российской ассоциации перинатологов (методические рекомендации). М.: ВУНМЦ, 2001.
5. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений. Руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб., 2002.
6. Baltimore R.S., Huie S.M., Meek J.I., Schuchat A. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention // Pediatrics. 2001. Vol. 108. P. 1094–1098.
7. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised Guidelines from CDC // Morb. Mortal. Wkly Rep. 2002. Vol. 51. P. 10–22.
8. Nandy R.R. Update on group B streptococcal infections: perinatal and neonatal periods // J Perinat Neonatal Nurs. 2008. Vol. 22 (3). P. 230–37.
9. Barcáite E., Bartuskevicius A., Tameliene R. et al. Prevalence of maternal group B streptococcal colonisation in European countries // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2008. Vol. 87. P. 260–271.
10. Bergseng H., Rygg M., Bevanger L. et al. Invasive group B streptococcus (GBS) disease in Norway 1996–2006 // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008. Vol. 27. P. 1193–1199.
11. Pickering L.K., Baker C.J., Kimberlin D.W., Long S.S. Red Book: 2012. Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed., Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012.
12. Садова Н.В., Заплатников А.Л., Шипулина О.Ю. и др. Диагностика, профилактика и лечение перинатальной Streptococcus agalactiae инфекции // PMJ. 2011. № 22. С. 1334–1335.
13. Заплатников А.Л., Шипулина О.Ю., Садова Н.В. Алгоритм наблюдения за новорожденными из группы риска по развитию неонатальной S. agalactiae-инфекции // PMJ. 2011. № 3. С. 168.
14. Оганян К.А. Течение и исход беременности при колонизации мочеполового тракта женщин стрептококками группы В и D. Автореф. дисс. канд. мед. наук. – СПб, 2008.

Применение антигистаминных препаратов при острых аллергических реакциях у детей

К.м.н. Е.Е. Варламов, д.м.н. А.Н. Пампура

ОСП «НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Для цитирования. Варламов Е.Е., Пампура А.Н. Применение антигистаминных препаратов при острых аллергических реакциях у детей // РМЖ. 2016. № 6. С. 351–353.

Острые аллергические реакции – это реакции гиперчувствительности немедленного типа, как правило, требующие проведения неотложных мероприятий. К острым аллергическим реакциям относятся: анафилаксия, крапивница, ангиоотек. Острые аллергические реакции могут также возникать при обострении хронических аллергических заболеваний (например, у больных с атопическим дерматитом после употребления причинно-значимых продуктов), при инсектной, пищевой и лекарственной аллергии.

В основе патогенеза острых аллергических реакций лежит дегрануляция тучных клеток с последующим высвобождением медиаторов ранней фазы аллергической реакции [1]. Одним из ключевых эффекторных медиаторов ранней фазы гиперчувствительности немедленного типа является гистамин. Гистамин (2-(4-имидазол-ил)этиламин) был открыт в 1910 г., а в 1932 г. идентифицирован как медиатор анафилактических реакций. Гистамин является биогенным амином, образуется из L-гистидина. Кроме тучных клеток, может синтезироваться и другими клетками: лимфоцитами, гистаминергическими нейронами, тромбоцитами [2]. Гистамин в организме вызывает разнообразные эффекты через рецепторы. На настоящий момент известны 4 типа гистаминовых рецепторов, их описание дано в таблице 1.

При острых аллергических реакциях активируются HR1-рецепторы. По последним данным, активация HR4-рецепторов также способствует развитию аллергического воспаления и соответственно развитию тех или иных клинических симптомов [3].

Опыт применения H₁-антигистаминных препаратов, насчитывает уже более 60 лет. H₁-антагонисты пред-

ставляют собой азотистые основания, содержащие алифатическую боковую цепь (как и в молекуле гистамина) замещенного этиламина, которая является весьма важной в проявлении антигистаминной активности. Боковая цепь присоединена к одному или двум циклическим или гетероциклическим кольцам, которые представлены пиридином, пиперидином, пирролидином, пиперазином, фенотиазином, имидазолом [4].

Традиционно выделяют два поколения антигистаминных препаратов. Препараты I поколения кроме взаимодействия с H₁-рецепторами обладают тропностью к другим рецепторам: мускариновым, серотониновым, α-адренергическим – именно в этом заключается причина большого количества побочных эффектов у них (седативный, нарушение координации, головокружение, чувство вялости, снижение внимания, тахикардия, сухость во рту, повышенный аппетит и др.) [2, 5, 6]. Вместе с тем эти препараты имеют и ряд преимуществ: возможность применения у детей грудного возраста, достаточно высокая эффективность и, самое главное, наличие инъекционных лекарственных форм. Это обстоятельство обуславливает возможность применения антигистаминных препаратов I поколения в терапии острых, тяжелых аллергических реакций.

Как правило, эти препараты быстро абсорбируются, фармакологические эффекты проявляются в течение 30–60 мин после приема. Метаболическая трансформация происходит в основном гидроксилированием системой цитохрома P450 в гепатоцитах. Большинство антигистаминных препаратов I поколения экскретируются в виде неактивных метаболитов с мочой в течение 24 ч после введения [7].

Таблица 1. Особенности различных типов гистаминовых рецепторов

Тип рецептора	Место локализации	Основной эффект
HR1	Нервные клетки, мышечные клетки дыхательных путей и сосудов, эндотелиальные клетки, гепатоциты, эпителиальные клетки, нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, дендритные клетки, Т- и В-клетки	Спазм гладкой мускулатуры бронхов, расширение сосудов с повышением проницаемости капилляров, усиление секреции слизи и ощущение зуда
HR2	Нервные клетки, мышечные клетки дыхательных путей и сосудов, эндотелиальные клетки, гепатоциты, хондроциты, эпителиальные клетки, нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, дендритные клетки, Т- и В-клетки	Повышение интенсивности секреции и кислотности желудочного сока
HR3	Гистаминергические нейроны, эозинофилы, дендритные клетки, моноциты. Низкая экспрессия в периферических тканях	Модуляция синтеза и секреции гистамина из нервных окончаний и модуляция синтеза ряда других аминокислот-нейромедиаторов (норадреналина, допамина, 5-НТ, ацетилхолина)
HR4	Костный мозг, периферические гемопоэтические клетки, эозинофилы, нейтрофилы, дендритные клетки, Т-клетки, базофилы, тучные клетки, нервные клетки, гепатоциты. Клетки селезенки, тимуса, легких, тонкого и толстого кишечника, сердца	Стимуляция хемотаксиса эозинофилов и тучных клеток

Антигистаминные препараты II поколения с трудом проходят через гематоэнцефалический барьер, отличаются высокой специфичностью к H_1 -рецепторам и не вызывают побочных эффектов. Кроме того, антигистаминные препараты II поколения имеют длительный период полураспада, что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки. Поэтому антигистаминные препараты являются средством выбора для длительной терапии хронических заболеваний.

Тактика применения антигистаминных препаратов в значительной степени зависит от клинических манифестаций заболевания.

Крапивница

У детей до 2-х лет встречаются, как правило, только острые формы крапивницы (продолжительность заболевания не более 6 нед.), в возрасте от 2-х до 12 лет – острые и хронические, с преобладанием острых форм, а у детей старше 12 лет преобладают хронические формы крапивницы [8]. У детей раннего возраста (от 1 до 36 мес жизни) острая крапивница может являться причиной ургентных ситуаций, при которых необходимо стационарное лечение (0,4% от всех госпитализаций). При лечении крапивницы в качестве препаратов первой линии рекомендуется использовать H_1 -антигистаминные препараты II поколения [9]. Однако при быстром развитии клинических манифестаций, наличии у пациента генерализованных уртикарных высыпаний, ангиотека, симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) предпочтение отдается антигистаминным препаратам I поколения. В первый день при острой крапивнице антигистаминные препараты назначают парентерально (в случае значительной площади поражения и/или наличия ангиотека) или перорально в возрастной дозировке. Затем переходят на пероральные формы препарата. Длительность применения антигистаминных препаратов при острой крапивнице определяется течением заболевания и, как правило, составляет 7–14 дней. Если уртикарии появляются после отмены антигистаминных препаратов, то лечение возобновляется [10].

Одним из самых востребованных антигистаминных препаратов является препарат хлоропирамин (Супрастин). Супрастин обладает мощным противозудным действием, быстро устраняет симптомы аллергии. Супрастин имеет также и другие фармакологические свойства: противоотечное, антиспастическое, противорвотное. Хлоропирамин после приема внутрь полностью абсорбируется из ЖКТ и хорошо распределяется в организме. К преимуществам препарата Супрастин можно отнести возможность дозированного применения у детей раннего возраста, наличие лекарственной формы в виде раствора для парентерального введения (с 1-го месяца), что говорит о его высокой безопасности.

Анафилаксия

При анафилаксии антигистаминные препараты не являются средством первой линии. Необходимо подчеркнуть, что при наличии гипотензии у больного с анафилаксией, антигистаминные препараты противопоказаны и могут быть использованы только после стабилизации артериального давления. H_1 -антигистаминные препараты могут облегчить кожные проявления (крапивницу, ангиотек, зуд), однако они не влияют на респираторные и кардиологические симптомы, поэтому не являются препаратами выбора и ни в коей мере не способны заменить адреналин. H_1 -антигистаминные препараты I поколения в обычных дозах способны вызвать седативный эффект и нивелировать ряд симптомов, что

может препятствовать своевременной постановке диагноза анафилаксии [11]. Однако, по нашим данным, в Российской Федерации при купировании анафилактических реакций у детей, к сожалению, наиболее часто – у 96% пациентов – используются антигистаминные препараты, тогда как адреналин – только в 10% случаев. Таким образом, очевидна недостаточная осведомленность как медицинского персонала, так и родителей детей, страдающих анафилаксией, в вопросах оказания помощи при развитии анафилактических реакций [12].

Атопический дерматит

Атопический дерматит является хроническим заболеванием, и до настоящего времени нет единого мнения об эффективности и безопасности антигистаминных препаратов [13]. Вместе с тем хорошо известно, что гистамин может индуцировать зуд, в частности за счет увеличения продукции интерлейкина-31, который играет большую роль в развитии кожного зуда [14, 15]. Следовательно, применение антигистаминных препаратов при атопическом дерматите в момент обострения кожного процесса, сопровождающегося кожным зудом, вполне целесообразно. При этом побочный седативный эффект антигистаминных препаратов I поколения дополнительно облегчает состояние пациентов при интенсивном зуде, гипервозбудимости, бессоннице, что обосновывает применение антигистаминных препаратов именно I поколения [16]. Кроме того, применение антигистаминных препаратов способно уменьшить продолжительность терапии топическими кортикостероидами и соответственно снизить курсовую дозу кортикостероидных препаратов [17].

Псевдоаллергические реакции

Под псевдоаллергическими реакциями подразумевают реакции, по клиническим проявлениям сходные с аллергией, но не имеющие иммунологической стадии развития. Одним из основных механизмов псевдоаллергических реакций является интолерантность к гистамину. Интолерантность к гистамину возникает при нарушениях равновесия между гистамином, поступившим энтеральным путем или высвободившимся из эффекторных клеток, и его метаболизмом. Нарушение метаболизма гистамина может вызвать многочисленные симптомы, клинически сходные с аллергическими реакциями, в том числе крапивницу. Кроме крапивницы, могут развиваться и другие симптомы: диарея, головная боль, заложенность носа, бронхообструкция, гипотония, аритмия.

Псевдоаллергические реакции возникают также вследствие употребления продуктов с высокой концентрацией гистамина – выдержанного сыра, квашеной капусты, обработанного мяса, а также испорченной пищи. Некоторые продукты (клубника, помидоры, ананасы, цитрусовые), несмотря на низкое содержание гистамина, могут вызывать прямое высвобождение гистамина из тучных клеток без участия иммуноглобулина E, что также приводит к развитию аллергической симптоматики. Тактика применения антигистаминных препаратов при псевдоаллергических реакциях сходна с порядком действий при острой крапивнице [18].

Инсектная аллергия

Инсектная аллергия – аллергические реакции, развивающиеся при контактах с насекомыми и их метаболитами. Наиболее частыми причинами возникновения аллергии являются укусы кровососущих насекомых (комаров и пр.), пчел, ос и других представителей отряда перепончатокрылых. Реакции могут быть как местными (гиперемия, отек в месте укуса), так и системными (крапивница,

ангиоотек, приступ бронхиальной астмы, анафилаксия), и тактика терапии антигистаминными препаратами зависит от конкретных клинических проявлений. При тяжелых системных реакциях целесообразно применять парентеральные формы антигистаминных препаратов, например, хлоропирамин (Супрастин) раствор для в/в и в/м введения. При местных реакциях – топические формы антигистаминных препаратов, особенно у детей раннего возраста [19]. Особо следует отметить целесообразность применения топических форм антигистаминных препаратов при местных реакциях, особенно у детей раннего возраста.

Лекарственная аллергия

При лекарственной аллергии острые аллергические реакции могут быть как системными (анафилаксия), так и местными (крапивница, ангиоотек). Антигистаминные препараты применяются исходя из клинических проявлений в соответствии с вышеизложенными принципами.

Таким образом, антигистаминные препараты являются одной из важных составляющих терапии аллергических заболеваний, в том числе острых реакций. Выбор антигистаминных препаратов определяется особенностями клинического течения аллергического заболевания, наличием сопутствующей патологии, профилем безопасности препарата и возрастом больного.

Литература

1. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.
2. Criado P.R., Criado R.F., Maruta C.W., Machado F.C. Histamine, histamine receptor and antihistamines: new concepts // *An Bras Dermatol.* 2010. Vol. 85 (2). P. 195–210.
3. Ohsawa Y., Hirasawa N. The role of histamine H1 and H4 receptors in atopic dermatitis: from basic research to clinical study // *Allergol Int.* 2014. Vol. 63 (4). P. 533–542.
4. Пампура А.Н., Кожеников С.А. Антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний у детей // *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии.* 2008. № 1. С. 7–12.
5. Pampura A.N., Papadopoulos N.G., pi k.V., Kurzawa R. Evidence for Clinical Safety, Efficacy, and Parent and Physician Perceptions of Levocetirizine for the Treatment of Children with Allergic Disease // *Int Arch Allergy Immunol.* 2011. Vol. 155. P. 367–378.
6. Yanai K., Rogala B., Chugh K., Paraskakis E. et al. Safety considerations in the management of allergic diseases: focus on antihistamines // *Curr Med Res Opin.* 2012. Vol. 28 (4). P. 623–642.
7. Паттерсон Р., Греммер Л., Гринбергер П. Аллергические болезни. Диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР Медицина. 2000. 768 с.
8. Sackesen C., Sekerel B.E., Orhan F., Kosabas C.N. et al. The etiology of different forms of urticaria in childhood // *Pediatr Dermatol.* 2004. Vol. 21 (2). P. 102–108.
9. Kanani A., Schellenberg R., Warrington R. Urticaria and angioedema // *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011. Vol. 10 (7) Suppl 1. doi: 10.1186/1710-1492-7-S1-S9.
10. Варламов Е.Е., Пампура А.Н. Использование антигистаминных препаратов в детской практике // *Рос. аллергологический журнал.* 2014. № 4. С. 35–38.
11. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G. et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy // *Allergy.* 2014. Vol. 69. P. 1008–1025.
12. Есакова Н.В., Пампура А.Н. Пищевая анафилаксия у детей: ретроспективный анализ 53 случаев // *Рос. аллергологический журнал.* 2013. № 5. С. 22–26.
13. Van Zuuren E.J., Apfelbacher C.J., Fedorowicz Z., Jupiter A. et al. No high level evidence to support the use of oral H1 antihistamines as monotherapy for eczema: a summary of a Cochrane systematic review // *Syst rev.* 2014. Vol. 13 (3). P. 25. doi: 10.1186/2046-4053-3-25.
14. Sonkoly E., Muller A., Lauerma A.I., Pivarsci A. et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation // *J Allergy Clin Immunol.* 2006. Vol. 117. P. 411–417.
15. Raap U., Wichmann K., Bruder M., St nder S. et al. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2008. Vol. 122. P. 421–423.
16. Akdis C.A., Akdis M., Bieber T., Bindslev-Jensen C. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology / American Academy of Allergy, Asthma and Immunology // *PRACTALL Consensus Report // Allergy.* 2006. Vol. 61. P. 969–987.
17. Diepgen T.L. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months // *Pediatr Allergy Immunol.* 2002. Vol. 13 (4). P. 278–286.
18. Пампура А.Н., Чуслева А.А., Погомий Н.В., Тренева М.С. Значение псевдоаллергических реакций в клинической практике // *Функциональные заболевания и состояния у детей / под ред. А.Д. Царегородцева, В.В. Дина. М., 2011. С. 249–267.*
19. Федоскова Т.Г. Современные принципы диагностики, терапии и профилактики инсектной аллергии // *ПМЖ.* 2007. № 2. С. 65–73.

Реклама

Супрастин®

НА АЛЛЕРГИЮ НЕТ ВРЕМЕНИ



Супрастин начинает действовать уже в течение 15-30 минут¹

1. Супрастин. Инструкция по медицинскому применению.

Краткая информация по медицинскому применению препарата Супрастин®
Лекарственная форма: таблетки. **Показания:** крапивница, ангионевротический отек (отек Квинке), сывороточная болезнь, сезонный и круглогодичный аллергический ринит, конъюнктивит, контактный дерматит, кожный зуд, острая и хроническая экзема, атопический дерматит, пищевая и лекарственная аллергия, аллергические реакции на укусы насекомых.
Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, острый приступ бронхиальной астмы, новорожденные дети (доношенные и недоношенные), беременность, период лактации.
С осторожностью: Закрытоугольная глаукома, задержка мочи, гиперплазия предстательной железы, нарушение функции и/или почек, сердечно-сосудистые заболевания, пожилые больные. **Побочные эффекты:** Побочные эффекты, как правило, возникают крайне редко и носят временный характер, проходят после отмены препарата. Со стороны ЦНС: сонливость, утомляемость, головокружение, нервное возбуждение, тремор, головная боль, эйфория. Со стороны ЖКТ: дискомфорт в животе, сухость во рту, тошнота, рвота, понос, запор, потеря или повышение аппетита, боль в верхней части живота. Со стороны ССС: снижение артериального давления, тахикардия, аритмия. Не всегда была установлена прямая связь этих побочных эффектов с приемом препарата. Со стороны системы кроветворения: очень редко: лейкопения, агранулоцитоз. **Прочее:** затрудненное мочеиспускание, мышечная слабость, повышение внутриглазного давления, фотосенсибилизация. При возникновении любого из перечисленных выше эффектов, следует прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу. **Способ применения и дозы.** Таблетки принимают внутрь во время еды, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. **Взрослым:** назначают по 1 таблетке 3-4 раза в день (75-100 мг в сутки). **Детям:** В возрасте от 1 до 12 месяцев: по 1/4 таблетки (6,5 мг) 2-3 раза в день (в растертом до порошка виде вместе с детским питанием); В возрасте от 1 до 6 лет: по 1/4 таблетки 3 раза в день или по 1/2 таблетки 2 раза в день; В возрасте от 6 до 14 лет: по 1/2 таблетки (12,5 мг) 2-3 раза в день. **Подробная информация содержится в инструкции по применению.**

ЗАО «Фармацевтический завод «ЭГИС» (Венгрия).
 Представительство в России: г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8
 Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31,
 e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ
 С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

SPR_Spec_116-1

Про- и пребиотики в профилактике и лечении аллергических заболеваний

PhD Д.Б. Мунблит¹, к.м.н. И.А. Корсунский²

¹Imperial College London, Лондон, Великобритания

²ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия

Для цитирования. Мунблит Д.Б., Корсунский И.А. Про- и пребиотики в профилактике и лечении аллергических заболеваний // РМЖ. 2016. № 6. С. 354–357.

Введение

Со второй половины XX в. наблюдается заметный рост распространенности таких аллергических заболеваний, как atopический дерматит, аллергический ринит и астма. По последним данным международного исследования «International Study of Asthma and Allergies in Childhood» [1], содержащего сведения о более чем миллионе детей из 98 стран, высокая распространенность аллергических заболеваний отмечается как в развитых странах, так и в экономически отсталых.

Упомянутые аллергические заболевания уже входят в число наиболее острых проблем общественного здравоохранения по всему миру. Так, в США бронхиальная астма ежегодно становится причиной 10,1 млн дней пропуска школьных занятий, 200 тыс. госпитализаций, 1,9 млн дней стационарного лечения [2]. Аллергический ринит оказывает выраженное влияние на качество жизни пациентов, приводит к затратам на лекарственные препараты и визиты к врачу в сумме 3,4 млрд долл. в год [3]. Atopический дерматит также сокращает семейный бюджет. Например, в Канаде связанные с ним общие расходы составляют около 1,4 млрд канадских долларов в год [4].

В 1989 г. Strachan выдвинул так называемую «гигиеническую гипотезу», предположив, что выраженный рост распространенности аллергических заболеваний может быть связан со снижением микробной антигенной нагрузки на организм ребенка, что, в свою очередь, оказывает влияние на иммунный ответ [5]. Эту теорию поддержали исследования, проведенные на животных: ученые выявили различия между популяциями Th1- и Th2-лимфоцитов и доказали, что инфекции приводят к Th1-ответу и высвобождению соответствующих цитокинов, подавляя, в свою очередь, Th2-ответ, связанный с IgE-опосредованными аллергическими реакциями [6].

Однако не все последующие иммунологические и эпидемиологические исследования подтвердили теорию «избыточной гигиены». Позже появились предположения о взаимосвязи микробиоценоза кишечника и иммунной системы через взаимодействие дендритных и Т-регуляторных клеток, метаболитов бактерий и цитокинов, что, возможно, поможет понять механизм возникновения аллергий [7]. В результате проведенных экспериментов возникло новое направление в исследованиях, посвященное модификации бактериальной колонизации кишечника при помощи про- и пребиотиков.

Что такое про-, пре- и синбиотики?

История пробиотиков началась более ста лет назад, когда Илья Мечников, работавший в лаборатории Пастера в Париже, выдвинул гипотезу о том, что молочнокислые бактерии могут улучшать здоровье человека и увеличи-

вать продолжительность жизни. Его диета с применением молока, ферментированного бактерией, которую он называл «болгарской палочкой», приобрела широкую известность в Европе. Свое название пробиотики получили в 1965 г., когда Lilly и Stillwell выявили микробные факторы, способные стимулировать рост других микроорганизмов, в противоположность эффекту антибиотиков [8].

Пробиотиками называются живые микроорганизмы, которые могут быть включены в состав различных типов пищевых продуктов (в т. ч. лекарственных препаратов и пищевых добавок), а также показавшие в контролируемых исследованиях пользу для здоровья человека [9].

Штаммы пробиотиков классифицируются по таким признакам, как класс, вид и альфанумерологическое название [9]. Чаще других в исследованиях, ставящих целью предотвращение развития аллергических заболеваний, использовались следующие штаммы пробиотиков [10]: лактобактерии: *L. rhamnosus* (в основном HN001 и GG), *L. acidophilus*, *L. reuteri*, *L. lactis*; бифидобактерии: *B. animalis*, *B. longum*, *B. bifidum*, *B. lactis*.

Штамм-специфичность чрезвычайно важна, т. к. результаты клинических исследований, а также мета-анализы и обзорные статьи по конкретным штаммам не могут использоваться в качестве доказательства эффективности тех штаммов, по которым исследований еще не проводилось. Также, если эффективность конкретного штамма была подтверждена в определенной дозе, нельзя говорить о том, что с уменьшением дозы его эффективность сохранится [9].

Попробуем применить этот постулат к клинической практике. Если в состав препарата, который мы даем пациенту, входят, например, штаммы *L. acidophilus* и *B. infantis*, а мы хотим добиться эффекта, который был показан в исследовании, в котором применялся штамм *L. rhamnosus*, то подобный подход принципиально неверен. Также нужно сопоставлять и дозу пробиотика, на котором был показан благоприятный эффект, с дозой, содержащейся в препарате, назначаемом нами пациенту.

Пребиотики – это пищевые вещества, которые плохо перевариваются и этим оказывают положительный физиологический эффект на хозяина, селективно стимулируя необходимый рост или активность кишечной микрофлоры [9].

Очень многие пребиотики применяются как пищевые добавки в шоколаде, печеньях, пирожных, молочных продуктах и кашах. Из наиболее известных пребиотиков необходимо отметить олигофруктозу, инулин, галакто-олигосахариды, лактулозу, а также олигосахариды грудного молока [9].

Наконец, необходимо упомянуть синбиотики, которые в последние годы стали применяться в клинических

исследованиях [11]. Они представляют собой комбинацию про- и пребиотиков, предполагающую совместить благоприятные эффекты тех и других.

Концепция применения про- и пребиотиков в профилактике и лечении аллергических заболеваний

Когда ученые и клиницисты задумались о том, какая стратегия является самой эффективной и экономичной в борьбе с растущей проблемой аллергических заболеваний, они пришли к выводу, что необходимо сфокусироваться на первичной профилактике. Поскольку аллергические заболевания зачастую проявляют себя уже в течение первого года жизни человека, профилактические стратегии должны быть ориентированы на беременность и ранний постнатальный период [12].

Поскольку до появления первых симптомов невозможно достоверно сказать, кто из детей будет страдать от аллергических заболеваний, профилактика направлена прежде всего на детей из так называемой группы риска. К этой группе, во-первых, относятся дети с отягощенным семейным анамнезом по аллергическим заболеваниям.

Известно, что экосистема кишечника человека чрезвычайно сложна, содержит более 10^{14} микроорганизмов (что в 10 раз превышает количество клеток самого организма) и включает огромный потенциал для локального и системного влияния [12]. Эти эффекты особенно важны в грудном возрасте, когда стерильный кишечник новорожденного стремительно заселяется бактериальной флорой.

Впервые пробиотики были применены с целью предотвращения развития аллергических заболеваний учеными из Финляндии; Isolauri et al. давали пробиотики женщинам во время беременности и в раннем постнатальном периоде [13]. Авторы отметили 50% снижение риска развития атопического дерматита, что вызвало очень большой энтузиазм среди ученых и породило целую череду исследований, в которых применялись разные штаммы пробиотиков в различных популяциях [12].

Несмотря на то что результаты многих последующих исследований были чрезвычайно противоречивы, концепция применения пробиотиков с целью профилактики, а возможно, и лечения аллергических заболеваний по-прежнему остается чрезвычайно привлекательной.

Вполне возможно, что наблюдаемое несовпадение результатов исследований отчасти может быть объяснено эпигенетическими различиями между популяциями и специфическими реакциями на конкретные штаммы пробиотиков в рамках конкретной популяции. На сегодняшний день мы далеки от полного понимания деталей функционирования сложной экосистемы кишечника.

Проведенные исследования фокусировались в основном на двух аспектах: профилактике развития аллергических заболеваний при помощи про- и пребиотиков и их применении в терапии аллергических заболеваний.

Пробиотики в профилактике развития аллергических заболеваний

Как упоминалось выше, применение пробиотиков в качестве профилактики развития аллергических заболеваний находится в фокусе внимания ученых уже на протяжении долгого времени. Это позволило накопить достаточное количество данных для того, чтобы провести качественный анализ. В 2015 г. Zuccotti et al. опубликовали мета-анализ, в котором суммировали данные 4755 детей (2381 – в группе пробиотиков и 2374 – в

контрольной группе) [10]. Исследования отличались по своему дизайну: пробиотики давали как женщинам во время беременности (и иногда лактации), так и их детям на протяжении определенного времени (от 6 мес. до 2-х лет). Штаммы пробиотиков, которые применялись в исследованиях, включенных в мета-анализ, также зачастую отличались: в четырех работах были использованы комбинации пробиотиков, содержащие лакто- и бифидобактерии; в трех исследованиях отдельно применялись единичные штаммы лакто- и бифидобактерий; в остальных десяти использовались разные штаммы лактобактерий. Эти различия подчеркивают гетерогенность проанализированных данных.

Несмотря на различия в дизайне исследований и разницу в применяемых штаммах пробиотиков, авторы сделали уверенный вывод, что применение пробиотиков во время беременности и/или в течение первых месяцев жизни детей привело к статистически значимому снижению риска развития атопического дерматита RR 0,78 [95% CI: 0,69–0,89]. Особенно выраженный эффект отмечался в тех случаях, когда использовалась комбинация нескольких штаммов пробиотиков RR 0,54 [95% CI: 0,43–0,68].

Можно предположить, что профилактический эффект не так долгосрочен, как нам бы хотелось, т. к. статистически значимой разницы в риске развития бронхиальной астмы RR 0,99 [95% CI: 0,77–1,27], бронхообструкции RR 1,02 [95% CI: 0,89–1,17] или аллергического риноконъюнктивита RR 0,91 [95% CI: 0,67–1,23] не отмечалось.

Как видно из результатов данного мета-анализа, пробиотики представляют собой средство профилактики развития атопического дерматита и потенциально могут быть показаны к применению во время беременности и лактации.

Пробиотики в терапии аллергических заболеваний

Большинство существующих исследований проводились с участием младенцев или детей раннего возраста. Вероятно, это обусловлено тем, что, как только формирование микробиоценоза кишечника и аллергического фенотипа завершено, терапевтический потенциал применения пробиотиков резко снижается.

Терапевтическое действие пробиотиков было хорошо изучено на детях, больных атопическим дерматитом. Результаты Кохрановского систематического обзора Boyle et al., в котором обобщаются данные 12 исследований, продемонстрировали отсутствие выраженного эффекта пробиотиков в лечении атопического дерматита [14]. Полученные результаты показали, что терапия пробиотиками не снизила частоту таких симптомов, как зуд или нарушение сна, а также не оказала влияния на тяжесть течения заболевания. Таким образом, чрезвычайно маловероятно, что применение пробиотиков может играть существенную роль в лечении атопического дерматита. Авторы отметили гетерогенность, а также невысокое качество некоторых исследований.

Поскольку астма и аллергический ринит в основном появляются в более старшем возрасте (когда кишечная флора и особенности иммунного ответа уже сформированы), можно предположить, что потенциальное влияние пробиотиков на течение этих заболеваний будет более ограниченным [12]. Возможно, по этой причине качественных исследований по данной тематике очень мало. Vilagoftis et al. провели мета-анализ существующих рандомизированных исследований и показали, что применение пробиотиков при аллергическом рините

было ассоциировано с уменьшением симптоматики и сокращением частоты использования лекарственных препаратов [15]. Однако необходимо отметить, что недостаток стандартизации исследований, разнородность дизайна и исследуемых популяций усложнили интерпретацию данных. Авторы пришли к заключению, что хотя данные говорят о положительном влиянии пробиотиков на течение аллергического ринита, но их недостаточно для окончательных выводов. Результаты исследований влияния пробиотиков на течение астмы, рассмотренные в мета-анализе, показали, что на сегодняшний день нет данных, подтверждающих положительный эффект от их применения.

Пребиотики и аллергические заболевания

Применение пребиотиков, таких как поддающиеся ферментации олигосахариды, представляется очень интересным подходом, т. к. они могут способствовать колонизации кишечника полезной микрофлорой, в особенности бифидобактериями [16], что, в свою очередь, может привести к более выраженному эффекту, нежели добавление отдельных штаммов пробиотиков [12].

На сегодняшний день проведено не очень много исследований, в которых применялись пребиотики с целью профилактики развития аллергических заболеваний. Однако имеющиеся данные позволяют сделать ряд предварительных выводов.

Большая часть исследований сосредоточены на постнатальном периоде, когда пребиотики добавляются в молочные смеси или пищу. В целом результаты можно считать достаточно оптимистичными [17]: риск развития атопического дерматита снижался при употреблении пребиотиков как у детей из группы риска по развитию аллергических заболеваний [18], так и у детей общей популяции [19].

Результаты исследований по применению пребиотиков во время беременности свидетельствуют в пользу того, что они способны защищать ребенка от развития аллергии [17]. Это может быть обусловлено как влиянием на микробиоценоз матери и на метаболизм короткоцепочечных жирных кислот во время развития плода, так и воздействием на состав грудного молока [20].

Место пребиотиков в терапии аллергических заболеваний у детей остается неясным. Очень ограниченные сведения по этой теме, а также противоречивые результаты исследований не дают оснований рекомендовать их как лечебное средство.

Рекомендации по применению про- и пребиотиков в клинической практике

Результаты вышеупомянутых мета-анализов нашли отражение в ряде согласительных документов различных международных организаций и ассоциаций по применению пробиотиков в профилактике и лечении аллергических заболеваний у детей. Эти документы, а также качественные мета-анализы дают возможность врачам-клиницистам получить ответы на ряд важных практических вопросов.

Использовать ли пробиотики во время беременности?

В согласительном документе по пищевой аллергии и анафилаксии Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) говорится, что «нет достаточной доказательной базы для того, чтобы рекомендовать женщинам изменять свою диету во время беременности или принимать какие-либо добавки (например, пробиотики) с целью предотвращения развития пищевой аллергии у их детей» [21]. Согласительные до-

кументы ряда других ведущих ассоциаций и организаций не дают никаких рекомендаций относительно применения пробиотиков во время беременности [9, 22, 23]. Единственной организацией, рекомендующей применение пробиотиков во время беременности, является Всемирная аллергологическая организация (WAO): в вышедшем в 2015 г. документе рекомендуется применение пробиотиков у беременных женщин, дети которых находятся в группе риска по развитию аллергических заболеваний, поскольку это может иметь положительный эффект, выражающийся в профилактике развития атопического дерматита [24]. Авторы отмечают, что эта рекомендация носит избирательный характер и базируется на доказательной базе очень низкого качества.

Использовать ли пробиотики во время кормления грудью?

Относительно применения пробиотиков в период лактации наблюдается схожая картина: рекомендательный документ EAACI говорит о том, что нет достаточной доказательной базы для того, чтобы рекомендовать кормящим женщинам изменять свою диету или употреблять какие-либо добавки (например, пробиотики) с целью профилактики развития пищевой аллергии у детей [21]. Несмотря на низкое качество существующей доказательной базы, WAO предлагает применять пробиотики у кормящих женщин, дети которых находятся в группе риска по развитию аллергических заболеваний, поскольку это может снизить риск развития атопического дерматита [24]. Ряд других согласительных документов не дают никаких рекомендаций по данному вопросу [9, 23].

Использовать ли пробиотики у новорожденных с целью профилактики развития аллергических заболеваний?

По данному вопросу у экспертов наблюдается полное единодушие. Согласительный документ Всемирной гастроэнтерологической организации говорит о том, что на сегодняшний день самая качественная доказательная база существует в отношении снижения риска развития атопического дерматита при применении определенных штаммов пробиотиков у беременных матерей и новорожденных детей до возраста 6 мес. [9]. Рекомендации WAO [24] выражают схожую позицию, хотя авторы и отмечают низкое качество доказательности ввиду высокой гетерогенности исследований.

Использовать ли пробиотики в лечении аллергических заболеваний?

Чрезвычайно важен вопрос о необходимости применения пробиотиков в клинической практике у детей, которые уже страдают от аллергических заболеваний. На сегодняшний день нет достаточной доказательной базы для того, чтобы рекомендовать применение пробиотиков для лечения аллергических заболеваний [12]. Авторы мета-анализов сходятся во мнении, что пробиотики не приводят к уменьшению симптомов атопического дерматита [14] или астмы [15]. Возможно, в будущем конкретные штаммы пробиотиков могут быть использованы у определенных групп пациентов с атопическим дерматитом или астмой, однако пока их применение в клинической практике не является целесообразным.

Использовать ли пробиотики во время беременности и кормления грудью?

На сегодняшний день нам неизвестно о наличии каких-либо рекомендаций, представленных ведущими международными организациями, или мета-анализов по данной тематике. Это обусловлено сравнительно небольшим количеством исследований и, соответственно, недостаточной доказательной базой, что не позволяет сделать однозначных выводов. Возможно, пробиотики

займут свое место в профилактике развития аллергических заболеваний у детей, но это еще предстоит выяснить. Несмотря на отсутствие подтвержденного профилактического потенциала пребиотиков, необходимо только приветствовать содержание адекватного количества клетчатки (цельнозернового хлеба и злаковых, бобовых, фруктов и овощей) в рационе нормального, здорового питания [17].

Заключение

Увеличение частоты аллергических заболеваний во всем мире является важным сигналом того, что современная среда обитания негативно влияет на иммунную систему ребенка. Этот процесс представляет собой долгосрочное воздействие на здоровье ребенка, которое отчасти переносится и во взрослую жизнь. Понимание того, какие интервенционные методы могут использоваться во время беременности и в течение первых месяцев жизни ребенка, возможно, позволит снизить риск развития ряда хронических заболеваний, включая аллергологическую патологию.

Несмотря на то что пробиотики представляют собой очень интересную опцию для профилактики развития аллергических заболеваний и их лечения, нужно очень аккуратно подходить к их применению. В качестве меры профилактики пробиотики могут применяться у беременных и кормящих женщин, дети которых относятся к группе риска по развитию аллергических заболеваний, с целью снижения риска развития атопического дерматита. Пребиотики, вероятно, могут играть роль в профи-

лактике развития аллергических заболеваний, но требуется большая доказательная база для их введения в рутинную клиническую практику. Согласно существующим данным как пробиотики, так и пребиотики не показаны для терапии аллергических заболеваний.

Литература

1. Mallol J., Crane J., von Mutius E. et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013. Vol. 41 (2). P. 73–85.
2. Mutius E. von. The burden of childhood asthma. *Arch Dis Child*. 2000. Vol. 82 (Suppl 2). P. 112–115.
3. Meltzer E.O. and Bukstein D.A. The economic impact of allergic rhinitis and current guidelines for treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011. Vol. 106 (Suppl 2). P. 12–16.
4. Barbeau M. and Bpharm H.L. Burden of Atopic dermatitis in Canada. *Int J Dermatol*. 2006. Vol. 45 (1). P. 31–36.
5. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989. Vol. 299 (6710). P. 1259–1260.
6. Romagnani S., Human T.H. and T.H. Subsets: regulation of differentiation and role in protection and immunopathology. *Int Arch Allergy Immunol*. 1992. Vol. 98 (4). P. 279–285.
7. Bendiks M. and Kopp M.V. The relationship between advances in understanding the microbiome and the maturing hygiene hypothesis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013. Vol. 13 (5). P. 487–494.
8. Lilly D.M. and Stillwell R.H. Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms. *Science*. 1965. Vol. 147 (3659). P. 747–748.
9. Guarner F., Khan A.G., Garisch J. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics, October 2011. *Litghnfvtynf plhfdjijhfytybz u& VjcrdsJ Clin Gastroenterol*. 2012. Vol. 46 (6). P. 468–481.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Новости

События

Комментарии

Новости

События

Комментарии

ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ

XXIII конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ



«Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей» Москва, 22–24 марта 2016 г.

Глубокоуважаемые коллеги!

В марте 2016 года в Москве состоится очередной XXIII Конгресс, посвященный актуальным проблемам гастроэнтерологии детского возраста. Оргкомитет приглашает всех желающих принять участие в его работе. На Конгрессе будут обсуждаться научные и практические вопросы, связанные с изучением этиологии и патогенеза, разработкой методов диагностики, консервативного и оперативного лечения заболеваний пищевода, желудка, кишечника, поджелудочной железы и печени у детей.

Участие в конгрессе бесплатное!

Специальные темы:

«Индивидуализированный подход к лечению болезней органов пищеварения у детей»,
«Орфанные заболевания органов пищеварения», «Реабилитация в детской гастроэнтерологии»,
«Гастродуодениты и функциональная диспепсия: где грань диагнозов?»

Состоится обсуждение рекомендаций по реабилитации в детской гастроэнтерологии.

Приглашаем принять в нем активное участие.

Настоящее информационное сообщение является официальным приглашением.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: МОСКВА, ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ДОМ УЧЕНЫХ, УЛ. ПРЕЧИСТЕНКА, 16.

Проезд: ст. м. «Кропоткинская», выход из первого вагона из центра, трол. 5, 15, остановка «Дом ученых» или пешком по улице Пречистенка ~5 мин.

Текущая информация на сайте: www.gastroportal.ru

Все вопросы по поводу участия можно согласовать по E-mail: congresspg@gmail.com

Оргкомитет конгресса

Новости

События

Комментарии

Новости

События

Комментарии

Алгоритм обследования и лечения детей раннего возраста с запорами

К.м.н. О.Н. Комарова, профессор А.И. Хавкин

ОСП «НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Для цитирования. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Алгоритм обследования и лечения детей раннего возраста с запорами // PMЖ. 2016. № 6. С. 358–360.

По данным статистики, в детской гастроэнтерологической практике запор является наиболее частой причиной обращаемости к врачу и составляет от 25 до 40% от всех случаев, при этом около половины наблюдаемых пациентов – дети раннего возраста. Наиболее часто запором страдают дети, находящиеся на искусственном вскармливании [1].

Как диагностировать запор? Чаще всего родители обращаются к врачу с **жалобами** на редкую, и/или болезненную, и/или затрудненную дефекацию у детей. Действительно, диагноз «запор» на первом году жизни ребенка является полностью клиническим и устанавливается на основании анамнеза и жалоб родителей пациента. Главные критерии постановки диагноза «запор» – редкая, болезненная, затрудненная дефекация или неполное опорожнение кишечника, отмечающиеся в течение 2-х нед. и более, являющиеся значимыми причинами нарушения состояния здоровья ребенка [2].

Первоначально определимся с «нормами» частоты стула. У младенцев, находящихся исключительно на естественном вскармливании, частота стула может варьировать от привычного нам – после каждого кормления – до одного раза в 3–4 нед. Редкое опорожнение кишечника (олигофекалия) у новорожденных детей связано с более полным усвоением пищи. Такое состояние трактуется как «псевдозапор». При этом характер стула имеет кашицеобразную или жидкую консистенцию, и лишь в 1,1% случаев наблюдается плотный стул [3]. Большинство авторов считают, что в данной ситуации при отсутствии срыгиваний, рвоты, напряжения брюшной стенки или других гастроинтестинальных симптомов, при нормальной прибавке ребенка в весе проведение коррекции не требуется. Как правило, частота опорожнения увеличивается с введением прикорма. Но наше мнение: проводить коррекционные мероприятия необходимо с целью достижения опорожнения кишечника хотя бы 1 раз в 2–3 дня. Частота стула у ребенка на искусственном вскармливании должна быть не менее 1 раза в сутки, а при введении прикорма в 4–6 мес. частота 1–2 раза в сутки считается нормальной. Урежение дефекации трактуется как запор.

В выявлении причин формирования запора важен правильно собранный **анамнез**. В беседе с родителями необходимо выяснить, когда начались запоры и какие события предшествовали этому. Например, формирование запора вследствие обезвоживания каловых масс характерно для острых лихорадочных состояний на фоне фебрильной температуры и выраженной потливости, а также после перенесенной кишечной инфекции, например дизентерии. При назначении медикаментозной терапии такими препаратами, как спазмолитики, М-холинолитики, блокаторы кальциевых каналов, миорелаксанты, противосудорожные препараты, препараты железа, наблюдается урежение частоты стула.

Распространенная **причина запора у младенцев** – недокорм. Недостаточное потребление молока отмечается чаще на грудном вскармливании. Недостаток питания

может быть связан, во-первых, с гипогалактией у матери, во-вторых, например, у детей с аномалиями лицевого скелета, с дефектами полости рта или с общей слабостью ребенка. Также причиной недокорма являются упорные срыгивания и рвота. Кроме того, у детей с младенческой анорексией или пищевым недоразвитием тоже нередко отмечаются запоры. В основе формирования данных состояний лежат нарушения взаимоотношений «мать – дитя», когда матери мало интересуются своими детьми, не следят за получением ими нужного объема питания при кормлении. Недостаточное питание можно диагностировать у ребенка по скудному, вязкой консистенции и темного цвета стулу, а также по олигурии и гипотрофии, развивающимся из-за недостаточного поступления жидкости и питательных веществ. В такой ситуации важно оценить общее состояние ребенка, степень обезвоженности и недостаточности питания и произвести коррекцию.

Запоры отмечаются у детей при смене питания: при переводе с грудного на искусственное вскармливание, а также при введении прикорма. К запору ведет неадекватное, избыточное поступление солей кальция с пищей, например с творогом, употребляемым в большем, чем рекомендуется, количестве. Образующиеся в кишечнике кальциевые мыла не всасываются и становятся причиной плотного стула. Подобная ситуация отмечается также при избытке витамина D.

Важно уточнить наличие сопутствующего запору заболевания для правильной и своевременной коррекции. Так, запор часто имеет место у пациентов с пищевой аллергией. В частности, доказана взаимосвязь аллергии на белки коровьего молока с запором [4]. Запор развивается вследствие возникновения локальных участков спазма и отека в кишечке в результате выработки медиаторов воспаления под воздействием аллергена. У 10% детей лактазная недостаточность протекает с запорами вследствие спазма кишки, вызванного кислым pH содержимого толстой кишки.

Причиной запора может быть мышечная гипотония – симптом разных заболеваний, диагностируемых в раннем детском возрасте, прежде всего, рахита или гипотиреоза, реже дефицита L-карнитина. Основными симптомами дефицита L-карнитина, помимо мышечной гипотонии и запора, служат срыгивания, задержка физического развития [5].

При наличии упорного прогрессирующего характера запоров и отсутствии самостоятельной дефекации, при увеличении живота, пальпируемых каловых камней, отставании темпов физического развития необходимо исключить органическую патологию:

- врожденные аномалии толстой кишки (например, болезнь Гиршпрунга, долихоколон, долихосигма, удвоение толстой кишки, мегаколон, подвижная слепая кишка, подвижная сигма, спланхноптоз);
- врожденные аномалии прямой кишки и ануса (свищевые формы атрезии ануса, врожденные стриктуры ануса и прямой кишки);
- нервно-мышечные нарушения (гипоганглиоз, воспалительная нейропатия и дегенеративная лейомиопатия);

- механическое препятствие в кишке (воспалительные спайки, опухоли, увеличенные лимфатические узлы) [6].

При анализе жалоб важно уточнить, через какое время после рождения наблюдалось отхождение мекония. Задержка отхождения мекония более 48 ч после рождения может указывать на болезнь Гиршпрунга или муковисцидоз. Для подтверждения болезни Гиршпрунга достаточно выполнить ирригографию в прямой и боковой проекциях. На снимках обычно отчетливо видна зона стойкого сужения в дистальном отделе толстой кишки (зона аганглиоза) с расширением и нарушенным опорожнением более проксимальных ее отделов. Кроме того, диагноз подтверждается после изучения трансмурального биоптата, взятого оперативно из кишки. Отсутствие нервных ганглиев в биоптате, а также высокий уровень ацетилхолинэстеразы подтверждают диагноз болезни Гиршпрунга, что требует оперативного лечения [7].

Важно отметить, что в 90–95% случаев органическая причина запора у ребенка отсутствует. Наиболее распространены запоры, носящие функциональный характер, которые формируются у детей раннего возраста вследствие незрелости центральной и периферической нейрорегуляции, приводящей к нарушению моторной и секреторной функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Незрелость нервно-мышечной передачи обусловлена слабой миелинизацией нервных стволов и недостаточностью медиаторов в межнейронных и нервно-мышечных синапсах.

Для более обоснованного установления диагноза следует опираться на Римские критерии III, согласно которым запоры могут быть проявлением следующих видов функциональных расстройств: затруднение дефекации у новорожденных (дисхезия – G6) и функциональный запор у детей с рождения до 4-х лет (G7) [8].

При наличии затрудненной дефекации, сопровождающейся сильным натуживанием, кряхтением и плачем, следует заподозрить младенческую дисхезию, в основе формирования которой лежит незрелость проводящих путей пояснично-крестцового нервного сплетения, а также неумение ребенка координированно напрягать мышцы брюшного пресса и одновременно расслаблять мышцы тазового дна. Процесс дефекации доставляет ребенку беспокойство, стул при этом имеет мягкий характер, после дефекации ребенок, как правило, успокаивается. Дисхезия отмечается с 1-й по 10-ю неделю жизни ребенка.

Довольно часто в практике педиатра бывают ситуации, когда частота стула соответствует нормативной, но стул плотный, фрагментированный, в скудном количестве, родители описывают его как «овечий» кал. Это признаки неполного опорожнения кишечника и соответственно запора.

Наличие крови на поверхности кала свидетельствует о раздражении кишки или анальной трещине у ребенка, что, как правило, является следствием травмирования слизистой оболочки кишки плотными каловыми массами.

Таким образом, при сборе жалоб и анамнеза необходимо выяснить частоту и характер дефекаций, длительность запора, способ вскармливания, аллергоанамнез, собрать информацию о сопутствующей патологии и принимаемых лекарственных препаратах.

При **осмотре** ребенка следует оценить весо-ростовые показатели, положение ануса, анальный рефлекс, обращать внимание на увеличение живота, выявление каловых масс в кишечнике при пальпации, провести пальцевое ректальное исследование. Наличие пигментации, роста волос в пояснично-крестцовой области, вдавления в сакральном отделе позвоночника, дистопии ануса, аномалии ягодичной расщелины, отсутствие

анального рефлекса указывают на необходимость исключения органической причины запора.

Дополнительные исследования проводятся с целью уточнения причины запора. Выполняются клинический анализ крови, мочи, копрограмма, анализ кала на яйца глистов, УЗИ органов брюшной полости. По показаниям назначается обзорная рентгенография органов ЖКТ, ирригоскопия, рентгенография и/или МРТ-исследование пояснично-крестцового отдела позвоночника (уточнение пороков развития спинного мозга), ректороманоскопия, колоноскопия, аллергообследование, исследование гормонального профиля (гормоны щитовидной железы), электроэнцефалография, исследование на исключение дисахаридазной недостаточности, целиакии (подозрение возникает, только когда ребенок получает глютеносодержащие продукты). При необходимости проводятся консультации врачей-специалистов: невролога, эндокринолога, хирурга, генетика.

Необходимо заметить, что накопленный клинический опыт обычно позволяет лишь при хорошо собранном анамнезе и тщательном осмотре ребенка исключить органическую причину запора. Нет необходимости проводить сложный комплекс обследований и лабораторных исследований, прежде чем начинать лечение. Только в случаях с тревожными клиническими симптомами или при отсутствии улучшения на фоне проводимой традиционной терапии показаны дальнейшие исследования.

Тревожными симптомами, требующими уточнения хирургической, инфекционной патологии, воспалительных заболеваний кишечника, служат: немотивированная потеря массы тела, подъем температуры, рвота желчью, появление крови в стуле (при отсутствии анальных трещин), напряжение мышц передней брюшной стенки и болезненность при пальпации, изменения в клиническом анализе крови (анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ) и биохимическом анализе крови.

Целью **лечения** запоров у детей является восстановление нормальной консистенции кишечного содержимого и его пассажа по толстой кишке.

Для коррекции запоров используется комплексный подход с проведением диетотерапии, при необходимости – лекарственной терапии и механического опорожнения кишечника. При выявлении сопутствующего заболевания важна правильная его коррекция, которая будет способствовать разрешению запора (например, при наличии рахита подбирается адекватная доза витамина D и т. п.).

Основным способом коррекции запоров в раннем детском возрасте служит **диетотерапия**. Главное и важное правило – как можно дольше сохранять грудное вскармливание. У детей, находящихся на грудном вскармливании, следует провести коррекцию состава материнского молока, которая во многих случаях достигается оптимизацией пищевого рациона матери. В частности, известно, что жировой состав грудного молока и рациона матери идентичны. Поэтому целесообразно включать в состав рациона питания матерей растительные масла, стимулирующие двигательную активность кишечника, а также продукты с высоким содержанием пищевых волокон (овощи, фрукты, крупы, хлеб грубого помола и др.) [9].

При наличии у ребенка на грудном вскармливании аллергии на белки коровьего молока кормящей матери назначается гипоаллергенная диета с исключением молока и молочных продуктов, а ребенку на искусственном вскармливании – специализированные полуэлементные или элементные смеси (на основе полного гидролизата белка и аминокислот соответственно).

Ребенку на искусственном вскармливании смесь подбирается индивидуально, поскольку важно в совокупности оценивать клиническую симптоматику. Так, например,

при сочетании запоров и срыгиваний рекомендуется назначение смесей, содержащих клейковину бобов рожкового дерева, которые повышают вязкость смесей и оказывают антирефлюксный и послабляющий эффект [9].

У пациентов с запорами хорошо зарекомендовали себя смеси, содержащие измененный жировой компонент: дополненные бета-пальмитатом или не содержащие пальмового масла как основного источника жиров в смеси масел. Известно, что примерно 70% пальмитиновой кислоты в грудном молоке связано с центральным атомом углерода в молекуле глицерола, т. е. находится в sn-2 позиции, тогда как в стандартных смесях пальмитиновая кислота располагается преимущественно в крайних положениях – sn-1 и sn-3 [10]. Различия в положении пальмитиновой кислоты в молекуле триглицерида в грудном молоке и растительных маслах является главным фактором, обуславливающим отличия в переваривании и усвоении некоторых ингредиентов грудного молока и детских смесей. Эфирные связи, соединяющие пальмитиновую кислоту с остовом молекулы глицерола в крайних положениях, легко гидролизуются панкреатической липазой в кишечнике. Высвобожденная пальмитиновая кислота образует нерастворимые комплексы с кальцием детской смеси – кальциевые мыла, которые не всасываются в кишечнике, а выводятся со стулом, меняя его характеристики: стул становится более плотным и опорожнение кишки происходит с меньшей частотой. Кроме того, вместе с нерастворимыми кальциевыми мылами организм теряет кальций и важный донатор энергии – пальмитиновую кислоту. Прямо противоположной является ситуация, когда пальмитиновая кислота соединена с глицеролом в срединном положении. Из боковых положений триглицерида высвобождаются жирные кислоты, не имеющие сродства к кальцию, а пальмитиновая кислота в виде моноглицерида хорошо всасывается.

Таким образом, изменение жирового компонента смесей, а именно: исключение из комбинации масел пальмового масла, источника пальмитиновой кислоты в sn-1 и sn-3 положениях, или дополнение пальмитиновой кислотой в sn-2 положении – может способствовать улучшению характеристик стула до более мягкого и частого, повышать ретенцию кальция и сохранять энергетическую составляющую смеси. Это подтверждено клинически, например, данными метаанализа 13 проведенных исследований, в которых сравнивали влияние на абсорбцию жиров и кальция, экскрецию кальция со стулом, кишечную диспепсию трех типов детских смесей: на основе пальмового масла, на основе бета-пальмитата и не содержащих пальмового масла.

Было подтверждено, что абсорбция указанных нутриентов выше ($p < 0,01$), экскреция кальция со стулом ниже ($p < 0,01$), а минеральная плотность костей (BMD) и содержание минеральных веществ в костной ткани (BMC – bone mineral content) выше у младенцев, получавших смеси с высокой долей бета-пальмитата и смеси без пальмового масла, нежели у младенцев, получавших смеси на основе пальмового масла. При этом стул был значительно мягче, а частота его выше при вскармливании смесями с бета-пальмитатом и смесями без пальмового масла ($p < 0,01$) [11].

Пациентам с коликами и запорами целесообразно назначение смесей на основе частично гидролизата белка (смеси «Комфорт»), в которых, как правило, снижено количество лактозы, а жировой компонент не содержит пальмового масла [12]. Эффективность применения смесей на основе частично гидролизованного белка при запорах оценена в клинических исследованиях.

Целью недавно проведенного исследования с участием 209 здоровых доношенных младенцев в возрасте

0–8 дней (продолжительность вскармливания 4 мес.) было сравнение темпов роста младенцев на фоне вскармливания двумя смесями на основе частичного гидролизата сывороточного белка с содержанием и без содержания пальмового масла, а также сравнение желудочно-кишечной переносимости данных смесей. Полученные результаты показывают нормативные темпы роста при кормлении обеими смесями. Различия отмечены в плотности стула, которая была достоверно меньше в группе младенцев, получавших смесь без пальмового масла («Симилак Комфорт») [13].

Целью другого, рандомизированного контролируемого двойного слепого исследования, проведенного группой M. W. Borschel, была оценка желудочно-кишечной переносимости и минерализации костной ткани у 89 здоровых доношенных младенцев, получавших одну из двух смесей на основе частично гидролизата сывороточного белка, отличающихся по составу жировой композиции. Для определения минерализации костной ткани детям проводили двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию. Показатели физического развития, а также темпы прибавки массы тела и роста не отличались в группах, получавших исследуемую смесь и контрольную смесь. На протяжении всего исследования плотность стула была статистически значимо мягче в группе младенцев, получавших смесь без пальмового масла. К 84-му дню исследования показатель BMC был достоверно выше в группе детей, получавших смесь без пальмового масла («Симилак Комфорт») [14].

Таким образом, результаты проведенных исследований показывают улучшение характеристик стула у детей при применении смесей на основе частично гидролизованного белка без пальмового масла. Эти результаты согласуются с данными Y. Vandendplas et al.: смеси на основе гидролизата сывороточного белка, обогащенные пребиотиками и/или пробиотиками, а также содержащие бета-пальмитат в составе жировой композиции или не содержащие пальмового масла, оказывают благоприятный эффект при функциональном запоре [15].

При отсутствии или недостаточном эффекте диетотерапии ребенку с запорами рекомендована медикаментозная коррекция. Очень важно до начала основной терапии при наличии в кишке каловых масс освободить от них кишечник с помощью очистительных клизм или свечей с глицерином. При лечении дисхезии, а также при неполном опорожнении прямой кишки эффективной является местная стимуляция ануса микроклизмами с водой/глицерином или свечами с глицерином.

В случае плотного стула возможно пероральное использование осмотических слабительных: растворов лактулозы (с рождения), полиэтиленгликоля (с 6 мес.). Важно отметить, что лактулоза способствует не только размягчению каловых масс и опорожнению кишечника, но и обладает свойствами пребиотика, являясь субстратом для бифидо- и лактобактерий, которые, метаболизируя лактулозу, продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты (уксусную, пропионовую, масляную и др.).

В качестве дополнительных средств в лечении запоров могут рассматриваться регуляторы моторики – препараты, обладающие прокинетиическим или спазмолитическим эффектом [6]. Применение минеральных масел для размягчения стула у детей раннего возраста опасно из-за риска развития аспирационной пневмонии.

Медикаментозная коррекция показана пациентам с запорами, которые сопутствуют основной патологии, и лечение в данной ситуации осуществляется совместно гастроэнтерологом и врачами других специальностей.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Similac Комфорт

Самый комфортный Симилак
от колик и запоров!



- ★ Специально обработанный белок для легкого переваривания
- ★ С пребиотиками и бифидобактериями
- ★ Меньше лактозы
- ★ Без пальмового масла

Реклама

PM-P-RU-28/00. 02. 2016. ООО «Эбботт Лэбораториз» 125171,
Москва, Ленинградское ш., д. 16а, стр. 1. Тел.: 8-495-258-42-80, факс: 8-495-258-42-81
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
ВАЖНО: грудное молоко – лучшее питание для ребенка, его необходимо сохранять
как можно дольше. Симилак Комфорт 1 предназначен для питания детей 0-6 месяцев,
Симилак Комфорт 2 предназначен для питания детей с 6-12 месяцев

 **Abbott**

Задержки развития речи у детей: причины, диагностика и лечение

Профессор Н.Н. Заваденко, к.м.н. Н.Ю. Суворинова

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Для цитирования. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю. Задержки развития речи у детей: причины, диагностика и лечение // РМЖ. 2016. № 6. С. 362–366.

Под задержками речевого развития обычно понимают отставание в формировании речи от возрастных нормативов у детей в возрасте до 3–4-х лет. Между тем данная формулировка подразумевает широкий круг расстройств развития речи, имеющих разные причины.

Определяющим для формирования речи является период от первого года жизни до 3–5-х лет. В это время интенсивно развиваются мозг и его функции. Любые нарушения в развитии речи – повод для безотлагательного обращения к специалистам – врачу (педиатру, детскому неврологу, ЛОР-врачу, детскому психиатру), логопеду, психологу. Это тем более важно, что именно в первые годы жизни отклонения в развитии мозговых функций, в т. ч. речи, лучше всего поддаются коррекции.

Речь и ее функции. Речь – особая и наиболее совершенная форма общения, присущая только человеку. В процессе речевого общения (коммуникации) люди обмениваются мыслями и взаимодействуют друг с другом. Речь – важное средство связи между ребенком и окружающим миром. *Коммуникативная функция речи* способствует развитию навыков общения со сверстниками, развивает возможность совместной игры, что имеет неограниченное значение для формирования адекватного поведения, эмоционально-волевой сферы и личности ребенка. *Познавательная функция речи* тесно связана с коммуникативной. *Регулирующая функция речи* формируется уже на ранних этапах развития ребенка. Однако истинным регулятором деятельности и поведения ребенка слово взрослого становится только к 4–5-м годам, когда у ребенка уже значительно развита смысловая сторона речи. Формирование регулирующей функции речи тесно связано с развитием внутренней речи, целенаправленным поведением, способностью к программированной интеллектуальной деятельности.

Нарушения развития речи сказываются на общем формировании личности детей, их интеллектуальном росте и поведении, затрудняют обучение и общение с окружающими [1, 2].

Формы нарушений развития речи. Специфические расстройства развития речи включают такие нарушения, при которых нормальное речевое развитие страдает на ранних этапах. По классификации МКБ-10 [3] к ним относятся расстройства развития экспрессивной речи (F80.1) и рецептивной речи (F80.2). При этом нарушения проявляются без предшествовавшего периода нормального развития речи. Специфические расстройства развития речи – наиболее широко распространенные нарушения нервно-психического развития, частота их встречаемости в детской популяции составляет 5–10% [1, 4].

Алалия (по современным международным классификациям – «дисфазия» или «дисфазия развития») – системное недоразвитие речи, в его основе лежит недостаточный уровень развития речевых центров коры больших полушарий головного мозга, который может

быть врожденным или приобретенным на ранних этапах онтогенеза, в доречевом периоде. При этом в первую очередь у детей страдает способность говорить, экспрессивная речь характеризуется значительными отклонениями, тогда как понимание речи может варьировать, но, по определению, развито значительно лучше [2]. Наиболее часто встречающиеся варианты (экспрессивное и смешанное экспрессивно-рецептивное расстройства) проявляются значительным запаздыванием развития экспрессивной речи по сравнению с развитием понимания. В связи с затруднениями организации речевых движений и их координации самостоятельная речь долго не развивается либо остается на уровне отдельных звуков и слов. Речь замедленная, бедна, словарный запас ограничен. В речи много огорохов (парафазий), перестановок, персевераций. Взрослея, дети понимают эти ошибки, пытаются их исправлять.

В современной литературе применяются оба термина – «специфические расстройства развития речи» и «дисфазия развития», – при этом они относятся к одной и той же группе пациентов детского возраста. Но «дисфазия развития» считается более точной формулировкой диагноза, поскольку данный термин отражает как неврологический, так и эволюционно-возрастной аспект данного расстройства [2, 5].

Полная или частичная утрата речи, обусловленная локальными поражениями речевых зон коры головного мозга, называется афазией. Афазия – распад уже сформированных речевых функций, поэтому такой диагноз ставят только после 3–4-х лет. При афазиях наблюдается полная или частичная утрата способности говорить либо понимать чужую речь.

Дизартрии – нарушение звукопроизводительной стороны речи в результате нарушения иннервации речевой мускулатуры. В зависимости от локализации поражения в центральной нервной системе (ЦНС) выделяется несколько вариантов дизартрий: псевдобульбарная, бульбарная, подкорковая, мозжечковая.

В зависимости от ведущих нарушений, лежащих в основе речевых расстройств у детей, Л.О. Бадалян [6] предложил следующую их *клиническую классификацию*.

1. Речевые расстройства, связанные с органическим поражением ЦНС. В зависимости от уровня поражения они делятся на следующие формы:

1. Афазии – распад всех компонентов речи в результате поражения корковых речевых зон.

2. Алалии – системное недоразвитие речи в результате поражения корковых речевых зон в доречевом периоде.

3. Дизартрии – нарушение звукопроизводительной стороны речи в результате нарушения иннервации речевой мускулатуры. В зависимости от локализации поражения выделяют несколько вариантов дизартрий.

II. Речевые нарушения, связанные с функциональными изменениями ЦНС (заикание, мутизм и сурдомутизм).

III. Речевые нарушения, связанные с дефектами строения артикуляционного аппарата (механические дислалии, ринолалия).

IV. Задержки речевого развития различного происхождения (при недоношенности, тяжелых заболеваниях внутренних органов, педагогической запущенности и т. д.).

В отечественной **психолого-педагогической классификации** [7] алалия (дисфазия) наряду с другими клиническими формами отставания развития речи у детей рассматривается с позиций общего недоразвития речи (ОНР). Эта классификация построена на принципе «от частного к общему». ОНР неоднородно по механизмам развития и может наблюдаться при различных формах нарушений устной речи (алалии, дизартрии и др.). В качестве общих признаков отмечаются позднее начало развития речи, скудный словарный запас, аграмматизмы, дефекты произношения, дефекты фонемообразования [7]. Недоразвитие может быть выражено в разной степени: от отсутствия речи или лепетного ее состояния до развернутой речи, но с элементами фонетического и лексико-грамматического недоразвития.

Три уровня ОНР различаются следующим образом: 1-й – отсутствие общепотребительной речи («безречевые дети»), 2-й – начатки общепотребительной речи и 3-й – развернутая речь с элементами недоразвития во всей речевой системе. Разработка представлений об ОНР ориентирована на создание методов коррекции для групп детей со сходными проявлениями различных форм речевых расстройств. В концепции ОНР находит отражение тесная взаимосвязь всех компонентов речи в ходе ее аномального развития, но вместе с тем подчеркивается возможность преодоления этого отставания, перехода на качественно более высокие уровни речевого развития.

Однако первичные механизмы ОНР не могут быть выяснены без проведения неврологического обследования, одной из важных задач которого является определение локализации поражения в нервной системе, т. е. постановка топического диагноза. Одновременно диагностика направлена на выявление основных нарушенных звеньев в ходе развития и реализации речевых процессов, на основании чего определяется форма речевых расстройств. Не вызывает сомнения то, что при использовании клинической классификации нарушений развития речи у детей значительная часть случаев ОНР оказываются связаны с дисфазией развития (алалией).

Для нормального развития речи необходимо, чтобы головной мозг и особенно кора его больших полушарий, достиг определенной зрелости, был сформирован артикуляционный аппарат, сохранен слух. Еще одно непереносимое условие – полноценное речевое окружение с первых дней жизни ребенка.

Причинами отставания в развитии речи могут быть патология течения беременности и родов, нарушения функций артикуляционного аппарата, поражение органа слуха, общее отставание в психическом развитии ребенка, влияние наследственности и неблагоприятных социальных факторов (недостаточное общение и воспитание). Трудности в освоении речи характерны также для детей с признаками отставания в физическом развитии, перенесших в раннем возрасте тяжелые заболевания, ослабленных, получающих неполноценное питание.

Нарушения слуха представляют собой наиболее распространенную причину изолированной задержки речевого развития [8]. Известно, что даже умеренно выраженное и постепенно развивающееся снижение слуха может привести к отставанию в развитии речи. Среди признаков снижения слуха у малыша – отсутствие реакции на звуковые сигналы, неспособность имитировать звуки, а у ребенка постарше – избыточное использование жестов и пристальное наблюдение за движениями губ говорящих людей. Однако оценка слуха на основе изучения поведенческих реакций недостаточна и носит субъективный характер. Поэтому при подозрении на частичную или полную потерю слуха у ребенка с изолированной задержкой развития речи необходимо провести аудиологическое исследование. Надежные результаты дает также метод регистрации слуховых вызванных потенциалов. Чем раньше будут обнаружены дефекты слуха, тем быстрее можно будет начать соответствующую коррекционную работу с малышом или снабдить его слуховым аппаратом.

Причинами задержки развития речи у ребенка могут быть **аутизм** или **общее отставание в психическом развитии**, для которого характерно равномерное неполное формирование всех высших психических функций и интеллектуальных способностей. Для уточнения диагноза проводится углубленное обследование детским психоневрологом [9].

С другой стороны, необходимо различать **темповую задержку развития речи**, обусловленную дефицитом стимуляции речевого развития под влиянием неблагоприятных социальных факторов (недостаточного общения и воспитания). Речь ребенка не является врожденной способностью, она формируется под влиянием речи взрослых и в огромной степени зависит от достаточной речевой практики, нормального речевого окружения, от воспитания и обучения, которые начинаются с первых дней жизни ребенка. Социальное окружение стимулирует речевое развитие, представляет образец речи. Известно, что в семьях со скудными речевыми побуждениями дети начинают говорить поздно и говорят мало. Отставание в речевом развитии может сопровождаться и общей недостаточной развитостью, в то время как природные интеллектуальные и речевые способности у этих детей соответствуют норме.

Нейробиологические факторы в патогенезе расстройств развития речи. Перинатальная патология ЦНС играет значительную роль в формировании речевых нарушений у детей. Это обусловлено тем, что именно в перинатальном периоде происходят наиболее важные события, оказывающие прямое и опосредованное влияние на процессы структурной и функциональной организации ЦНС. Учитывая это, целесообразно выделять группы риска по нарушениям психоречевого развития уже на 1-м году жизни [10]. В группу высокого риска должны быть отнесены дети, у которых в первые 3 мес. жизни в результате обследования выявлены структурные изменения со стороны ЦНС, недоношенные (особенно с экстремально низкой массой тела), дети с нарушениями анализаторов (слухового и зрительного), недостаточностью функций черепных нервов (в частности V, VII, IX, X, XII), дети с задержкой редукции безусловных автоматизмов, длительно сохраняющимися нарушениями мышечного тонуса [10].

У недоношенных новорожденных, особенно с малым сроком гестации, важный период развития ЦНС (межнейрональная организация и интенсивная миелинизация) происходит не внутриутробно, а в сложных условиях постнатальной адаптации. Продолжитель-

ность этого периода может варьировать от 2–3-х нед. до 2–3-х мес., причем этот период часто сопровождается развитием различных инфекционных и соматических осложнений, что служит дополнительным фактором, обуславливающим нарушения психомоторного и речевого развития у незрелых и недоношенных детей. Негативную роль играет одно из основных последствий недоношенности – нарушение слуха [10]. Как показали исследования, приблизительно у половины глубоко недоношенных детей наблюдается задержка речевого развития, а в школьном возрасте – трудности обучения, проблемы с чтением и письмом, концентрацией внимания и контролем поведения [11].

В последние годы также подтверждена роль *генетических факторов* в формировании нарушений развития речи [10].

Развитие речевых навыков в норме. Для своевременной и точной диагностики речевых нарушений у детей необходимо учитывать закономерности нормально-го речевого развития. Первые слова дети произносят к концу первого года жизни, но тренировать свой речевой аппарат они начинают значительно раньше, с первых месяцев жизни, поэтому возраст до одного года является подготовительным периодом в развитии речи. Последовательность в развитии предречевых реакций показана в таблице 1.

Итак, на первом году жизни у ребенка происходит подготовка речевого аппарата к произношению звуков. Гуление, «свирель», лепет, модулированный лепет являются для малыша своеобразной игрой и доставляют ребенку удовольствие, на протяжении многих минут он может повторять один и тот же звук, тренируясь подобным образом в артикуляции звуков речи. Одновременно происходит активное формирование понимания речи.

Важным показателем развития речи до полутора-двух лет является не столько собственно произношение, сколько понимание обращенной речи (*рецептивная речь*). Ребенок должен внимательно и с интересом слушать взрослых, хорошо понимать обращенную к нему речь, узнавать названия многих предметов и картинок, выполнять простые бытовые просьбы-инструкции. На втором году жизни слова и звуко сочетания уже становятся средством речевого общения, т. е. формируется экспрессивная речь.

Основные показатели нормального развития речи от 1 года до 4-х лет:

- Появление ясной, осмысленной речи (слов) – 9–18 мес.
- Сначала (до полутора лет) ребенок в основном учится понимать речь, а с 1,5–2 лет у него быстро развивается активная речь, растет словарный запас. Количество слов, которые малыш понимает (*пассивный словарь*), пока больше количества слов, которые он может произнести (*активный словарь*).
- Появление фраз из 2-х слов – 1,5–2 года, из 3-х слов – 2–2,5 года, из 4-х и более слов – 3–4 года.
- Объем активного словаря:
 - к 1,5 годам дети произносят 5–20 слов,
 - 2-м годам – до 150–300 слов,
 - 3-м годам – до 800–1000 слов,
 - 4-м годам – до 2000 слов.

Ранние признаки неблагополучия в формировании речи. Беспокойство должны вызывать дети, которые не пытаются говорить в 2–2,5 года. Однако определенные предпосылки для неблагополучия в речевом развитии родители могут заметить и раньше. На первом году жизни должны настораживать отсутствие или слабая выраженность в соответствующие сроки гуления,

лепет, первых слов, реакции на речь взрослых и интереса к ней; в один год – ребенок не понимает часто употребляемых слов и не имитирует звуки речи, не реагирует на обращенную к нему речь, а для привлечения внимания к себе прибегает только к плачу; на втором году – отсутствие интереса к речевой активности, пополнения пассивного и активного словаря, появления фраз, неспособность понять простейшие вопросы и показать изображение на картинке.

На 3–4-м годах жизни высокую настороженность должны вызывать признаки неблагополучного формирования речи в сравнении с нормальными характеристиками ее развития, которые приводятся в таблице 2.

Отсутствие помощи в раннем возрасте детям с недоразвитием речи приводит к формированию целого ряда последствий: нарушения общения и обусловленные ими трудности адаптации в детском коллективе и контактах с другими людьми, незрелости в эмоциональной сфере и поведении, недостаточной познавательной активности. Это подтверждают данные проведенного нами исследования с целью оценки показателей возрастного развития детей с дисфазией [12].

Обследованы 120 пациентов в возрасте от 3-х до 4,5 лет (89 мальчиков и 31 девочка) с дисфазией развития – расстройством развития экспрессивной речи (F80.1 по МКБ-10 [3]) и картиной ОНР 1–2-го уровня по психолого-педагогической классификации [7]. Из изучаемой группы исключались дети, у которых отставание в развитии речи обуславливалось снижением слуха, умственной отсталостью, аутизмом, тяжелой соматической патологией, неполноценным питанием, а также влиянием неблагоприятных социальных факторов (недостаточным общением и воспитанием).

Исследование показателей возрастного развития осуществлялось нами с помощью методики Developmental Profile 3 (DP-3) [13] по пяти сферам: двигательные навыки, адаптивное поведение, социально-эмоциональная сфера, познавательная сфера, речь и коммуникативные способности.

Применялась форма для структурированного опроса, проводимого специалистом с родителями. На основании полученных данных определялось, какому возрасту соответствует развитие ребенка по каждой из сфер и на какой возрастной интервал у него имеется отставание от нормальных показателей для его календарного возраста.

При исследовании анамнеза многие родители указывали, что уже в раннем возрасте обращали внимание на отсутствие или ограничение лепета у детей. Родители отмечали молчаливость, подчеркивали, что ребенок все понимает, но не желает говорить. Вместо речи развивались мимика и жестикация, которыми дети пользовались избирательно в эмоционально окрашенных ситуациях. Первые слова и фразы появлялись поздно. Родители при этом отмечали, что, кроме отставания в речи, в целом дети развиваются нормально. Дети имели скудный активный словарь, пользовались лепетными словами, звукоподражанием и звуковыми комплексами.

Таблица 1. Последовательность в развитии предречевых реакций у детей первого года

Возраст	Голосовые реакции
1,5–3 мес.	Гуканье, гуление
4–6 мес.	«Свирель» (цепочки из разных звуков)
6–7 мес.	Лепет
8–11 мес.	Лепетные слова и модулированный лепет, повторяет слоги с различными интонациями

В речи отмечалось много оговорок, на которые дети обращали внимание и пытались исправлять ошибочно сказанное. На момент обследования объем активного словаря (запас произносимых слов) у детей с ОНР 1-го уровня не превышал 15–20 слов, а с ОНР 2-го уровня – 20–50 слов.

В таблице 3 представлены результаты обследования, показывающие, на какой возрастной интервал имелось отставание от нормальных показателей в трех группах детей с дисфазией развития, разделенных по возрасту: (1) от 3 лет 0 мес. до 3 лет 5 мес.; (2) от 3 лет 6 мес. до 3 лет 11 мес.; (3) от 4 лет 0 мес. до 4 лет 5 мес.

Закономерным представляется то, что наиболее значительным было отставание в формировании речи и коммуникативных способностей, но при этом степень данного отставания увеличивалась – от $17,3 \pm 0,4$ мес. в 1-й группе до $21,2 \pm 0,8$ во 2-й и $27,3 \pm 0,5$ мес. в 3-й группе. Наряду с увеличением выраженности отличий от здоровых сверстников в речевом развитии, отставание во всех остальных сферах не только сохранялось, но и увеличивалось с каждым полугодовым возрастным периодом. Это свидетельствует, с одной стороны, о значительном влиянии речи на другие сферы развития ребенка, а с другой – о тесной взаимосвязи и неразрывности различных аспектов индивидуального развития.

Основными направлениями комплексной терапии при дисфазии развития у детей являются: логопедическая работа, психолого-педагогические коррекционные мероприятия, психотерапевтическая помощь ребенку и его семье, медикаментозное лечение. Поскольку дисфазия развития представляет собой сложную медико-психолого-педагогическую проблему, особое значение при организации помощи таким детям приобретают комплексность воздействия и преемственность работы с детьми специалистов различного профиля.

Логопедическая помощь строится на основе онтогенетического принципа, с учетом закономерностей и последовательности формирования речи у детей. Кроме того, она носит индивидуальный, дифференцированный характер в зависимости от ряда факторов: ведущих механизмов и симптомов речевых нарушений, структуры речевого дефекта, возрастных и индивидуальных особенностей ребенка. Логопедические и психолого-педагогические коррекционные мероприятия представляют собой целенаправленный, сложно организованный процесс, который осуществляется длительно и систематически. При этих условиях коррекционная работа дает большинству детей с дисфазией развития средства, достаточные для речевого общения.

Таблица 2. Признаки нормального и неблагополучного развития речи у детей на 3-4-м годах жизни

Признаки нормального развития речи	Признаки неблагополучного развития речи
Ребенок активно пользуется речью, задает вопросы, речь для него – основное средство общения	Ребенок не обращается ко взрослым с вопросами или за помощью, не пользуется речью и в результате «все делает сам»
Обладает достаточным по возрасту словарным запасом, без труда называет знакомые предметы	Словарный запас ребенка ограничен, он не может назвать известные ему предметы
В высказываниях ребенка имеются многословные предложения; он хорошо понимает объяснения или рассказы о событиях прошлого или будущего	В речи отсутствуют простые предложения (подлежащее, сказуемое, дополнение); нет понимания простых объяснений или рассказов о событиях прошлого или будущего
Отвечает на вопросы, выполняет просьбы и инструкции, соответствующие возрасту	Не отвечает на простые вопросы: «кто?», «что?», «где?», не может выполнить простые просьбы и инструкции
Речь ребенка понятна окружающим, хотя в ней могут быть некоторые ошибки и неточности	Речь ребенка непонятна для окружающих, и он старается дополнять ее жестами, либо проявляет безразличие к тому, понимают ли его другие люди
Ребенок охотно повторяет за взрослыми слова и фразы, которые слышит	У ребенка отсутствует желание повторять за взрослыми слова и фразы, или он делает это неохотно
Ребенок прислушивается к своей речи, замечает ошибки в ней и старается исправить их сам или по просьбе взрослых	Ребенок недостаточно внимателен к ошибкам в своей речи или не замечает их. Просьбы правильно повторить сказанное не дают результатов
Ребенок активно разговаривает со знакомыми и родными и испытывает стеснение при общении с незнакомыми людьми	Ребенок одинаково общается со знакомыми и незнакомыми людьми
Речь ребенка соответствует по своему развитию основным возрастным нормативам	Речь ребенка существенно отстает от уровня развития речи его сверстников и возрастных нормативов

Таблица 3. Отставание показателей развития (в месяцах, $M \pm m$) в трех возрастных группах детей с дисфазией

Группа пациентов	Двигательные навыки	Адаптивное поведение	Социально-эмоциональная сфера	Познавательная сфера	Речь и коммуникация
Дети с дисфазией от 3 лет 0 мес. до 3 лет 5 мес., $n=73$	$6,7 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,3$	$4,9 \pm 0,3$	$6,9 \pm 0,3$	$17,3 \pm 0,4$
Дети с дисфазией от 3 лет 6 мес. до 3 лет 11 мес., $n=25$	$12,2 \pm 0,5^*$	$8,2 \pm 0,4^*$	$10,4 \pm 0,6^*$	$11,8 \pm 0,5^*$	$21,2 \pm 0,8^*$
Дети с дисфазией от 4 лет 0 мес. до 4 лет 5 мес., $n=22$	$17,2 \pm 0,4^*$	$13,6 \pm 0,5^*$	$14,9 \pm 0,5^*$	$18,0 \pm 0,4^*$	$27,3 \pm 0,5^*$

* Достоверность различий с предыдущей возрастной группой: $p < 0,001$

Наиболее полной коррекции нарушений развития речи способствует своевременное применение препаратов ноотропного ряда. Их назначение оправдано, исходя из основных эффектов этой группы лекарственных средств: ноотропного, стимулирующего, нейротрофического, нейрометаболического, нейропротективного. Одним из таких лекарственных средств является ацетиламиноянтарная кислота (Когитум).

Когитум – адаптогенное и общетонизирующее средство, нормализующее процессы нервной регуляции, обладающее иммуностимулирующей активностью. Когитум содержит ацетиламиноянтарную кислоту (в форме двукальевой соли ацетиламиносукцината) – синтетический аналог аспарагиновой кислоты – заменимой аминокислоты, содержащейся преимущественно в тканях ЦНС.

Для педиатров и детских неврологов имеют значение такие свойства аспарагиновой кислоты, как участие в синтезе ДНК и РНК, влияние на повышение физической активности и выносливости, нормализацию баланса между процессами возбуждения и торможения в ЦНС, иммуномодулирующее действие (ускорение процессов антителообразования) [14]. Аспарагиновая кислота участвует в ряде метаболических процессов, в частности регулирует углеводный обмен за счет стимуляции трансформации углеводов в глюкозу и последующего создания запасов гликогена; наряду с глицином и глутаминовой кислотой аспарагиновая кислота служит нейромедиатором в ЦНС, стабилизирует процессы нервной регуляции и обладает психостимулирующей активностью [14]. В нейропедиатрической практике препарат применяется на протяжении многих лет по таким показаниям, как задержка психомоторного и речевого развития, последствия перинатальных поражений ЦНС, нейроинфекций и черепно-мозговых травм, церебрастенический и астено-невротический синдромы.

Форма выпуска. Раствор для приема внутрь в ампулах по 10 мл. 1 мл препарата содержит 25 мг ацетиламиноянтарной (аспарагиновой) кислоты, а 1 ампула (10 мл) – 250 мг. В состав препарата входят: фруктоза (левулоза) – 1,0 г, метиловый парагидроксibenзоат (метил-п-гидроксibenзоат) – 0,015 г, ароматические вещества (банановый аромат) – 0,007 г, дистиллированная вода – до 10 мл на 1 ампулу. Препарат не содержит кристаллического сахара или его синтетических заменителей, поэтому не противопоказан при сахарном диабете.

Режимы дозирования. Препарат дается внутрь в неразведенном виде или с небольшим количеством жидкости. Для детей в возрасте 7–10 лет рекомендован прием внутрь 1 ампулы (250 мг) в утренние часы, детям старше 10 лет – 1–2 ампулы (250–500 мг) утром. Для пациентов от 1 года до 7 лет доза определяется врачом индивидуально [14]. По нашему опыту, детям до 7 лет предпочтительно назначать по 5 мл (1/2 ампулы) 1 или 2 раза в день. Продолжительность курса лечения обычно составляет 2–4 нед. При однократном приеме препарат назначается в утренние часы, при двукратном – второй прием не позднее 16–17 ч. Перед назначением Когитума необходимо получить письменное информированное согласие родителей/законных представителей на лечение ребенка ацетиламиноянтарной кислотой, с указанием, что они ознакомлены с показаниями, противопоказаниями и побочными эффектами и не возражают против назначения препарата ребенку.

фактами и не возражают против назначения препарата ребенку.

Побочные действия. Хотя реакции повышенной чувствительности (аллергические реакции) к отдельным компонентам препарата возможны, они отмечаются редко. О передозировках препарата в литературе не сообщается.

При необходимости детям с задержками в развитии речи могут назначаться повторные курсы лечения препаратами ноотропного ряда. В ходе открытого контролируемого исследования подтверждена клиническая эффективность при дисфазии развития у детей в возрасте от 3-х лет до 4-х лет 11 мес. двухмесячных терапевтических курсов гопантеновой кислоты, пиритинола и препарата, содержащего комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи [15]. Для объективной оценки эффективности проводимой терапии родителям рекомендуется вести наблюдения за ростом словарного запаса, улучшением произношения звуков и слов, появлением новых фраз в речи ребенка. Результаты этих наблюдений целесообразно фиксировать в форме специальных дневниковых записей, которые будут обсуждаться со специалистами во время повторных визитов к ним. Постоянный контакт со специалистами (врачом и логопедом), проведение консультаций в динамике – важное условие успешности осуществляемого лечения.

Литература

1. Корнев А.Н. Основы логопатологии детского возраста: клинические и психологические аспекты. СПб.: Речь, 2006. 380 с.
2. Ньюкиртен Ч. Детская поведенческая неврология. Т. 2. М.: Теревинф, 2010. 336 с.
3. МКБ-10 – Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. СПб., 1994. 208 с.
4. Айкарди Ж., Бакс М., Гиллберг К. Заболевания нервной системы у детей. Пер. с англ. под ред. А.А. Скоромца. М.: Изд-во Панфилова, БИНОМ, 2013. 1036 с.
5. Beesems M.A.G. Developmental Dysphasia. Theory Diagnosis and Treatment. Amsterdam: Developmental Dysphasia Foundation, 2007. 11 p.
6. Бадалян Л.О. Детская неврология. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 608 с.
7. Волкова Л.С., Шаховская С.Н. Логопедия. 5-е изд., М.: Владос, 2009. 703 с.
8. Сапожников Я.М., Черкасова Е.Л., Минасян В.С., Мхитарян А.С. Нарушения речи у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2013. Т. 92. № 4. С. 82–87.
9. Симашкова Н.В. Расстройства аутистического спектра. Научно-практическое руководство. М.: Авторская Академия, 2013. 264 с.
10. Асмолова Г.А., Заваденко А.Н., Заваденко Н.Н., Козлова Е.В., Медведев М.И., Рогаткин С.О., Володин Н.Н., Шкловский В.М. Ранняя диагностика нарушений развития речи. Особенности речевого развития у детей с последствиями перинатальной патологии нервной системы. Метод. рекомендации, М.: Союз педиатров России, Рос. ассоц. специалистов перинатальной медицины, 2014. 57 с.
11. Заваденко Н.Н., Ефимов М.С., Заваденко А.Н., Щедеркина И.О., Давыдова Л.А., Дорошинева М.М. Нарушения нервно-психического развития у недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. Т. 94. № 5. С. 143–149.
12. Заваденко Н.Н., Козлова Е.В. Оценка показателей развития у детей с дисфазией (алалией) и комплексная коррекция их нарушений. Доктор.ру / Неврология Психиатрия. 2014. Т. 94. № 6. С. 12–16.
13. Alpern G.D. Developmental Profile 3, DP-3 Manual. Western Psychological Services, Los Angeles, 2009. 195 p.
14. Студеникин В.М., Балканская С.В., Шелковский В.И. О применении ацетиламиноянтарной кислоты в нейропедиатрии. Вопросы современной педиатрии. 2008. Т. 7. № 3. С. 91–94.
15. Заваденко Н.Н., Козлова Е.В. Лекарственная терапия дисфазии развития у детей ноотропными препаратами // Вопросы практической педиатрии. 2013. Т. 8. № 5. С. 24–28.



АНВИФЕН®

**Ноотроп с изученным профилем безопасности
и анксиолитическим эффектом**

- Повышает физическую и умственную работоспособность
- Способствует снижению чувства тревоги, напряженности и беспокойства
- Уменьшает вазовегетативные симптомы, в том числе:
 - головную боль
 - ощущение тяжести в голове
 - нарушения сна
 - раздражительность
 - эмоциональную лабильность
- Без седации и миорелаксации



ЗАО «ФармФирма «Сотекс»
115201, Россия, Москва, Каширское шоссе, 22, корп. 4, стр. 7
Тел. +7 (495) 231-15-12, Факс +7 (495) 231-15-09
www.sotex.ru

Регистрационный номер: ЛРС-006779/09-250809
РЕКЛАМА

Современные принципы лечения постинфекционных астенических состояний у детей

Профессор **С.А. Немкова**

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва
ФГБУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ, Москва

Для цитирования. Немкова С.А. Современные принципы лечения постинфекционных астенических состояний у детей // РМЖ. 2016. № 6. С. 368–372.

Повышенная утомляемость – наиболее распространенная жалоба при обращении пациентов к врачам. Одной из причин этого симптома могут быть астенические расстройства, которыми, по данным различных исследователей, страдают 15–45% людей [1, 2]. Наряду с повышенной утомляемостью и психической неустойчивостью у больных с астенией наблюдаются раздражительность, гиперестезия, вегетативные нарушения, расстройства сна [3, 4]. Если простую утомляемость после мобилизации психических и физических сил организма можно характеризовать как физиологическое временное состояние, быстро проходящее после отдыха, то астения подразумевает более глубокие патологические изменения, длящиеся месяцами и годами, справиться с которыми без врачебной помощи достаточно трудно [4].

Классификация астенических состояний

1. Органическая форма

Встречается у 45% пациентов и связана с хроническими соматическими заболеваниями или прогрессирующими патологиями (неврологическими, эндокринными, гематологическими, неопластическими, инфекционными, гепатологическими, аутоиммунными и т. д.).

2. Функциональная форма

Возникает у 55% больных и считается обратимым, временным состоянием. Такое расстройство также называют реактивным, т. к. оно является реакцией организма на стресс, переутомление или перенесенное острое заболевание (в т. ч. ОРВИ, грипп) [1].

Отдельно выделяют психическую астению, при которой наряду с функциональными пограничными расстройствами (тревога, депрессия, инсомния) выявляют астенический симптомокомплекс [1].

При классификации *по остроте процесса* выделяется острая астения, которая представляет собой реакцию на стресс или незначительные перегрузки, и хроническая астения, возникающая после инфекционных заболеваний, родов и т. д.

По *типу* различают гиперстеническую астению, для которой характерна сверхвозбудимость сенсорного восприятия, и гипостеническую астению – со сниженным порогом возбудимости и восприимчивости к внешним стимулам, с вялостью и дневной сонливостью [1].

В МКБ-10 астенические состояния представлены в нескольких разделах: астения БДУ (R53), состояние истощения жизненных сил (Z73.0), недомогание и утомляемость (R53), психастения (F48.8), неврастения (F48.0), а также слабость – врожденная (P96.9), старческая (R54), истощение и усталость вследствие нервной демобилизации (F43.0), чрезмерного напряжения сил (T73.3), длительного пребывания в неблагоприятных условиях (T73.2), теплового воздействия (T67.5), бере-

менности (O26.8), синдрома усталости (F48.0), синдрома утомляемости после перенесенной вирусной болезни (G93.3).

Постинфекционный астенический синдром [5–7]:

- возникает в результате перенесенного заболевания инфекционного характера (ОРВИ, гриппа, ангины, гепатита и др.), встречается у 30% пациентов, которые обращаются с жалобами на физическую утомляемость;

- первые симптомы появляются через 1–2 нед. после инфекционной болезни и сохраняются в течение 1–2-х мес., при этом если первопричина имела вирусное происхождение, то возможны периоды колебания температуры;

- преобладают общее утомление, усталость, усиливающаяся при физических нагрузках, слабость, раздражительность, нарушение сна, беспокойство, напряжение, трудности с концентрацией внимания, эмоциональная неустойчивость, обидчивость, плаксивость, вспыльчивость, капризность, впечатлительность, снижение аппетита, потливость, ощущение перебоев в сердце, нехватки воздуха, снижение порога переносимости различных раздражителей: громких звуков, яркого света, вестибулярных нагрузок [7].

Это объясняется тем, что после излечения основной болезни в организме остаются небольшие нарушения энергетических и метаболических процессов, которые и провоцируют развитие недомогания. Если астенический синдром оставлен без внимания, то его прогрессирование может стать причиной вторичного инфицирования, что существенно ухудшит работу иммунной системы и состояния больного в целом [7, 8].

Выделяют **два основных типа постгриппозной астении**:

- гиперстенического характера: этот вид астении имеет место на ранних этапах при легких формах течения гриппа, главными симптомами становятся внутренний дискомфорт, повышенная раздражительность, неуверенность в себе, сниженная работоспособность, суетливость и несобранность;

- гипостенического характера: эта разновидность астении характерна для тяжелых форм гриппа, при этом прежде всего снижается активность, появляется сонливость и мышечная слабость, возможны кратковременные вспышки раздражительности, пациент не чувствует в себе сил для активной деятельности [2, 5].

Клинические проявления постинфекционной астении [8–11]

- Повышенная истощаемость психических и физических функций, при этом ведущими симптомами выступают повышенная утомляемость, усталость и слабость, неспособность полноценно отдохнуть, что приводит к длительному умственному и физическому напряжению.

Сопутствующие проявления астении

– Эмоциональная неустойчивость, которая чаще всего выражается в частой смене настроения, нетерпеливости, неусидчивости, чувстве тревоги, раздражительности, беспокойстве, внутреннем напряжении, неспособности расслабиться.

– Вегетативные или функциональные нарушения в виде частых головных болей, потливости, ухудшения аппетита, перебоев в сердце, одышки.

– Когнитивные нарушения в виде снижения памяти и внимания.

– Повышенная чувствительность к внешним раздражителям, например скрипу двери, шуму телевизора или стиральной машины.

– Нарушение сна (трудности засыпания ночью, отсутствие бодрости после ночного сна, дневная сонливость).

Катамнестические наблюдения за детьми, перенесшими грипп и ОРВИ с поражениями нервной системы, выявили, что основным нарушением, возникающим у детей после гриппа, является астения, имеющая свои особенности в зависимости от возраста [3, 12–14]. У маленьких детей астения чаще проявляется астено-гипердинамическим синдромом, у старших – астено-апатическим. Показано, что для церебральной астении у ребенка характерны истощаемость, раздражительность, проявляющиеся аффективными вспышками, а также двигательная расторможенность, суетливость, подвижность; при этом длительные астенические состояния, развивающиеся у детей после гриппа, могут привести к нарушениям памяти, задержке психического развития и снижению умственных способностей, а также анорексии, повышенной потливости, сосудистой лабильности, длительному субфебрилитету, расстройствам сна, что позволило исследователям говорить о поражении диэнцефальной области [15, 16]. Диэнцефальная патология у детей после гриппа наиболее часто протекает в форме нейроэндокринных и вегетативно-сосудистых симптомов, диэнцефальной эпилепсии, нейромышечных и нейродистрофических синдромов. В значительной степени после гриппа страдает эмоциональная сфера ребенка. Д.Н. Исаев (1983) отмечал у детей послегриппозные осложнения в форме психозов, в которых на первый план выступали эмоциональные расстройства. Об этом же говорят данные других исследователей, описавших у детей после гриппа расстройство настроения с преобладанием депрессии [15]. Отмечено развитие аментивно-делириозного синдрома, психосенсорных изменений, нарушения восприятия окружающего с недостаточной ориентацией. Помимо психических изменений, после гриппа возникают неврологические расстройства в виде нарушений слуха, зрения, речи, движений, судорожных приступов [16, 17].

Исследование, посвященное изучению психоэмоциональных расстройств у больных с болезнью, обусловленной вирусом Эпштейна – Барр, вирусным инфекционным мононуклеозом и паротитной инфекцией с серозным менингитом, показало, что нарушения представлены в виде трех основных синдромов: астенического, астено-ипохондрического и астено-депрессивного, при этом разнообразие и частота встречаемости психоэмоциональных нарушений зависят от длительности и выраженности синдрома поствирусной астении и состояния вегетативной регуляции [14].

Ряд исследований, посвященных изучению катамнеза у больных с поражениями нервной системы при гриппе и энтеровирусной инфекции, выявили функциональные нарушения в виде астении, вялости, снижения

аппетита, рассеянности, вегетативной лабильности (в форме сердечно-сосудистой дисфункции и изменения электрокардиограммы) и эмоциональной неуравновешенности, при этом частота возникновения указанных синдромов находилась в прямой зависимости от тяжести течения заболевания в острый период и преморбидных особенностей организма [14, 16, 18]. Преморбидному состоянию ребенка в развитии постгриппозных остаточных явлений со стороны нервной системы придается очень существенное значение [14]. Установлена важная роль преморбидного состояния в развитии острого периода заболевания, в исходе болезни и, наконец, в формировании резидуальных явлений [14]. Усугубляет неблагоприятное течение постгриппозного репаративного периода ранняя церебральная недостаточность в анамнезе (судороги, рахитическая гидроцефалия, повышенная возбудимость, черепные травмы), а также наследственная отягощенность. С целью изучения функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС) у больных с постгриппозными осложнениями некоторыми авторами проводились электроэнцефалографические исследования, полученные при этом результаты чаще всего указывали на явления торможения в центральной нервной системе у пациентов с постинфекционной астенией [5, 14].

Наиболее крупное катамнестическое исследование состояния здоровья и особенностей развития 200 детей, переболевших гриппом и аденовирусной инфекцией, на протяжении 1–7 лет после выписки из стационара [2], показало, что в дальнейшем нормально развивались 63% пациентов, а у 37% обнаружены нарушения функционального характера в виде астении, эмоциональной и вегетативной лабильности, легких неврологических синдромов (высокие сухожильные рефлексы, клonus стоп и т. д.), при этом частота и выраженность патологических изменений зависели от тяжести поражения нервной системы в острую фазу болезни, а также от преморбидной отягощенности. Характер нервно-психических нарушений в катамнезе был различен, наиболее часто отмечалась церебральная астения (у 49 детей из 74 с остаточными явлениями), которая проявлялась разнообразными симптомами (резкая истощаемость, вялость, легкая утомляемость, неспособность к длительной сосредоточенности, беспричинные капризы, рассеянность, изменение поведения). У школьников наблюдались снижение успеваемости, медлительность в приготовлении уроков, плохое запоминание прочитанного. У детей в возрасте до 3–5 лет имелись определенные особенности в проявлении этого синдрома (повышенная раздражительность, возбудимость, излишняя подвижность, частые капризы). Вторым по частоте синдромом были эмоциональные нарушения, которые заключались в быстрой смене настроения, обидчивости, излишней впечатлительности, приступах агрессивности, злости, сменявшихся угнетенностью и плаксивостью. На третьем месте оказались выраженные вегетативные нарушения (лабильность пульса, колебания артериального давления, бледность, гипергидроз, холодные конечности, длительный субфебрилитет при отсутствии каких-либо воспалительных процессов), а также плохой аппетит, склонность к рвоте при насильственном кормлении [2]. Все эти симптомы косвенно указывали на поражение диэнцефальной области, при этом длительность указанных нарушений составляла 1–3 мес., реже – 4–6 мес. Частота остаточных явлений была значительно ниже в той группе детей, у которых дома соблюдался правильный режим и выполнялись все указания, данные родителям перед выпиской. При

церебральной астении важное значение придавалось созданию необходимого режима, предполагающего: удлинение ночного и дневного сна, длительное пребывание на воздухе, уменьшение школьной нагрузки (дополнительный свободный день в неделю), временное освобождение от усиленных занятий физкультурой (с рекомендацией ежедневной утренней гимнастики), назначение витаминов, особенно группы В, препаратов, содержащих фосфор, усиленное, полноценное питание. При выраженной эмоциональной лабильности и вегетативной неуравновешенности, помимо общеукрепляющего лечения, давались препараты валерианы, брома. Всех детей, перенесших грипп и другие респираторные вирусные инфекции с неврологическими расстройствами, на 6 мес. освобождали от профилактических прививок. Также поставлен вопрос о целесообразности создания санаториев, специальных лесных школ и дошкольных учреждений для детей, перенесших респираторно-вирусные и другие заболевания с поражением центральной нервной системы [2].

Основные принципы терапии астенических состояний

Лечение астении предполагает полноценный восстановительный период после перенесенной инфекции, при этом обязательным является укрепление иммунной системы, полноценное питание, здоровый сон и отдых, рациональная фармакотерапия [2, 18, 19].

Использование психостимуляторов для лечения больных с постинфекционной астенией нежелательно. Достижение психостимулирующего эффекта для подобных пациентов возможно с помощью препаратов нейрометаболического ряда, ноотропов, которые в настоящее время выделяют в группу антиастенических средств (Нооклерин, этилтиобензимидазол, гопантеновая кислота), а также адаптогенов.

Одним из наиболее современных препаратов антиастенической направленности является деанола ацеглумат (Нооклерин, «ПИК-Фарма», Россия) – современный ноотропный препарат комплексного действия, обладающий структурным сходством с гамма-аминомасляной и глутаминовой кислотами, рекомендованный к применению у детей с 10 лет [20–23]. Нооклерин, являясь прямым активатором метаболитных глутаматных рецепторов (3-го типа), предшественником холина и ацетилхолина, влияет на обмен нейромедиаторов в ЦНС, обладает нейропротекторной активностью, повышает энергообеспечение мозга и устойчивость к гипоксии, улучшает усвоение глюкозы нейронами, модулирует детоксицирующую функцию печени [20–22].

Препарат прошел широкое и многоплановое изучение в крупных медицинских центрах России (на 800 больных 8 клиник), и полученные при этом результаты свидетельствовали о значительном положительном влиянии Нооклерина на астенические (вялость, слабость, истощаемость, рассеянность, забывчивость) и адинамические расстройства [23–26].

Показано, что наиболее выраженную терапевтическую эффективность Нооклерин оказывает при астении (в 100% случаев), астенодепрессивных состояниях (75%) и при адинамических депрессивных расстройствах (88%), повышая активность поведения в целом и улучшая общий тонус и настроение [23]. Исследование эффективности применения Нооклерина при функциональной астении психогенного характера у 30 подростков в возрасте 13–17 лет (с определением состояния пациентов по Шкале субъективной оценки астении MFI-20 и Визуальной аналоговой шкале астении) свидетельствовало,

что препарат является эффективным и безопасным антиастеническим средством в терапии данного контингента больных [24]. Было выявлено, что эффективность Нооклерина не зависит от пола пациента, его возраста и социального статуса. После курса Нооклерина, по шкале MFI-20 средний общий счет снизился с 70,4 до 48,3 балла, а по шкалам, отражающим общую астению, – с 14,8 до 7,7 балла, при этом из 27 пациентов респондерами оказались 20 человек (74,1%). Нонреспондерами оказались 25,9% подростков, среди которых преобладали пациенты с астеническими проявлениями на фоне длительных невротических расстройств (свыше 2-х лет). Других факторов, влияющих на эффективность Нооклерина, у исследуемых подростков отмечено не было. Результаты исследования также свидетельствовали о необходимости приема Нооклерина не менее 4-х нед., при этом максимально отчетливый антиастенический эффект был отмечен на последнем визите (28-й день) и отсутствовал на 2-м визите (7-й день), за исключением легких проявлений инсомнии (у 4-х пациентов), исчезнувших без медикаментозного вмешательства. Никаких побочных эффектов отмечено не было [24].

Показано, что применение Нооклерина у детей 7–9 лет с задержкой психического развития, энцефалопатией (с выраженными явлениями астении и психопатоподобного поведения) способствовало снижению астенических проявлений, улучшению памяти, работоспособности, возможности удерживать активное внимание, расширению словарного запаса, при этом нивелировались головные боли, а также проявления кинетоза (дети лучше переносили езду на транспорте) [25]. При проведении исследования эффективности и переносимости Нооклерина при пограничных нервно-психических расстройствах, формирующихся на фоне резидуально-органической недостаточности ЦНС астенического и невротического спектра, у 52-х детей в возрасте 7–16 лет, было выявлено положительное отчетливое ноотропное и мягкое стимулирующее воздействие Нооклерина: уменьшение астении, тревожности, снижение эмоциональной лабильности, укрепление сна, ослабление энуреза – у 83% детей, улучшение внимания – у 80%, слуховой вербальной памяти – у 45,8%, зрительной образной памяти – у 67%, запоминания – у 36%, при этом антиастеническое и психостимулирующее действие не сопровождалось явлениями психомоторной расторможенности и аффективной возбудимости [26]. В другом клиническом исследовании, с участием 64 подростков в возрасте 14–17 лет, страдающих неврастением на фоне школьной дезадаптации, после лечения Нооклерином отмечалось достоверное снижение показателей утомляемости и астении [27]. Деанола ацеглумат включен в стандарты специализированной медицинской помощи Российской Федерации и может применяться при органических, включая симптоматические, психических расстройствах, депрессивных и тревожных расстройствах в связи с эпилепсией. Также выявлено, что Нооклерин оказывает положительное влияние на зрительный анализатор в виде увеличения его функциональной активности [28]. Таким образом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что Нооклерин является эффективным и безопасным препаратом для лечения астенических и астенодепрессивных состояний, а также когнитивных и поведенческих расстройств различного генеза у детей.

Показана высокая терапевтическая эффективность Нооклерина при серозных менингитах у детей [29]. Было проведено клинко-лабораторное обследование 50 больных с серозным менингитом в возрасте от 10 до

Нооклерин®

Деанола ацеглумат

18 лет, при этом у 64% пациентов была установлена энтеровирусная этиология заболевания, а 36% перенесли серозный менингит неустановленной этиологии. В ходе исследования 1-я группа (основная) вместе с базовой терапией серозного менингита получала препарат Нооклерин с 5-го дня госпитализации, 2-я группа (группа сравнения) получала только базовую терапию (противовирусные, дегидратационные, дезинтоксикационные препараты). Оценивали: степень астении по Шкале симптомов астении у детей и Шкале астении Шаца, качество жизни при помощи опросника PedsQL 4.0, а также динамику ЭЭГ. Полученные результаты показали, что в периоде реконвалесценции через 2 мес. после выписки из стационара проявления церебрального синдрома в группе сравнения выявлялись значительно чаще, чем у детей, получавших Нооклерин. Проведенное тестирование больных серозными менингитами по двум шкалам (Опроснику для выявления уровня астении И.К. Шаца и Шкале симптомов астении у детей) для определения уровня астении в остром периоде заболевания и в катамнезе через 2 мес. после выписки в различных группах выявило достоверно более низкий уровень развития астенических проявлений у детей, получавших Нооклерин, к моменту выписки из стационара, а также значительное уменьшение проявлений астении через 2 мес. приема препарата, по сравнению с группой сравнения. Полученные данные подтверждают тот факт, что Нооклерин оказывает не только психостимулирующее, но и церебропротективное действие. При оценке изменения качества жизни у этих пациентов проведенное исследование выявило снижение уровня качества жизни через 2 мес. после перенесенного серозного менингита у детей, получавших только базовую терапию в остром периоде заболевания, в то время как у детей, получавших вместе с базовой терапией серозного менингита в течение 2 мес. Нооклерин, качество жизни оставалось на первоначальном уровне. Данные, полученные при ЭЭГ-исследовании в остром периоде заболевания и в катамнезе через 2 мес. после выписки из стационара, полностью коррелировали с клиническими наблюдениями и данными, полученными при анкетировании больных. Авторами сделано предположение, что Нооклерин как препарат, по своей химической структуре близкий к естественным веществам, оптимизирующим деятельность мозга (гамма-аминомасляная и глутаминовая кислоты), при применении у детей, больных серозными менингитами, облегчая процесс передачи нервного импульса, улучшая фиксацию, консолидацию и воспроизведение памятных следов, стимулируя тканевый обмен, способствует оптимизации нейрометаболических процессов, что предупреждает формирование органического дефицита. Применение Нооклерина в комплексной терапии серозных менингитов сглаживает межполушарные различия в функционировании головного мозга, что также способствует протекции развития симптоматической эпилепсии в периоде поздней реконвалесценции. В целом полученные в исследовании результаты показали высокую терапевтическую эффективность Нооклерина, а также подтвердили его психостимулирующее, нейрометаболическое и церебропротективное действие наряду с хорошей переносимостью, что позволило рекомендовать его к включению в стандарт оказания помощи детям, переносящим серозный менингит, для профилактики и лечения постинфекционной астении для улучшения исходов заболевания [29].

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют, что Нооклерин является высокоэффек-

*Хороший прогноз
для активного дня*



Ноотропный препарат с антиастеническим действием:

- ✓ Эффективен при лечении неврастении
- ✓ Повышает умственную и физическую работоспособность
- ✓ Улучшает концентрацию внимания, процессы обучения



Рег. № 000447/01

Реклама



www.pikfarma.ru

тивным и безопасным средством для лечения широкого круга состояний, сопровождающихся явлениями астении. К этим состояниям относятся повышенная хроническая утомляемость, слабость, хронические органические неврологические психические и соматические заболевания (инфекционные, эндокринные, гематологические, гепатологические, шизофрения, страсти к психоактивным веществам и др.). Препарат Нооклерин вызывает достаточно быстрое уменьшение астенических нарушений у большинства больных, при этом достоинством препарата является отсутствие у него отрицательных свойств и осложнений, характерных для других психостимуляторов. Все перечисленное позволяет рекомендовать Нооклерин в качестве эффективного и безопасного средства в терапии астенических состояний у детей, в том числе постинфекционной астении.

В лечении астении после гриппа и ОРВИ широко применяются и растительные общеукрепляющие препараты – экстракт элеутерококка (*Extractum Eleutherococci*), настойка лимонника (*Tinctura fructuum Schizandrae*), настойка женьшеня (*Tinctura Ginseng*). Если усталость сочетается с повышенной раздражительностью, рекомендованы седативные препараты растительного или комбинированного состава – настойки валерианы, пустырника, экстракт пассифлоры и др. Также показан прием поливитаминных препаратов и средств, содержащих магний.

Литература

1. Агапов Ю.К. Клиническая динамика и психопрофилактика астенических состояний экзогенно-органического генеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1989.
2. Ладодо К.С. Респираторные вирусные инфекции и поражение нервной системы у детей. М., 1972. 184 с.

3. Мартыненко И.Н., Лещинская Е.В., Леонтьева И.Я., Гореликов А.П. Исходы острых вирусных энцефалитов у детей по данным катamnестического наблюдения // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1991. № 2. С. 37–40.
4. Исаев Д.Н., Александрова Н.В. Отдаленные последствия инфекционных психозов, перенесенных в дошкольном и школьном возрасте. II Конф. детских невропатол. и психиатр. РСФСР. 1983. С. 126–128.
5. Аранович О.А. Об особенностях астенических состояний связи с инфекционными поражениями ЦНС у детей и подростков. Проблемы психоневрологии детского возраста. М., 1964. С. 235–234.
6. Гольденберг М.А., Солодкая В.А. Изменения психики при своеобразной форме нейроинфекции // Невропатол. и психиатр. 1984. № 5. С. 10.
7. Тарасова Н.Ю. Сравнительная характеристика психоэмоциональных нарушений при некоторых вирусных заболеваниях: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
8. Соколов И.И., Донченко Н.М. Психическая саморегуляция у подростков с психастенией и астеническим развитием личности // Псих. саморегуляция. Алма-Ата, 1997. Вып. 2. С. 209–210.
9. Кудашов Н.И. Клинико-патогенетическая характеристика вегетативно-нервных нарушений при гриппе у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1966.
10. Минасян Ж.М. Менингеальный синдром при респираторных вирусных инфекциях у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1967.
11. Ладодо К.С. Поражения нервной системы при респираторных вирусных инфекциях у детей: автореф. дис. ... др-а мед. наук. М., 1969.
12. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Иванова М.В., Иванова Г.П. и др. Менингококковая инфекция у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2005. № 5. С. 20–27.
13. Киклевич В.Т. Смешанная респираторно-вирусная инфекция у детей // Журн. инфекц. патологии. Иркутск. 1998. № 1. С. 33–34.
14. Левченко Н.В., Богомолова И.К., Чаванина С.А. Результаты катamnестического наблюдения за детьми после гриппа А/Н1N1/09 // Забайкальский медицинский вестник. 2014. № 2.
15. Кацнельсон Ф.Я. Симптоматические психозы у детей во время эпидемии гриппа // Проблемы психиатр. воен. времени. 1945.
16. Симпсон Т.Н. Шизофрения раннего детского возраста. М.: Медгиз, 1948. 134 с.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



16 июня 2016

Москва, Новый Арбат, 36



IV Научно-практическая конференция Современные вопросы ПЕДИАТРИИ

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7(495) 614 43 63, 614 40 61
www.medQ.ru info@medQ.ru

Терапия отдаленных последствий перинатального поражения нервной системы у детей

Профессор Л.Г. Хачатрян, М.С. Максимова, И.Ю. Ожегова, к.м.н. Н.А. Белоусова

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Для цитирования. Хачатрян Л.Г., Максимова М.С., Ожегова И.Ю., Белоусова Н.А. Терапия отдаленных последствий перинатального поражения нервной системы у детей // РМЖ. 2016. № 6. С. 373–375.

Актуальность. Перинатальное поражение нервной системы (ППНС) является самой распространенной патологией у детей первого года жизни [1–3]. Оно характеризуется широким синдромологическим полиморфизмом клинических проявлений и высоким процентом отдаленных последствий соматического и неврологического характера. Известно, что неврологические последствия ППНС включают в себя функциональные и органические нозологии [2, 4, 5]. Анализ наблюдавшегося нами длительного катамнеза (от 7 до 15 лет) 398 пациентов в возрасте от 1 года до 16 лет позволил проследить динамику клинических синдромов и частоту различных нарушений нервной системы у этих пациентов.

Частота функциональных исходов ППНС, по данным разных авторов, колеблется от 32 до 43%. Этот контингент пациентов нуждается в комплексном медико-психологическом сопровождении, и в большинстве случаев – длительном. В связи с вышеизложенным необходимо признать актуальным и своевременным поиск новых безопасных и эффективных средств терапии.

Материал и методы

Из наблюдавшихся нами 398 пациентов с последствиями ППНС были выделены 168 (42,2%) пациентов с функциональными поражениями нервной системы в возрасте от 4 до 12 лет, 98 (58%) мальчиков и 70 (42%) девочек. Диагностический дизайн включал клиническую оценку неврологического и соматического статуса, нейровизуализацию (МРТ головного мозга), электроэнцефалографию, транскраниальную доплерографию головного мозга, оценку эмоционально-психологического состояния с помощью теста Люшера и шкалы тревожности (CMAS – The Children's Form of Manifest Anxiety Scale в модификации А.М. Прихожан 2002 г., для детей от 8 лет) [6–13]. Лабораторные исследования включали биохимический и клинический анализ крови. Все дети были осмотрены логопедом, психологом, офтальмологом, педиатром.

Из 168 пациентов 87 (51,8%) пациентов имели разного рода невротические проявления и нарушение эмоциональной сферы. Эти дети в процессе рандомизированного проспективного исследования были разделены на 2 группы. Первая группа получала коррекцию Фенибутом (2 нед.), а вторая – Гомеостресом (1 нед.) в возрастных дозировках. Оценка эффективности проводилась дважды – непосредственно после проведенного курса и через 2 нед. после его окончания.

Результаты и обсуждение

Нозологическая структура 168 пациентов представлена следующими функциональными нарушениями нервной системы (табл. 1). Из 168 пациентов у 29 (17,2%) детей отмечались нарушения эмоциональной сферы, а у 58 (34,5%) были разного рода нарушения невротического характера, дебютировавшие в возрасте 3,0–3,5 года, когда дети попадали в условия первичной социальной адаптации (в детские сады, группы развития и т. д.) и нервная система не справлялась со своей адаптивно-регуляторной функцией.

Комплексная диагностика 87 детей с нарушениями эмоциональной сферы и невротическими проявлениями показала, что наибольшие нарушения отмечались при транскраниальной доплерографии, характеризующей кровоснабжение головного мозга. Разного рода нарушения кровоснабжения по магистральным сосудам и венозному оттоку продемонстрировали все 87 пациентов. Отмечалось достоверное снижение кровотока по передней и средней мозговым артериям на $28,0 \pm 4,2\%$ и 26% соответственно ($p < 0,05$) и нарушение венозного оттока на $34 \pm 5,4\%$ ($p < 0,03$), усугубляющееся при нагрузках в среднем в 1,4 раза от исходных величин. У всех пациентов отмечалась недостаточность регуляторной функции вегетативной нервной системы смешанного типа с признаками напряжения процессов адаптации.

У 37% детей из 87 были выявлены изменения по данным нейровизуализации в виде негрубой резидуальной вентрикуломегалии. По данным нейрофункционального исследования мозга методом электроэнцефалографии (ЭЭГ), у 78% пациентов были обнаружены дисфункции срединных структур, дезорганизация биоэлектрической активности мозга в виде нерегулярности основного ритма и у 17,2% из них – пароксизмальная активность.

По лабораторным данным в клиническом и биохимическом анализе крови достоверных различий от возрастной нормы не выявлялось (все дети были обследованы при отсутствии острых соматических состояний).

Со всеми наблюдаемыми детьми был проведен тест

Таблица 1. Нозологическая структура пациентов с функциональными последствиями ППНС

Нозологии	Частота встречаемости, n=168 (%)	Код по МКБ-X
Моторные дисфункции (дискоординация, моторная неловкость). Задержка психоречевого развития и общее недоразвитие речи	54 (32,1%)	G 99.8 G 96.8 G 98.0
Нарушения поведенческой сферы и синдром дефицита внимания с гиперактивностью	27 (16,1%)	F 91.8 F 90.0
Нарушения эмоциональной сферы (нервозность, возбудимость, детские истерики, озлобленность)	29 (17,3%)	R 45.0 R 45.1 R 45.4
Невротические проявления Энурез Тики Цефалгия напряжения Тревожность Нарушения сна Фобии	58 (34,5%)	F 48.0 F 98.0 F 95.0 G 44.2 F 41.0 F 51.0 F 40.0

Люшера с оценкой эмоциональной, коммуникативной и волевой сфер. Путем последовательного выбора цвета по приятности для ребенка были верифицированы имевшиеся у наблюдаемых пациентов нарушения (рис. 1).

Из 87 детей у 48% отмечались изменения эмоционального равновесия, у 24% – нарушение мотивации, у 51% – проблемы коммуникабельности и у большинства (87%) имели место фобии и состояние тревожности. При подробном анализе тревожности (по шкале CMAS у 45 детей от 8 лет) при тестировании по 53 пунктам было выявлено три уровня тревожности: несколько повышенная (38%), явно повышенная (35%) и очень высокая (27%).

Методом случайной выборки 87 наблюдаемых пациентов были разделены на 2 группы в 1-й – 43 и во 2-й – 44 ребенка. Первая группа получала коррекцию препаратом Гомеостресс (фирма «Буарон»), 2-я группа – препаратом Фенибут. Дифференцированно учитывались исходные данные в каждой группе.



Рис. 1. Характер и частота нарушений у 87 детей до коррекции



Рис. 2. Динамика нарушений на фоне терапии Гомеострессом и Фенибутом, достоверность между группами $p < 0,05$

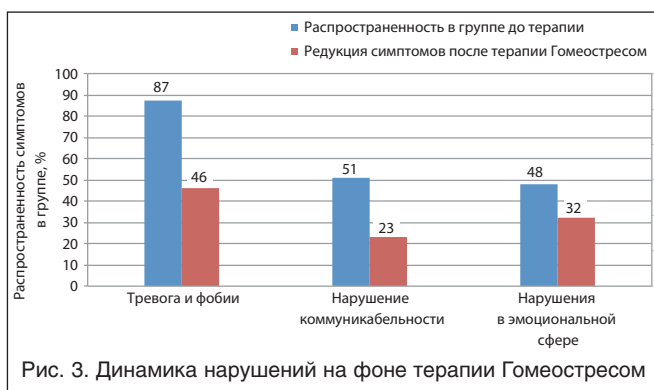


Рис. 3. Динамика нарушений на фоне терапии Гомеострессом

Гомеостресс является смешанным гомеопатическим препаратом, включающим в себя шесть активных компонентов, которые обуславливают поливалентный механизм его действия (табл. 2). Действие препарата Гомеостресс определяется не только анксиолитическим влиянием на нервную систему, но и нормализующим воздействием на соматический статус ребенка. Доза составляла 2 таблетки по 3 раза в день в течение 7 дней.

Препарат Фенибут (фирма «Олайнфарм») состоит из двух активных веществ – аминафенилмасляной кислоты (производное фенилэтиламина с транквилизирующим действием) и гамма-аминомасляной кислоты (с ноотропным действием). Доза составляла от 0,25 до 0,5 г в сутки.

И в 1-й и во 2-й группе дети получали препараты согласно возрастным рекомендациям. Оценка эффективности достигалась с помощью контрольного клинического осмотра, проведения экстра- и интракраниального доплерографического исследования сосудов головного мозга, ЭЭГ, тестированием по методикам Люшера и CMAS до и после терапии.

У пациентов 1-й и группы, получающих Гомеостресс, отмечалась положительная динамика при повторном проведении доплерографического исследования в виде улучшения венозного оттока у 28% и улучшения вегетативного обеспечения у 49% с тенденцией к нормализации. Достоверных изменений со стороны скорости кровотока в магистральных сосудах получено не было. У пациентов, получающих Фенибут, эти показатели составляли 32% (вероятнее всего, за счет

Таблица 2. Состав и механизм действия компонентов препарата Гомеостресс

Действующее вещество	Показания
Аконит (борец)	Возбуждение, ночные страхи, головные боли
Белладонна (красавка)	Возбуждение, тревога, спастические боли
Календула	Астения нервной системы, беспокойство, нарушение сна
Хелидоний (чистотел)	Депрессия, утомление, абдоминалгия, дискинезия ЖКТ
Эквирити (лакричник)	Раздражительность, спастические расстройства
Вибурнум опулюс (калина)	Эмоциональная лабильность, гастрит, раздражительность

Таблица 3. Сравнительная оценка эффективности Гомеостресса и Фенибута в коррекции невротических и эмоциональных нарушений

Показатель	Гомеостресс	Фенибут
Дети с нивелированием тревоги и фобий	46,5%	38,5% *
Дети с улучшением сна	51%	53%
Дети с улучшением мотивации	5%	18,5% *
Дети с улучшением коммуникабельности	23%	20,5%
Дети с нормализацией эмоциональной сферы	32%	36%
Переносимость	Хорошая	Аллергические реакции (7%). Абдоминалгии (9%)
Начало эффекта	С 3-го дня	5–7-й день терапии
Возраст приема	С 3-х лет	С 2-х лет
Стоимость	237 руб. за 40 табл.	395 руб. за 20 табл.

* Достоверная разница между группами $p < 0,05$

снятия функционального спазма) и 38,6% (17 детей) ($p \leq 0,06$). Пациенты обеих групп не продемонстрировали достоверных изменений при ЭЭГ-исследовании, однако у трети пациентов (32% в 1-й и 35% во 2-й группе) отмечались положительные сдвиги в виде снижения ирритации.

В редукции невротических состояний положительные сдвиги отмечались у детей 1-й группы (рис. 2) в виде нивелирования тревожности и фобий у 46% пациентов, улучшения сна у 51%, у 23% детей этой группы улучшилась коммуникабельность, а у 32% – отмечалась тенденция к нормализации эмоциональной сферы. На рис. 3 представлена редукция основных симптомов у пациентов, принимавших Гомеострес.

Дети, принимавшие Фенибут, продемонстрировали улучшение мотивации (18,5%) и коммуникабельности (20,5%). У 38,5% детей нивелировались фобии и тревожность и у 53% – улучшился сон (рис. 2).

Из вышеизложенного видно, что применение Гомеостреса в лечении невротических проявлений оправдано показателями эффективности, практически не уступающими таковым при лечении Фенибутом (табл. 3). Положительными моментами в коррекции являлись кратковременность приема – 7 дней, тогда как рекомендуемая длительность приема Фенибута – не менее 2-х нед. (чаще 3–4 нед.). Кроме того, Гомеострес хорошо переносится, не дает побочных эффектов, что особенно важно в педиатрической клинике. Также ценно, что на фоне неврологической динамики у 23% детей отмечалось улучшение в соматическом статусе, а именно – редуцирование дисфункций со стороны ЖКТ.

Заключение. Коррекция изменений эмоционального и невротического характера требует активного участия врача. Спектр препаратов, используемых в лечении этих нарушений, достаточно широк, однако многие из них обладают серьезными побочными эффектами. Это обстоятельство, безусловно, мотивирует докторов на поиск новых безопасных лекарственных средств. На протяжении долгого времени отмечалось настороженное отношение, а подчас и недоверие врачей традиционной медицины к гомеопатическим препаратам. Однако после официального признания гомеопатических методов лечения в традиционной медицинской практике (приказ Минздрава РСФСР от 1 июля 1991 г. № 115 «О развитии гомеопатического метода в медицинской практике и улучшении организации обеспечения населения гомеопатическими лекарственными средствами») возник огромный интерес к гомеопатии в разных направлениях медицины, особенно в педиатрии.

Верифицированное клинико-параклиническое и нейропсихологическое исследование показало эффективность использования гомеопатического препарата Гомеострес в терапии эмоциональных и невротических нарушений. В отличие от аллопатических, традиционных средств, при использовании Гомеостреса не зарегистрировано побочных явлений, кроме того, у 23% детей на фоне приема препарата отмечались положительные сдвиги в соматическом статусе.

В связи с вышеизложенным применение Гомеостреса в коррекции невротических и эмоциональных нарушений у детей является обоснованным и может быть рекомендовано к применению в практическом здравоохранении.

Литература

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2001. 638 с.
2. Студеникин В.М., Шелковский В.И., Хачатрян Л.Г., Андреев Н.В. О перинатальных поражениях нервной системы // Практика педиатра: неврология. 2008. № 1. С. 17–19.
3. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th. 2011. P. 2053–2068.
4. Микляева А.В., Румянцев П.В. Школьная тревожность: диагностика, профилактика, коррекция: учеб. пособие. СПб.: Речь, 2004. 248 с.
5. Петрухин А.С. Детская неврология: учебник для студентов медвузов: в 2 т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 1. 272 с.; Т. 2. 560 с.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Меньше стресса с Гомеостресом!

Не вызывает
привыкания
и сонливости!



BOIRON®
ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ
8-800-200-03-03
www.boiron.ru

Утомляемость
Ночные кошмары
Нервозность
Замкнутость
Агрессия
Детские страхи

Возможности развивающей терапии в лечении детей с нарушениями аутического спектра

А. Василёнок, д.м.н. В. Фолкманис, Т. Артаева, И. Шена

Латвийский Университет, Рига, Латвия
Детская клиническая университетская больница, Рига, Латвия
Центр социальной педиатрии, Рига, Латвия

Для цитирования. Василёнок А., Фолкманис В., Артаева Т., Шена И. Возможности развивающей терапии в лечении детей с нарушениями аутического спектра // PMЖ. 2016. № 6. С. 376–378.

По данным Всемирного центра контроля болезней, за последние 10 лет частота нарушений аутического спектра в период с 2000 по 2010 г. в Европе увеличилась с соотношения 1:150 до соотношения 1:68 [1]. В связи с этим актуализировался вопрос о методах развивающей терапии. В проспективном исследовании, проведенном в 2013–2015 гг. с пациентами Детской клинической университетской больницы Риги, была установлена эффективность определенного типа психомоторного развития ребенка.

Развивающей терапией принято считать комплекс мероприятий, направленных на усиление и развитие ослабленных психомоторных функций. В случае нарушений аутического спектра применимы: лечебная гимнастика, танцевально-двигательная терапия, песочная терапия, занятия со специальным педагогом, водные процедуры, развивающие занятия по методу Монтессори, лечение общением с животными, аудиотерапия, лечебный массаж, физиопроцедуры, эрготерапия [2].

Нарушения аутического спектра – широкий круг психологически обусловленных проявлений аномального поведения и затруднений в социальном взаимодействии и коммуникациях, а также жестко ограниченных интересов и часто повторяющихся поведенческих актов [3]. При диагностике аутизма решающая роль принадлежит классической аутической триаде, которую составляют ослабленная способность к социальному взаимодействию, нарушение коммуникативных способностей, ограниченность интересов и повторяющееся стереотипное поведение. Наряду с триадой для аутизма характерны компульсивное поведение, замкнутость, склонность к однообразию, ритуальное и ограниченное поведение и аутоагрессия [4]. Различные литературные источники указывают также на генерализованную недостаточную обучаемость, дефицит концентрации, припадков, отклонения в питании и проблемы со сном. В ненаучной литературе можно найти очень много информации об умственных и физических сверхспособностях людей с аутизмом.

К нарушениям аутического спектра относятся детский аутизм, атипичный аутизм, синдром Ретта, другие виды дезинтегративного расстройства детского возраста, гиперактивное расстройство с умственной отсталостью и стереотипией, синдром Аспергера и иные общие расстройства развития.

Детский аутизм – тип общего нарушения развития, для которого характерны: а) аномалии и задержки в развитии ребенка в возрасте до 3-х лет; б) психопатологи-

ческие изменения в социальных взаимодействиях, актах общения и поведения – ограниченного, стереотипного и монотонного. Эти специфические диагностические черты обычно дополняются другими, неспецифическими проблемами: фобиями, расстройствами сна и приема пищи, вспышками раздражения и направленной на себя агрессивности.

Атипичный аутизм – тип общего нарушения развития, отличающийся более старшим возрастом пациентов, отсутствием триады патологических нарушений, необходимой для постановки диагноза детского аутизма. Этот тип аутизма имеет место только в том случае, если аномалии и задержки в развитии проявились у ребенка старше 3-х лет и если недостаточно демонстративно выражены нарушения одной или двух из трех составляющих психопатологической триады (а именно в социальном взаимодействии, общении и поведении, характеризующемся ограниченностью, стереотипностью и монотонностью), несмотря на наличие остальных характерных нарушений. Атипичный аутизм чаще всего развивается у лиц с глубокой задержкой развития и у лиц, имеющих тяжелое, специфическое рецептивное расстройство развития речи.

Синдром Ретта – состояние, до настоящего времени обнаруживаемое только у девочек, при котором явно нормальное раннее развитие осложняется частичной или полной утратой речи, локомоторных навыков и навыков пользования руками одновременно с замедлением роста головы. Нарушения возникают в возрастном интервале от 7 до 24 мес. жизни. Для этого состояния характерны стереотипные круговые движения рук вместо направленных произвольных движений и усиленное дыхание. Социальное и игровое развитие останавливается, но интерес к общению имеет тенденцию к сохранности. К 4-м годам начинается развитие атаксии туловища и апраксии, часто сопровождаемые хореоатетодическими движениями.

Следующее **дезинтегративное расстройство детского возраста** – тип общего нарушения развития, для которого характерно появление признаков расстройства после периода абсолютно нормального развития, когда приобретенные к тому времени разного рода навыки начинают утрачиваться. Утрата навыков происходит в течение нескольких месяцев после начала развития расстройства. Обычно это сопровождается выраженной потерей интереса к окружающему, стереотипным, монотонным двигательным поведением и характерными для аутизма нарушениями в сфере соци-

альных взаимодействий и общения. В ряде случаев может обнаруживаться причинная связь этого расстройства с энцефалопатией, но диагноз должен базироваться на особенностях поведения.

Гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями, – плохо обозначенное расстройство неопределенной нозологии. Эта категория объединяет детей с выраженной умственной отсталостью (IQ ниже 50), гиперактивностью, нарушенным вниманием, стереотипным поведением. У таких детей стимулирующие препараты могут вызвать не положительный ответ (как у лиц с нормальным уровнем IQ), а, напротив, тяжелую дисфорическую реакцию (иногда с психомоторной ретардацией). В подростковом возрасте гиперактивность имеет тенденцию сменяться сниженной активностью, что нетипично для гиперактивных детей с нормальным интеллектом. Данный синдром часто связан с различными проявлениями отставания в развитии общего или специфического характера. Неизвестна степень этиологического участия в этом поведении низкого IQ или органического поражения мозга.

Синдром Аспергера – расстройство неопределенной нозологии, характеризующееся такими же качественными аномалиями социальных взаимодействий, какие характерны для аутизма, в сочетании с ограниченностью, стереотипностью, монотонностью интересов и занятий. Отличие данного типа расстройства от аутизма в первую очередь состоит в том, что отсутствует обычная для аутизма остановка или задержка развития речи и обучения. Это расстройство часто сочетается с выраженной неуклюжестью. Выражена тенденция к сохранности вышеуказанных изменений в подростковом и зрелом возрасте. В раннем периоде зрелости периодически имеют место психотические эпизоды [5].

В исследовании, проведенном в 2013–2015 гг. в Риге, были взяты для сравнения 72 ребенка с нарушениями аутистического спектра в возрасте от 2-х до 5 лет. Из них 38 – с диагнозом «детский аутизм», 16 – «атипичный аутизм» и 18 – «другие диффузные расстройства развития». Для сравнения были выбраны 6 видов развивающей терапии: 48 детей посещали специального педагога, 24 – обучались по методу Монтеessori, 14 – получали песочную терапию, 12 – водные процедуры, 12 – танцевально-двигательную терапию и 9 – лечение общением с животными. Две контрольные группы составили соответственно 28 детей без нарушений психомоторного развития и 10 детей с диагнозом «детский аутизм», не получавшие никакого вспомогательного лечения.

Исследование состояло из 3-х частей.

1. Родители заполняли структурированную анкету, составленную согласно нормам психомоторного развития в определенном возрасте, относительно способностей ребенка. Анкета адаптирована согласно указанным в учебниках по педиатрии [6, 7] нормам развития ребенка и Денверского теста психомоторного развития.

2. Способности и степень развития оценивали врачи, проводящие исследование, наблюдая за ребенком в течение календарной недели по аналогичной анкете, составленной по образцу Денверского теста психомоторного развития.

3. Степень психомоторного развития оценивали психиатр и клинический психолог по шкале Мюнхенской физиологической диагностики [8]. Для выявления изменений в развитии ребенка после определенного типа лечения все 3 этапа тестирования были проведены повторно через 6 мес. Оценка психомоторного развития производилась по 5 основным блокам: 1) крупная мото-

рика; 2) мелкая моторика; 3) визуальное восприятие; 4) слуховое восприятие; 5) развитие речи. Блоки критериев визуального и слухового восприятия также включали понимание, сравнение и анализ увиденного и услышанного. Развитие речи включало правильность использования слов, способность называть конкретные вещи и вести беседу.

Исследование здоровых детей показало следующие результаты: 84% детей соответствовали возрастным нормам психомоторного развития, 3% детей имели задержку речи, 2% – нарушенную мелкую моторику и 1% – нарушенную крупную моторику. 10% детей показали результаты, превосходящие результаты своих ровесников. Однако в повторном тестировании через полгода их результаты заметно ухудшились. У 4-х из 10 детей наблюдалось выравнивание развития к возрастным нормам, а у 2-х детей, прежде превосходящих возрастные нормы, наблюдался регресс. Ухудшение проявилось в развитии речи и мелкой моторики. Отмечен также и положительный результат: 2 ребенка, у которых наблюдалась задержка развития речи, через 6 мес. выровнялись с возрастными нормами. Данные результаты показывают, что развивающая терапия может быть полезна также и здоровым детям как для общего развития, так и для освоения отдельных навыков.

Целесообразность развивающей терапии доказана также исследованием 2-й контрольной группы. На первом тестировании ни один ребенок с диагнозом «детский аутизм» не показал 100% соответствия возрастным нормам психомоторного развития. Через 6 мес. повторное обследование показало, что 40% детей без стимулирующей терапии продвинулись в развитии минимально, 40% детей остались на предыдущем уровне и у 10% наблюдался регресс.

Из вышесказанного можно сделать вывод, что при любых признаках задержки психомоторного развития необходимо прибегать к вспомогательной, развивающей терапии. Эффективность вспомогательной терапии наблюдается в той или иной степени независимо от сопутствующих заболеваний. То есть не имеет значения, есть у ребенка диагноз из группы психических расстройств или нет. Какой именно тип терапии более эффективен при конкретном типе задержки развития, рассмотрим далее – это является основной целью исследования.

Самыми эффективными для всестороннего развития оказались занятия со специальным педагогом. Улучшение по всем пяти категориям оценки наблюдалось сравнительно равномерно: развитие речи – 70%; зрительное восприятие – 72%; слуховое восприятие – 69%; развитие крупной моторики – 75% и развитие мелкой моторики – 73%. Данные результаты объясняются тем, что занятия у специального педагога имеют разносторонний характер. Работая с ребенком, специальный педагог предлагает самые разнообразные действия. Лечение превращается в игру, интересную ребенку.

В свою очередь, занятия по методу Монтеessori подразумевают не только развитие во время игры, но и овладение повседневными навыками. Особенная черта метода Монтеessori, помогающая развитию мышления, заключается в том, что ребенок сам выбирает, что он будет делать во время занятия. Чтобы для ребенка занятие не прошло бесполезно, педагог может ограничивать выбор действий, предлагать действия или давать определенные задания. В ходе занятий по методу Монтеessori не происходит навязывания цели занятий. То есть педагог не ставит перед ребенком обязательную цель: сегодня мы должны научиться такому-то действию. Педа-

гог предлагает в ходе основного занятия попробовать что-то новое, и если не получается, то действие повторяют на следующем занятии. В этом состоит существенное отличие метода Монтессори от работы специального педагога.

Учитывая вышесказанное, можно было бы ожидать, что терапия по методу Монтессори также будет всесторонне развивающей. Но, к сожалению, полученные результаты оказались весьма неожиданными. Лучше всего обучение по методу Монтессори способствует развитию мелкой моторики. Улучшение наблюдалось у 63% детей: визуальное восприятие улучшилось у 58%, слуховое – у 53%, крупная моторика – у 49%, самый плохой показатель оказался в группе развития речи – всего 20%.

Двигательно-танцевальная терапия в течение 6 мес., как и ожидалось, показала убедительное улучшение двигательной функции, т. е. крупной моторики. Улучшение наступило у 70% детей. У 10% отмечено улучшение в слуховом восприятии. В остальных группах психомоторного развития значительных изменений не наблюдалось.

Также развитию двигательных способностей – крупной и мелкой моторики – помогла песочная терапия. Оба вида моторики улучшились у большинства детей. В развитии речи, слухового и зрительного восприятия прогресса, к сожалению, не наблюдалось.

Лечение общением с животными дало очень убедительные результаты в развитии речи и слуха. После контакта с животными дети с большим желанием начинают

разговаривать, вступать в беседу, слушать и понимать услышанное. Слуховое восприятие улучшилось у 88%, а развитие речи – у 99%!

Водные процедуры способствовали развитию слухового восприятия у 56% детей. Объяснения данному результату, увы, найти не удалось. Конечно же, как и предполагалось, улучшилось развитие крупной моторики у 55% детей.

Обобщая полученные результаты, можно констатировать, что у детей, которые получают только один вид терапии, прогресс в развитии проявляется слабее. Таким образом, самый лучший эффект дает не один вид, а комбинация из нескольких видов терапии.

Литература

1. <http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>
2. Handleman J.S., Harris S., eds. *Preschool Education. Programs for Children with Autism* (2nd ed). Austin, TX: Pro-Ed. 2000.
3. Алейкина С.В. Дети с расстройствами аутистического спектра в образовании столицы // Аутизм и нарушения развития. 2014. № 3. С. 4–7.
4. Johnson C.P., Myers S.M. Council on Children with Disabilities. «Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders» // Pediatrics. 2007. Vol. 120 (5). P. 1183–1215.
5. <http://mkb-10.com/index.php?pid=4429>
6. Kokare I., Krmi a D., Bi is E. B rnu fizisk s att st bas parametru nov rt jums Latvij, Nacion lais Medic nas apg ds 2007, R ga. Nodala par b rnu psihomotoro att st bu no 0 l dz 3 g.v.
7. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th edition, Part II – Growth, Development and Behavior. 2011. P. 26–33.
8. Clinical Evaluation in Autism Spectrum Disorders: Psychological Assessment within a Transdisciplinary Framework, AMI KLIN, CELINE SAULNIER, KATHERINE TSATSANIS, AND FRED R. VOLKMAR. P. 772–787.



САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ
ОТДЕЛЕНИЕ
«СОЮЗА ПЕДИАТРОВ
РОССИИ»



САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



КОМИТЕТ
ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
ПРАВИТЕЛЬСТВА
САНКТ-ПЕТЕРБУРГА



КОМИТЕТ
ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
ПРАВИТЕЛЬСТВА
ЛЕНИНГРАДСКОЙ
ОБЛАСТИ

Место проведения:

бизнес-центр отеля «Парк Инн Пулковская»,
г. Санкт-Петербург, пл. Победы, 1,
ст. метро «Московская»

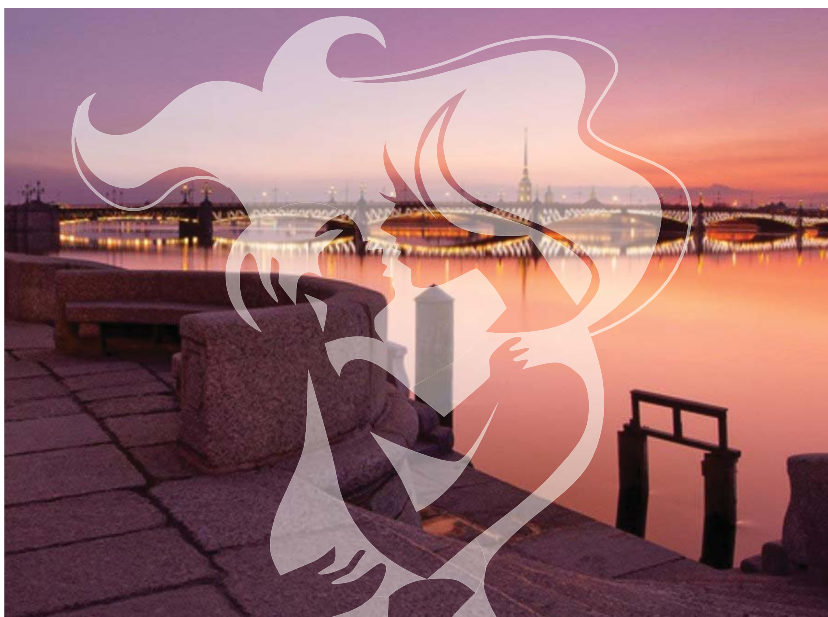
Время работы Форума:

17 июня с 9.00 до 18.00
18 июня с 9.00 до 18.00

Регистрация

участников Форума:
17 июня с 8.30

17–18 июня 2016 г.



І РОССИЙСКИЙ ФОРУМ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ.
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ –
БЕЛЫЕ НОЧИ – 2016»

Целью Форума является широкое информирование российской педиатрической медицинской общественности о современных возможностях профилактики, диагностики и терапии заболеваний у детей и подростков, а также обмен опытом по научным и практическим вопросам оказания педиатрической помощи в различных регионах РФ.

В рамках Форума будут проведены: Школа повышения квалификации врача-педиатра, Школа по нутрициологии и гастроэнтерологии, Школа по детской пульмонологии, Школа по аллергологии и иммунологии, Школа по детской кардиологии и ревматологии, Школа по детской дерматологии, Школа по детским инфекционным болезням и Школа по неотложной помощи.

В рамках Форума планируется проведение Рабочего совещания ведущих специалистов педиатрического профиля по вопросам экспертизы качества оказания медицинской помощи детям в РФ, а также обсуждение следующих вопросов:

- Оценка качества оказания медицинской педиатрической помощи детскому населению. Современные подходы к экспертизе качества оказания медицинской помощи. Использование национальных клинических протоколов в практике врача-педиатра.
- Наиболее частые ошибки при диагностике и лечении ведущих нозологических форм в практике врача-педиатра.
- Новые требования МЗ РФ к организации медицинской помощи детскому населению, ведению медицинской документации на различных этапах лечения ребенка.

Полногеномное секвенирование – навигатор в поиске причин развития аутизма

К.м.н. Т.О. Амирова¹, профессор И.Н. Захарова²

¹Центр живых систем МФТИ, Москва; отделение генетики Университетской клиники, Оденсе, Дания

²ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, Москва

Для цитирования. Амирова Т.О., Захарова И.Н. Полногеномное секвенирование – навигатор в поиске причин развития аутизма // ПМЖ. 2016. № 6. С. 379–383.

С точки зрения персонализированной медицины истинная причина любой болезни кроется в нарушениях, возникающих в молекулах ДНК и белках клеток. Для понимания, ранней диагностики и лечения болезни необходимо знать молекулярные причины ее развития. Аутизм представляет собой многофакторное заболевание, входящее в группу расстройств аутистического спектра (РАС). В настоящее время заболеваемость аутизмом растет, во многих развитых странах частота его составляет 1 на 88 детей. Ввиду гетерогенности РАС исследуемые группы пациентов весьма неоднородны, различаются по характеристикам групп включения (возраст, коэффициент интеллекта), выбору диагностических критериев и методологии исследования. Это объясняет разнообразие результатов, описанных в литературе, и отсутствие до настоящего времени валидированных биомаркеров, присущих данной группе заболеваний.

В течение последних 50 лет медицинское сообщество предпринимает попытки понять природу аутизма и разработать лекарственные препараты, способные воздействовать на специфические черты аутизма, а также улучшить социальные и коммуникативные возможности больных. Надо признать, что эти попытки до настоящего времени не привели к значительному успеху. Близнецовые исследования установили доминирующую генетическую основу аутизма, указали на то, что наследуемость аутизма составляет более 90%.

Отсутствие до последнего времени диагностически значимых генетических тестов не позволяет рассматривать генетическое тестирование как полезный инструмент в понимании нейробиологии аутизма. Развитие новых технологий в молекулярной генетике, в частности массовое параллельное секвенирование, позволяет расшифровать полный геном человека меньше чем за один день, предоставляя для анализа беспрецедентное количество информации о генетическом строении пациента. Профессиональный анализ и интерпретация находок могут стать навигатором в поиске нейробиологической причины развития аутизма у каждого конкретного пациента, выстроить диагностический алгоритм поиска с дальнейшим использованием методов нейровизуализации, нейроанатомии, нейрофизиологии, нейробиологии, нейроиммунологии, нейроэндокринологии, а также оценки функциональной организации мозга. Понимание взаимосвязанных нейробиологических систем, запрограммированных генетически, опосредованных через ряд нейропептидов и взаимодействие нейротрансмиттеров, помогает в разработке мер персонализированного терапевтического вмешательства от индивидуальной диеты до лекарственных препаратов.

Отсутствует определенность в терминологии раздела медицины, изучающей аутизм. РАС включают аутизм, доминирующие расстройства развития, не определенные другими причинами, синдромом Аспергера, дезинтегративные расстройства и синдром Ретта. До сих пор ведется дискуссия о том, рассматривать аутизм, синдром Аспергера и доминирующие расстройства развития как отдельные заболевания или как разные проявления основной болезни [1]. В пределах каждой формы заболевания существует широкий спектр симптомов. Некоторые дети проявляют признаки задержки развития в течение первых 18 мес. жизни, однако 25–40% детей с аутизмом до 18–24 мес. развиваются без отклонений, внезапно обнаруживая затем регресс приобретенных навыков. У некоторых детей развивается речь, в то время как большинство их невербальны; одни дети проявляют интерес к социальному взаимодействию, другие – стремятся к уединению или имеют повторяющиеся или обсессивно-компульсивные паттерны поведения [2]. В одних случаях пациенты хорошо отвечают на терапевтические вмешательства, в других – проявляют ограниченный ответ [3, 4]. Более того, у больных с РАС часто присутствуют коморбидные состояния. Например, 40–75% этих детей страдают задержкой ментального развития, практически каждый 3-й ребенок обнаруживает симптомы эпилепсии [5]. Генетические болезни часто ассоциированы с аутизмом, например синдром хрупкой X-хромосомы и туберозный склероз.

Каждый педиатр постоянно контактирует с детьми-аутистами, часто не обращая внимания на особенности поведения ребенка. Важно незамедлительно поставить диагноз, поскольку вовремя начатая терапия увеличивает шансы на успех.

Дети с признаками дисморфизма, врожденными аномалиями развития, задержкой умственного развития, с отягощенным семейным анамнезом имеют прямые показания для генетического исследования и консультации генетика.

Генетическое тестирование для нормально развивающихся детей, с правильным анатомическим развитием, но с задержкой умственного развития, снижением коэффициента интеллекта (IQ), социальными и лингвистическими нарушениями, может решить задачу поиска метаболических путей, определяющих развитие заболевания. Обнаруженная генетическая причина РАС может изменить терапевтический подход.

Метаболические пути, возможно, лежащие в основе развития аутизма, чрезвычайно разнообразны. На сегодняшний момент активно изучаются:

- ГАМК-эргическая дисфункция;
- рецепторы глутамата и ГАМК;

- митохондриальная дисфункция;
- серотонинэргическая нейротрансмиссия;
- рецепторы аденозина;
- никотиновые ацетилхолиновые рецепторы;
- окситоцин как регулятор социального поведения;
- окислительный стресс;
- иммунная система;
- нейротрофические факторы;
- аутоиммунные нарушения;
- энтероколиты, опосредованные пищевой непереносимостью;
- нарушения формирования кишечной микробиоты;
- ферментативная недостаточность.

Однако сложность постановки диагноза состоит в том, что гетерогенные проявления аутизма часто маскируются или имитируют другие заболевания развития: невропатии, энцефалопатии, последствия родовой травмы, алалию, олигофрению – это далеко не полный их список.

Остро стоит вопрос выбора персонализированной фармакологической терапии. Для его решения необходим метод оценки характеристик, связанных с РАС, который может быть применен как можно раньше в целях выбора оптимального лечения. Проведение качественного генетического исследования поможет решить эту задачу. Генетика является одним из основных компонентов РАС, но генетический фон этого заболевания чрезвычайно гетерогенен. Поэтому для постановки генетического диагноза нам требуется проводить обширный геномный анализ.

Этиология аутизма неизвестна, но значимый генетический компонент подтверждается 60% конкордантностью у гомозиготных близнецов и почти 90% наследуемостью [6]. Сибсовый риск составляет 2–7%, что значительно выше, чем в среднем в популяции (0,01–0,08%) [7]. Это дает основание предположить, что родственники аутистов могут проявлять спектр аутичных черт, включая личностные, социальные, поведенческие и языковые нарушения. Структурно-генетические aberrации, выявляемые при аутизме, распределяются следующим образом: хромосомные аномалии (~5% пациентов), микроделеции и дупликации (16p11.2, 15q13.3 делеции), однородительские дисомии (10% пациентов), моногенные заболевания (~5% пациентов), мультигенные расстройства со сложной каскадной регуляцией (80% пациентов). Результаты крупнейшего генетического исследования больных аутизмом опубликованы в сентябре 2015 г., благодаря международному сотрудничеству были объединены все известные данные в единую базу, содержащую геномную информацию более чем о 5500 пациентах с РАС, а также здоровых людях. Исследование дает подробную картину генетических рисков и проливает свет на метаболические причины развития тех или иных РАС. Международная исследовательская группа под руководством ученых UC San Francisco выявила 65 генов, играющих роль в развитии заболевания, 28 из которых имеют «очень высокую достоверность», иными словами, существует 99% уверенность в том, что эти гены способствуют риску развития РАС. Кроме того, исследование подтвердило наличие 6 «рискованных регионов» – сегментов хромосом, содержащих гены, вариации числа копий в которых также связаны с развитием РАС. На сегодняшний момент мы знаем 65 генов риска и 6 локаций риска, итого 71 локус, приводящий к развитию заболевания. Гены риска аутизма можно разделить на 2 функциональные категории:

1) связанные с развитием и функционированием нейронов и синапсов;

2) связанные с вовлечением хроматина, ДНК-белкового комплекса, упаковывающего геном в хромосомы клеточных ядер и регулирующие способы и сроки экспрессии генов.

Взаимодействие этих двух категорий – ключевой вопрос исследований аутизма. Они могут оказаться двумя независимыми биологическими путями развития заболевания или двумя сторонами одной медали, когда гены, связанные с хроматином, регулируют экспрессию генов, кодирующих формацию нейронов и синапсов, их функцию, или наоборот.

С позиций современной генетики мы можем говорить о том, что аутизм возникает вследствие:

1) незначительных пороков развития в период эмбриогенеза;

2) наследственных синдромов с соматическими aberrациями;

3) воздействия факторов внешней среды, увеличивающих риск развития аутизма при наличии генетической предрасположенности.

В рамках данной статьи мы не рассматриваем наследственные синдромы с соматическими aberrациями. В большинстве случаев при клиническом осмотре детей можно увидеть признаки дисморфизма. Для грамотного генетика, располагающего экспертной генетической лабораторией, как правило, не представляет труда поставить генетический диагноз. Сложнее дело обстоит с морфологически здоровыми детьми. Аутизм имеет полигенную природу. Крупномасштабные генетические исследования последнего десятилетия исключили наличие одного гена, вызывающего аутизм. В настоящее время обнаружено значительное количество высокопенетрантных аллелей аутизма в семьях, изучение которых имеет важное значение для более глубокого понимания патогенетических механизмов, участвующих в развитии заболевания.

Массовое параллельное секвенирование (NGS) является наиболее эффективным подходом для выявления вариантов, присутствующих в генах человека. На практике мы используем панель, содержащую 20 000 генов. В отличие от традиционного анализа отдельного гена, NGS дает возможность секвенировать несколько генов одновременно и гораздо дешевле и быстрее и получить более точный результат. Секвенирование большого набора генов, вовлеченных в развитие аутизма напрямую и опосредованно, позволяет достичь 100% чувствительности теста. Крайне важно исследовать как можно больше генов, поскольку только в случае полного анализа негативный результат, т. е. отсутствие мутаций, связанных с аутизмом, достоверен. Кроме того, появляется возможность определить тип наследования, подтвердить или опровергнуть клинический диагноз в спорных случаях и, таким образом, системно решить ранее неразрешимые задачи в понимании причин РАС. Поставить генетический диагноз или опровергнуть его весьма непростая задача, но разрешимая в большом количестве случаев. Безусловно, решается такая задача только:

1) в экспертной лаборатории, когда процесс секвенирования, биоинформационный анализ, интерпретация результатов и создание отчетов выполняются специалистами по изучению РАС;

2) в ходе профессионального диалога между генетической лабораторией и клиницистом.

Необходимо отметить, что метод массового параллельного секвенирования не используется для детектирования крупных геномных перестроек. Для этой цели используются другие генетические методы при наличии показаний.

Проведение интерпретации генетического исследования для создания отчета, понятного и полезного клиницисту, содержит несколько этапов. Обнаруженные мутации необходимо дифференцировать с точки зрения патогенности. Для этой цели применяется метод фильтрации данных. Используется генетический фильтр, который учитывает: количество мутаций, наличие данных мутаций в группах больных с подтвержденным заболеванием, описание мутаций в базах данных (dbSNP, 1000G, Mutation Taster, Mutation Assessor, FATHMM), сегрегацию мутаций вместе с заболеванием, тип наследования. На следующем этапе применяют функциональный фильтр и оценивают тип мутации (миссенс, нонсенс, стоп-кодон; замена пар оснований, сдвиг рамки считывания); совпадения тканей-мишеней, в которых экспрессируется мутантный ген, изучаемый метаболический путь, эволюционный возраст гена; а также *in silico* воссоздается модель структуры пораженной аминокислоты белка, кодируемого мутированным геном, для предсказания степени потери функциональности белка. В результате отчет содержит:

- 1) известные, описанные в литературе генетические вариации, ассоциированные с фенотипом пациента;
- 2) неизвестные генетические вариации, специфически связанные с фенотипом пациента; однако при анализе генетических, биологических и патологических характеристик могут рассматриваться возможные гены – причины аутизма, нарушений развития или коморбидных состояний;
- 3) «вторичные находки» (известные генетические вариации, связанные с конкретным заболеванием, не являющимся поводом для данного генетического тестирования).

Важно помнить, что экзомное секвенирование – серьезный инструмент в постановке диагноза. Генотип определяет не фенотип как таковой, а «норму реакции», т. е. определенный спектр возможных фенотипов, которые могут быть реализованы при данном генотипе.

Ключевую роль в постановке диагноза играет комплексная оценка статуса пациента: история болезни, текущий клинический статус, возраст, пол, данные инструментальных и лабораторных исследований.

Данные генетических исследований могут играть роль навигатора в прицельном клиническом поиске, чтобы избежать ненужных исследований, но провести необходимые. В каждом отчете предлагается список исследований, для подтверждения наличия пенетрантности обнаруженных мутаций, а также даются фармакогенетические результаты для персонализированной коррекции проявлений заболевания. В исследованиях больных с аутизмом группируются искомые гены патогенетически: гены адгезии нейронов и образования/функции синапсов; гены, регулирующие активность нейронов, развитие нервной системы, работу натриевых/кальциевых/калиевых каналов, нейротрансмиттеров; гены, связанные с митохондриальными дисфункциями, циркадным ритмом и памятью, нейрональной миграцией, нейрометаболическими расстройствами (такими как фенилкетонурия, расстройства пуринового метаболизма, дефицит креатина, янтарного полуальдегида, биотинидазы, церебральный дефицит фолатов и другие виды обменных нарушений); гены, управляющие метилированием, главным комплексом гистосовместимости (HLA-гены), ферментной системой кишечника; моносомные синдромы.

Важно отметить, что гены, пораженные мутациями *de novo* (заново), т. е. возникшие в процессе эмбриогенеза,

имеют отсекающий отбор. Деструктивные мутации в таких генах чаще возникают в яйцеклетке и передаются больным детям от матерей. Чем старше возраст матери, тем выше риск. Таким образом, потенциальным источником накапливающихся мутаций может служить длительное воздействие факторов внешней среды (радиация, токсичные химические вещества и т. д.). Существует прямая корреляция между выраженностью мутации и фенотипическим проявлением аутизма. Деструктивные мутации чаще проявляются у пациентов с низким уровнем интеллектуального развития и *vice versa* (наоборот) [8].

Критический период развития мозга проходит от эмбриональной стадии вплоть до подросткового возраста. При аутизме в этот период нарушается пролиферация нейронов и миграция, дифференцировка синапсов, глиогенез, миелинизация, происходит апоптоз нейронов [9]. Доказана ассоциация между симптомами аутизма и конкретными патологическими изменениями в структуре тканей мозга и клеток. Посмертная аутопсия мозга человека с аутизмом обнаруживает повреждения нейронов во фронтальной, височной, париетальной, лимбической областях, в стволе мозга и мозжечке, в области миндалевидного тела и гиппокампе. Высказано предположение, что субстратом выраженных социоэмоциональных расстройств могут служить ранние дисфункциональные нарушения в области миндалевидного тела и фронтальной области коры головного мозга [10]. Однако наиболее часто обнаруживаемые находки встречаются в мозжечке: значимое снижение количества волокон Пуркинье, числа клеток гранул и размера глубоких ядер мозжечка. Эти нарушения рассматриваются как играющие важную роль в этиопатогенезе заболевания [11].

На раннем этапе развития ребенка необходим поиск мутаций в генах, ответственных за развитие нервной системы, образование синапсов, адгезию нейронов, регуляцию их активности, миграцию. Изучаются гены натриевых и кальциевых каналов, отвечающих за нейрональную проводимость, гены циркадного ритма и памяти. Все это может служить хорошим навигатором в постановке генетического диагноза аутизма.

Биохимические нарушения при аутизме – это правило, а не исключение. Генетические нарушения митохондриальных процессов наиболее распространены у больных с аутизмом, и очевидно, их важность недооценивается из-за отсутствия генетического тестирования. Биохимические, генетические маркеры и факторы внешней среды провоцируют митохондриальную дисфункцию и, весьма вероятно, играют этиологическую роль в развитии аутизма, по крайней мере в его фенотипических проявлениях [12]. Подробный метаболический профиль, цитохимическое исследование митохондриальных дисфункций у пациентов с аутизмом должны проводиться для дифференциальной диагностики и подбора таргетного лечения.

Недоношенный малыш подвергается пренатальному стрессу и подвержен бактериальной и вирусной инфекции. Задержка развития его кишечного и гемато-энцефалического барьеров делает организм уязвимым при воздействии потенциальных нейротоксинов. Такие дети в 4 раза больше подвержены развитию аутизма. Если же их матери страдали аллергическими заболеваниями, мастоцитозом или аутоиммунными состояниями, риск удваивается. В период внутриутробного развития комбинация специфического генотипа и внешних триггеров может приводить к РАС. Эпидемиологическое исследование, проведенное на когорте 698 аутистичных детей в Дании, показало, что пренатальные факторы окружающей среды и психопатология родителей ассоциированы

с развитием аутизма, и действуют эти факторы независимо [13]. Также было показано, что больные туберозным склерозом, факоматозами обнаруживают аутистические черты приблизительно в 40–45% случаев. Было сделано предположение, что частичная пенетрация может быть результатом взаимодействия между мутацией гена и факторами внешней среды, например гестационной активацией иммунной системы [14]. Число доказательств факта иммунологических функциональных расстройств при аутизме увеличивается. Иммунологические механизмы играют роль в нейрональной клеточной миграции, развитии аксонов и формировании синапсов, формировании иммуноопосредованного воспалительного процесса [15]. Данные, показывающие влияние нарушенного иммунитета инфицированных матерей на развитие мозга плода посредством увеличения циркуляции провоспалительных цитокинов, а также результаты исследований на животных подтверждают роль иммунной системы в этиологии аутизма [16]. Нарушения иммунной системы обнаруживаются, по различным источникам, у 15–60% аутичных детей.

С точки зрения генетики изучаются мутации в генах главного комплекса гистосовместимости (HLA-гены) у пациентов с аутизмом. Очевидно, что подробное изучение иммунного статуса может внести важный вклад в понимание патогенеза заболевания и подбора адекватной терапии.

Наше понимание природы аутизма на данный момент позволяет утверждать с определенной мерой уверенности, что это заболевание является следствием совокупных воздействий множества факторов окружающей среды на процессы, которые регулируют развитие, у генетически уязвимых детей. Так как эпигенетическая регуляция экспрессии генов во многом реализуется через метилирование ДНК (добавление атома углерода в отдельные локусы генома), от этого процесса может зависеть функциональная активность вовлеченных генов, нарушения метилирования можно рассматривать как вероятную причину аутизма. Более глубокое изучение данных метаболических путей может пролить свет на теоретическое обоснование патофизиологии аутизма.

В литературе имеются данные о влиянии на развитие плода вредных факторов окружающей среды, которые воздействуют на тиреоидные гормоны, ключевые гормоны, участвующие в регуляции развития мозга, и могут выступать как фактор аутистической патологии [17]. Описаны токсины окружающей среды, такие как гербициды, полихлорированные бифенилы, бисфенол А и органические соединения ртути, оказывающие разрушительное воздействие на эндокринную систему, в т. ч. гормоны щитовидной железы. Последние, участвуя в регуляции клеточного метаболизма, играют критическую роль в развитии мозга – росте, дифференциации, созревании – и незаменимы для правильного развития центральной нервной системы (ЦНС). Дефицит тиреоидных гормонов в период развития ЦНС приводит к таким расстройствам, как кретинизм, неврологический и когнитивный дефицит [18]. Существует предположение, что материнский гипотиреоз в период критических моментов развития плода может нарушать его ход и провоцировать морфологические изменения мозга, приводящие к аутизму [19].

Иммунная система слизистой кишечника призвана поддерживать сложный иммунный гомеостаз, обеспечивая толерантность к макронутриентам, условно-патогенным микроорганизмам и безвредным молекулам в просвете кишечника в момент эффективного иммунного ответа против патогенных бактерий. Требуется несколько

первых лет для создания сложного, устойчивого гомеостаза, и в этот период иммунная система кишечника может ошибаться. Это находит отражение в том, что дети часто страдают временной пищевой непереносимостью компонентов обычной еды, опосредованной клеточным иммунным ответом (IgG), – так называемой аллергией III, или аллергией замедленного типа. Такое состояние классифицируется как энтероколит, индуцированный пищевыми компонентами (FPIES). В связи с отсутствием яркой клинической картины и ограниченностью достоверных лабораторных тестов диагностика подобных энтероколитов затруднена, особенно у детей с аутизмом. Тем не менее FPIES имеет отличный прогноз при условии своевременного назначения элиминационной диеты, составленной на основании корректно измеренных титров IgG на каждый продукт рациона. Гиподиагностика этих состояний может привести к развитию белковой энтеропатии и мальабсорбции.

Пищевые энтероколиты играют определенную роль у детей с РАС и являются причиной желудочно-кишечных расстройств. Многие родители детей-аутистов отмечают благоприятное воздействие диеты без казеина и глютена, даже без проведения тщательного анализа антигенной реакции на пищевые компоненты. Имеются клинически подтвержденные данные о снижении поведенческих расстройств у пациентов с РАС при введении элиминационной диеты, составленной на основании иммунологических данных индивидуальной пищевой непереносимости [20].

Однако необходимо помнить, что заболевания кишечника у пациентов с задержкой развития могут иметь и другие, более серьезные причины. Мальабсорбция, развивающаяся вследствие врожденного недостатка кишечных ферментов, может нарушать процесс развития ребенка. Мы не рассматриваем кишечные энзимопатии как этиопатологический фактор РАС. Однако задержка развития ребенка может быть связана с нарушениями процессов переваривания и всасывания, поэтому мы считаем целесообразным изучать мутации генов, ответственных за такие заболевания, как целиакия, лактазная недостаточность, галактоземия, врожденная непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Генетические маркеры этих заболеваний хорошо изучены, исследовать их в рамках полногеномного секвенирования не составляет труда, информация об этой патологии может быть подтверждена клинически посредством водородного теста и дать клиницисту полезный инструмент для выбора тактики лечения. Понятие Brain-Gut axis – ось «мозг – кишечник» в последние годы вызывает особый интерес у исследователей, в т. ч. у исследователей патогенеза аутизма. По некоторым данным, до 70% пациентов с РАС обнаруживают те или иные симптомы нарушений желудочно-кишечного тракта. 100 трлн микробных клеток проживает в человеческом организме. Лишь одна из 10 клеток в теле человека является собственно человеческой, остальные девять – это различные симбиотические микроорганизмы, в основном бактерии и грибы, среди которых немало патогенных форм. Они вовлечены в эндокринную, иммунную, нервную регуляцию, развитие большого спектра патологических состояний. Известно несколько исследований, поддерживающих гипотезу выраженной механистической связи между состоянием микробиоты и аутизмом. Ось «кишечная микробиота – мозг» обусловлена прямыми и опосредованными двусторонними связями. В центральном взаимодействии участвуют:

- 1) лимфоциты, способные проникать через кишечный барьер и посредством своего цитокинеза оказы-

вать эндокринное и паракринное воздействие на нервную систему;

2) блуждающий нерв, который может быть активирован кишечными пептидами, выделяемыми энтероэндокринными клетками;

3) нейротрансмиттеры или их предшественники, являющиеся метаболитами микробиоты;

4) нервная сеть как основной интегратор сигналов от кишечника миндалевидного тела и островковой доли; гипоталамус, откуда может включаться центробежное взаимодействие;

5) кортикостероиды, выделяемые в результате активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и преобразующие состав микробиоты кишечника;

6) двигательные нейроны симпатической нервной системы.

Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи микробиоты и аутизма, недостаточно изучены, исследования проводились в основном на грызунах. Однако полученные данные и некоторые факты клинических наблюдений объясняют возрастающий интерес к дальнейшему изучению данного механизма у пациентов с РАС. Часть пациентов страдают синдромом дисбиоза, особенно дети с поздним началом аутизма. Распространенность инфицирования *Clostridium difficile* выше в семьях с несколькими больными аутизмом по сравнению с контрольной группой [21]. Результаты серьезных клинических исследований, подтверждающих влияние микробиоты кишечника на развитие аутизма, пока нет, но это вопрос времени. Исследования на моделях животных подтверждают, что дисбиоз кишечника приводит к по-

явлению биомаркеров аутизма в сыворотке крови и провоцирует аутистическое поведение. Очевидно, что микробный состав кишечника обладает способностью влиять на метаболические, иммунологические и поведенческие модели у мышей и людей. Он, видимо, также играет определенную роль в развитии аутистического поведения, спровоцированного на животной модели, причем симптомы аутизма быстро регрессируют при введении внутрь пробиотиков. *Bacteroides fragilis* – вид бактерий, содержание которых снижено у некоторых детей, страдающих аутизмом. В одном из исследований мыши с симптомами аутизма получали *Bacteroides fragilis*, что приводило к уменьшению стереотипии, тревожности, улучшению общения с другими мышами [22]. Многие вопросы о связи состояния кишечника и функций мозга при аутизме пока остаются без ответа. Далеко не всегда лечение аутистических симптомов пробиотиками дает эффект. Кроме того, механизмы, с помощью которых пробиотики влияют на поведение человека, остаются невыясненными.

Расстройства аутистического спектра представляют собой мультидисциплинарную проблему и являются следствием гетерогенных неврологических нарушений. Внедрение знаний системной биологии и генетики в клиническую практику позволит лечащему врачу составить индивидуальный алгоритм дифференциальной диагностики, вовремя и грамотно поставить диагноз, подобрать персонализированное лечение и программу реабилитации.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Реклама



САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

КОМИТЕТ
ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
ПРАВИТЕЛЬСТВА
САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

КОМИТЕТ
ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
ПРАВИТЕЛЬСТВА
ЛЕНИНГРАДСКОЙ
ОБЛАСТИ

Место проведения:

Бизнес-центр отеля
«Парк Инн Пулковская»
г. Санкт-Петербург, пл. Победы, д. 1
(ст.м. «Московская»)

Время работы Форума:

10 мая с 9.00 до 18.00 (вторник)
11 мая с 9.00 до 18.00 (среда)

Регистрация участников Форума:

10 мая с 8.30



X Российский Форум с международным участием

**«ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ: ПРОФИЛАКТИКА
И ТЕРАПИЯ СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ-2016»,**
(Совместно с ФГБУ «Научный центр здоровья детей»)

10–11 мая 2016 г.

Основной целью X Форума является широкое информирование врачей-педиатров, организаторов детского здравоохранения, специалистов различного профиля о федеральных и городских программах, ориентированных на оптимизацию педиатрической помощи, социальную поддержку детей, беременных женщин и кормящих матерей, формирование здорового образа жизни, социальной ответственности граждан за свое здоровье.

В докладах профессоров, ведущих специалистов в области детской медицины будут обсуждаться важнейшие современные научные и практические вопросы оказания педиатрической помощи, проблемы профилактической и социальной педиатрии.

В рамках Форума планируется обсуждение актуальных вопросов современной педиатрии, в том числе: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний у детей (туберкулез, гепатит В, С, ВИЧ-инфекция, инфекции, передаваемые преимущественно половым путем, злокачественные новообразования, сахарный диабет, психические расстройства, артериальная гипертензия).

Кашель в практике врача-педиатра: мнение оториноларинголога о тактике лечения

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Профессор **Е.Ю. Радциг, М.М. Евсикова**

Для цитирования. Радциг Е.Ю., Евсикова М.М. Кашель в практике врача-педиатра: мнение оториноларинголога о тактике лечения // РМЖ. 2016. № 6. С. 384–385.

Кашель – защитный механизм и симптом целого ряда заболеваний, ему посвящались и посвящаются монографии и статьи. Минимум 50 причин кашля приводятся в каждой освещающей эту тему работе. Врачи всех специальностей часто встречаются с пациентами, обратившимися за лечением по поводу кашля, не исключение и врачи-оториноларингологи.

Напомним, что для описания кашля используется множество терминов: сухой – влажный, продуктивный – непродуктивный, острый – подострый – хронический. Кашель может быть и физиологическим [1], не нарушающим качество жизни; причем формируется этот рефлекс к 3-му месяцу жизни. Таким образом, появление кашля у новорожденного или ребенка 2-го месяца жизни всегда служит проявлением серьезной врожденной патологии легких [1].

Кашель может быть свидетельством врожденного порока сердца, аневризмы аорты, бронхолегочной дисплазии, гиперреактивности бронхов, тимомегалии, увеличения щитовидной железы, токсокарроза и еще целого ряда заболеваний, состояний, синдромов.

Обращаясь к связи кашля с ЛОР-патологией, рассмотрим состояния, при которых кашель вызывает раздражение рецепторного аппарата слизистой оболочки верхних дыхательных путей, и не только. Рефлекторный кашель возникает при раздражении наружного слухового прохода (серные массы/пробки или просто туалет слухового прохода) и среднего уха (при его воспалении), что обусловлено раздражением окончания арнольдовой ветви блуждающего нерва. Рекомендациями оториноларинголога будет использование церуменолитиков или растворов морской воды для туалета наружного слухового прохода в случае серных масс или лечение различной формы отита (после подтверждения диагноза данными отоскопии).

При инородных телах глотки/гортани/трахеи/бронхов отмечаются навязчивый кашель и нарушение дыхания различной степени выраженности; помимо этого, характерны боль при глотании, гиперсаливация. Внезапно возникший кашель может быть сигналом о вдыхании инородного тела в трахею и бронхи, что представляет серьезную угрозу жизни

ребенка и требует немедленного врачебного вмешательства [2, 3] и госпитализации ребенка в стационар.

К наиболее редким причинам кашля в оториноларингологии относят гипертрофию uvula и новообразования гортани, а к наиболее частым – воспалительные заболевания верхних дыхательных путей: различные виды ринита, синусит, аденоидит, воспалительную патологию глотки и гортани [1–3]. Остановимся на этом подробнее.

Синусит (особенно в детском возрасте), аденоидит, различные виды ринита (особенно аллергический) часто сопровождаются навязчивым, непродуктивным кашлем, возникающим при раздражении рефлексогенных зон глотки стекающим по задней стенке отделяемым. Для описания данного состояния используется термин «синдром постназального затекания», причем в зависимости от вида вышеперечисленных ЛОР-патологий кашель может быть и острым, и хроническим. Характерная особенность кашля при синдроме постназального затекания – связь с изменением положения тела, наиболее часто он появляется во время сна или после пробуждения.

Кашель вошел в число ключевых симптомов риносинусита у детей [4]. У детей дошкольного возраста он часто сопровождается гипертрофию глоточной миндалины или ее воспаление (аденоидит), встречаясь у 15,3–16,1 на 1000 человек [3]. Кашель может наблюдаться при гипертрофии небных или язычной миндалин.

Длительный сухой (непродуктивный) кашель возникает на фоне хронической патологии глотки и гортани. При хроническом фарингите кашель упорный, сухой и поверхностный. Симптомами заболевания также служат сухость и чувство инородного тела в глотке, «желание прочистить горло». Как правило, хронический фарингит вторичен и развивается на фоне патологии полости носа, околоносовых пазух, желудочно-кишечного тракта [3].

Стойкий сухой кашель может быть ранним симптомом опухоли или образований различных отделов дыхательных путей и средостения. Кашель – важный симптом воспаления гортани, как острого, так и хронического. Если он сохраняется после купирования острой воспалительной реакции, то может стать одной из причин возникновения узелков голосовых складок. Жалобы на кашель и/или покашливание может возникнуть у подростков в период мутации. Подчеркнем еще раз важность эндоскопического осмотра для постановки правильного диагноза, т. к. причины кашля, с позиции оториноларинголога, весьма разнообразны и требуют проведения дифференциально-диагностических мероприятий.

Определив причину появления кашля, установив заболевание, симптомом которого он является, необходимо назначить лечение.

В ряде случаев (ринит, синусит) будет рекомендовано более тщательно проводить туалет полости носа, учить ребенка сморкаться; будет назначено применение интраназальных форм различных лекарственных средств (деконгестанты, антисептики, антибиотики, кортикостероиды, антигистаминные препараты). И при этом никакие специальные «противокашлевые» средства не требуются, поскольку кашель вторичен и должен исчезнуть по мере купирования других симптомов основного заболевания – такое разъяснение регулярно приходится давать родителям.

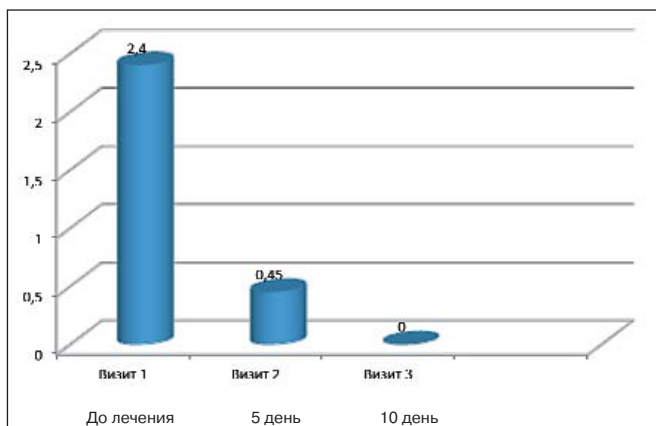
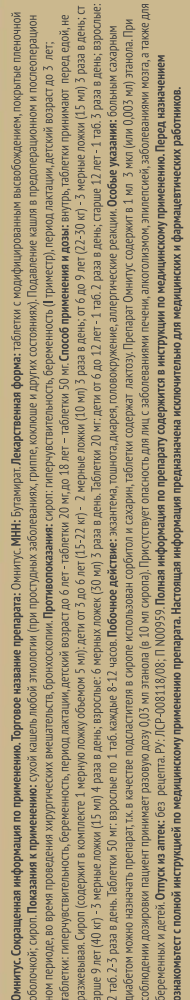


Рис. 1. Оценка интенсивности кашля (в баллах) у наблюдаемых больных с сухим кашлем при ОРВИ до, на фоне и после окончания приема препарата Омнитус

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



* Инструкция по применению ЛС Омнитус ЛСР-008118/08; П N00959 ** среди бутамиратов, продающихся на территории РФ на фармацевтическом рынке по данным продаж IMS, ноябрь 2013 г.

Эффективность применения тиамфеникола глицинат ацетилцистеината при острых бронхитах у детей

Профессор Н.А. Геппе, к.м.н. И.А. Дронов, к.м.н. Н.Г. Колосова

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Для цитирования. Геппе Н.А., Дронов И.А., Колосова Н.Г. Эффективность применения тиамфеникола глицинат ацетилцистеината при острых бронхитах у детей // РМЖ. 2016. № 6. С. 386–390.

Респираторные заболевания являются наиболее распространенными в структуре детских инфекций. По данным Роспотребнадзора, в Российской Федерации ежегодно регистрируется более 20 млн случаев заболеваний острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) у детей до 17 лет [1]. Частота их меняется в зависимости от возраста ребенка, особенностей иммунного ответа, от возбудителя, локализации воспалительного процесса, тяжести течения патологического процесса, преморбидного фона и др.

Частота заболеваемости ОРВИ в детском возрасте обусловлена анатомо-физиологическими особенностями респираторного тракта: узостью просвета дыхательных путей, недостаточным развитием мышечной и эластической ткани легких, значительным развитием интерстициальной ткани, недостаточной коллатеральной вентиляцией, склонностью к гиперпродукции слизи, повышенной вязкостью слизи, преобладанием более плотного гелевого слоя бронхиального секрета, низким уровнем иммуноглобулина А (IgA). Повторные рекуррентные респираторные заболевания могут способствовать нарушению компенсаторно-адаптационных механизмов и снижению иммунорезистентности, что ведет к хронизации процесса. Среди детей с повторными ОРВИ более половины страдают хроническими заболеваниями носоглотки и гиперплазией лимфоидной ткани носоглотки.

Респираторные инфекции имеют, как правило, вирусную этиологию и могут проявляться различными клиническими синдромами (ринит, риносинусит, тонзиллит, ларингит, ларинготрахеит, бронхит и др.). В некоторых случаях характерная клиническая картина заболевания помогает предположить вероятную этиологию ОРВИ. Так, преимущественное поражение гортани с развитием стенозирующего ларингита (круп) типично для гриппозной или парагриппозной этиологии ОРВИ. Риновирусы и коронавирусы чаще становятся причиной ринита и назофарингита. Вирусы Коксаки нередко вызывают острые заболевания носоглотки в виде фарингита, ангины, в то время как подавляющая часть случаев лихорадки с фарингоконъюнктивитом обусловлена аденовирусной инфекцией. ОРВИ с синдромом бронхиальной обструкции у детей раннего возраста наиболее часто вызываются респираторно-синцитиальным вирусом и вирусом парагриппа.

Клинические проявления ОРВИ характеризуются такими симптомами, как ринит, кашель, покраснение зева, головная и мышечная боль, отсутствие аппетита. Возможно повышение температуры тела, обычно не более 38° С, в течение первых 3-х дней заболевания. Ви-

русные инфекции могут сопровождаться бактериальными осложнениями в форме отита, синусита, конъюнктивита, лимфаденита.

Мукоцилиарный клиренс (от англ. clearance – очищение) – выведение ринобронхиального секрета, обусловленное колебательными движениями ресничек однослойного многорядного мерцательного эпителия слизистой оболочки, с помощью которого удаляются все агенты, попадающие в респираторный тракт с током воздуха (микроорганизмы, аллергены, пыль и др.). Бронхиальный секрет представляет собой постоянно обновляющийся фильтр и на 95% состоит из воды. В соответствии с концепцией двухслойности секрета слизь состоит из наружного гелеобразного слоя (гель) толщиной 2 мкм и лежащего под ним более жидкого слоя (золь) толщиной 2–4 мкм. Верхний слой секрета формируется в основном из муцинов – группы высокогликозилированных протеинов. Нейтральные и кислые гликопротеины (5–10% бронхиальной слизи) обуславливают вязкость бронхиального секрета, что в значительной степени зависит от внутри- и межмолекулярных дисульфидных и водородных связей, разрушение которых приводит к уменьшению вязкости. Липиды, составляющие 0,3–0,5% бронхиальной слизи, представлены в основном фосфолипидами из альвеол и бронхиол. Образование бронхиального секрета и его продвижение в проксимальном направлении от альвеол к крупным бронхам в норме обеспечивает мукоцилиарный транспорт – один из основных механизмов системы местной защиты. Очищение дыхательных путей – это важный физиологический процесс в организме человека, в котором участвуют клетки слизистой респираторного тракта – бронхиальные железы, бокаловидные клетки, секреторные клетки Клара, эпителий бронхиол и альвеол.

При воспалении происходит нарушение мукоцилиарного транспорта, снижение местных защитных механизмов, что может создавать условия для бактериальной инфекции, гиперсекреции, развития бронхиальной обструкции, ухудшения дренажа дыхательных путей и возникновения кашля. Десквамация эпителия, возникающая под воздействием на слизистую оболочку респираторного тракта различных факторов, сопровождается резким полнокровием сосудов микроциркуляторного русла, повышением их проницаемости, отеком слизистой и подслизистого слоя, нарушением подвижности ресничек. Также наблюдается перестройка секреторного аппарата (частичное замещение реснитчатых клеток слизеобразующими бокаловидными клетками и гиперплазия бронхиальных желез), что приводит к гиперсекреции слизи и изменению состава трахеобронхиального

секрета (уменьшается удельный вес воды и повышается концентрации муцинов) и, как следствие, к увеличению вязкости мокроты, снижению антибактериальной и противовирусной активности за счет уменьшения в нем концентрации секреторного IgA, интерферона, лактоферрина, лизоцима. Это, в свою очередь, способствует повышенной адгезии патогенных микроорганизмов к слизистой оболочке дыхательных путей и создает благоприятные условия для микробной колонизации. Застой вязкого секрета приводит к нарушению вентиляционно-диффузионной функции легких, что может быть основной причиной дыхательной недостаточности.

При нарушениях мукоцилиарного клиренса включаются различные защитные механизмы, одним из которых является кашель, направленный на очищение дыхательных путей. Стремительный поток воздуха, возникающий в связи с изменением внутригрудного давления, увлекает за собой слизь, инородные частицы, микроорганизмы и таким образом очищает дыхательные пути. Кашель – один из наиболее частых симптомов ОРВИ, он может быть продуктивным (влажным, с выделением мокроты) и непродуктивным (сухим).

Острый кашель в детском возрасте в большинстве случаев вызывают респираторно-вирусные инфекции верхних и нижних дыхательных путей:

- патология ЛОР-органов (ринит, сопровождающийся стеканием слизи по задней стенке глотки (post-nasal drip syndrome), синуситы, фарингиты, аденоидиты, ларингиты и др.);

- бронхолегочные заболевания (острые респираторные инфекции (ОРИ), бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма, хронические заболевания легких);

- патология желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, трахеопищеводный свищ);

- вдыхание различных раздражающих веществ (триггеров), таких как газы, пыль, табачный дым.

Большинство ОРИ имеют вирусную природу, поэтому не требуют назначения системной антибактериальной терапии. Это положение относится к большинству заболеваний верхних отделов респираторного тракта, а также к острым бронхитам и трахеобронхитам. Как показано в многочисленных исследованиях, назначение системных антибиотиков при ОРИ не сокращает сроков лечения и числа осложнений. В то же время в ряде случаев возможно развитие первично бактериальных либо вирусно-бактериальных респираторных инфекций вследствие активизации микробной аутофлоры при нарушении барьерной функции респираторного тракта, снижении защитных свойств организма и суперинфицировании бактериальными агентами. Этому может также способствовать наличие у ребенка аденоидных вегетаций, хронического тонзиллита, синусита.

Вирусно-бактериальная и бактериальная природа ОРИ более характерна для новорожденных, грудных детей и детей раннего возраста. Наиболее частыми возбудителями являются *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*. Присоединение бактериальной инфекции приводит к нарастанию тяжести заболевания и удлинению сроков выздоровления. Обычно на бактериальную природу острого респираторного заболевания указывает длительная (более 3-х дней) фебрильная лихорадка, появление гнойного налета и слизисто-гнойного или гнойного отделяемого из носа, выраженная интоксикация, а также затяжной характер течения [2].

Применение большого количества лекарственных препаратов в случаях затяжного течения ОРИ не всегда успешно. Как правило, причинами безрезультативности служит несвоевременное и неадекватное этиотропное лечение. В подавляющем большинстве случаев врачам приходится назначать лечение детей «интуитивно», т. е. предположение об этиологии ОРИ ввиду схожести клинических проявлений вирусных и бактериальных инфекций на ранних этапах заболевания во многом субъективно и зависит от личного опыта врача. Для каждой локализации бактериального процесса существует относительно немного вероятных возбудителей, что позволяет сделать рациональный выбор антибиотика для стартовой терапии и предусмотреть замену в случае ее неэффективности.

Как показывают практика и данные многочисленных исследований, необоснованное назначение системных антибиотиков приводит к повышению риска побочных явлений, нарушению микробного биоценоза и способствует распространению лекарственной устойчивости возбудителя. Кроме того, при остром течении респираторных заболеваний верхних дыхательных путей системные антибиотики не предотвращают бактериальную суперинфекцию и даже могут способствовать ее развитию из-за подавления нормальной флоры дыхательных путей.

Основными факторами рациональной антибиотикотерапии вне зависимости от тяжести и локализации воспалительного процесса являются:

- степень чувствительности возбудителя к антимикробным средствам;
- степень активности антимикробного средства против конкретного возбудителя;
- достижение эффективной терапевтической концентрации антимикробных средств в поврежденных органах и тканях;
- знание особенностей фармакокинетики, фармакодинамики и возможных побочных эффектов выбранных препаратов у детей раннего возраста;
- возраст ребенка, фоновая патология, а также сопутствующая терапия.

К препаратам, **которые могут эффективно и безопасно использоваться в лечении респираторной патологии, относятся антибактериальные препараты местного действия, в частности Флуимуцил-антибиотик ИТ, представляющий собой комбинацию антибиотика тиамфеникола глицинат ацетилцистеината и муколитика прямого действия N-ацетилцистеина**. Тиамфеникол менее активен, чем некоторые защищенные пенициллины, по воздействию на *Streptococcus pneumoniae*, но активен в отношении многих штаммов, устойчивых к β -лактамным антибиотикам, внутриклеточных возбудителей (*Legionella*, *Chlamidia*, *Mycoplasma*), штаммов *Staphylococcus aureus*, благодаря чему он может использоваться в качестве антибиотика первого выбора в терапии респираторных инфекций. N-ацетилцистеин (NAC) оказывает прямое муколитическое действие на патологический секрет за счет расщепления дисульфидных связей гликопротеинов слизи, значительно снижая вязкость секрета, а также протективное действие на клетки цилиарного эпителия, противовоспалительное и антиоксидантное действие [3]. Кроме того, благодаря антиадгезивному эффекту NAC усиливается антибактериальная активность тиамфеникола. Препарат Флуимуцил-антибиотик ИТ применяется местно и позволяет воздержаться от применения системного антибактериального препарата. При лечении многих респираторных заболеваний (ри-

носинуситов, бронхитов др.) ингаляционная терапия является очень важной и эффективной, поскольку позволяет доставлять лекарственное вещество непосредственно в очаг воспаления, использовать комбинацию препаратов с различными свойствами, снижает риск развития системных побочных действий. Для лечения заболеваний верхних и нижних дыхательных путей с использованием лекарственных препаратов в аэрозольной форме могут применяться компрессорные небулайзеры с пульсирующей и непрерывной подачей аэрозолей (с генерацией аэрозольных частиц различного диаметра). Ингаляции длятся обычно не более 10 мин и могут повторяться до 3-х раз в день. При затяжном течении ОРВИ, сопровождающейся малопродуктивным кашлем, целесообразно ингаляционное введение тиамфеникола глицинат ацетилцистеината. Муколитик НАС [4], входящий в состав препарата Флуимуцил-антибиотик ИТ, обладает выраженной антиоксидантной активностью. НАС оказывает прямое муколитическое действие за счет свободной сульфгидрильной группы, стимулирует секрецию менее вязких сиалоомуцинов и усиливает двигательную активность ресничек дыхательного эпителия. Антиоксидантные свойства препарата реализуются разными путями: прямым – за счет соединения тиольных групп НАС непосредственно с электрофильными группами свободных радикалов и непрямым – благодаря усилению активности глутатион-S-трансферазы, глутатион-пероксидазы, глутатион-редуктазы и ряда других ферментов с антиоксидантной активностью.

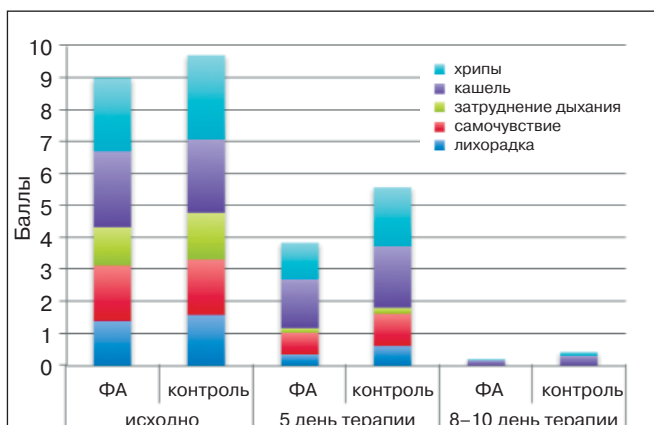


Рис. 1. Динамика симптомов острого бронхита при назначении различных режимов терапии в группе ФА и группе контроля

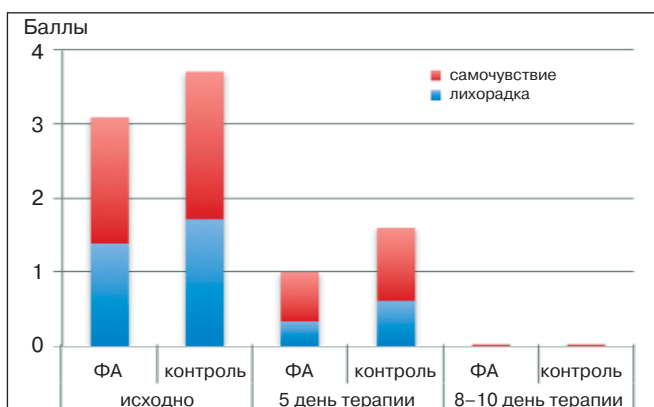


Рис. 2. Динамика симптомов интоксикации на фоне терапии в группе ФА и группе контроля

Проведенное в 2007 г. в Италии рандомизированное исследование, включавшее более 800 пациентов, показало высокую клиническую и микробиологическую эффективность ингаляционного использования тиамфеникола глицинат ацетилцистеината для лечения инфекций верхних дыхательных путей, в том числе риносинуситов. При этом ни у одного из пациентов не были зарегистрированы нежелательные явления [5]. Также имеется опыт эффективного применения тиамфеникола глицинат ацетилцистеината при лечении риносинуситов у детей [6].

Введение тиамфеникола глицинат ацетилцистеината с помощью небулайзерной терапии в респираторный тракт при остром бронхите с затяжным течением позволяет уменьшить длительность лечения, а при нетяжелом бронхите – в ряде случаев отказаться от системного применения антибиотиков.

Препарат тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат может назначаться в качестве стартовой антибактериальной терапии взамен неэффективного стартового системного антибактериального препарата или дополнительно к стартовому системному антибактериальному препарату при его недостаточной эффективности.

Режим дозирования препарата тиамфеникола глицинат ацетилцистеината – по 500 мг 2 раза в сутки с интервалом 12 ч. Разовая доза препарата вводится в виде ингаляций с помощью прибора ингаляционной доставки. Курс лечения составляет 7 дней в зависимости от тяжести заболевания и динамики симптомов.

На базе Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было проведено открытое пострегистрационное проспективное исследование в параллельных группах оценки эффективности и безопасности препарата тиамфеникола гли-

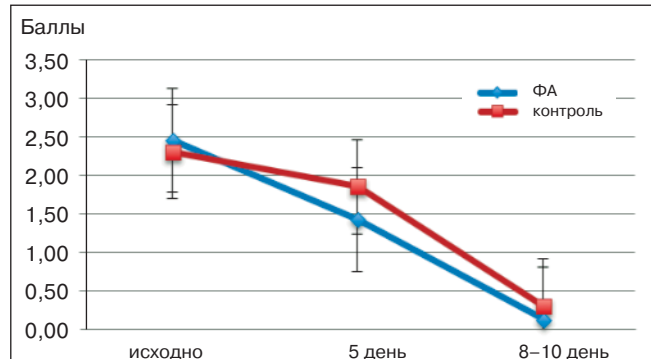


Рис. 3. Динамика кашля на фоне терапии в группе ФА и группе контроля

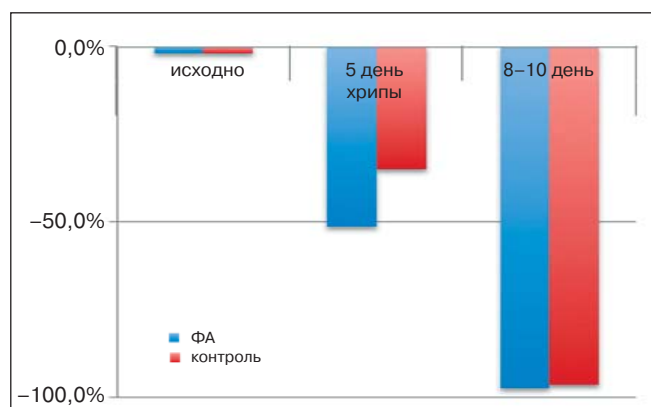


Рис. 4. Динамика хрипов на фоне терапии в группе ФА и группе контроля

цинат ацетилцистеината (Флуимуцил-антибиотик ИТ, компания Zambon) при острых бронхитах у детей. Под наблюдением находилось 55 детей (34 мальчика и 21 девочка) в возрасте от 3-х до 14 лет, с ОРИ, протекающим с явлениями бронхита. В исследование включались пациенты на 5–7-й день болезни, у которых не отмечалось улучшение состояния на фоне симптоматической терапии. Были сформированы две группы: основная – 34 человека и контрольная – 21 человек.

Пациенты основной группы (ФА) в качестве стартовой антибактериальной монотерапии получали препарат Флуимуцил-антибиотик ИТ с помощью струйных небулайзеров в дозе 250–500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Пациенты контрольной группы в качестве стартовой антибактериальной терапии получали системный антибактериальный препарат из группы макролидов. Также пациенты контрольной группы получали дополнительно НАС перорально.

Всем больным из обеих групп по показаниям назначались жаропонижающие препараты.

Оценка клинических данных проводилась по следующим позициям:

- общее состояние больного – лихорадка, интоксикационный синдром;
- данные объективного осмотра – бронхообструкция, кашель, хрипы в легких.

Эффективность лечения оценивалась в динамике на 5-й день лечения и после окончания лечения (на 8–10-й день наблюдения) с помощью балльной оценки клинических симптомов ОРИ, главным образом кашля:

0 баллов – отсутствует;

1 балл – слабо выражен, кратковременный, с эф-

фективно откашливаемой мокротой, не нарушает самочувствие ребенка;

2 балла – умеренно выражен в течение дня и ночью, мокрота откашливается;

3 балла – выражен в течение дня и ночи, малопродуктивный или непродуктивный, существенно нарушает самочувствие ребенка.

Исходно у всех детей ОРИ на 3–5-й день болезни протекала с кашлем влажного или смешанного характера. У большинства детей (67%) кашель был выражен с оценкой >3-х баллов, у 33% детей – 2 балла. На фоне фебрильной и субфебрильной температуры в легких выслушивалось жесткое дыхание, большое количество влажных разнокалиберных и сухих хрипов. В исследование включались пациенты с затяжным течением кашля, требующие назначения антибактериальной терапии.

На фоне проводимой терапии наблюдалось улучшение состояния больных в обеих группах, но в основной группе отмечалось более быстрое купирование симптомов: к 5-му дню терапии оценка основных симптомов была достоверно меньше у больных основной группы, к 8-му дню нормализация состояния отмечена в обеих группах ($p < 0,01$) (рис. 1).

Всем пациентам также проводилась оценка основных проявлений интоксикационного синдрома (самочувствие, лихорадка). К 5-му дню лечения нормализация температуры отмечена у всех пациентов в группе ФА и у большинства пациентов группы контроля. Улучшение самочувствия достоверно выше в группе ФА по сравнению с контрольной группой (рис. 2). К 8–10-му дню наблюдения интоксикационный синдром не отмечен ни у одного из пациентов.

ФЛУИМУЦИЛ®- АНТИБИОТИК ИТ

Единственный комбинированный препарат в России, сочетающий муколитик и антибиотик



Антибиотик широкого спектра
Тиамфеникола глицинат - 500мг

Активен в отношении всех основных возбудителей инфекций дыхательных путей

Прямой муколитик
N-ацетилцистеин - 300мг

Разжижает слизь, снижает адгезию бактерий, облегчает проникновение антибиотика

- ➔ Создает высокие концентрации препарата в очаге воспаления*
- ➔ Возможности применения в небулайзерной терапии
- ➔ Применяется в ингаляционной терапии у детей при острых бронхитах, синуситах, ларинготрахеитах**

* Дж. Риццато, «Терапевт» 2001, 9. Издательство «Маттиоли», 1985
** Инструкция по медицинскому применению

ООО «Замбон Фарма», Москва, Глазовский переулок, Дом 7, Офис 17 | Тел. +7(495)933-38-30, 933-38-32 | Факс +7(495)933-38-31

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Уже к 5-му дню лечения у большинства детей (84%) в группе ФА наступило изменение характера кашля – уменьшение частоты и улучшение отхождения мокроты – и составило $1,42 \pm 0,19$ балла в основной группе и $1,85 \pm 0,16$ балла в группе сравнения ($p < 0,05$) (рис. 3).

К 8–10-му дню наблюдения отмечено более эффективное снижение кашля у детей в группе ФА ($2,45 \pm 0,3$ балла до $0,12 \pm 0,11$ балла, $p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой ($2,3 \pm 0,16$ балла до $0,3 \pm 0,2$ балла).

Балльная оценка хрипов показала значительное снижение выраженности симптомов у пациентов в группе ФА на 51,3% по сравнению с группой контроля (на 35,1%, $p < 0,05$). К окончанию наблюдения хрипы купированы практически у всех пациентов в обеих группах (–97,4% и –96,5% соответственно) (рис. 4).

Анализ дополнительно выявил, что использование местной антибактериальной терапии позволило избежать назначения системных антибиотиков.

В целом наши данные показали, что использование с помощью ингаляционной доставки антибактериального препарата Флуимуцил-антибиотик ИТ в лечении детей с острым бронхитом позволяет быстрее добиться клинического улучшения, сократить сроки лечения больных и снизить частоту назначения системной антибактериальной терапии.

В ходе исследования в группе ФА не было зафиксировано каких-либо неблагоприятных побочных проявлений в процессе лечения. При назначении препарата детям с явлениями бронхообструкции ухудшение состояния не наблюдалось. Следует также отметить хорошую переносимость детьми ингаляций при самостоятельном использовании.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало, что **использование препарата тиамфеникола глицинат ацетилцистеината (Флуимуцил-антибиотик ИТ) в терапии острого бронхита у детей способствует ускорению процессов выздоровления ребенка, значительно уменьшая симптомы интоксикации, восстанавливая дренажную функцию бронхов. Результаты были сопоставимы с таковыми у группы сравнения, получающей системную антибактериальную терапию.** Хорошая переносимость позволяет рекомендовать назначение препарата Флуимуцил-антибиотик ИТ в качестве **стартовой терапии инфекции нижних дыхательных путей у детей при необходимости проведения антибактериальной терапии.**

Литература

1. Гепле Н.А. Ингаляционная небулайзерная терапия заболеваний респираторной системы у детей. Практическое руководство для врачей. М., 2000.
2. Радциг Е.Ю. Антибактериальные препараты при ЛОР-патологии у детей: показания и пути введения в организм // Педиатрия. 2013. Т. 92. № 1. С. 111–117.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Флуимуцил-антибиотик ИТ.
4. Чучалин А.Г., Соодаева С.К., Авдеев С.Н. Флуимуцил: механизмы действия и значение в терапии заболеваний органов дыхания. М.: Zambon Group S.P.A, 2004.
5. Drago L., De Vecchi E., Fassina M.C. Comparative in vitro activity of thiamphenicol-glycinate and thiamphenicol-glycinate-acetylcysteinate and other antimicrobials against respiratory pathogens // Arzneimittelforschung. 2001. Vol. 51 (4). P. 315–324.
6. Bellomo G., Giudice S. Controlled study on the efficacy of a combination «thiamphenicol-acetylcysteine» in oral administration in respiratory infections in pediatrics // Clinical Pediatrics. 1972. Vol. 54. P. 30–51.



МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ

8–10 ноября 2016 года

«ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ» В ПЕДИАТРИИ Преодолевая барьеры. Мультидисциплинарный подход

Организаторы

- Правительство города Москвы
- Департамент здравоохранения города Москвы
- ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»

Место проведения: Конгресс-парк гостиницы «Украина», Москва, Кутузовский проспект, 2/1, стр.1

Подробности на сайте: www.pediatr-mos.ru

Технический организатор

Организационно-технические вопросы, участие в выставочной экспозиции



ООО «КСТ Интерфорум»

Москва, ул. Профсоюзная, 57

телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70

электронная почта: mail@interforum.pro

В рамках Съезда пройдет представление педиатрических лечебно-профилактических учреждений:

- детских больниц (стационары)
- детских поликлиник
- диспансеров
- детских отделений родильных домов
- детских санаториев

Научный комитет

По вопросам участия в научной программе

Петрайкина Елена Ефимовна

Москва, 4-ый Добрынинский переулок, дом 1/9

Административный корпус, 3 кабинет

телефон: +7 (903) 170-23-69

электронная почта: lepet_morozko@mail.ru

Аденоиды: причина, следствие или..?

Профессор Г.Д. Тарасова

ФГБУ «НКЦ оториноларингологии» ФМБА России, ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ

Для цитирования. Тарасова Г.Д. Аденоиды: причина, следствие или..? // РМЖ. 2016. № 6. С. 391–394.

В мировой литературе в последнее время появилось важное понятие – «единый дыхательный путь» (United Airways). То есть полости носа, рта, околоносовых пазух, слуховых труб, среднего уха, глотки, гортани, трахеи, бронхов и легких фактически являются продолжением друг друга и взаимосвязаны между собой. При этом выяснение первопричины воспалительного процесса в верхнем отделе этого пути становится нецелесообразным. Очевидно, что в воспалительный процесс вирусной, бактериальной или аллергической этиологии практически одновременно вовлекаются слизистая оболочка и лимфоидная ткань полостей носа, околоносовых пазух, среднего уха и носоглотки [1, 2]. На основании этого в оториноларингологии все реже используют диагноз «ринит», заменяя его термином «риносинусит». В связи с этим рассуждать о том, что воспалительный процесс в глоточной миндалине вызывает синусит, тубоотит или средний отит, не имеет смысла [3].

Лимфоэпителиальные органы глотки, расположенные на пересечении воздухоносных и пищеводных путей, обеспечивают функцию «сторожа», первым реагирующего на очередное антигенное раздражение (инфекцию при каждом эпизоде острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ)) включением механизмов иммунной защиты [4]. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой полости носа, околоносовых пазух, слуховых труб, глотки, трахеи и бронхов, имеет типичную фолликулярную структуру [5–7], продуцируя лимфоциты, обеспечивает продукцию IgA, IgM, IgD, которые входят в состав «первой линии защиты» верхних дыхательных путей.

Система местного иммунитета остается неразвитой на протяжении первых 3–4-х лет жизни ребенка. Концентрация секреторного IgA в слюне и назальном секрете значительно ниже, чем у взрослых, что дает основание говорить о физиологической недостаточности системы мукозального иммунитета у детей этого возраста. Окончательное становление местного иммунитета происходит лишь к 14 годам [8]. С этого же времени начинается инволюция глоточной миндалины, однако функционирование лимфоидных фолликулов продолжается в течение всей жизни человека.

Именно в глоточной миндалине, согласно теории хуминга, у детей происходит продукция лимфоцитов для слизистой оболочки носоглотки, носа и околоносовых пазух, среднего уха, обеспечивающая нормальное функционирование факторов местного иммунитета [9, 10]. Поэтому так важно сохранять глоточную миндалину до окончания формирования местного иммунитета [5, 11]. При этом продукция слизистой оболочки S IgA и S IgM с целью подавления колонизации ее инфекционными агентами и противостояния притоку антигенов служит основанием для обозначения данного типа первой линии гуморальной защиты термином «иммунная эксклюзия», т. е. «иммунная охрана» [12].

Воспалительный процесс в риносинусотубарной области и в носоглотке развивается после перенесенного ОРВИ, гриппа, кори, дифтерии, скарлатины и др.,

обусловлен обычно респираторными патогенами: *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, реже *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*.

Важное значение имеют природа воспалительного процесса (вирусная, бактериальная, аллергическая) и стадия его развития (острая, хроническая, репаративная), т. к. именно на этом будет основываться выработка адекватного комплекса терапевтических мероприятий.

В связи с тем что в детской оториноларингологии наиболее частые дискуссии происходят вокруг выбора тактики лечения при аденоидите, мы попробуем обосновать рациональное решение этого вопроса на современном этапе развития науки.

Согласно доказательствам И.В. Давыдовского, воспалительный процесс любой локализации протекает в несколько стадий и заканчивается к 30-му дню, включая стадию репарации (рис. 1).

При этом острое воспаление может протекать тремя путями. Во-первых, оно может завершиться уничтожением и/или удалением из организма патогенного агента, процессы пролиферации, репарации и регенерации восстановят структуры гистиона и функция органа вернется к норме. Это самый благоприятный исход воспалительного процесса. Во-вторых, местное воспаление может перерасти в генерализованное – это происходит в случаях, когда разрушаются барьеры, окружающие воспалительный очаг, и воспалительный процесс системно распространяется по организму. Наконец, в-третьих, воспаление может приобрести хронический характер [13, 14].

Устойчивость к инфицированию слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух обеспечивается мукоцилиарной транспортной системой [15], антимикробными факторами (такими как лизоцим, лактоферрин, интерферон), фагоцитарной системой и механизмами специфического иммунитета [16]. Кроме того, устойчивость слизистой оболочки к микробному заражению обеспечивает «колонизационный иммунитет» – уменьшение доступности рецепторов эпителия для патогенов за счет блокирования их микроорганизмами сапрофитирующей флоры [17].

Очевидно, что по этим же принципам протекает и аденоидит. При этом следует отметить, что у часто бо-



леющих детей, когда в течение года ребенок переносит от 8 до 12 эпизодов воспаления, воспалительный процесс не успевает завершиться периодом репарации и переходит в хронический. Pillsbury H.C. et al. [18] считают, что в клинической практике термины «аденоидит» и «аденоидная гипертрофия» неправильно употребляют как синонимы, поскольку они обозначают два различных состояния. Под аденоидитом авторы понимают хроническое воспаление глоточной миндалины, а аденоидную гипертрофию считают гистологическим признаком, означающим увеличение количества лимфоидной ткани, которое бывает и физиологическим.

Примечательно, что острый аденоидит нередко не диагностируют в период течения очередного эпизода ОРВИ, т. к. симптоматика его не выходит за рамки, присущие течению вирусной инфекции [19]. Соответственно врачи не назначают терапию, воздействующую на воспалительный процесс в глоточной миндалине.

По данным ряда авторов, в 21% случаев хронический аденоидит обусловлен аллергическим воспалением [20]. Эти данные указывают на необходимость включения в комплекс консервативной терапии противоаллергических средств.

При хроническом аденоидите имеет место затруднение носового дыхания, преобладает ротовое или смешанное дыхание, появляется назальный оттенок голоса (закрытая ринолалия), возникает храп во сне, отделяемое из полости носа стекает по задней стенке глотки в гортаноглотку, дыхание может стать шумным.

Диагностика хронического аденоидита должна включать: сбор анамнеза; общий осмотр (осанка, положение головы, плеч и спины); оториноларингологический осмотр; эндоскопию носоглотки (состояние устьев слуховых труб, размеры глоточной миндалины и наличие или отсутствие воспалительного процесса); микробиологическое исследование флоры из полости носа и глотки с определением чувствительности ее к антибиотикам; консультацию и обследование аллерголога; консультацию ортодонта (оценка состояния окклюзии и орофарингеальной зоны); клинический анализ периферической крови с целью исключения воспалительного процесса в организме.

Участие глоточной миндалины в становлении иммунитета даже в состоянии хронического воспаления обусловило сужение показаний к хирургическому лечению, способствовало разработке и расширению поиска новых консервативных методов терапии [21, 22]. Разработка методов консервативного лечения аденоидита длилась в течение многих десятков лет, в результате в настоящее время имеется множество применяемых во врачебной практике методов. Однако до настоящего времени стандарты лечения не сформированы. У часто болеющих детей терапию следует начинать во время развития очередного эпизода ОРВИ, т. е. тогда, когда имеет место острый аденоидит.

Основными принципами терапии являются: очищение полости носа и носоглотки, воздействие на патогены

и разрешение воспалительного процесса (снятие отека, улучшение регионарного кровоснабжения, ускорение периодов реконвалесценции и репарации и т. п.).

С целью очищения полости носа и носоглотки используют ирригационно-элиминационную терапию (ИЭТ) солевыми растворами различной концентрации в зависимости от стадии воспалительного процесса [23]. В острой стадии целесообразно использовать гипертонические растворы в течение 3–5 дней, а затем перейти на изотонические. Преимущество при этом имеют препараты на основе морской воды по сравнению с солевыми растворами. Использование ИЭТ не только способствует очищению полости носа и носоглотки от патогенов, пылевых частиц и аллергенов, но и уменьшает отек слизистой оболочки.

Антибактериальную терапию следует назначать с учетом чувствительности выявленных у пациента патогенов, особенно при наличии хронического аденоидита. При этом эффективны топические официальные препараты с антибактериальной активностью (фрамицетин; комбинированный препарат, содержащий дексаметазон+неомицин+полимиксин В+фенилэфрин; фузафунгин и т. п.), помимо них используют растворы антибактериальных средств для орошения носоглотки или для промывания по методу Проетца (мирамистин и др.). В ряде случаев при наличии у пациента нескольких патогенов или при чрезмерной обсемененности слизистой оболочки полости носа и глотки микроорганизмами, вызывающими воспалительный процесс, могут быть назначены системные антибиотики в возрастных дозировках курсом не менее 10 дней.

Современным подходом к купированию воспаления и профилактики развития хронизации и осложнений аденоидита является использование вакцин против пневмококка и гемофильной палочки при их обнаружении в посевах мазков из полости носа и глотки. Вакцинацию можно выполнять в стадии реконвалесценции и репарации при отсутствии противопоказаний. Так, использование вакцины против пневмококка предупреждает развитие синусита, среднего отита, пневмонии, менингита, эндокардита, плеврита, остеомиелита и артрита.

Пневмококковая вакцина только с 1 января 2014 г. внесена в «Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации», при этом используются препараты: производства США – с 3-х мес. с ревакцинацией в 1,5 года и производства Франции – с 2-х лет с ревакцинацией через 3 года.

В российский национальный календарь профилактических прививок прививка от гемофильной инфекции включена с 2011 г. Этот патоген вызывает менингит, пневмонию, синусит, отит, артрит, сепсис, воспаление надгортанника и подкожной клетчатки. Часто гемофильной инфекцией болеют дети от 6 мес. до 5 лет, наиболее часто – дети от 1 года до 2-х лет. Чем младше ребенок, тем тяжелее протекает болезнь и тем более вероятен летальный исход. Дети старше 5 лет и взрослые заболевают этой инфекцией значительно реже, благодаря в

Таблица 1. Мероприятия, рекомендуемые при физиологической гипертрофии глоточной миндалины

Физиологическая гипертрофия при отсутствии патогенной микрофлоры в полости носа и глотки	
Аллергия отсутствует	Аллергия есть
Дыхательная гимнастика ИЭТ Соки растений Средства, обладающие вяжущим действием Закаливание	Дыхательная гимнастика ИЭТ Средства, обладающие вяжущим действием Закаливание Противоаллергическая терапия, включая АСИТ

достаточной мере сформированной иммунной системе. Вакцинации подлежат дети от 3-х мес. до 5 лет, дети старше 5 лет в вакцинации не нуждаются, т. к. обладают достаточно стойким иммунитетом, чтобы противостоять гемофильной инфекции.

При неэффективности использования антибактериальных препаратов и при наличии аллергии у ребенка следует назначить топические глюкокортикостероиды (ГКС) курсом не менее 1 мес. Среди ингаляционных ГКС предпочтение следует отдать препарату мометазон, не оказывающему отрицательного влияния на пациентов детского возраста [24].

Назначение коротким курсом (7–10 дней) топических ГКС целесообразно еще и при длительном течении патологического процесса в носоглотке и в сочетанных областях с целью воздействия на стадии реконвалесценции и репарации воспалительного процесса, т. е. на 10–12-й день эпизода ОРВИ, что особенно важно для часто болеющих детей.

При выраженной отечности слизистой оболочки и выраженном затруднении носового дыхания необходимо назначать коротким курсом (3–5 дней) топические деконгестанты средней продолжительности действия (6–8 ч) в соответствии с возрастными показаниями. На 4–5-й день течения эпизода ОРВИ рационально использовать средства, обладающие дубящим эффектом (промывание отваром коры дуба, настоем чая и т. п.), и препараты на основе серебра (растворы колларгола, протаргола, коллоидного серебра).

Особо следует отметить современный протаргол, который выпускают в виде таблеток серебра протеината, к ним прилагаются ампулы с очищенной водой и флакон, в котором готовят раствор. Флакон в одних случаях снабжен пипеткой, в других – крышкой с распылителем. При растворении в соответствии с инструкцией получают 2,0% раствор протаргола. Кроме уменьшения отечности тканей за счет вяжущего воздействия, протаргол обладает гигиеническим и антисептическим действием, препятствует размножению бактерий. После применения раствора на области слизистых оболочек носа образуется пленка. Она прекрасно защищает ткани от внедрения патогенов и способствует заживлению поврежденной слизистой оболочки и ускорению процесса выздоровления. Помимо этого, раствору протаргола присущ некоторый сосудосуживающий эффект, что способствует облегчению дыхания.

Протаргол назначают после очищения полости носа по 1–3 капли в каждую половину носа в зависимости от

возраста 3 раза в сутки курсом 5–7 дней. Не рекомендуют использовать протаргол одновременно с солями алкалоидов и органическими основаниями (адреналин и т. п.). Противопоказаниями к назначению препарата является беременность и аллергия на серебро.

С целью улучшения регионарного кровоснабжения, для ускорения стадии реконвалесценции и репарации используют различные виды физиотерапии.

При наличии у ребенка аллергии (аллергического ринита и/или бронхиальной астмы) целесообразно включать в комплекс лечебных мероприятий противоаллергические препараты, которые подбирают в зависимости от возраста, стадии и тяжести течения аллергического воспаления. При этом при физиологической гипертрофии глоточной миндалины можно по показаниям и при возможности использовать антиген-специфическую иммунотерапию (АСИТ). У пациентов с аллергией АСИТ целесообразно использовать на стадии реконвалесценции и репарации.

Для восстановления носового дыхания рекомендуют применение дыхательной гимнастики, которая формирует брюшной тип дыхания и способствует удлинению периода выдоха. Это весьма полезно для общего оздоровления ребенка, т. к. увеличивает объем легких.

Обычно в период реконвалесценции и репарации ребенок остается без лечебной помощи, в то время как выполнение реабилитационных мероприятий в эти периоды способно оказать противорецидивное действие.

Реабилитационные мероприятия могут включать следующие назначения: ИЭТ на основе морской воды; закапывание в нос обладающих бактерицидным действием соков растений (коланхоэ, свеклы, моркови, петрушки), вяжущих средств (отвара коры дуба, настоя чая, растворов колларгола, протаргола); дыхательную гимнастику, закаливающие мероприятия.

В качестве иммунотерапии при хроническом аденоидите, особенно в стадии реконвалесценции и репарации, целесообразно использовать бактериальные иммуномодуляторы – лизаты местного и системного применения. Они включают лиофилизированные экстракты основных респираторных патогенов [25, 26]. Эти лекарства предназначены усиливать специфический иммунный ответ и активизировать специфическую иммунную защиту [27, 28].

Включение в схему терапии аденоидита комплексных препаратов, купирующих воспалительный процесс непосредственно в лимфоидной ткани, также целесообразно.

Таблица 2. Мероприятия, рекомендуемые при аденоидите

Период воспаления	Острый аденоидит или обострение хронического аденоидита	
	Аллергия отсутствует	Аллергия есть
Развитие заболевания (в среднем до 10 дней)	ИЭТ Топические деконгестанты (3–5 дней) Топические или системные антибактериальные средства (7–10 дней) Ингаляционные ГКС	ИЭТ Топические деконгестанты (3–5 дней) Топические или системные антибактериальные средства (7–10 дней) Ингаляционные ГКС Противоаллергическая терапия в зависимости от стадии и тяжести течения
Реконвалесценция и репарация (с 11-го до 24-го дня, т. е. 14 дней)	Дыхательная гимнастика ИЭТ Вяжущие средства (5–7 дней) Комплексные препараты Лизаты бактерий Вакцинация при выявлении пневмококка или гемофильной палочки	Дыхательная гимнастика ИЭТ Вяжущие средства (5–7 дней) Лизаты бактерий Вакцинация при выявлении пневмококка или гемофильной палочки, АСИТ

В связи с отсутствием стандартов терапии при патологии глоточной миндалины мы предлагаем схему мероприятий для использования при физиологической гипертрофии глоточной миндалины (табл. 1) и при хроническом аденоидите (табл. 2).

По данным Н.Л. Круговской и М.Р. Богомилского [20], рациональная консервативная терапия пациентов с аллергическим аденоидитом приводит к стойкой ремиссии у 90,8 % детей.

Лишь при неэффективности консервативной терапии, предпринимаемой в течение не менее 6 мес., при повторяющихся эпизодах апноэ, а также при обструкции носового дыхания показано хирургическое лечение. Однако развитие обструкции носового дыхания и апноэ, мы считаем, возможно лишь в запущенных случаях, когда длительно и часто болеющие дети не получали адекватной и своевременной терапии. Поэтому аденотомия в подобных ситуациях является экстренной мерой – как метод спасения жизни ребенка, не получившего своевременного адекватного лечения.

Одним из показаний к выполнению аденотомии принято считать дисфункцию слуховой трубы, которая ведет к развитию отита и тугоухости. Однако было установлено, что у 56,2% детей с этой проблемой аденоиды ввиду своей величины и места расположения не влияют на функцию слуховой трубы [29]. Кроме того, известно, что аденотомия, выполненная с целью устранения тугоухости, дает результаты лишь у 27–53% больных [30]. Поэтому следует относиться к данной операции чрезвычайно избирательно.

Известно, что аденотомия приводит к развитию рецидивов, число которых колеблется, по данным разных авторов, в широких пределах от 2 до 75%. Особенно часто рецидивирование имеет место у пациентов, страдающих аллергией [31, 32]. Поэтому наличие круглогодичного аллергического ринита, по данным литературы, является противопоказанием к аденотомии, которая может способствовать развитию и ухудшению течения бронхиальной астмы [33].

Мы не считаем, что аденотомия улучшает или купирует течение риносинусита, тубоотита, поскольку удаление лишь одной из всех вовлеченных в воспалительный процесс структур, без терапевтического воздействия не может привести к остановке хронического воспаления и инициировать процесс репарации.

Поэтому в настоящее время хирургический радикализм при патологии глоточной миндалины не может быть оправдан.

С целью профилактики аденоидита можно рекомендовать следующие мероприятия: употребление достаточного количества чистой воды ежедневно; увлажнение воздуха в помещениях, где ребенок проводит большое количество времени (включая детский сад и школу); мытье рук после пребывания в людных местах, а также после кашля и чихания; выполнение ИЭТ 2 раза в сутки; рациональное лечение каждого эпизода ОРВИ; устранение ротового дыхания, обусловленного нарушениями прикуса; адекватная терапия аллергии, особенно аллергического ринита; правильное питание, включающее большое количество фруктов и овощей; дыхательная гимнастика и витаминотерапия. Рациональной является консультация ортодонта, который определит тип окклюзии и состояние орофарингеальной области у ребенка, а при выявлении патологии назначит адекватную терапию для устранения ротового дыхания.

Литература

- Борзов Е.В. Распространенность патологии ЛОР-органов у детей // *Новости оториноларингологии и логопатологии* 2002. № 1 (29). С. 3–8.
- Пронина Ю.В., Вахрушев С.Г., Буренков Г.И., Зырянов М.М. Распространенность сочетанной патологии полости носа и носоглотки у детей // *Рос. ринология*. 2003. № 3. С. 56.
- Вавилова В.П., Гаращенко Т.И., Перевощикова Н.К., Богомилский М.Р., Грабовщинер А.А. Квантовая терапия в комплексном лечении часто болеющих детей с хроническим аденоидитом. М.: МИЛТА2ПКП ГИТ, 2009. 151 с.
- Хлыстова З.С. Становление системы иммуногенеза плода человека. М.: Медицина, 1987. 256 с.
- Быкова В.П. Слизистая оболочка носа и околоносовых пазух как иммунный барьер верхних дыхательных путей // *Рос. ринология*. 1993. № 3. С. 40–47.
- Быкова В.П. Лимфоэпителиальные органы в системе местного иммунитета слизистых оболочек // *Архив патологии*. 1995. Вып. № 1. С. 11–16.
- Быкова В.П. Отчет о работе Международного симпозиума по проблеме «Миндалины и аденоиды» // *Вестник отоларингологии*. 2001. № 1. С. 62–63.
- Вельтищев Ю.Е. Становление и развитие иммунной системы у детей. Иммунная недостаточность. Иммунодефекты. М., 1998. 80 с.
- Быкова В.П., Иванов А.А., Пакина В.Р. Морфофункциональная характеристика небных и глоточной миндалины и аденоидов // *Архив патологии*. 1996. № 6. С. 16–21.
- Быкова В.П. Структурные основы мукозального иммунитета верхних дыхательных путей // *Рос. ринология*. 1999. № 1. С. 5–9.
- Брандтзг П. Иммунобиология и иммуноморфология слизистой оболочки верхних дыхательных путей // *Рос. ринология*. 1996. № 2–3. С. 12–13.
- Bolton P.A., Yung S.R. The effect of polarised light on the release of growth factors from the U937 macrophagelike cell line // *Laser Therapy*. 1992. Vol. 4. P. 33–42.
- Давыдовский И.В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. М., 1956–1958. Т. 1 и 2. 487 с.
- Давыдовский И.В. Общая патология человека. М.: Медицина, 1969. 612 с.
- Перевощикова Н.К., Давыдов Б.И. Организация лечебно-диагностической и реабилитационной помощи детям в учреждениях дошкольного и общего образования. Кемерово, 1999. 94 с.
- Пискунов С.З., Пискунов Г.З., Ельков И.В. и др. Проблема общего и местного консервативного лечения острого и хронического гайморита // *Рос. ринология*. 1994. № 1. С. 5–14.
- Арефьева Н.А., Медведев Ю.А. Иммунологические аспекты оториноларингологии // *Новости оториноларингологии и логопатологии*. 1997. № 4. С. 3–10.
- Pillsbury H.C., Kveton J.F., Sasaki C.T., Frazier W. Quantitative bacteriology in adenoid tissue // *Arch. Otolaryngol. Head&Neck Surg*. 1981. Vol. 89 (3). P. 355–363.
- Таточенко В.К., Озерцовский Н.А. Вакцинопрофилактика. М., 2001.
- Круговская Н.Л., Богомилский М.Р. Элиминационная терапия при аллергических аденоидитах у детей // *Вестник оториноларингологии*. 2008. № 3.
- Макарова З.С., Доскин В.А., Горбенко П.П. Галотерапия в комплексной реабилитации детей с повторными острыми респираторными заболеваниями // *Рос. вестник перинатологии и педиатрии*. 1994. Т. 40. № 3. С. 38–40.
- Шилenkova В.В., Марков Г.И., Маслов С.А., Додельцева Е.С. Рациональный подход к лечению аденоидных вегетаций и хронического аденоидита у детей: сб. ст. Всерос. конф. «Лимфоэпителиальные образования верхних дыхательных путей в норме и при патологии». Белокура, 2002. С. 270–277.
- Тарасова Г.Д., Мирзабекян Е.В., Гаращенко Т.И. Дифференцированный подход к использованию ирригационно-элиминационной терапии // *Медицинский совет*. 2015. № 3. С. 24–27.
- Hamizan Aneesa, Salina Husain, Roslenda Abdul Rahman, Dexter Van Dort, Asma Abdullah, Balwant S. Gendeh Efficacy of mometasone furoate and fluticasone furoate on persistent allergic rhinoconjunctivitis // *Allergy Rhinol*. 2013. Vol. 4. P. 120–126. RESP-1117864-0004.
- Маркова Т.П., Гаращенко Т.И., Чувилов Д.Г. Состояние иммунитета у детей с хроническими риносинуситами: тез. докл. 3-й традиц. конф. Рос. общ-ва. ринологов // *Рос. ринология*. 1999. № 1. С. 84.
- Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Длительно и часто болеющие дети // *РМЖ*. 2002. Т.10. № 3. С. 125–127.
- Богомилский М.Р. Клинико-иммунологическое обоснование применения топического бактериального иммунокорректора IRS19 для профилактики заболеваний верхних дыхательных путей у детей // *Детский доктор*. 2000. № 2. С. 10.
- Костинов М.П. Иммунокоррекция в педиатрии. М.: Медицина для всех, 2001. 237 с.
- Тарасова Г.Д. Клинические особенности детей с хроническим экссудативным средним отитом: матер. XVI съезда оториноларингологов РФ. Сочи, 21–24 марта 2001 г. С. 157–159.
- Карпов В.П., Енин И.П., Карпова Е.Е., Затонская Л.М. Состояние среднего уха у детей до и после аденотомии: матер. XVI съезда оториноларингологов РФ. Сочи, 21–24 марта 2001 г. С. 85–86.
- Гербер В.Х. Аденоидные разращения у детей раннего возраста – очаг инфекции и сенсibilизации организма: матер. меж. обл. конф. оториноларингологов Сибири и выездн. сессии МНИИ уха, горла и носа. М., 1970. С. 130–132.
- Ивойлов А.Ю. Рецидивирующие аденоиды и аденоидиты у детей: дис. ... канд. мед. наук. 1989. 19 с.
- Тарасова Г.Д., Мокроносова М.А. Клинико-лабораторные показания к аденотомии // *Рос. ринология*. 1999. № 1. С. 92.

Возможности современных препаратов в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа

К.м.н. В.Н. Шишкова

ГБУЗ ЦПРИН Департамента здравоохранения г. Москвы

Для цитирования. Шишкова В.Н. Возможности современных препаратов в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа // РМЖ. 2016. № 6. С. 395–400.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются актуальной проблемой современной медицины, особенно в «переходные» климатические периоды: зимне-весенний и осенне-зимний, когда повышается заболеваемость гриппом и ОРВИ. По данным ВОЗ, ежегодно в мире гриппом и ОРВИ заболевают до 100 млн человек, из которых почти 4 млн умирают от осложнений [1]. Известно более 200 видов возбудителей ОРВИ [2]. Традиционно и сезонное возрастание интереса у населения и клиницистов к применению различных противогриппозных и противопростудных лекарственных средств (ЛС). Так как в структуре сезонной заболеваемости взрослых и детей преобладают острые заболевания вирусной этиологии, протекающие с синдромом интоксикации, головной и суставной болью, а также с поражением верхних дыхательных путей, трахеи, бронхов и имеющие определенное сходство патогенеза и клинической симптоматики, то и применяемые ЛС в большинстве своем – это противовирусные, иммуностимулирующие и симптоматические средства. Изобилие наименований и форм данных групп ЛС, в большинстве своем безрецептурных, для больного делает практически невозможным самостоятельный правильный выбор.

Попытаемся разобраться последовательно с каждой группой ЛС. Итак, в большинстве случаев первопричиной ОРВИ является респираторная вирусная инфекция, которая оказывает целый спектр неблагоприятных эффектов, но главными причинами ее развития, как правило, служат нарушение мукоцилиарного клиренса и снижение местного иммунитета слизистых. Прямым следствием данного обстоятельства становятся размножение и колонизация бактериями слизистой верхних дыхательных путей, далее – развитие бактериальных осложнений. Однако следует помнить, что в ряде случаев могут присутствовать и присоединяться другие факторы, способствующие снижению местных защитных реакций слизистой и обсеменению патогенной флорой, не связанные с респираторной вирусной инфекцией. В число таких неблагоприятных факторов входят: переохлаждение, переутомление, стресс, неправильный дыхательный режим (способствующий развитию сухости слизистых носа, рта и глотки), а также заболевания, значимо влияющие на состояние гуморального и клеточного звена иммунитета, например сахарный диабет и его широко распространенные скрытые формы (предиабет – нарушенная толерантность к глюкозе и нарушенная гликемия натощак).

Таким образом, можно предположить, что препаратами, которые могли бы повлиять на степень выраженности развития симптомов, длительность заболевания и риск развития осложнений, являются противовирусные ЛС. Теоретически это так, однако благодаря развитию доказательной медицины стало известно, что данный вывод отнюдь не однозначен. Здесь следует обязательно подчеркнуть, что механизм действия названных

ЛС должен быть прямым противовирусным, т. е. препарат должен обладать доказанным прямым противовирусным действием в отношении вируса гриппа или любого из примерно 200 различных респираторных вирусов, например блокировать его размножение, внедрение в клетки человека и т. д. Сразу отметим, что таких препаратов очень мало. Рассмотрим подробнее, какие именно противовирусные ЛС чаще всего назначаются или рекомендуются в нашей стране: это препараты, содержащие осельтамивир, занамивир, умифеновир и имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты.

Осельтамивир и занамивир – ингибиторы фермента нейраминидазы вирусов гриппа А и В (это следует отметить особо, потому что эти вещества влияют исключительно на вирус гриппа, но не на другие 200 вирусов, вызывающих ОРВИ), за счет чего нарушается способность вирусных частиц проникать внутрь клетки. Всемирное использование обоих противовирусных препаратов началось в начале 2000-х, однако применение осельтамивира, по сравнению с занамивиром резко выросло после вспышки вируса H1N1 (свиного, или «мексиканского» гриппа) в 2009 г., несмотря на одинаковые показания и механизм действия двух этих противовирусных ЛС. Первоначально считалось, что стратегия массового использования ингибиторов нейраминидазы приведет к уменьшению госпитализаций и осложнений гриппа, особенно таких опасных, как пневмония, во время пандемии. Но оказалось, что и осельтамивир и занамивир сокращают продолжительность симптомов гриппа всего на полдня (с 7 до 6,3 дня у взрослых, а эффект у детей еще более незначительный), отсутствуют доказательства, что они уменьшают число госпитализаций или осложнений (пневмонии, бронхита, гайморита или отита у взрослых у детей) и снижают риск передачи вируса от одного больного к другому (как было заявлено в начале их использования). Об этом свидетельствуют данные Кокрановского обзора исследований, опубликованного Кокрановским сообществом (международная некоммерческая организация, изучающая эффективность медицинских средств и методик путем проведения рандомизированных контролируемых исследований) и «Британским медицинским журналом» (BMJ) в апреле 2014 г. [3]. Результаты испытаний с участием более 24 тыс. человек оспарили «историческую» славу ингибиторов нейраминидазы как эффективного средства в борьбе с гриппом. Доказательства, полученные в проведенных исследованиях, также свидетельствуют о том, что нет достаточных оснований для использования данных ЛС в предупреждении передачи вируса от человека к человеку. Зато были сделаны важные заключения по переносимости и безопасности этих противовирусных препаратов, а именно: применение осельтамивира было связано с такими частыми побочными явлениями, как тошнота, рвота, головная боль, почечные нарушения и психиатрические осложнения (суицидальное поведение

ние). Последние три случились, когда осельтамивир применяли для профилактики гриппа. Действие осельтамивира на сердце остается неясным: он может уменьшать симптомы со стороны сердца, но может и вызывать серьезные проблемы сердечного ритма. В клинических испытаниях занамивира у взрослых не было повышенного риска по сообщенным неблагоприятным событиям. Свидетельства возможного вреда, связанного с лечением детей занамивиром, разноречивы. Отсутствие качественных доказательств, демонстрирующих влияние на осложнения гриппа, согласуется с осторожными выводами по обоим лекарствам, сделанными Администрацией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США (FDA), которая описала эффективность обоих препаратов в целом как «скромную» [4].

Итак, всего за десятилетие в клинической практике противовирусные препараты осельтамивир и занамивир прошли путь от «панацеи» до «весьма скромной» роли в лечении и выздоровлении больных гриппом.

Умифеновир – еще один популярный в нашей стране (в отличие от предыдущих, признанных во многих странах мира) противовирусный препарат, по механизму противовирусного действия относится к ингибиторам слияния (фузии), взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран, предотвращая проникновение вируса внутрь клетки. Умифеновир разрешен для применения в медицинской практике у взрослых в качестве лечебного и профилактического средства при гриппе А и В с 1988 г., а у детей с 1995 г. Несмотря на такую длительную историю применения, только в 2013 г. рабочая группа по методологии статистики ЛС сотрудничающего центра ВОЗ присвоила умифеновиру собственное МНН умифеновир и включила в группу противовирусных препаратов прямого действия анатомо-терапевтическо-химической классификации в подгруппу «Другие противовирусные препараты» под кодом J05AX13, что вовсе не означает одновременное признание эффективности препарата, о чем и говорится в комментариях экспертов ВОЗ [5]. Эффективность и безопасность применения умифеновира была изучена в нескольких исследованиях в пострегистрационном периоде, в основном проведенных в России [6]. Однако не все клинические исследования умифеновира отвечали критериям качества, особенно с точки зрения регистрации побочных эффектов, которые чаще всего не выявлялись ни в основной, ни в контрольной группах, и при этом делалось заключение о хорошей переносимости и безопасности препарата. Сведения о профиле и частоте побочных эффектов содержатся лишь в отчетах двух исследований. В одном из них указывается, что профиль и частота побочных эффектов были одинаковыми в группе умифеновира и плацебо, а наиболее частыми побочными эффектами явились желудочно-кишечные симптомы и повышение уровня трансаминаз [7]. Согласно инструкции по применению, основным побочным эффектом умифеновира являются аллергические реакции, которые встречаются «редко», что, по классификации ВОЗ, означает частоту в пределах от 1/1000 до 1/10 000. Противопоказания для применения включают в себя гиперчувствительность к препарату и возраст <3 лет. Побочные эффекты в клинических исследованиях в педиатрии, согласно публикациям, или вообще не выявлялись, или о них ничего не сообщается, хотя в выводах содержится утверждение о хорошей переносимости и безопасности препарата. В инструкции по применению оригинального умифеновира (тем более у его дженериков) полностью отсутствует какая-либо информация о

возможности его использования во время беременности и лактации, однако в разделе «Безопасность» на сайте производителя говорится, что «в связи с отсутствием необходимого клинического опыта не рекомендуется прием препарата во время беременности и кормления грудью, за исключением тех случаев, когда, по оценке врача, возможная польза для матери перевешивает потенциальный риск для плода» [8]. Также в инструкции по применению препарата нет никаких указаний на ограничения его использования у лиц пожилого возраста. Однако известно, что эти пациенты являются группой риска по развитию осложнений гриппа и прием умифеновира настоятельно им рекомендуется, а с другой стороны, они часто страдают сопутствующими заболеваниями и принимают другие ЛС на постоянной основе. По данным производителя, «при назначении с другими лекарственными средствами отрицательных эффектов не отмечено», однако сведения об изучении лекарственных взаимодействий с конкретными ЛС отсутствуют, что, по-видимому, свидетельствует о том, что лекарственные взаимодействия вообще не изучались. Кроме того, в разделе «Фармакокинетика» не описан метаболизм препарата. Известно лишь, что «около 40% выводится в неизмененном виде», т. е. остальные 60% препарата подвергаются метаболизму. Последнее было подтверждено в недавно проведенном исследовании [9]. Согласно его результатам, основным изоферментом цитохрома P450, участвующим в метаболизме умифеновира, является CYP3A4. Фермент CYP3A4 участвует во множестве лекарственных взаимодействий с летальным исходом, получивших широкую огласку за последние годы, что остро ставит вопрос о риске межлекарственных взаимодействий при одновременном применении умифеновира с индукторами и ингибиторами этого изофермента, например антибиотиками, нестероидными противовоспалительными препаратами, препаратами для лечения сердечно-сосудистых и эндокринологических заболеваний и др. [10]. Таким образом, безопасность препарата подлежит дальнейшему изучению. До получения более полных данных о безопасности следует соблюдать осторожность при применении умифеновира, особенно у пациентов, входящих в группу риска межлекарственного взаимодействия.

Имидазолилэтанами́д пентандиовой кислоты (витаглутам) – также часто назначаемый противовирусный препарат. Отечественный препарат витаглутам для лечения гриппа зарегистрирован в 2008 г. Следует отметить, что само действующее вещество – имидазолилэтанами́д пентандиовой кислоты (витаглутам) – в течение нескольких лет в нарушение Федерального закона от 12.04.10 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» входило сразу в два препарата одного и того же производителя, выпускаемых в разных лекарственных формах под разными торговыми наименованиями и рекомендуемых по разным показаниям. Первоначально имидазолилэтанами́д пентандиовой кислоты в дозе 100 мг был зарегистрирован для стимуляции лейкопоза у больных, получающих химиотерапию цитотоксическими средствами по поводу злокачественных новообразований. А имидазолилэтанами́д пентандиовой кислоты в дозе 90 мг – препарат для лечения гриппа и других ОРВИ – был зарегистрирован позже. Несмотря на одно и то же действующее вещество этих препаратов, в инструкциях по применению были представлены разные фармакодинамические данные, что вызывает сомнения в отношении его изученности не только в клинических, но и в доклинических исследованиях.

Механизм действия препарата витаглутам как противовирусного ЛС также не вполне ясен. В культуре клеток витаглутам в нетоксичных для них концентрациях (до 200 мкг/мл) противовирусной активности в отношении всех изученных штаммов вирусов гриппа А и В, включая штаммы пандемического вируса гриппа А (H1N1), не показал [11]. В опытах на мышах, однако, в этом же исследовании витаглутам оказывал противовирусное действие, однако уступал по эффективности при гриппозной пневмонии умифеновиру и римантадину. Это позволило авторам сделать заключение об отсутствии у препарата прямого вирусспецифического действия и предположить, что его эффективность обусловлена «иными фармакологическими свойствами» [11]. Согласно инструкции по применению витаглутама, «противовирусный механизм его действия связан с подавлением репродукции вируса на этапе ядерной фазы, задержкой миграции вновь синтезированного NP-вируса из цитоплазмы в ядро», однако публикаций, подтверждающих это, в доступной литературе обнаружить не удалось.

Фармакокинетика препарата витаглутам у человека не изучалась, т. к., по данным производителя, в рекомендуемых дозах его определение в плазме крови доступными методиками невозможно. В инструкции по применению приведены лишь данные, полученные в экспериментах на животных с использованием радиоактивной метки, по которым нельзя достоверно судить о фармакокинетике препарата в организме человека [12–14]. В клинических исследованиях препарата, проведенных одним и тем же авторским коллективом, побочные эффекты, как правило, вообще не наблюдались, что в очередной раз ставит вопрос об их регистрации в отечественных исследованиях. Однако в англоязычном реферате одного из исследований, несмотря на отсутствие побочных эффектов в группах как витаглутама, так и сравнения (плацебо, умифеновир), делается вывод «о меньшей токсичности» витаглутама (по сравнению с плацебо?) [14, 15]. В зарубежных исследованиях препарат и его действующее вещество не изучались.

Витаглутам противопоказан лицам с индивидуальной непереносимостью компонентов препарата, детям и подросткам до 13 лет и беременным женщинам. В связи с недостаточностью сведений о безопасности препарата рассматривать его назначение следует с большой осторожностью, особенно пациентам, входящим в категорию высокого риска развития осложнений гриппа.

Как видно из представленной выше обзорной информации, наличие противовирусной активности у ЛС (а эту активность многим современным ЛС, претендующим на такое название, следует еще доказать) вовсе не является синонимом его эффективности в лечении и профилактике гриппа и ОРВИ. Ярким примером могут служить печально уронившие авторитет ингибиторы нейраминидазы, прошедшие международные исследования и применяющиеся во всем мире уже более 10 лет. Тем более возникает много вопросов относительно ЛС менее изученных и не имеющих такой широкой международной практики применения, как умифеновир и витаглутам, к тому же не обладающих ни доказанной высокой эффективностью, ни безопасностью.

Следующая популярная группа препаратов, часто назначаемых для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ, – это иммуностимулирующие препараты. Следует пояснить, что под этим названием продается в аптеках. Многочисленные так называемые иммуномодулирующие или иммунокорректирующие препараты чаще всего являются неспецифическими индукторами выработ-

ки интерферона или собственно интерфероновыми препаратами. Индукторы интерферона — это вещества различной природы, вызывающие при контакте с клетками и тканями образование интерферона. Например, самым типичным и эффективным индуктором интерферона являются вирусы, но способность у различных вирусов стимулировать интерферонообразование не одинаковая, т. е. вирус как индуктор интерферона может быть сильным и слабым. Индуктором интерферона могут быть не только вирусы, это и многие бактерии и химические соединения. Отсюда следует, что можно стимулировать выработку интерферона искусственным путем, вводя в организм некоторые химические вещества. На этом и основано применение данной группы ЛС. В чем же смысл этих лекарств, если сам вирус зачастую является мощным интерфероногеном? Дело в том, что разные вирусы, как мы уже писали, могут оказывать разное по силе воздействие на выработку интерферона в организме при заражении. Вирусы гриппа и вирусы респираторной группы – мощные стимуляторы синтеза интерфероновой защиты в организме, поэтому использование дополнительных стимуляторов не обосновано, как и собственно дополнительных препаратов интерферонов (ни в виде капель, ни в виде свечей).

А вот вирус иммунодефицита человека, вирус герпеса, цитомегаловирус, так же как и вирусы, вызывающие гепатиты В и С, – типичные примеры вирусов, которые обладают слабой способностью стимулировать образование интерферонов. Поэтому при заражении данными вирусами активно и с успехом применяются препараты интерферона. Здесь важно заметить, что преимущественным способом введения интерфероновых препаратов для эффективного лечения является парентеральный [16]. С учетом вышеизложенного становится понятным, почему сами препараты интерферона относятся к фармакологической группе средств, которые применяются для лечения в основном вирусных гепатитов, и вводятся исключительно парентерально.

Таким образом, целесообразность применения индукторов интерферона в лечении гриппа и ОРВИ вызывает вполне обоснованные сомнения, поскольку абсолютное большинство возбудителей ОРВИ являются сильными индукторами интерферона, а значит, нет необходимости в дополнительной стимуляции интерферонообразования, соответственно и в дополнительных интерфероновых препаратах. Однако подобные ЛС, обладающие не только низкой эффективностью, но и потенциальной токсичностью, широко назначаются больным. Самым известным является Кагоцел (международное непатентованное наименование отсутствует), химическое название: Натриевая соль сополимера (1→4)-6-0-карбоксиметил-β-D-глюкозы, (1→4)-β-D-глюкозы и (21→24)-2,3,14,15,21,24, 29,32-октагидрокси-23-(карбоксиметоксиметил)-7, 10-диметил-4, 13-ди(2-пропил)-19,22,26,30,31 – пентаоксагептацикло [23.3.2.2^{16.20}.0^{5.28}.0^{8.27}.0^{9.18}.0^{12.17}] дотриаконта-1,3,5(28), 6,8(27), 9(18),10, 12(17), 13,15-декаена. Этот отечественный препарат, вызывающий индукцию интерферона, зарегистрирован в 2007 г. Действующим веществом препарата, по информации производителя, является новое химическое вещество, представляющее собой госсипол (природное соединение, содержащееся в хлопчатнике), ковалентно связанный с полимерной матрицей (окисленной карбоксиметилцеллюлозой). Данный препарат рекомендован взрослым для лечения герпеса, для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ, а также детям с 3-х лет для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. Таким образом, он имеет широкую целевую ауди-

торию пациентов, включая педиатрическую, в которой заболеваемость ОРВИ и гриппом самая высокая [17].

Эффективность и безопасность препарата у взрослых и детей изучались в рандомизированных исследованиях, в которых была отмечена его хорошая переносимость. Нежелательных явлений в большинстве исследований не было зарегистрировано вообще, что на самом деле вызывает некоторое удивление и сомнение в тщательности мониторинга, поскольку в хорошо спланированных исследованиях нежелательные явления всегда выявляются не только в основной группе, но и в группе плацебо. Отдаленные последствия применения препарата не изучались, хотя именно они, по сути, вызывают серьезную обеспокоенность с точки зрения безопасности [18]. Дело в том, что госсипол, входящий в состав действующего вещества Кагоцела, способен угнетать сперматогенез и даже изучался в клинических исследованиях в качестве мужского контрацептива [19]. При этом примерно в 20% случаев влияние препарата на сперматогенез носило необратимый характер, что предполагало его применение только у мужчин, «завершивших образование семей, или тех, кто допускает необратимое бесплодие» [20]. Кроме того, возможно, госсипол обладает генетической токсичностью, т. к. в экспериментальных исследованиях было выявлено небольшое, но достоверное повышение под его влиянием частоты сестринского обмена хроматидами [21]. В 1998 г. исследовательская группа ВОЗ по методам регулирования мужской фертильности, рассмотрев результаты исследований госсипола, пришла к заключению, что риск от его применения превышает пользу, в связи с чем его применение в качестве контрацептива было запрещено [22]. Производитель Кагоцела утверждает, что госсипол не высвобождается из препарата вследствие прочной ковалентной связи с карбоксиметилцеллюлозой, однако допускает разрыв этой связи в «особых условиях (специальные химические реагенты, высокая температура реакции и т. п.)», которые не встречаются в организме человека [23]. Между тем данные о фармакокинетике Кагоцела позволяют предположить, что высвобождение госсипола может происходить и в организме. В описании изобретения к патенту на препарат указывается, что Кагоцел является растворимым соединением, действующим на уровне тонкого кишечника [24]. Из инструкции по медицинскому применению препарата следует, что он относительно хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, биодоступность составляет 20%, достаточно широко распределяется по организму – через 24 ч после введения препарат накапливается в основном в печени, в меньшей степени – в легких, тимусе, селезенке, почках и лимфатических узлах. При этом высокомолекулярные соединения, к которым относится Кагоцел, для всасывания в желудочно-кишечном тракте, как правило, нуждаются в предварительном расщеплении до более мелких молекул. Кроме того, в инструкции по

применению препарата полностью отсутствуют данные о его метаболизме. Отмечается, что 90% Кагоцела выводится через кишечник и 10% – почками, однако указания на то, что препарат полностью выводится в неизменном виде, отсутствуют. Следует отметить, что возможности фильтрации высокомолекулярных соединений в почках ограничены. Содержащееся в инструкции по применению утверждение, что Кагоцел «не накапливается в организме», также вступает в противоречие с достаточно длительным периодом полувыведения – около 88% препарата выводится лишь спустя неделю после окончания его приема. По информации производителя, доза госсипола в Кагоцеле не опасна для репродуктивного здоровья человека, однако соответствующие исследования не проводились в человеческой популяции ни среди взрослых, ни среди детей препубертатного и пубертатного периода. Вызывает вопросы процентное содержание (3%) госсипола в Кагоцеле, представленное на сайте производителя, – из текста патента № 2238122 на препарат Кагоцел следует, что доля госсипола в молекуле Кагоцела гораздо больше – от 10 до 20% [25].

Информация, представленная на сайте производителя Кагоцела, о дозах госсипола, необходимых для подавления сперматогенеза, также представляется не вполне точной: «Согласно результатам специального обзорного анализа экспертов Европейской комиссии по безопасности пищевых продуктов, количества свободного госсипола, которые необходимо использовать для достижения противозачаточного эффекта, составляют 10–20 мг в сутки, при этом достижение эффекта возможно только при большой длительности приема – от 2–3 до 16–18 месяцев» [26]. В то же время в публикации EFSA, находящейся в открытом доступе в Интернете, указывается, что минимальная доза, подавляющая сперматогенез у людей, – 0,1 мг/кг [26]. Содержание госсипола в максимальной суточной дозе Кагоцела, рекомендуемой лицам разных возрастных групп, и риск достижения дозы, угнетающей сперматогенез, представлены в таблице 1.

Учитывая, что многие дети в 3 года – 6 лет весят <24 кг, в 7–11 лет – <36 кг, а масса тела <74 кг достаточно часто встречается у молодых мужчин репродуктивного возраста, даже при минимальном содержании госсипола в молекуле действующего вещества Кагоцела (10%) многие пациенты могут получать антифертильную дозу госсипола. Если же госсипола в молекуле Кагоцела содержится максимальное количество, описанное в патенте на препарат (20%), пациенты с любой массой тела, принимающие препарат в лечебной дозировке, могут получить антифертильную дозу. Осторожность следует соблюдать и при назначении Кагоцела женщинам и девочкам, т. к. есть данные, что госсипол может оказывать неблагоприятное влияние на женскую репродуктивную систему, а в период беременности – и на развитие плода [26].

Таблица 1. Содержание госсипола в максимальных дозах Кагоцела, рекомендуемых разным возрастным группам пациентов, и масса тела, при которой возможно угнетение сперматогенеза

Возраст, годы	Период созревания половой системы	Максимальная суточная доза Кагоцела, мг	Количество госсипола в суточной дозе Кагоцела (10–20%), мг	Масса тела (кг), при которой возможно угнетение сперматогенеза при содержании госсипола 10%
3–6	Препубертатный	24	2,4–4,8	<24
7–10	Препубертатный	36	3,6–7,2	<36
13–18	Пубертатный	36	3,6–7,2	<36
19	Половая зрелость	72	7,2–14,4	<74

Таким образом, данные, представленные в инструкции по применению Кагоцела и на сайте производителя, недостаточны, а иногда и некорректны для оценки его безопасности у пациентов категорий риска, и особенно – для оценки отдаленных последствий его применения. До получения результатов целенаправленных исследований по изучению отдаленных последствий применения Кагоцела (госсипола), особенно лицами мужского пола, включая детей и подростков, более безопасным представляется использование альтернативных препаратов.

Подводя итог нашего анализа, можно сказать, что проблемами современной противогриппозной терапии являются снижение эффективности противовирусных препаратов, возрастные ограничения, узкая специфичность ряда ЛС, отсутствие доказательной базы по целому ряду препаратов и токсичность большинства из них. Кроме этого, при назначении индукторов интерферона необходимо учитывать, что концентрация интерферонов в сыворотке крови у больных ОРВИ или гриппом в разгаре заболевания существенно повышается, т. е. сам вирус является мощным интерфероногеном, а дополнительная искусственная стимуляция выработки интерферонов чревата срывом компенсаторных возможностей иммунной системы организма [27]. Как альтернатива рассмотренным ЛС серьезный интерес вызывают гомеопатические противогриппозные препараты для лечения ОРВИ и гриппа, которые практически не имеют противопоказаний и возрастных ограничений, лишены побочных эффектов и могут использоваться в комплексе с другими препаратами [28]. Одним из перспективных гомеопатических ЛС, используемых в лечении

ОРВИ и гриппа, является Оциллококцинум. Применение его показано при гриппе и простудных заболеваниях, противопоказанием является повышенная индивидуальная чувствительность к отдельным компонентам препарата. Препарат представлен на рынке более 30 стран мира, особенно он популярен во Франции, где производится около 80 лет и является самым продаваемым в стране безрецептурным средством против гриппа. В России препарат Оциллококцинум зарегистрирован в установленном порядке и рекомендован к применению в качестве ЛС для профилактики и лечения гриппа легкой и средней тяжести и ОРВИ (регистрационный номер П № 014236/01) [29].

Эффективность Оциллококцинума при лечении гриппа и ОРВИ продемонстрирована рядом клинических исследований во многих странах, в том числе и в России. Результаты многоцентрового рандомизированного исследования, проведенного во Франции и в Германии при участии соответственно 300 и 372 больных гриппом и гриппоподобными состояниями в эпидемиологический сезон 1990–1991 гг., показали высокую эффективность и безопасность Оциллококцинума. Все пациенты, принимавшие участие в данном исследовании, были разделены на две однородные группы — основную и контрольную; в первой в качестве противовирусного средства использовали Оциллококцинум, во второй — плацебо. Через 2 сут после начала использования Оциллококцинума значительное улучшение состояния отмечено у 43,7% больных, ухудшения состояния не было ни в одном клиническом случае, а в группе плацебо улучшение наблюдалось у 33,5% пациентов, ухудшение — у 5,4%. На фоне использования плацебо в 1,5 раза чаще по сравнению с

ЛЕЧЕНИЕ ГРИППА И ОРВИ НА ЛЮБОЙ СТАДИИ

Оциллококцинум®



-  Способствует купированию симптомов гриппа и ОРВИ^{1,2}
-  Широкий спектр опосредованной противовирусной активности*
-  *Повышает защитные силы организма, усиливая клеточный и гуморальный иммунитет^{3,4}
-  Без возрастных ограничений



1. Селькова Е.П. с соавт. Современные препараты в лечении гриппа и ОРВИ. Оциллококцинум, РМЖ, 2008; (16) 22: 1516-1520.
 2. Сивистушин В.М. с соавт. Возможности лечения больных с острыми респираторными вирусными инфекциями в настоящее время. Лечащий врач, январь 2013; 1: 52-55.
 3. Селькова Е.П. Влияние Оциллококцинума на интерферонообразование у часто болеющих детей. Consilium Medicum, Педиатрия, 2009; 4.
 4. ОРВИ и грипп у детей. Диагностика, профилактика, лечение: метод. пособие / под общ. ред. В.А. Алешина, Е.П. Сельковой. М.: 2014. С. 22-40.

BOIRON®

www.oscillo.ru

группой пациентов, принимавших Оциллококцинум, приходилось назначать сопутствующую терапию (нестероидные противовоспалительные средства, деконгестанты, мукоактивные препараты и ряд других). Кроме того, в основной группе отмечался более высокий процент работоспособных пациентов по сравнению с контрольной: через 2 дня после начала терапии — 16,3 и 9,2%, через 4 дня — 48,9 и 46,7% соответственно [30]. По данным литературы, при оценке клинического использования препарата в целом ряде исследований была показана его эффективность при ОРВИ различной этиологии у больных разного возраста, включая ранний детский [31]. В сравнительном рандомизированном клинико-эпидемиологическом исследовании (эпидсезон 2014–2015 гг.), выполненном с участием 259 детей 6–12 лет, не привитых от сезонного гриппа, была отмечена более высокая клиническая эффективность Оциллококцинума в сравнении с Кагоцелом. Это касалось как симптомов интоксикации (температура тела, головная боль), так и катаральных симптомов (гиперемия зева, боль в горле). Пациенты, принимавшие Кагоцел, достоверно дольше имели проявления интоксикационного синдрома по оценке на 4-й день лечения (2,1 и 1,82 балла для t° тела; 1,18 и 0,06 балла — для головной боли; $p < 0,05$ — для обоих показателей), вплоть до 7-го дня у них сохранялись катаральные явления (1,88 и 0,74 балла для гиперемии зева; 1,6 и 0,38 балла — для боли в горле; $p < 0,05$ — для обоих показателей) [32].

Таким образом, применение Оциллококцинума, согласно результатам исследований, проведенных ранее за рубежом и в нашей стране, обеспечивает быстрое уменьшение симптомов, сокращает сроки заболевания, ускоряет выздоровление и хорошо переносится пациентами [33–36]. При этом Оциллококцинум не обладает аллергизирующими и иммунотоксическими свойствами [37], разрешен к применению у детей с первых дней жизни и у взрослых с сопутствующими заболеваниями.

Учитывая современное состояние здоровья населения, а именно распространенность в популяции лиц старшего возраста хронических заболеваний, таких как бронхиальная астма, сердечно-сосудистые заболевания, болезни почек и печени, сахарный диабет, ожирение, болезни крови, болезни нервной системы, ВИЧ, нужно с большим вниманием подходить к назначению противогриппозной терапии, отдавая предпочтение проверенным временем, эффективным и безопасным препаратам.

Литература

1. The world health report 2002 – Reducing Risks, Promoting Healthy Life. World Health Organization 2002. Vol. 186. P. 192.
2. Rothberg M.B., Haessler S.D., Brown R.B. Complications of viral influenza // *Am J Med* 2008. Vol. 121 (4) P. 258–264.
3. Jefferson T., Jones M.A., Doshi P., Del Mar C.B., Hama R., Thompson M.J., Spencer E.A., Onakpoya I.J., Mahtani K.R., Nunan D., Howick J., Heneghan C.J. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. Issue 4. Art. No.: CD008965. doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.
4. Tom Jefferson, Mark Jones, Peter Doshi, Elizabeth A Spencer, Igbo Onakpoya, Carl J Heneghan. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments // *BMJ*. 2014. Vol. 348. g2545. doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g2545 (Published 09 April 2014).
5. http://www.whooc.no/atc_ddd_index/code=J05AX
6. Петров В.И., Ленева И.А., Недогода С.В. Применение отечественного противовирусного препарата с позиций доказательной медицины // *Леч. врач*. 2011. № 1. С. 71–79.

7. Wang M., Cai B., Li L. et al. Efficacy and safety of arbidol in treatment of naturally acquired influenza // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2004. Vol. 26 (3). P. 289–293.
8. Безопасность Арбидола®. <http://www.arbidol.ru/specialists/bezopasnostarbidola>.
9. Deng P., Zhong D., Yu K. et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of the antiviral drug arbidol in humans // *Antimicrob. Agents Chemother*. 2013. Vol. 57 (4). P. 1743–1755.
10. P450 Drug Interaction Table: Abbreviated «Clinically Relevant» Table. <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/clinicaltable>
11. Ленева И.А., Федякина И.Т., Ерошкин М.Ю. и др. Изучение противовирусной активности отечественных противогриппозных химиопрепаратов в культуре клеток и на модели животных // *Вопросы вирусологии*. 2010. № 3. С. 19–25.
12. Lombardo F., Waters N., Argikar U. et al. Comprehensive assessment of human pharmacokinetic prediction based on in vivo animal pharmacokinetic data, part 2: clearance // *J. Clin. Pharmacol*. 2013. Vol. 53 (2). P. 178–191.
13. Berry L., Li C., Zhao Z. Species differences in distribution and prediction of human V(ss) from preclinical data // *Drug Metab. Dispos*. 2011. Vol. 39 (11). P. 2103–2116.
14. Kolobukhina L., Merkulova L., Shchelkanov M. et al. Efficacy of ingavirin in adults with influenza // *Ter. Arkh*. 2009. Vol. 81 (3) P. 51–54.
15. Колобухина Л.В., Меркулова Л., Щелканов М.Ю. и др. Эффективность ингавирина в лечении гриппа у взрослых // *Тер. арх*. 2009. № 3 (81). С. 51–54.
16. Haria M., Benfield P. Interferon-alpha-2a. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of viral hepatitis Drugs. 1995 Nov. Vol. 50 (5). P. 873–896.
17. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь – декабрь 2011 г. в РФ // *Дет. инфекции*. 2012. № 11 (2). С. 3.
18. Максимов М.Л. Рациональный выбор индуктора интерферонов для лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций // *Справ. поликлин. врача*. 2012. № 7. С. 9–12.
19. Coutinho E., Athayde C., Atta G. et al. Gossypol blood levels and inhibition of spermatogenesis in men taking gossypol as a contraceptive. A multicenter, international, dose-finding study // *Contraception*. 2000. Vol. 61 (1). P. 61–67.
20. Coutinho E. Gossypol: a contraceptive for men // *Contraception*. 2002. Vol. 65 (4). P. 259–263.
21. Peyster A. de, Wang Y. Genetic toxicity studies of gossypol // *Mutat. Res*. 1993. Vol. 297 (3). P. 293–312.
22. Waites G., Wang C., Griffin P. Gossypol: reasons for its failure to be accepted as a safe, reversible male antifertility drug // *Int. J. Androl*. 1998. Vol. 21. P. 8–12.
23. Инструкция по медицинскому применению препарата. http://www.kagocel.ru/about_drug/safe
24. Ершов Ф.И. и др. Противовирусный фармацевтический препарат. Патент на изобретение № 2238122 Российской Федерации, патентообладатель: ООО «Ниярмедик плюс» 5. Москва, 20 нояб. 2004 г.
25. <http://www.freepatent.ru/patents/2238122>
26. Alexander J., Benford D., Cockburn A. et al. Gossypol as undesirable substance in animal feed. *Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain (Question No EFSAQ2005222)* // *EFSA J*. 2008. Vol. 908. P. 1–55.
27. Свистушкин В.М., Никитина Г.Н., Власова Н.П. Возможности лечения больных с острыми респираторными вирусными инфекциями в настоящее время // *Леч. врач*. 2013. № 1. С. 2–5.
28. Сборник научных статей по основам гомеопатии и гомеопатическим препаратам. М., 2001.
29. Островский Н.Н., Белова Е.Г. Острые респираторные заболевания // *Леч. врач*. 2001. № 8. С. 26–28.
30. Papp P., Shubak P., Bek E. et al. // *British Homoeopathik Jomal*. 1998. Vol. 87. P. 69–76.
31. Самсыгина Г.А., Казюкова Т.В., Дудина Т.А. и др. Новые технологии в профилактике острых респираторных инфекций и гриппа у детей младшего возраста // *Педиатрия*. 2008. № 5. С. 102–107.
32. Казюкова Т.В., Радциг Е.Ю., Панкратов И.В., Алеев А.С. Сравнительная оценка эффективности двух противовирусных препаратов в лечении гриппа и ОРВИ у детей 6–12 лет // *Педиатрия*. 2015. № 6. С. 105–112.
33. Селькова Е.П., Семенов Т.А., Горбачев И.А. Применение Оциллококцинума для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ // *Инфекционные болезни*. 2005. Т. 3. № 4. С. 74–78.
34. Селькова Е.П. Гомеопатические препараты в профилактике и лечении гриппа // *Фармака*. № 5. 2006. С. 55–60.
35. Селькова Е.П. Новые технологии в профилактике и лечении острой респираторной инфекции // *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2007. № 1. С. 66–69.
36. Селькова Е.П., Волчек А.Л., Лапчик А.С. и др. Влияние Оциллококцинума на интерферонообразование у часто болеющих детей // *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2009. № 4. С. 42–47.
37. Коваленко Л.П., Толлерова А.В., Кузнецова О.С., Лапчик А.С. Экспериментальное изучение аллергизирующих свойств и иммунотоксичности препарата Оциллококцинум // *Токсикологический вестник*. 2015. № 1(130). С. 37–41.

Антибактериальная терапия инфекций нижних дыхательных путей у детей. Когда востребован макролид?

Профессор Ю.Л. Мизерницкий

НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Для цитирования. Мизерницкий Ю.Л. Антибактериальная терапия инфекций нижних дыхательных путей у детей. Когда востребован макролид? // РМЖ. 2016. № 6. С. 401–404.

Болезни органов дыхания традиционно лидируют в структуре общей заболеваемости детей и подростков [1]. Подавляющую их часть составляют острые инфекции дыхательных путей. Наибольшую опасность, безусловно, представляют инфекции нижних отделов респираторного тракта. Согласно современной Классификации бронхолегочных заболеваний у детей (2009), среди них выделяют пневмонии и различные виды острых бронхитов (простой, обструктивный и т.д.) [2].

Внебольничные пневмонии (J12–J18) до настоящего времени остаются актуальной проблемой педиатрии и пульмонологии. Это связано с высокой их распространенностью, отсутствием четких стандартов диагностики и лечения, высокой смертностью. Последняя особенно высока среди детей первых лет жизни, в отдаленных регионах, в сельской местности [1]. Ежегодно от пневмонии в Российской Федерации умирают около 1000 детей. Поэтому так важна унификация подходов к диагностике и терапии пневмоний, и особенно у детей. Эта востребованность реализована в разработке национальных клинических рекомендаций «Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика» (2011, 2015). Данный документ разработан под руководством акад. РАМН, проф. А.Г. Чучалина большим коллективом экспертов – ведущих специалистов в области детской пульмонологии в Российской Федерации. Координаторами проекта выступили проф. Н.А. Геппе, проф. Н.Н. Розина, проф. И.К. Волков, проф. Ю.Л. Мизерницкий, проф. Ф.К. Манеров, проф. Л.В. Козлова, проф. А.Б. Малахов. Рекомендации были приняты Российским респираторным обществом и предложены для практического применения [3].

В рекомендациях даны четкие определения, критерии диагностики внебольничной пневмонии, принципы ее терапии и профилактики. В частности, внебольничная пневмония (син.: «домашняя», «амбулаторная») определена как острое инфекционное заболевание легких различной (преимущественно) бактериальной этиологии, развившееся вне больницы или в первые 48–72 ч госпитализации, сопровождаемое лихорадкой и симптомами поражения нижних дыхательных путей (одышка, кашель и физикальные данные), при наличии инфильтративных изменений на рентгенограмме.

Для пневмонии характерна комбинация таких клинических признаков, как острое начало с лихорадкой от 38,0° С и выше, сохраняющейся более 3-х сут, озноб, потеря аппетита, кашель, одышка при отсутствии бронхообструктивного синдрома (свыше 60 в 1 мин – у детей до 3-х мес; свыше 50 – у детей до 1 года; свыше 40 – у

детей старше 1 года), физикальные изменения в легких. Однако каждый клинический симптом, взятый в отдельности (укорочение перкуторного звука, бронхиальное дыхание, бронхофония и локальные мелкопузырчатые хрипы и др.), не может служить доказательством в пользу наличия или отсутствия у данного пациента пневмонии. Сочетание клинических симптомов оказывается более полезным в плане постановки диагноза. Наибольшей предсказательной ценностью в диагностике пневмонии обладают тахипноэ, температура тела более 38° С, укорочение перкуторного звука, бронхофония, лейкоцитоз более $11,0 \times 10^9/\text{л}$, повышение концентрации С-реактивного белка и прокальцитонина в крови.

У части пациентов в начальном периоде заболевания клинические признаки пневмонии на фоне общих симптомов интоксикации бывают выражены очень незначительно, что затрудняет диагностику. Вероятно, это является одной из причин позднего выявления пневмонии (спустя 3–5 дней) у 30–35% больных [4]. Поэтому решающим методом для своевременной постановки диагноза пневмонии, безусловно, является обзорная рентгенограмма грудной клетки, которая позволяет выявить объем поражения и наличие осложнений.

Диагноз пневмонии всегда требует рентгенологического подтверждения [3, 5]! В противном случае речь может идти о бронхите, но не о пневмонии. В то же время не всегда в условиях амбулаторной педиатрической практики врач располагает возможностью оперативно выполнить рентгенографическое исследование и, как следствие, дифференциация пневмонии и бронхитов может оказаться затруднительной.

При невозможности рентгенологического исследования следует ориентироваться на выраженность токсикоза, стойкость фебрильной температуры, асимметрию физикальных данных, отягощенный преморбидный фон.

Бронхиты у детей на начальном этапе заболевания также являются проявлением вирусной инфекции нижних дыхательных путей [5]. Разнообразие клинической картины бронхита определяется этиологическим фактором. Основными симптомами острого бронхита служат: кашель (обычно сухой, навязчивый в начале заболевания, затем влажный, продуктивный); рассеянные сухие и неравномерные влажные хрипы; отсутствие перкуторных изменений. На рентгенограмме не выявляются инфильтративные и очаговые изменения легочной ткани, отмечаются усиление легочного рисунка, расширение и неструктурность корней легкого.

В современной классификации наряду с острым (простым) бронхитом (J20) выделяют обструктивный бронхит и бронхиолит [2]. При остром простом бронхи-

те в легких выслушиваются рассеянные сухие и неравномерные влажные хрипы. Рентгенологически при остром простом бронхите отмечается усиление бронхосудистого рисунка, чаще – в прикорневых и нижнемедиальных зонах, а также расширение и неструктурность корней легкого.

Острый бронхиолит (J21) рассматривают как форму острой респираторно-вирусной инфекции с преимущественным поражением нижних отделов респираторного тракта (бронхиол), что клинически сопровождается выраженным бронхообструктивным синдромом и дыхательной недостаточностью. Острый бронхиолит встречается преимущественно у детей первого полугодия жизни и часто обусловлен респираторно-синцитиальной или парагриппозной (III типа) инфекцией. Для острого бронхиолита характерны выраженная (до 60–80 дыханий в 1 мин) одышка с участием вспомогательной мускулатуры, втяжением уступчивых мест грудной клетки, раздуванием крыльев носа, цианозом и обилием влажных мелкопузырчатых, крепитирующих хрипов с обеих сторон (картина «влажного легкого»). Рентгенологически из-за резкого вздутия легочной ткани сосудистый рисунок может выглядеть обедненным.

Прогноз бронхиолитов, как правило, благоприятный, за исключением редких случаев формирования стойких изменений в виде облитерирующего бронхиолита (чаще при микоплазменной, легионеллезной или аденовирусной инфекциях), ведущих к хронической обструктивной болезни легких.

Острый обструктивный бронхит (J20), так же как и бронхиолит, является проявлением острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) нижних дыхательных путей, но в отличие от него характеризуется диффузным поражением бронхов *разного* калибра. Бронхообструктивный синдром, определяющий тяжесть состояния, обычно развивается на 3–4-й день острой респираторной инфекции и может, постепенно уменьшаясь, сохраняться неделю и более. Рентгенологически при обструктивном бронхите определяются признаки вздутия легочной ткани (повышенная прозрачность, горизонтальное положение ребер, высокое стояние и уплощение куполов диафрагмы), усиление сосудистого рисунка.

Впоследствии на фоне ОРВИ у значительного числа детей раннего возраста (более чем у 50%) возможны повторные эпизоды обструктивного бронхита, не сопровождающиеся, однако, развитием бронхиальной астмы. Частота их убывает по мере взросления детей. Рецидивы обструктивного бронхита, очевидно, обусловлены гиперреактивностью бронхов, всегда связаны с ОРВИ и обычно прекращаются к возрасту 3–4-х лет.

В случае повторных (2–3 раза и более в течение года) эпизодов бронхита (с обструкцией или без нее) речь может идти о *рецидивирующем бронхите* (согласно МКБ-Х, у детей кодируется как J20). Строго говоря, термин «рецидивирующий бронхит» несостоятелен, поскольку рецидивирование обусловлено особенностями не бронхита, а пациента. Поэтому важно в каждом конкретном случае установить причину рецидивирования и истинный диагноз [6]. Тем не менее этот термин иногда используется при диспансерном наблюдении больных до выяснения причины рецидивирования воспаления бронхов.

В то же время следует заметить, что диагностика пневмонии или, напротив, бронхита не имеет принципиального значения с точки зрения помощи больному на начальных этапах болезни. И в том и в другом случае ключевым моментом в лечении инфекции нижних дыхательных путей является антибактериальная и муколити-

ческая терапия. Рентгенологическое исследование становится совершенно необходимым при тяжелом и осложненном течении пневмоний, а также при отсутствии эффекта в динамике лечения!

Этиология инфекций нижних дыхательных путей разнообразна. Пневмонии, как правило, имеют бактериальную природу, в то время как при бронхитах велика роль вирусов (*Adenovirus, Influenza, Parainfluenza, Respiratory syncytial virus, Rhinovirus, Human bocavirus, Coxsackievirus, Herpes simplex virus*) [7]. Среди бактериальных агентов у детей с инфекциями нижних дыхательных путей дошкольного возраста лидирует пневмококк. Однако в последнее время возрастает роль атипичной флоры (микоплазмы, хламидофилы, легионеллы), которая является причиной респираторных инфекций нижних отделов дыхательных путей почти у каждого 4-го ребенка [8, 9]. При этом атипичная микрофлора значительно чаще вызывает бронхиты, нежели пневмонию, особенно роль данного фактора возрастает у детей школьного и подросткового возраста (до 40% и более) [4]. Нередко отмечается также смешанная (с участием атипичных возбудителей) этиология респираторных инфекций.

Клинически для **атипичной инфекции** более характерно постепенное начало, невысокая (субфебрильная) температура тела, навязчивый сухой кашель, мозаичная перкуторная картина, хрипы в легких могут быть асимметричными. Весьма характерны сопутствующие внелегочные проявления: кожные, суставные, гематологические, гастроэнтерологические, неврологические и др. Рентгенологическая картина характеризуется негетогенным затемнением. Маркеры острого воспаления в крови могут отсутствовать. Атипичная природа процесса подтверждается серологически или с помощью полимеразно-цепной реакции [10].

Антибиотикотерапия

При пневмонии назначение антибактериальной терапии обязательно [3, 5].

При острых бронхитах показанием к назначению антибиотика являются: кашель, наличие гнойной мокроты, фебрильная температура более 3-х дней, невозможность исключить пневмонию, затяжное течение процесса. Лечение острых бронхитов, как правило, осуществляют амбулаторно. Поскольку надежных экспресс-методов идентификации флоры и ее чувствительности к антибиотикам не существует, антибактериальная терапия назначается эмпирически.

Для антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей в настоящее время используют препараты 3-х основных групп: β-лактамы, макролиды и фторхинолоны.

Фторхинолоновые препараты, широко применяемые в терапевтической практике, у детей не разрешены!

Назначение в качестве стартовой терапии β-лактамов широкого спектра действия показано, прежде всего, при предполагаемой пневмококковой этиологии инфекции, т. к. данные мониторинга подтверждают сохраняющуюся наиболее высокую чувствительность к ним этого возбудителя [3, 11]. Часто встречаются атипичные возбудители пневмонии у детей дошкольного возраста, по мере взросления детей увеличивается удельный вес данного вида патогенов. Также велика частота атипичной флоры в этиологии острых бронхитов (до 40%). В этих случаях препаратами первого выбора являются макролиды [12].

Показанием к сочетанному с β-лактамами назначению макролидов служат инфекции смешанной этиоло-

гии [13]. Следует заметить, что в настоящее время в 40–50% случаев имеет место сочетание типичной и атипичной флоры в этиологии инфекций нижних дыхательных путей.

При наличии показаний к назначению системного антибиотика всегда предпочтительна *монотерапия пероральным лекарственным препаратом* – это наиболее современный и щадящий подход [14]. Правильность выбора антибиотика подтверждается быстрой положительной клинической динамикой [3, 5]. При отсутствии таковой в течение 2-х дней решают вопрос о смене антибиотика или используют комбинацию препаратов для расширения антибактериального спектра.

Таким образом, **абсолютным показанием к назначению макролидов является атипичная инфекция дыхательных путей, частота которой довольно велика и увеличивается по мере взросления детей, а также смешанная этиология инфекции (типичная + атипичная)**. Макролиды в целом – это класс антибиотиков, в химической структуре которых присутствует макроциклическое лактонное кольцо, содержащее 12–17 атомов углерода, соединенное с различными сахарами [12].

Макролиды используются в клинической практике уже более 50 лет. Их «возрождение» произошло в 1970–1980-х годах после открытия таких патогенов, как микоплазмы, хламидии, легионеллы, кампилобактеры, и послужило стимулом для создания новых полусинтетических макролидных антибиотиков с улучшенными микробиологическими и фармакокинетическими свойствами.

Безусловно, на сегодня среди группы антибиотиков макролидного ряда наиболее популярным и действенным является азитромицин [12]. Недаром его создателям была присуждена премия Американского химического общества. Он максимально эффективен в отношении микоплазм и хламидий, достаточно хорошо воздействует на пневмококки (более 90%), и *единственный из макролидов имеет клинически значимую активность против гемофильной палочки* [15].

Азитромицин обладает уникальными фармакокинетическими характеристиками. Он высоко тропен к легочной ткани, в которой накапливается в концентрациях, многократно превышающих (в 10–100 раз) таковые в сыворотке крови [16], что обуславливает наибольшую его эффективность против внутриклеточных возбудителей. Создание высоких концентраций в тканях и длительный период полувыведения обусловлены невысоким связыванием азитромицина с белками плазмы крови (от 37 до 50%), а также его способностью проникать в клетки и концентрироваться в среде с низкой pH, характерной для воспалительного очага инфекции. Именно этот факт обуславливает максимально целевое действие азитромицина в сравнении с другими макролидами. В отличие от многих других антибиотиков азитромицин проникает в фагоцитирующие клетки и транспортируется с ними непосредственно в очаг воспаления, где длительно сохраняет терапевтическую концентрацию за счет медленного высвобождения. В последнее время установлено, что азитромицин также обладает иммуностимулирующими свойствами [17–19]. Он повышает фагоцитарную активность и дегрануляцию фагоцитов, стимулирует фагоцитоз и хемотаксис макрофагов, активность Т-киллеров, что оказывает дополнительный эффект при лечении инфекций дыхательных путей. Низкая токсичность азитромицина позволяет использовать его в педиатрии для лечения детей всех возрастных групп начиная с возраста 6 мес.

Для малышей препарат выпускается в виде суспензии для большего удобства и повышения комплаентности. Препарат в виде суспензии сохраняет все свойства исходного оригинала, но не приводит к его кумуляции в организме.

Фармакокинетические особенности, обуславливающие «постантибиотический эффект», позволяют ограничить длительность лечения коротким курсом (3–6 дней) и принимать препарат один раз в сутки (в дозе 10 мг/кг), что обеспечивает минимальное количество побочных эффектов [7]. Это выгодно отличает азитромицин от других антибиотиков, длительность применения которых при лечении острых бактериальных инфекций респираторного тракта составляет в среднем 7–10 дней [3]. К тому же азитромицин обладает низким аллергенным потенциалом, а число резистентных к нему штаммов невелико (4–6%) и не обнаруживает резкого роста в динамике многолетних наблюдений. Поскольку после приема внутрь основное всасывание азитромицина происходит в тонком кишечнике, то обычно рекомендуется его прием в виде капсул, за 1 ч до или через 2–3 ч после еды, что является условием его высокой биодоступности и не всегда удобно [16]. В то же время на фармацевтическом рынке представлен препарат не только в виде дигидрата, но и в виде моногидрата (Суитрокс, производитель – ЗАО «Сандоз»). Благодаря данному отличию не происходит изменений фармакодинамических показателей Суитрокса под влиянием пищи [20], т. е. данный препарат можно принимать во время еды [21], что очень удобно и важно для педиатрической практики. Кроме того, результаты ряда исследований подтвердили, что азитромицин компании «Сандоз» биоэквивалентен оригинальному препарату [20, 22, 23] в отличие от многих генериков.

Нельзя не упомянуть еще об одном важном свойстве азитромицина – способности ингибировать продукцию бактериальных токсинов, которая зачастую определяет и вирулентность патогенов. Бактериальные токсины играют важную роль в развитии интоксикации организма, проявляющейся повышением температуры, болью в мышцах и суставах, слабостью, повышенной сонливостью. В исследованиях *in vitro* показано, что азитромицин способен активно подавлять синтез и высвобождение бактериальных токсинов, включая экзотоксины и экзотоксин А, коагулазу, гемолизин, лецитиназу и ДНК-азу патогенов. Азитромицин может снижать синтез пневмолизина пневмококками, включая высокорезистентные штаммы [24, 25]. Сочетание противовоспалительного, иммуномодулирующего и антитоксического действия азитромицина, безусловно, повышает его клиническую эффективность.

Конечно, побочные эффекты лекарственной терапии неизбежны, но надо стараться их минимизировать [26]. По выражению Е.К. Ламберта, «есть больные, которым нельзя помочь, но нет таких больных, которым нельзя навредить». Безусловно, «врачу всегда приходится вести корабль терапии между мелями трусости и скалами безрассудства» (Б.Е. Вотчал). Наиболее частым побочным действием антибиотиков являются аллергические реакции. Поэтому несомненное достоинство макролидов – их низкий аллергенный потенциал [27]. Частота реакций гиперчувствительности при их применении не превышает 0,5%, что значительно ниже, чем при лечении пенициллинами (до 10%) и цефалоспорины (до 4%). Макролиды являются препаратами выбора у пациентов с аллергией на β-лактамы антибиотиков.

Азитромицин не влияет на активность изоферментов цитохрома P4501, в связи с чем обладает минималь-

ным числом лекарственных взаимодействий, повышающих частоту кардиотоксических и гепатотоксических рисков [27]. У него минимальный среди всех макролидов аритмогенный эффект.

Патогенетическая и симптоматическая терапия

Помимо антибиотиков в комплекс лечения инфекций нижних дыхательных путей, безусловно, входят адекватная регидратация, щадящий режим, муколитические препараты и средства симптоматической терапии.

Так, при клинически выраженном бронхообструктивном синдроме используют ингаляции бронхолитиков через небулайзер, в зависимости от тяжести состояния добавляют ингаляции суспензии будесонида или применяют преднизолон (в/в, в/м, внутрь) [5].

Для борьбы с кашлем (если это необходимо) используют: противокашлевые препараты центрального действия (наркотические – кодеинсодержащие и ненаркотические), а также периферического действия. Применение противокашлевых препаратов у детей требует осторожности и зачастую не является необходимым.

Инфекции нижних дыхательных путей, как правило, сопровождаются нарушением образования, изменением состава и вязкости бронхиальной слизи. Для улучшения реологических свойств секрета, активации механизмов его эвакуации существует большое количество разнообразных муколитических и отхаркивающих средств [28], выбор которых должен быть направленным и определяться индивидуальными особенностями больного.

В периоде выздоровления рекомендуются адаптогены и витамины. С большой осторожностью, по строгим показаниям применяют иммуностимуляторы [6].

Унификация подходов к терапии инфекций нижних дыхательных путей поможет решить эту актуальную для педиатрической практики проблему.

Литература

- Мизернический Ю.Л., Сорокина Е.В., Ермакова И.Н. и др. Организация медицинской помощи детям с пневмонией в Российской Федерации // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 2005. № 3. С. 4–8.
- Классификация бронхолегочных заболеваний у детей / Рос. респираторное общество. 2009. 18 с.
- Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. М.: Оригинал-макет, 2015. 64 с.
- Геппе Н.А., Дронов И.А. Эффективность и безопасность применения азитромицина при респираторных инфекциях у детей (обзор литературы) // Пульмонология и аллергология. 2012. № 1. С. 22–24.
- Мизернический Ю.Л., Сорокина Е.В. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике острых респираторных заболеваний у детей (ОРИ, бронхиты, пневмонии) // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. 2013. Вып. 13. С. 121–137.

- Мизернический Ю.Л., Мельникова И.М. Дифференцированная иммунотерапия у детей с частыми респираторными инфекциями. М.: Оверлей, 2009. 144 с.
- Pediatric Bronchitis / Patrick L. Carolan et al. Mode of access: www.medscape.com. Updated: Jun 15, 2015 [Electronic resource].
- Hoshina T., Kusuhashi K. et al. Identification of bacterial pathogens in pediatric community-acquired lower respiratory tract infection using a simplified procedure of sputum sampling and examination: comparison between hospitalized children with and without underlying diseases // Eur J Clin Infect Dis. 2010. Vol. 29. P. 519–525.
- Macfarlane J., Holmes W. et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community // Thorax. 2001. Vol. 56. P. 109–114.
- Педиатрия. Национальное руководство. Т. 2 / под ред. А.А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1024 с.
- CONSILIUM MEDICUM. Болезни органов дыхания. 2015. № 1. P. 6–8.
- Мизернический Ю.Л. Макролиды в современной терапии внебольничных пневмоний у детей // Consilium Medicum. Педиатрия. 2014 (Прил.). № 3. С. 43–46.
- Vazquez E.G., Mensa J., Martinez J.A. et al. Low mortality among patient with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone // Eur. J. Clin Microbiol Infect Dis. 2005. Vol. 24. P. 190–195.
- Белобородова Н.В. Щадящие режимы антибиотикотерапии в педиатрии // Consilium medicum. 1999. № 1 (6). С. 268–270.
- Козлов П.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность Streptococcus pneumoniae в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований PeTAC-I и PeTAC-II // Клини. микробиол. антимикр. химиотер. 2006. № 8 (1). С. 33–47.
- Белосов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. Руководство для врачей. М.: Универсум Паблишинг, 1996. 176 с.
- Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? // J Antimicrob Chemother. 2005 Jan. 55 (1). P. 10–21.
- Мизернический Ю.Л., Сорокина Е.В. Макролиды при инфекциях дыхательных путей у детей: современные представления о механизмах действия // Consilium medicum. Педиатрия (Прил.). 2006. № 2. С. 23–26.
- Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ // Клиническая медицина. 2012. № 3. С. 23–30.
- Gandhi R., Pillai O., Thilagavathi R. et al. Characterization of azithromycin hydrates // Eur J Pharm Sci. 2002. Vol. 16. P. 175–184.
- Medical News Today. Feb 2006. Pfizer petitions FDA to recall Teva and Sandoz generic azithromycin products to correct misbranding. Accessed on November 14, 2011 at: <http://www.medicalnewstoday.com/releases/37593.php>.
- Gandhi R., Kaul C.L., Panchagnula R. Validated HPLC method for in-vitro analysis of azithromycin using electrochemical detection // J. Pharm. Biomed. Anal. 2000. Vol. 23. P. 1073–1079.
- Sundaramurthi P., Suryanarayanan R. Azithromycin Hydrates – Implications of Processing-Induced Phase Transformations. doi 10.1002/jps.24084.
- Thomas R. Shryock et al. The effects of macrolides on the expression of bacterial virulence mechanisms // J of Antimicrobial Chemotherapy. 1998. Vol. 41. P. 505–512.
- Fukuda Y. et al. Effects of macrolides on pneumolysin of macrolide-resistant Streptococcus pneumoniae // Eur Respir J. 2006 May. Vol. 27 (5). P. 1020–1025. Epub 2006 Feb 2.
- Granowitz E.V., Brown R.B. Antibiotic adverse reactions and drug interactions // Crit Care Clin. 2008. Vol. 24. P. 421–442.
- Мизернический Ю.Л. Антибиотики в педиатрической практике: баланс эффективности и безопасности // Consilium medicum. Педиатрия (Прил.). № 1. 2012. С. 69–71.
- Мизернический Ю.Л., Мельникова И.М. Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. М.: Медпрактика-М, 2013. 120 с.

НОВИНКА!



Суитрокс

азитромицин

- Новая суспензия азитромицина от «Сандоз»
- Единственная в России суспензия азитромицина моногидрата ¹
- Высокая точность дозирования и удобство приема благодаря дозировочной пипетке ^{2, 3}
- Высокая липофильность – лучшее проникновение в клетки очага воспаления ^{4, 5, 6}



Реклама.

RU1603455169

Per. № ЛП-002934

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Суитрокс суспензия

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Суитрокс. МНН: азитромицин. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-002934. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: инфекционные заболевания, вызванные микроорганизмами, чувствительными к азитромицину: инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов: фарингит, тонзиллит, синусит, средний отит; инфекции нижних дыхательных путей: пневмония (в том числе вызванная атипичными возбудителями), острый бронхит, обострение хронического бронхита; инфекции кожи и мягких тканей: хроническая мигрирующая эритема (болезнь Лайма) – начальная стадия, рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к азитромицину, эритромицину, другим макролидам или кетолидам, а также другим компонентам препарата; нарушение функции почек (КК менее 40 мл/мин); нарушение функции печени тяжелой степени (нет данных по эффективности и безопасности); период грудного вскармливания; детский возраст (до 6 мес.). ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ: одновременный прием эрготамина и дигидроэрготамина; дефицит сахарозы/изомальтозы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь, за 1 час или через 2 часа после еды 1 раз в сутки. После приема препарата ребенку необходимо обязательно предложить выпить несколько глотков воды, чтобы он смог проглотить остатки суспензии. Перед каждым приемом препарата содержимое флакона тщательно взбалтывают до получения однородной суспензии. Если необходимый объем суспензии не был отобран из флакона в течение 20 мин после взбалтывания, суспензию следует взболтать снова, отобрать необходимый объем и дать ребенку. Необходимую дозу отмеряют с помощью шприца для дозирования с ценой деления 1 мл, вложенного в картонную упаковку вместе с флаконом. После использования шприца (предварительно разобрав) промывают проточной водой. Сушат и хранят в сухом месте до следующего приема препарата. При инфекции верхних и нижних дыхательных путей и ЛОР-органов, кожи и мягких тканей: из расчета 10 мг/кг массы тела 1 раз в день в течение 3 дней (курсовая доза 30 мг/кг). При фарингите/тонзиллите, вызванных Streptococcus pyogenes, препарат применяют в дозе 20 мг/кг/сут в течение 3 дней (курсовая доза 60 мг/кг). Максимальная суточная доза составляет 500 мг. При болезни Лайма (начальная стадия боррелиоза) – мигрирующей эритеме (Erythema migrans): в 1-й день в дозе 20 мг/кг/сут, затем со 2-го по 5-й день в дозе 10 мг/кг/сут (курсовая доза 60 мг/кг). Пациенты с нарушением функции почек: при применении у пациентов с нарушениями функции почек легкой и умеренной степени тяжести (КК более 40 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Пациенты с нарушением функции печени: при применении у пациентов с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени тяжести коррекция дозы не требуется. У пожилых пациентов коррекция дозы не требуется. Способ приготовления суспензии. Суспензия 200 мг/5 мл: необходимо тщательно встряхнуть сухой порошок. К содержимому флакона, предназначенного для приготовления 15 мл суспензии (номинальный объем), с помощью шприца для дозирования добавляют 7,5 мл воды. Взбалтывают до получения однородной суспензии. Объем полученной суспензии составит около 20 мл, что превышает номинальный объем приблизительно на 5 мл. Это предусмотрено для компенсации неизбежных потерь суспензии при дозировании препарата. Приготовленную суспензию можно хранить при температуре не выше 30 °C не более 5 дней. В порошок добавляют количество воды, указанное ниже: для 15 мл (600 мг) (восстановленная суспензия): добавляют 7,5 мл воды; для 20 мл (800 мг) (восстановленная суспензия): добавляют 10,0 мл воды; для 22,5 мл (900 мг) (восстановленная суспензия): добавляют 11,0 мл воды; для 30 мл (1200 мг) (восстановленная суспензия): добавляют 15,0 мл воды; для 37,5 мл (1500 мг) (восстановленная суспензия): добавляют 18,5 мл воды. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: аллергические реакции: кожный зуд, кожная сыпь; со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, парестезии, нарушение вкусовых ощущений, нервозность; со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, метеоризм, боль в области живота, диспепсия, рвота; со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: артралгия. Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: уменьшение числа лимфоцитов, увеличение числа эозинофилов, снижение концентрации бикарбонатов в плазме крови, увеличение числа базофилов, увеличение числа моноцитов, увеличение числа нейтрофилов. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: беременность, маститы, нарушения функции печени легкой и умеренной степени тяжести, нарушения функции почек легкой и умеренной степени тяжести (клиренс креатинина (КК) более 40 мл/мин), пожилые пациенты; у пациентов с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT, получающих терапию антиаритмическими средствами классов IA, III, цизапридом, при гипотонии или гипотангемии, клинически значимой брадикардии, аритмии или тяжелой сердечной недостаточности; одновременное применение терфенадина, варфарина, дигоксина, сахарный диабет; одновременное применение с циклоспорином, антипсихотическими препаратами, такими как тизиды; антидепрессанты, такие как циталопрам; и фторхинолоны, такие как моксифлоксацин и левофлоксацин. Применение препарата при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание (выделяется с грудным молоком).

Литература: 1. По данным Государственного реестра лекарственных средств (<http://grls.rosminzdrav.ru>), обращение от 01.03.2016. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Суитрокс. 3. Ушкалова Е.А. Эффективность и безопасность азитромицина при лечении внебольничных пневмоний у детей // Фарматека. 2004. – № 15. – С. 33–40. 4. Baha N, Nahata M.C. The new macrolide antibiotics: azithromycin, clarithromycin, dirithromycin, and roxithromycin. Ann Pharmacother. 1992 Jan; 26 (1):46–55. 5. Zhao H, J. Zhu, Olga Krasnykh, Daria Pana, Valentina Petukhova, Geneli Yu, Yinghui Liu, Huiwen Liu, Sawoon Hong, Yuesong Wang, Baojie Wan, Wenzhong Liang and Scott G. Franzblau. Structure-activity relationships of macrolides against Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis (2008) Suppl. 1, S49–S63. 6. Vlnja Stapanica, Dinko Zihra, Vesna Gabelica-Markovica, Dubravko Jelica, Shenaz Nunnuck, Klara Vokod, Sanja Kostunica. Physicochemical profile of macrolides and their comparison with small molecules. European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 47, January 2012, P. 462–472.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ.

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3; тел.: +7 (495) 660-75-09; www.sandoz.ru

 **SANDOZ**
a Novartis company

ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА,
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ.

Реклама

Возможности цитологической диагностики тромбознокардита грибковой этиологии у ребенка с образованием левого предсердия

К.м.н. Л.А. Николенко

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ, Челябинск

Для цитирования. Николенко Л.А. Возможности цитологической диагностики тромбознокардита грибковой этиологии у ребенка с образованием левого предсердия // РМЖ. 2016. № 6. С. 406–407.

Тромбознокардит – клинический синдром, характеризующийся образованием пристеночных тромбов в полостях сердца, на клапанах сердца и прилежащем эндокарде при его воспалении [1, 2]. Заболевание может быть как инфекционным, так и асептическим. В последние десятилетия проблема инфекционного эндокардита приобрела особую актуальность в связи с увеличением заболеваемости вследствие широкого распространения кардиохирургических операций, инвазивных медицинских манипуляций [3]. В настоящее время основными возбудителями заболевания являются стафилококки и стрептококки, вырос также удельный вес грибов. Грибы, преимущественно рода *Candida*, в целом относятся к числу нечастых этиологических факторов инфекционного эндокардита. Возникновению эндокардита, обусловленного грибковой инфекцией, способствует состояние иммунодефицита вследствие длительного применения глюкокортикостероидов, цитостатических препаратов, иммуносупрессоров, антибиотиков широкого спектра действия или состояние, связанное со злокачественными новообразованиями [4, 5]. Современное течение инфекционного эндокардита характеризуется развитием множественных тромбозов, септического шока, острой сердечной и полиорганной недостаточности. Особенности течения грибкового эндокардита являются высокая степень активации процесса, склонность к тромбозам, осложнениям, образование гигантских вегетаций. Размеры таких вегетаций различны – от микроскопических до довольно крупных. Количество смертельных исходов при инфекционном эндокардите составляет 55–65%, при грибковом эндокардите достигает 100% [5]. Тактика неотложного оперативного вмешательства определяется в первую очередь риском связанных с ним осложнений. Диагноз инфекционного эндокардита может быть достоверно установлен на основании данных гистологического и микробиологического исследования [1, 5]. В исключительных случаях особую ценность приобретает цитологический метод исследования.

В качестве примера цитологической диагностики тромбознокардита грибковой этиологии представляем случай из практики.

Больной М., 2 года 1 мес. Находился в одной из больниц г. Челябинска по поводу лечения острого лимфобластного лейкоза. С 20.12.13 отмечено появление одышки, учащенного сердцебиения, в связи с чем выполнена эхокардиография и установлено объемное образование в полости левого предсердия без обструкции

и стеноза, с отрицательной динамикой. В полости левого предсердия визуализируется плотно фиксированное к его боковой стенке гиперэхогенное неоднородное объемное образование, размерами 44×25×30 мм, овальной формы, с четкими, несколько неровными контурами, пролабирующее через митральный клапан (МК) в левый желудочек, четких данных за обструкцию правых легочных вен (ЛВ) не получено. Диагноз: Объемное образование левого предсердия (миксома? тромб?) с признаками стеноза МК и без четких признаков обструкции правых ЛВ.

Учитывая признаки обструкции ЛВ и стеноза МК, принято решение о выполнении операции – иссечении объемного образования. Ребенок был госпитализирован в кардиохирургическое отделение. Риск оперативного вмешательства высокий (острый лимфобластный лейкоз в стадии ремиссии, прогрессирующая тромбоцитопения).

Результаты обследования при поступлении. ЭКГ: предсердный ритм, тахикардия с ЧСС 170–180 уд/мин. Электрическая ось сердца не отклонена. МРТ сердца: тканное образование устьев легочных вен и левого предсердия (тромбоз? опухоль?). Кардиомегалия. Гидроперикард. Признаки легочной гипертензии. Спиральная КТ сердца: признаки образования левого предсердия.

16.01.14 ребенку было проведено оперативное вмешательство по поводу удаления образования левого предсердия. После ревизии левого предсердия обнаружено, что практически всю полость занимало объемное образование бело-желтого цвета, округлой формы, без капсулы, крошащееся под пинцетом, частично пролабирующее в отверстие МК. МК интактен, с образованием не связан. Образование интимно связано с дном левого предсердия и левыми ЛВ. Левые ЛВ полностью обтурированы. Правые ЛВ свободны. Объемное образование удалено. После удаления осталась площадка с неровными краями (по типу тромботической площадки). Данная площадка с трудом удалена (отсепарирована), удалены (в пределах видимости) ткани из левых ЛВ.

Было проведено интраоперационное цитологическое исследование части образования. Из доставленного в лабораторию фрагмента были изготовлены мазки-отпечатки. Окрашивание по Райту – Гимзе.

Результат цитологического исследования. На фоне небольшого количества эритроцитов, детрита – единичные клетки мезотелия, разрозненные клетки и скопления клеток фибробластического типа, встречаются клетки типа эпителиоидных, единичные многоядерные гигантские клетки. Нейтрофильные лейкоциты

и клетки гистиоцитарного происхождения – разрозненно и небольшими скоплениями с дегенеративными изменениями среди нитей фибрина. Обнаружены большие скопления разветвленных образований с колбообразными утолщениями на концах типа мицелия грибов. Заключение: Цитологическая картина соответствует гранулематозному воспалительному процессу грибковой этиологии.

Были взяты фрагменты образования на гистологическое исследование.

Макроскопическое описание препарата: 2 фрагмента беловато-желтого цвета, размерами 1,3×1,5 см, поверхность морщинистая, местами гладкая, блестящая, на разрезе волокнистая, тусклая.

Результаты гистологического исследования (описание и диагноз): Присланное образование представлено фибрином, частично покрыто эндотелиальными клетками. В толще образования по всем полям зрения выявлены грибы (рода *Candida*) с ШИК-позитивной реакцией. Часть образования инфильтрирована сегментоядерными нейтрофилами с карioreкисом. Диагноз: Тромбоэндокардит левого предсердия грибковой (кандидозной) этиологии.

Заключение

Среди предложенных в разное время диагностических критериев инфекционного эндокардита наибольшей известностью пользуются критерии университета Duke (Duke Endocarditis Service, 1994) [1]. Выделяют морфологические (микробиологические и морфологические при-

знаки) и клинические критерии. Среди морфологических критериев данные гистологического исследования вегетаций и эмболов являются решающими в постановке основного диагноза, хотя требуют определенных затрат времени. Микробиологическое исследование (бактериальный посев материала и гемокультуры) для выявления основного возбудителя не лишено определенных технических нюансов, долговременно и, зачастую, не дает точных результатов. В исключительных случаях определенную ценность приобретает цитологический метод исследования операционного материала. Цитологический метод технически прост, быстр, сравнительно дешев, малотравматичен. Критериями достоверности цитологического метода являются результаты сопоставления с плановым гистологическим исследованием.

Литература

1. Бова А.А. Актуальные вопросы в клинике внутренних болезней: избранные лекции. Минск: БГМУ, 2005. 276 с.
2. Виноградова Т.Л., Чипигина Н.С., Озерский К.С. и др. Тромбоэмболические осложнения при подостром инфекционном эндокардите // Вестник РГМУ. 2005. № 8. С. 48–54.
3. Головачева Т.В., Скворцова В.В., Филатова И.И. Инфекционный эндокардит // Болезни сердца и сосудов. 2009. № 1. С. 70–82.
4. Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит: современное течение, вопросы и проблемы // Сердце. 2003. Т. 2. № 5. С. 222–225.
5. Поляков В.П., Николаевский Е.Н., Хубулава Г.Г. и др. Инфекционный эндокардит (современное состояние проблемы). Самара, 2006. 340 с.

Комментарий

Можно согласиться с автором публикации, что интерес к изучению проблемы инфекционного поражения эндокарда, по крайней мере в последние несколько десятилетий, существенно возрос. Это привело к изменению классификации, терминологии заболевания, о котором идет речь в публикации, поэтому и в заглавии статьи, и при обсуждении более уместен термин «инфекционный эндокардит».

Сохраняющаяся высокая летальность при данном заболевании (около 25%) и потребность в инвазивной кардиохирургии (в 40% случаев) привели к необходимости выработки ряда соглашений, касающихся диагноза и терапии болезни, поэтому более правильно в этом случае сослаться все же на международные, общепринятые критерии и документы, где гистологическое и микробиологическое исследования чрезвычайно важны как для диагностики «активного эндокардита», так и для выявления его этиологии, и с этим никто не спорит.

Представленный автором клинический случай иллюстрирует ситуацию, когда инфекционный эндокардит левых отделов сердца (речь в данном примере идет о поражении мурального эндокарда), вызванный *C. albicans*, развился у мальчика 2-х лет, получавшего терапию по поводу острого лимфобластного лейкоза уже тогда, когда была достигнута ремиссия злокачественного заболевания. Иммуносупрессия, неизбежные инвазивные исследования и методы терапии явились в данном случае факторами риска грибкового поражения эндокарда. Размеры тромботических масс делали неизбежным кардиохирургическое вмешательство независимо от этиологии инфекционного эндокардита в свете последних рекомендаций по его хирургическому лечению. Добавлю, что пациент даже с существенно меньшими размерами тромботических масс/вегетаций при получении данных о грибковой этиологии процесса также подлежал бы инвазивному кардиохирургическому лечению, поскольку «грибковый эндокардит» может быть эффективно излечен только хирургическим методом. Отмечая высокий риск оперативного вмешательства, автор объясняет его тем, что у пациента до операции выявлялась тромбоцитопения. Это характерный признак инфекционного эндокардита, и его развитие связано с усиленным потреблением тромбоцитов в процессе формирования субстрата прототипного повреждения: тромботических масс, содержащих возбудитель.

Публикация представляет несомненный интерес, т. к. демонстрирует успехи кардиохирургии в лечении данного заболевания и достоинства цитологического метода, который позволяет установить этиологию инфекционного эндокардита.

М.К. Соболева, зав. кафедрой педиатрии
Новосибирского медицинского университета,
д.м.н., профессор

Риск развития ожирения можно предсказать уже в 6-месячном возрасте



Исследовательская группа из Детского больничного центра Цинциннати (Cincinnati Children's Hospital Center) во главе с Аллисон Смего (Allison Smego) выяснила, что определение индекса массы тела детей в 6, 12 или 18 мес. поможет предсказать риск развития ожирения в более старшем возрасте.

Авторы обследовали 783 ребенка – они наблюдали за ними до достижения малышами 6-летнего возраста. В том случае, если индекс массы тела детей в полугодо-

валом или полуторагодовалом возрасте был существенно выше среднего, вероятность развития ожирения в детстве повышалась.

Исследователи считают целесообразным определять индекс массы тела у детей до 2-х лет. В том случае, если он окажется гораздо выше среднего, родителям и педиатрам стоит внимательнее относиться к питанию и уровню физической активности ребенка, чтобы предотвратить развитие проблем с весом.

Курение во время беременности влияет на детскую ДНК

У детей, рожденных курившими во время беременности женщинами, происходит химическая модификация ДНК, которая отражает изменения, отмеченные у взрослых курильщиков.

При проведении исследования авторы работы проанализировали данные 13 когортных исследований, объединивших 6685 матерей и их новорожденных младен-

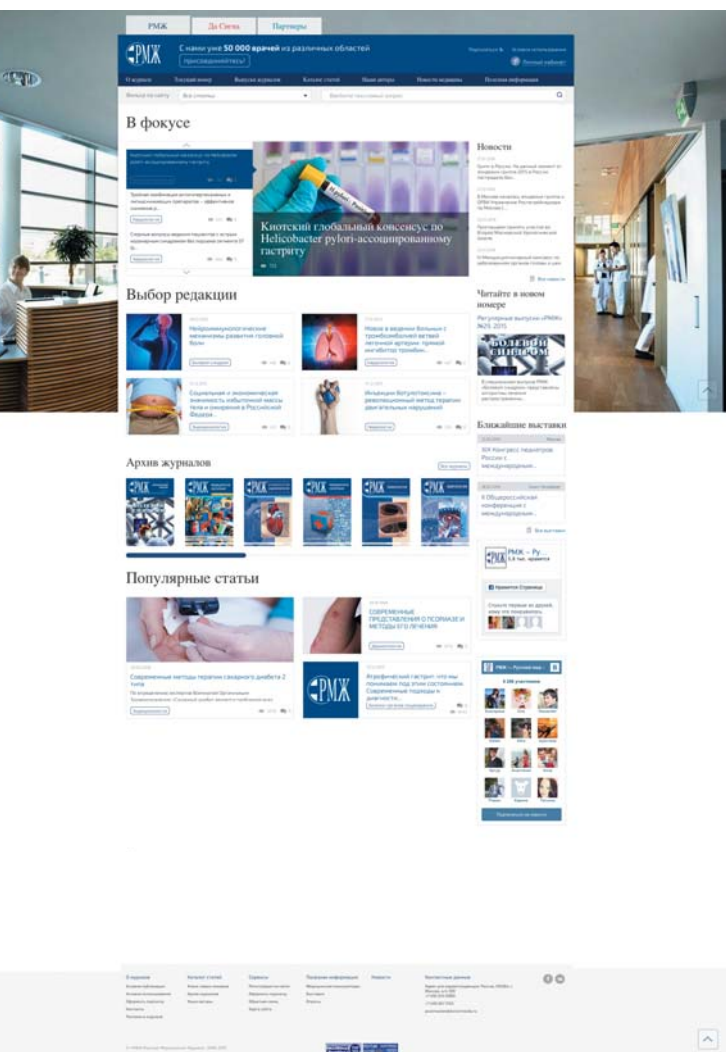
цев. Путем опроса были выделены: 13% женщин, куривших каждый день во время беременности; 25% – периодически куривших или бросивших курить в начале беременности; 63% – вообще не куривших во время беременности.

В рамках исследования ученые выделили более 6 тыс. модификаций ДНК у детей, родившихся от курящих матерей. Около по-

ловины этих изменений связаны с генами, отвечающими за развитие и функционирование легких и нервной системы. Также изменения в ДНК затрагивают гены, ассоциированные с развитием онкологических заболеваний и врожденных физических дефектов.

Курение во время беременности ученые всегда связывали с повышенным риском нарушений развития, низкой массы тела при рождении, синдромом внезапной смерти младенца и астмой.

Информация взята из открытых источников



На сайте «РМЖ» представлена вся информация о журнале

Вы можете оперативно знакомиться с новыми номерами журнала, до выхода печатной версии.

Наиболее важные и интересные статьи, по мнению редакции, представлены в разделе «В ФОКУСЕ» и «ВЫБОР РЕДАКЦИИ».

Доступен полный архив номеров журнала с удобными поисковыми системами.

Для авторов журнала представлены условия публикации статей.

Для пользователей сайта всегда доступны наиболее значимые новости медицины и анонсы предстоящих медицинских мероприятий (конференций, выставок, симпозиумов и пр.).

Также мы предлагаем Вам воспользоваться различными медицинскими калькуляторами и другими полезными сервисами.

Зарегистрированным пользователям предоставляется доступ к большему количеству важных и интересных сервисов.

<http://www.rmj.ru/>





XVII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ **Мать и дитя**

г. Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

**27–30
СЕНТЯБРЯ
2016**



Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

В РАМКАХ ФОРУМА:

**III ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
ПО ВИЗУАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ
В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ
И ПЕРИНАТОЛОГИИ**

**НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ:
СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА, МЕДИЦИНСКИЕ РЕШЕНИЯ**
VI Научно-практическая конференция

ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2016

XVIII Международная специализированная выставка
оборудования, лекарственных препаратов
по акушерству, гинекологии и неонатологии

+ ПРЕКУРСЫ (Подробнее на сайтах: www.mother-child.ru, www.mediexpo.ru)

Заявки на доклады принимаются до 1 июля

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, ПЛАНИРУЕМЫЕ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ НА ФОРУМЕ «Мать и Дитя» (Москва, 27–30 сентября 2016 г.)

• Модернизация здравоохранения: основные направления работы по снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности:

- > роль перинатальных центров в повышении доступности, эффективности и качества помощи женщинам и детям;
- > перинатальные потери — профилактика и аудит;
- > управление качеством организации медицинской помощи.

• Непрерывное профессиональное медицинское образование: время перемен.

• Демография и репродуктивное здоровье женщин:

- > планирование семьи;
- > репродуктивное поведение молодежи;
- > контрацепция в современных условиях.

• Новые возможности диагностики и лечения в акушерстве, гинекологии, неонатологии на основе достижений молекулярной и клеточной биологии:

- > современные молекулярно-генетические предикторы основных заболеваний новорожденных.

• Неотложные состояния в акушерстве:

- > тромбозоэмболические осложнения, диагностика и лечение;
- > лечебная тактика при вращении плаценты.

• Инфекция в акушерстве, гинекологии и неонатологии:

- > инфекции, передаваемые половым путем;
- > акушерский сепсис — актуальность, особенности диагностики и клиники;
- > профилактика преждевременных родов у беременных с инфекционно-воспалительными заболеваниями;
- > антибиотик и антибиотикорезистентность основных бактериальных возбудителей в акушерстве, гинекологии и неонатологии.

• Невынашивание беременности и преждевременные роды:

- > инфекция как причина невынашивания беременности;
- > аутоиммунные причины невынашивания беременности;
- > синдром задержки развития плода.

• Преэклампсия как важнейшая мультидисциплинарная проблема:

- > новые данные о патогенезе преэклампсии;
- > полиорганная недостаточность при преэклампсии и эклампсии;
- > лечение преэклампсии.

• Дискуссионные и нерешенные вопросы в неонатологии: инфекции, питание, диагностика основных заболеваний:

- > орфанные заболевания новорожденных, современные принципы лечения;
- > обменные заболевания новорожденных;
- > иммунотерапия основных патологических состояний у новорожденных;
- > клинический аудит в неонатологии.

• Неонатальная хирургия:

- > современные подходы к эндоскопическому оперативному лечению;
- > неонатальная анестезиология, новые подходы и современная тактика.

• Перинатальный консилиум.

• Выхаживание детей с экстремальной, очень низкой и запредельной массой тела при рождении.

• Детская гинекология: нерешенные вопросы.

• Оперативная гинекология:

- > новые технологии диагностики и лечения доброкачественных опухолей органов репродуктивной системы;
- > альтернативные методы лечения трубной беременности.

• Гинекологическая эндокринология:

- > гормонально зависимые заболевания репродуктивной системы;
- > профилактика синдрома поликистозных яичников;
- > возможности таргетной терапии в гинекологии — надежды и разочарования.

• Онкогинекология.

• Патология молочных желез.

• Бесплодие в браке:

- > новые достижения вспомогательных репродуктивных технологий;
- > сохранение мужского репродуктивного здоровья.

Контактная информация:

Участие в научной программе:

Игорь Иванович Баранов
e-mail: i_baranov@oparina4.ru
тел.: +7 (495) 438-94-92
тел.: +7 (495) 438-77-44

Регистрация делегатов:

Мария Сизова
e-mail: reg@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111)
моб.: +7 (926) 646-51-66

Участие компаний:

Князева Анастасия
e-mail: knyazeva@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 112)
моб.: +7 (903) 718-41-83

Бронирование гостиниц, авиа и ж/д билетов:

Светлана Марканова
e-mail: hotel@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 120)
моб.: +7 (926) 095-29-02

МЕДИ Экспо

Тел./факс: +7 (495) 721-88-66
e-mail: expo@mediexpo.ru

Реклама

Сиалор®

ПРОТАРГОЛ

Сиалор® –
протаргол
в каждой
аптеке

ГОТОВАЯ ФОРМА ВЫПУСКА



Антибактериальное
средство



Срок хранения
2 года



Удобная форма



ТУ 9158-025-47509455-2013

www.sialor.ru

ЗАО «ПФК Обновление», Россия, Новосибирск, www.pfk-obnovlenie.ru тел. 8-800-200-0995
Реклама



RENEWAL