

CONSILIUM MEDICUM

Приложение к журналу Consilium Medicum



педиатрия

№4²⁰¹¹

Нарушение осанки как общепедиатрическая проблема

Когнитивные нарушения в детском возрасте

Ведение ожоговых пациентов

Хейлиты у детей

Макролиды при внебольничной пневмонии: современные тенденции терапии

Влияние иммуномодулирующей терапии на микрофлору дыхательных путей у детей, больных муковисцидозом

ОРВИ в практике врача-педиатра: ЛОР-осложнения и методы лечения

Рецидивирующая респираторная инфекция у детей

Роль пробиотиков в профилактике диареи, ассоциированной с приемом антибиотиков

Респираторные аллергозы

Профилактика обострений у детей с атопическим дерматитом

Нелактационные маститы молочной железы в детском и подростковом возрасте

Лихорадка: многообразие причин и сложность решения

Периферическая лимфаденопатия



Беродуал® Н

оптимальный бронхолитик

Беродуал –
препарат первого
ряда для лечения
bronхообструкции
у детей.

Двойная эффективность
и высокая безопасность.



Состав: одна ингаляционная доза содержит действующие вещества:
ипратропия бромид 21 мкг и фенотерол 50 мкг.

Регистрационное удостоверение: П №013312/01 от 14.08.2006

Представительство компании "Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ":
119049, Москва, ул. Донская, 29/9, стр.1
Тел.: +7 495 411 7801, факс: +7 495 411 7802
e-mail: info@mos.boehringer-ingenlheim.com



Boehringer
Ingelheim

Перед назначением ознакомьтесь с подробной
инструкцией по применению препарата

на правах рекламы

Содержание

ЗДОРОВЫЙ РЕБЕНОК

Нарушение осанки как общепедиатрическая проблема

С.М.Чечельницкая, Л.И.Котик, В.М.Делягин

5

НЕВРОЛОГИЯ

Когнитивные нарушения в детском возрасте

Н.В.Пизова

8

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ И ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Макролиды при внебольничной пневмонии у детей: современные тенденции терапии

Ю.Л.Мизерницкий

11

Влияние иммуномодулирующей терапии на микрофлору дыхательных путей у детей, больных муковисцидозом

А.В.Цыганок, Т.В.Симанова, А.М.Ожегов,
Л.А.Щеплягина, И.В.Круглова

15

Острые респираторные вирусные инфекции в практике врача-педиатра: ЛОР-осложнения и методы лечения

Е.Ю.Радциг, Д.В.Шкляр

19

Рецидивирующая респираторная инфекция у детей

Г.А.Самсыгина

24

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Роль пробиотиков в профилактике диареи, ассоциированной с приемом антибиотиков

А.В.Горелов, Д.В.Усенко, А.А.Плоскирева

27

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Клиника и рациональная фармакотерапия респираторных аллергозов

Т.А.Сидорова, В.П.Алфёров, Ф.П.Романюк, А.В.Орлов

31

Современные подходы к профилактике обострений у детей с атопическим дерматитом

В.А.Ревякина

36

МАММОЛОГИЯ

Нелактационные маститы молочной железы в детском и подростковом возрасте

М.Л.Травина

40

НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ

Ведение ожоговых пациентов

Часть 1

Е.В.Райнес, А.Н.Игонин

42

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

Заболевания губ у детей

С.Ю.Страхова, Л.Н.Дроботько

46

Лихорадка. Многообразие причин и сложность решения

В.М.Делягин

49

Периферическая лимфаденопатия у детей: дифференциальная диагностика

Часть 2. Генерализованная лимфаденопатия

С.Ю.Терещенко

54

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Современные подходы к фармакотерапии гриппа

А.С.Дарманян

60

Микоплазмоз респираторного тракта у детей и подростков

Г.А.Самсыгина

67

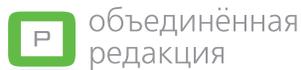
Журнал зарегистрирован
в Государственном комитете
Российской Федерации по печати.
Reg. номер: ПИ № ФС77-43963

Авторы, присылающие статьи для публикаций,
должны быть ознакомлены с инструкциями
для авторов и публичным авторским договором.
Информация на сайте www.hpmp.ru.

В статьях могут быть указаны коммерческие
названия лекарственных препаратов
компаний-рекламодателей номера.

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может не совпадать
с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только
с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. 2011 г.



Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83
E-mail: or@hpmp.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (старший научный редактор),
М.Б. Капелович, Е.В. Наумова

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



«Медиа Медика»

Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:

Т.Л. Скоробогат

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

В.С. Егорова, Т.А. Романовская,
С.Ю. Шульгина, Ю.А. Бриль

Работа с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Редакционный совет

**Аллергология
и иммунология**

Н.И. Ильина
Е.С. Феденко
Р.М. Хаитов

Ангиология

В.Ю. Богачев
И.А. Золотухин
В.М. Кошкин
А.В. Покровский
Ю.М. Стойко

**Анестезиология
и интенсивная
терапия**

А.В. Бутров
Б.Р. Гельфанд
И.В. Молчанов
В.А. Руднов
А.И. Салтанов
Л.Е. Цыпин
Е.М. Шифман

Бактериология

В.Г. Жуховицкий

Внутренние болезни

О.М. Драпкина
Л.Б. Лазебник
А.Л. Сыркин

**Гастроэнтерология
и гепатология**

Ю.В. Васильев
В.Т. Ивашкин
А.В. Калинин
И.В. Маев
О.Н. Минускин
М.Ю. Надинская
А.И. Парфенов
С.Д. Подымова
П.Л. Щербakov

Гематология

А.Г. Румянцев

Герiatrics

Л.И. Дворецкий
Ю.В. Конев

Гинекология

А.Д. Макацария
В.Н. Прилепская
В.Н. Серов
В.П. Сметник

**Дерматология
и венерология**

В.И. Кисина
Н.Г. Кочергин
Ю.К. Скрипкин
С.М. Федоров
А.А. Халдин

**Инфекции
и антимикробная
терапия**

Н.В. Белобородова
В.Б. Белобородов
И.И. Дервянко
С.В. Сидоренко
В.П. Яковлев
С.В. Яковлев

Кардиология

Ю.Н. Беленков
Ю.А. Бунин
М.А. Гуревич
В.И. Маколкин
А.И. Мартынов
О.Д. Остроумова
Д.В. Преображенский
Б.А. Сидоренко
С.Н. Терещенко
И.Е. Чазова
Е.В. Шляхто

**Клиническая
фармакология**

Ю.Б. Белоусов
А.Л. Верткин
Е.А. Ушкалова
Е.В. Ших

Колопроктология

Г.И. Воробьев

**Неврология
и нейрохирургия**

А.Н. Бойко
Е.И. Гусев
И.В. Дамулин
Т.Л. Демина
П.Р. Камчатнов
В.В. Крылов
О.С. Левин
В.И. Скворцова
З.А. Сулина
А.И. Федин
Н.Н. Яхно

Нефрология

Л.В. Козловская
Н.А. Мухин

Онкология

А.М. Гарин
И.В. Поддубная

Оториноларингология

М.Р. Богомильский
С.Я. Косяков
А.И. Крюков
А.С. Лопатин

**Педиатрия
и детская хирургия**

А.А. Баранов
Н.Н. Ваганов
Н.А. Геппе
О.В. Зайцева
И.Н. Захарова
Ю.Ф. Исаков
Н.А. Коровина
В.А. Ревякина
Г.А. Самсыгина
В.К. Таточенко
В.Ф. Учайкин

**Профессиональные
болезни**

С.А. Бабанов
В.В. Косарев

**Психиатрия
и наркология**

Ю.А. Александровский
Н.Н. Иванец

Пульмонология

С.Н. Авдеев
А.С. Белевский
А.А. Визель
Н.П. Княжеская
В.Е. Ноников
С.И. Овчаренко
А.И. Синопальников
А.Г. Чучалин

Ревматология

Н.В. Бунчук
Е.Л. Насонов

**Стоматология
и челюстно-лицевая
хирургия**

Л.В. Козловская
Н.А. Мухин
И.М. Макеева
Е.А. Скатова

Урология

Ю.Г. Аляев
Л.М. Горилковский
К.И. Забиров
О.Б. Лоран
Д.Ю. Пушкарь
М.Ф. Трапезникова

Фтизиатрия

С.Е. Борисов
В.Ю. Мишин
М.И. Перельман
Е.И. Шмелев

Хирургия

М.Д. Дибиров
А.И. Кириенко
В.С. Савельев

Эндокринология

А.С. Аметов
И.И. Дедов
И.Ю. Демидова
Г.А. Мельниченко
Е.А. Трошина
В.В. Фадеев
М.В. Шестакова

Нарушение осанки как общепедиатрическая проблема

С.М.Чечельницкая¹, Л.И.Котик², В.М.Делягин¹

¹ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России;

²Тулльская областная детская больница

Осанка – привычная поза человека, находящегося в покое или движении. Осанка формируется постепенно по мере роста ребенка, становления опорно-двигательного аппарата.

По нашим данным, распространенность нарушений осанки составляет в среднем 47,3% у мальчиков, среди девочек, чей мышечный корсет развит слабее, чем у мальчиков, – 66,3%. Максимальная возрастная частота и для мальчиков (113,8%; прирост признака по отношению к предыдущему году на 53,1%), и для девочек (98,4%; прирост на 38,4%) приходилась на возраст 9 лет. Среди учащихся гимназии, проводивших много времени за рабочим столом, нарушения осанки встречались в 2–5 раз чаще (108,8%), чем в наиболее переполненных общеобразовательных школах (21,0–65,6%). Среди детей, которых доставляют в школу на машинах, нарушения осанки встречаются в 3–4 раза чаще, чем среди тех, кто проделывает путь до школы пешком.

Традиционно нарушения осанки воспринимаются как результат неправильного положения тела за партой, рабочим столом и т.д. Но формирование осанки – сложный многокомпонентный процесс, который определяется генетическими, внутриутробными факторами, особенностями родов, психологическими характеристиками семьи ребенка, его собственной психики, физическими показателями организма. Формирование осанки – это приобретение двигательного (и статика – как элемент фиксированного движения) навыка. Формирование правильной осанки начинается с рождения ребенка путем развития его статомоторных, психологических и когнитивных функций и продолжается в школьные годы.

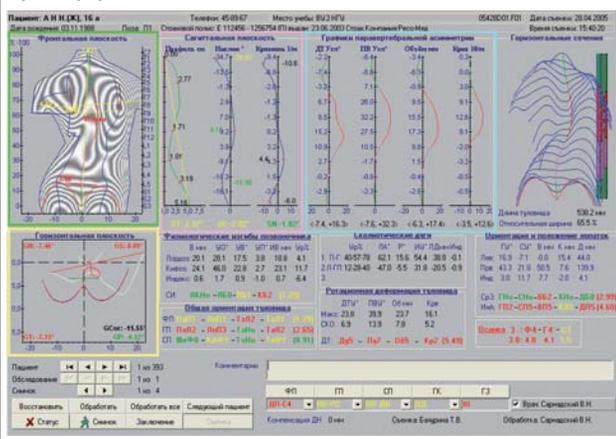
Главный путь по выработке правильной осанки – физическая нагрузка. Но направлять и подкреплять выработку правильной осанки необходимо с участием педагогов, родителей и активным участием самого ребенка или подростка.

Осанка может быть правильной и неправильной [1]. Правильная осанка характеризуется вертикальным положением туловища и головы, прямыми ногами, слегка отведенными назад плечами, плотно прилегающими к грудной клетке лопатками, подобранным животом и развитыми сводами стоп. Правильная осанка обеспечивает нормальную функцию всех органов и систем, гармоничное соотношение между мышцами-сгибателями и мышцами-разгибателями, угол наклона таза в 45°, нормально развитые физиологические изгибы позвоночника. При этом конфигурация позвоночника не изменяет топографию и функцию внутренних органов. Физиологические изгибы позвоночника начинают формироваться по мере развития моторных функций ребенка, его двигательных навыков. Окончательное формирование осанки происходит с завершением полового созревания. Поэтому все нарушения, которые могут изменить моторную активность ребенка, неизбежно сказываются на осанке. Объективная оценка осанки и дифференциальная диагностика нарушений осанки как функциональных обратимых изменений с органическими изменениями (сколиозом) проводится с применением современных диагностических комплексов (рис. 1, 2).

Рис. 1. Рабочий комплекс для исследования осанки и выявления деформаций позвоночника.



Рис. 2. Пример полученного изображения и расчетных данных при деформации позвоночника.



Имеющиеся изгибы позвоночника (лордозы и кифозы) выдерживают нагрузку с пружинящим противодействием. Механизм сохранения равновесия и, соответственно, осанки во фронтальной плоскости отличается от механизма, обеспечивающего статику и движение в сагиттальной плоскости. В сагиттальной плоскости корпус и голова балансируют над осью головок бедра, т.е. находятся в состоянии лабильного равновесия. Оно сохраняется с помощью динамической силы мышц. При этом работа мышц должна оставаться минимальной.

Во фронтальной плоскости ось, проходящая через центр тяжести тела, падает между двумя плоскостями опоры – стопами. Создается относительно стабильное равновесие. Но изменение длины конечности, наклон плоскости опоры должны быть компенсированы, чтобы сохранить равновесие. Возникающие ротации позвонков и искривление позвоночного столба представляют собой компенсаторную реакцию. Физиологическое функциональное искривление проявляется в том, что при ходьбе поясничный отдел позвоночника колеблется из стороны в сторону с большими отклоне-

ниями по средней линии. Грудной отдел изгибается в противоположную сторону, так что XII грудной позвонок является узловой точкой в стоячей волне. Боковой изгиб позвоночника вызывает ротацию позвонков. Величина ротации в поясничном отделе зависит от выраженности лордоза. При кифозе ротация происходит в противоположном направлении.

Позвоночник человека сохраняет стабильное положение на своих концах. Нижний конец фиксирован тазом при помощи нижних конечностей, верхний – головой при помощи рефлекторной фиксации плоскости глаза–лабиринт (внутреннее ухо). Последнее строго удерживается как двигательный стереотип. Суставы головы посредством тонического шейного рефлекса воздействуют на тонус всех постуральных (удерживающих определенное положение тела) мышц и, таким образом, на позвоночник как на ось тела. На статику решающее влияние оказывает таз. Каждое отклонение и функциональное нарушение между этими фиксирующими точками позвоночник компенсирует сам за счет временно возникающих отклонений в положении позвонков в разных отделах позвоночника. Длительные или фиксированные нарушения функции позвоночника как осевого органа могут распространиться на внутренние органы, иннервируемые из сегментов спинного мозга, расположенных в области наибольшего отклонения позвоночника от нормального положения.

Но не только позвоночник оказывает влияние на внутренние органы. Внутренние органы, состояние которых сказывается на опорно-двигательном аппарате, также влияют на позвоночник. Более того, психика, реакция ребенка на окружающее, его психология влияют на движение, тонус мышц, тем самым сказываясь на осанке. Достаточно часто зафиксировано сочетание нарушения осанки и депрессии [2]. Нарушения осанки чаще встречаются у высокорослых и детей с ожирением.

В достаточно большом проценте случаев истоки нарушения осанки находятся в пренатальном и интранатальном периодах. Это состояние известно в отечественной литературе как **подвывих (смещение) атланта-окципитального сочленения (нестабильность атланта-окципитального сочленения)**, а в зарубежной [3] – как синдром асимметричного тонуса.

Причинами являются:

- неправильное положение плода в матке;
- беременность несколькими плодами;
- длительные роды с задержкой головки плода на тазовом дне;
- кесарево сечение;
- щипцовое пособие;
- отсутствие синотоза зубовидного отростка с телом аксиса (аномалия зубовидной кости), что способствует патологическому смещению атланта вместе с зубовидной костью при незначительном механическом воздействии на шейно-затылочную область;
- временное несращение верхушки зубовидного отростка с основной его массой;
- врожденная слабость поперечной и (или) крыловидной связок атланта как отражение общей дисплазии соединительной ткани (синдром Марфана, синдром суставной гипермобильности и т.д.);
- ассимиляция атланта – частичное или полное его слияние с затылочной костью;
- несращение половин задней дуги атланта (spina bifida posterior occulta) или несращение задней дуги с боковыми массами (spondilolysis), отсутствие задней дуги атланта;
- врожденные изменения формы зубовидного отростка (увеличение, уменьшение и др.);
- падение на голову.

Клиническими проявлениями синдрома асимметричного тонуса (нестабильности атланта-окципитального сочленения) у новорожденных и детей 1 года являются:

- наклон головы и туловища в сторону;
- необъяснимый плач ребенка;
- нарушения сна;
- двигательное беспокойство, нарушение мышечного тонуса;
- нарушение движения тазобедренных суставов;
- срыгивания;
- гиперчувствительность в затылочной области.

Клиническими проявлениями синдрома нестабильности атланта-окципитального сочленения у детей в возрасте старше 1 года являются:

- двигательное беспокойство;
- головные боли;
- головокружения;
- снижение школьной успеваемости за счет дефицита внимания;
- боли в спине;
- часто болеющие дети с хроническим тонзиллитом в более чем половине случаев имеют нестабильность атланта-окципитального сочленения.

Нестабильность позвоночника и нарушение осанки не являются изолированными состояниями. Привлекает внимание сочетание нарушения осанки с нарушенным прикусом [4].

В современных условиях подавляющее число детей нуждается в коррекции прикуса (точно так же, как в коррекции осанки). Никак не уменьшается число хронических заболеваний, затрагивающих систему движения. Нельзя исключить, что число таких состояний и заболеваний даже нарастает. Возникает вопрос, насколько обосновано сочетание высокой распространенности аномалий зубочелюстной системы и опорно-двигательного аппарата.

Аномалия функции зубочелюстной системы тесно связана с системными изменениями опорно-двигательного аппарата через генерализованную дисплазию соединительной ткани, изменения условий жизни (искусственное вскармливание, характер физической нагрузки, психологические реакции). Например, разрушение коренных зубов типично для людей, испытывающих внутренние страхи (тризм жевательной мускулатуры и повышенная постоянная нагрузка на моляры). Аналогично изменяется и реакция иных скелетных мышц.

Прикус и его аномалии влияют на общий локомоторный аппарат, сказываясь даже на способности удерживать равновесие [5]. Прикус – это поза рта. Зубы, челюсти, височно-нижнечелюстной сустав, жевательная и мимическая мускулатура – неотъемлемые части общего двигательного аппарата. Педиатр обычно никак не оценивает зубочелюстную систему с этой точки зрения, а стоматолог не поднимается выше височно-челюстного сустава, не рассматривает патологию зубочелюстной системы как часть системной.

Известно, что патология зубочелюстной системы прочно связана с иными отклонениями. Средний отит, позозависимые боли в спине, нестабильность шейного отдела позвоночника, головные боли и многие другие состояния влияют на зубочелюстную систему. Возможна и иная ситуация. Аномалия прикуса из-за нарушения нагрузки на другие системы вызывает их изменения. В пользу этого предположения свидетельствует нивелирование иных патологических состояний при коррекции прикуса, что полностью подтверждает положение: функция определяет структуру, а не наоборот.

Доказано, что дисфункция позвоночника с изменением положения нижней челюсти может привести к формированию аномального прикуса. При хронических заболеваниях опорно-двигательного аппарата дисфункция системы жевания обнаружена у 87% пациентов с головными болями, 85% – с болями в области таза, 81% – с болями в животе, 76% – с болями в затылке, плечевом поясе и болями в области грудной клетки, 46% – с болями в спине и пояснице. Отмечена взаимосвязь нарушений прикуса и стабильности шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника [6].

Наряду с функциональными причинами сочетания аномалии прикуса и аномалии осанки существуют генетически опосредованные в виде **генерализованной дисплазии соединительной ткани**. При этих генетических синдромах отмечаются гипотония мышц, аномалии суставов, что создает условия для аномалии осанки и аномалии прикуса.

Неправильная осанка в положении сидя часто обуславливается как причина возникновения **боли в спине** у детей. Считается, что у человека в положении сидя должны сохраняться следующие пропорции: сгибание в тазобедренном суставе составляет приблизительно 90°, и таз находится в наклонной оси таким образом, что поясничная область образует кифоз. Сгибание же в поясничной области составляет не более 20–30°. Правильная осанка в положении сидя зависит от того, как правильно подобрана мебель в соответствии с антропометрическими данными ребенка. Так, R.Parcells и соавт. [7], используя методы видеонаблюдения, нашли, что из времени, проведенного школьником сидя, 57% времени ученики находились в положении наклона вперед и 43% – откинувшись назад. Было выявлено уменьшение сгибания шеи (в среднем до 34,4°) и увеличение бедренного угла (в среднем до 107,8°) по сравнению с традиционной посадкой (сгибание шеи = 38,7°, бедренный угол = 95,5°). Существует мнение, что использование эргономической мебели может привести к снижению частоты болей в спине у детей и улучшению осанки [8]. Физическая активность, адекватно подобранные упражнения приводят к улучшению осанки [9, 10], что существенно сказывается на дальнейшем развитии ребенка и подростка. Получена четкая корреляция между физической активностью ребенка, характером осанки и даже состоянием его здоровья во взрослом состоянии [11].

Рекомендации

Врачи и средние медицинские работники, особенно работающие в школьно-дошкольных отделениях поликлиник, должны обращать внимание родителей и педагогического персонала на важность сохранения правильной осанки и многообразии причин ее нарушения.

Должны быть приняты соответствующие образовательные программы для педагогов как в период получения образования, так и для курсов последипломного образования, освещающие влияние физической нагрузки, психологического оптимума, избыточной массы тела на состояние опорно-двигательного аппарата.

Литература

1. Stücker R. *Haltungsschäden bei Kindern und Jugendlichen – Untersuchung und Bewertung. Kinder- und Jugendarzt* 2003; 39 (12): 936–8.
2. Schyder-Ettinger H. *Neu auftretende Thoraxdeformierungen bei Kindern und Jugendlichen. Schweizerische Ärztezeitung* 2005; 86 (21): 1312–4.

3. Exner F. *Rückenschäden bei Kindern und Jugendlichen. http://arzforumfreiburg.de/aff/vortraege/Ruecken_Kinder_jugend.pdf*
4. Gerstenberg P. *Biss und Feblbiss in Zusammenhang mit Haltung und Feblhaltung. Bad Seebartau, Lübeck, 2006. http://www.gzm.org/patientenbereich/content/download/artikel/Feblbiss.pdf*
5. Ohlendorf D, Parey K, Kemper S et al. *Können experimentell herbeigeführte Veränderungen der Okklusion das menschliche Gleichgewicht beeinflussen. Manuelle Medizin* 2008; 46: 412–17.
6. Plato G, Kopp S. *Wechselspiel zwischen Feblbiss und Feblhaltung. http://www.dr-peter-grewe.de/index.php?option=com_content&view=article&id=26&Itemid=30*
7. Parcels R, Stommel M, Hubbard R. *Mismatch of classroom furniture and student body dimensions: empirical findings and health implications. J Adolesc Health* 1999; 24: 265–73.
8. Troussier B, Tesnière C, Fauconnier J et al. *Comparative study of two different kinds of school furniture among children. Ergonomics* 1999; 42: 516–26.
9. Поляев БА, Иванова ГЕ, Житловский ВЕ. *Коррекция нарушений осанки в учебном процессе. М.: РАСМИРБИ, 2003.*
10. Поляев БА, Иванова ГЕ. *Внедрение системы оздоровительных мероприятий по коррекции нарушений осанки на уроках физической культуры. М.: РАСМИРБИ, 2004.*
11. Hancox R, Milne B, Poulton R. *Association between children and adolescents television viewing and adult health: a longitudinal birth cohort study. Lancet* 2004; 364: 257–62.



XVI КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ» II ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР I ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ

24 – 27 февраля 2012 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли, 4-й подъезд

Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает Вас принять участие в работе XVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», II Форума детских медицинских сестер и I Евразийского форума по редким болезням. Программа Конгресса включает вопросы реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» в педиатрии, организации медицинской помощи детям, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины, детской хирургии и другие актуальные проблемы.

В рамках послевузовского профессионального образования педиатров будут проведены Школы специалистов (повышения квалификации) с выдачей сертификатов.

На церемонии Торжественного открытия Конгресса — 24 февраля 2012 года в 18:00 в Зале Церковных Соборов Храма Христа Спасителя (г. Москва, ул. Волхонка, 15) — будут подведены итоги:

- **конкурса «Детский врач года»** (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям);
- **конкурса «Детская медицинская сестра года»** (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям).

На церемонии закрытия Конгресса — 27 февраля 2012 года в зале «Амфитеатр» Центра международной торговли (г. Москва, Краснопресненская набережная, д. 12) — будут подведены итоги:

- **конкурса научных работ молодых ученых.**

Заявки на доклады и симпозиумы, тезисы для публикации принимаются до 16 декабря 2011 г., заявки на участие в Конкурсах «Детский врач года» и «Детская медицинская сестра года» — до 16 декабря 2011 г., регистрация участников школ — до 31 января 2012 г., работы на Конкурс научных работ молодых ученых — до 20 января 2012 г.

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе, Форумах и выставке, Школах специалистов и публикации тезисов можно получить по телефонам в Москве: 8 (499) 134-13-08, 134-30-83, 783-27-93; 8 (495) 967-15-66, 681-76-65 и на веб-сайтах: www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru

Адрес оргкомитета Конгресса: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, Научный центр здоровья детей РАМН, e-mail: orgkomitet@nczd.ru

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА «ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2012»

25 – 27 февраля 2012 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли, 4-й подъезд

Параллельно с XVI Конгрессом педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», II Форумом детских медицинских сестер и I Евразийским форумом по редким болезням пройдет **19-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка – 2012»**, на стендах которой будут представлены свыше 100 ведущих отечественных и зарубежных компаний из 30 стран. Ежегодно выставку посещают свыше 8000 человек.

Основные разделы выставки:

- Лекарственные средства
- Медицинское оборудование
- Медтехника
- Лабораторное оборудование и приборы
- Медицинские инструменты
- Медицинская мебель и оборудование для оснащения родильных домов, детских больниц, поликлиник, гинекологических кабинетов
- Витамины и гомеопатические средства
- Детское питание
- Средства по уходу за детьми
- Средства гигиены для женщин
- Контрацептивы
- Специализированные издания и литература

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе и выставке можно получить по телефонам:

8 (495) 631-14-12, 681-76-65

e-mail: zmir@sumail.ru

Когнитивные нарушения в детском возрасте

Н.В.Пизова

ГБОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ

Проблема нарушений интеллектуального развития у детей в последнее время привлекает все большее внимание психиатров, психологов, неврологов и педиатров. Число детей, имеющих нарушения интеллекта, продолжает увеличиваться. Так, в мире, по данным Всемирной организации здравоохранения, грубые нарушения умственного развития имеют 15% детей. Проблема когнитивных расстройств в настоящее время является одной из наиболее актуальных и значимых с медико-социальной точки зрения. В литературе широко обсуждаются когнитивные расстройства у взрослого населения не только как синдромальные проявления заболеваний, но и как естественный возрастной процесс [1, 2]. Однако нарушения когнитивных функций встречаются не менее чем у 20% детей и подростков [3]. В детской практике когнитивные расстройства наиболее часто встречаются при последствиях перенесенных заболеваний с поражением нервной системы в перинатальном периоде (гипоксическое поражение мозга, родовая травма, внутриутробная инфекция), мальформациях (дисгенезии) головного мозга, врожденных обменных нарушениях с поражением нервной системы, дегенеративных заболеваниях, после черепно-мозговой травмы, при эпилепсии.

Когнитивные функции – это наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира. К таким функциям относятся память, внимание, психомоторная координация, речь, гнозис, праксис, счет, мышление, ориентация, планирование и контроль высшей психической деятельности [4–6]. Развитие когнитивных нарушений связано с очаговым или диффузным поражением головного мозга, что приводит к нарушению одной или нескольких когнитивных функций. В неврологии и нейропсихологии под когнитивными функциями принято понимать функции, необходимые для осуществления процесса рационального познания мира. Когнитивные функции представлены как в правом, так и в левом полушариях головного мозга (см. рисунок).

Понять, что такое **память** и где она хранится, люди пытались с давних времен. Древние греки считали, что информация в виде каких-то частиц попадает в головной мозг и оставляет отпечатки на его мягком веществе. Философ Платон и врач Гиппократ считали, что хранилищем памяти является головной мозг. По современным представлениям, память – это способность головного мозга усваивать, сохранять и воспроизводить необходимую для текущей деятельности информацию (табл. 1). Выраженные нарушения памяти на события жизни принято обозначать термином «амнезия». Различают 3 вида памяти – кратковременную, которая длится 1–3 мин, память на недавние события (длится 5–10 мин и часто нарушается в пожилом возрасте) и память на отдаленные события, которая при разных заболеваниях нарушается в последнюю очередь.

Внимание – это процесс, с помощью которого отбирается и затем обрабатывается информация [7]. Характеристики внимания включают избирательность, направленность и отвлечение. Физиологической основой внимания является доминанта – временно господствующий в коре головного мозга очаг возбуждения. Нервный центр способен накапливать в себе возбуждение и тормозить работу других нервных центров. Выделяют непроизвольное (неволевое), произвольное (волевое) и послепроизвольное (сначала человек ставит цель, а потом уже заинтересовывается сам) виды внимания. Внимание необходимо для отбора значимых воздействий, удерживания данной деятельности, пока не достигнута цель, регуляции и контроля.

Свойства внимания:

- концентрация внимания (степень сосредоточенности внимания на объекте);
- объем внимания (количество объектов, которые могут быть охвачены, – 7±2);
- переключение внимания (намеренно осознанный перенос внимания на другой объект);
- распределение внимания (возможность удерживать в поле внимания одновременно несколько объектов);
- устойчивость внимания (длительная сосредоточенность внимания на объекте – примерно 10–12 мин);
- рассеянность внимания (неспособность к длительному и интенсивному сосредоточению внимания).

Е.Д.Хомская выделила несколько видов внимания:

сенсорное внимание (зрительное, слуховое, кожно-кинестетическое); двигательное внимание, проявляющееся в моторных процессах, их осознании и регуляции; эмоциональное внимание, привлекаемое эмоционально значимыми стимулами и имеющее тесную связь с памятью, запечатлением информации; интеллектуальное внимание, связанное с интеллектуальной деятельностью (внимание к предмету обучения, к интеллектуальным операциям, с помощью которых реализуется процесс мышления) [8].



Таблица 1. Дифференциация систем памяти

Системы памяти	Основные анатомические структуры	Длительность хранения информации
Эпизодическая память	Medullary temporal lobes, anterior thalamic nucleus, mammillary body, fornix, prefrontal cortex	Минуты–годы
Семантическая память	Inferolateral temporal lobes	Минуты–годы
Процедурная память	Basal ganglia, cerebellum, supplementary motor area	Минуты–годы
Рабочая память	Фонологическая – Broca's area, Wernicke's area. Пространственная – prefrontal cortex, visual-association areas	Секунды–минуты, информация активизируется повторением или действием

Таблица 2. Дифференциация внимания

Основные анатомические структуры	Функции
Ретикулярная формация на уровне крыши среднего мозга и моста Медиальный отдел таламуса, включая ретикулярные ядра Хвостатое ядро	Поддержание состояния активного бодрствования и внимания Поддержание внимания Ограничительно-селективная обработка поступающей информации, фокусирование и управление вниманием Опосредованное влияние на внимание через эмоциональную оценку сигналов, на которые оно направлено
Лимбическая система	Управляющие функции и переключение внимания
Префронтальная кора Нижнетеменные отделы коры	Обеспечение избирательного сенсорного внимания, особенно зрительного внимания
Верхняя височная кора	Осуществление интеграции сенсорной информации различных модальностей

В настоящее время показано, что основные элементы внимания – фокусирование и управление, поддержание внимания, кодирование, переключение фокуса внимания и стабильность усилия, связанного с вниманием, – обеспечиваются разными структурами головного мозга (табл. 2) [9].

К нарушениям внимания относятся сужение объема внимания (человек одновременно может воспринимать мало – 2–3 предмета), его неустойчивость (нарушена концентрация внимания) и нарушение внимания при локальных поражениях мозга.

Наряду с нарушениями памяти и внимания у детей имеется недостаточная сформированность управляющих функций [10]. **Управляющие функции** позволяют ребенку поддерживать необходимую для достижения поставленных целей психологическую установку.

Управляющие функции контролируют:

- Когнитивные процессы, связанные с рабочей памятью, определением порядка и последовательности мыслительных операций, планированием и способностью прогнозировать результат, гибкостью мышления и использованием организационных стратегий.

- Речевые процессы, связанные со скоростью речи, вербальной коммуникацией и использованием внутренней речи.
- Двигательный контроль и упорядочение реакций, связанных с распределением усилий, соблюдением запрещающих инструкций, подавлением реакций, моторной координацией и последовательностью действий.
- Эмоциональные процессы, связанные с саморегуляцией уровня активации, эмоций и мотиваций.

Еще одной из главных когнитивных функций является **речь**. Речь – один из главных интеллектуальных инструментов. Нормализация развития интеллекта происходит по мере того, как устраняется речевая затрудненность и формируется нормальное словопроизношение; оттого так важно вовремя диагностировать патологии речи и начинать их лечение. Чаще всего расстройства речи возникают в детском возрасте. В тяжелых случаях речевых нарушений ребенок не только не может ясно и четко говорить сам – он плохо воспринимает и усваивает чужую звучащую речь, с трудом строит фразы и предложения, имеет ограниченный словарный запас. Это касается как активного

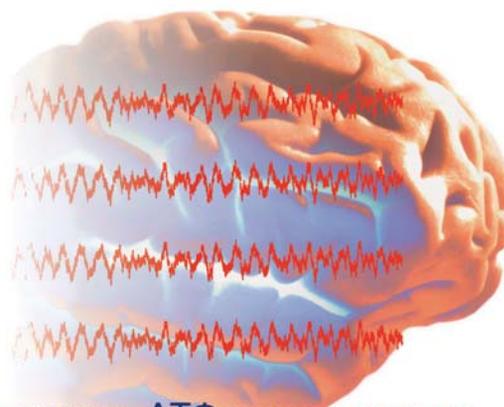
ЭНЦЕФАБОЛ®

пиритинол

NYCOMED

www.encephabol.ru
www.encephalopathy.ru
www.nycomed.ru

Новая жизнь сосудов и клеток головного мозга



- Увеличивает уровень АТФ в эритроцитах
- Снижает агрегацию эритроцитов
- Повышает высвобождение ацетилхолина в синапсы
- Улучшает микроциркуляцию в головном мозге
- Активирует метаболизм глюкозы в тканях мозга
- Стабилизирует мембраны межнейронной передачи

(осмысленно употребляемые в речи слова), так и пассивного словаря (слова речи других людей, воспринимаемые на слух). Как показали специальные исследования, 25% 4-летних детей страдают серьезными нарушениями в речевом развитии. В середине 1970-х годов дефицит речи наблюдался только у 4% детей того же возраста. За 20 последних лет число речевых нарушений возросло более чем в 6 раз [11]. Речевые расстройства наблюдаются у 70–80% детей с церебральными параличами. Изучению речевых нарушений у детей с церебральными параличами посвящено много специальных исследований, в которых рассматриваются вопросы их патофизиологии, клиники и коррекции. Если своевременно не принять должные меры к исправлению речи, у ребенка возникают серьезные проблемы общения со сверстниками и взрослыми и как следствие – развитие всевозможных комплексов, препятствующих обучению, раскрытию умственного и творческого потенциала. Если развившиеся в дошкольный период тяжелые нарушения речи своевременно не откорректировать, во время обучения в школе количество проблем резко возрастет. Так, при обучении ребенка письму и чтению на фоне нарушенной речевой деятельности может возникнуть «письменное косноязычие» – дисграфия, неспособность к письму. Еще один вид серьезных нарушений у детей младшего школьного возраста – дислексия (также алексия). Так называется избирательная неспособность ребенка к овладению процессом чтения, возникающая в результате патологий определенных участков головного мозга (коры левого полушария, если ребенок правша). В зависимости от локализации поражений мозга развиваются алексии разных видов.

В настоящее время для диагностики когнитивных расстройств используется комплексный подход, включающий клинические, клинико-психопатологические, психометрические, нейропсихологические, нейровизуализационные и нейрофизиологические методы исследования.

Подходы к терапии когнитивных нарушений

Оказание помощи детям с когнитивными нарушениями носит комплексный и индивидуальный подход, объединяя немедикаментозные и медикаментозные методы. Традиционно для лечения когнитивных расстройств применяются средства, относящиеся к группе ноотропных препаратов. Ноотропы – группа лекарственных средств, которые различаются по своему составу и механизмам действия, но имеют ряд общих свойств. В результате улучшения метаболизма и межнейронной передачи в центральную нервную систему (ЦНС) ноотропные препараты улучшают умственную деятельность, внимание, речь, активизируют процессы обучения (ноотропное действие); улучшают память, способность к воспроизведению информации и переводу текущей информации в долговременную память (мнемотропное действие); снижают потребность нейронов в кислороде при гипоксии (антигипоксическое действие), а также повышают устойчивость ЦНС к неблагоприятным факторам: гипоксии, интоксикациям и другим экстремальным воздействиям (церебропротективное и адаптогенное действие) [12, 13].

В контролируемых клинических исследованиях показана эффективность таких ноотропов, как пиритинол (Энцефабол), Инстенон и пирацетам (Ноотропил) [14–16].

Пиритинол (Энцефабол) представляет собой удвоенную молекулу пиридоксина. Пиридоксин (витамин В₆) является прекурсором глутамата и γ-аминомасляной кислоты – главных нейротрансмиттеров в ЦНС, с чем, возможно, связаны его ноотропные свойства. Пиритинол активирует метаболизм мозга, холинергическую передачу, способствует стабилизации мембраны нервных клеток, предотвращает образование свободных радикалов, с чем, очевидно, связаны его нейропротекторные свойства. Энцефабол является нейродинамиком, нормализующим психическую и моторную

деятельность человека вследствие повышения метаболической активности в синапсах ЦНС. Выраженный тонизирующий эффект препарата связывают с непосредственным действием на нейрональную активность [14, 16, 17]. В экспериментах он улучшает межполушарное проведение нервных импульсов, корректирует пренатальные и перинатальные нарушения развития мозга у мышей с гиперактивностью, нарушением обучения и координации [18, 19]. В контролируемых исследованиях выявлены возможности фармако-терапии Энцефаболом пациентов с задержкой общего и речевого развития, дисфазией, дислексией, дисграфией, дезартикуляцией и трудностями обучения [14, 16, 20, 21].

В исследовании Н.Н.Заваденко и соавт. (2006 г.) при лечении детей с когнитивными расстройствами без эпилептических нарушений показано достоверное улучшение успеваемости по языковым дисциплинам, уменьшение общего количества ошибок при чтении вслух, снижение числа ошибок по типу замены звук–буква, искажений звукослоговой структуры слова, грамматических и общей суммы ошибок в диктанте, улучшение показателей слухоречевой и зрительной памяти, устойчивости внимания и работоспособности при лечении пиритинолом [16]. Также было показано положительное влияние повторных терапевтических курсов препаратами ноотропного ряда, например Энцефаболом, у детей с алалиями [22].

Литература

- Mishkin M, Suzuki W, Gadian DG, Varba-Khadem F. Hierarchical organization of cognitive memory. *Philos Trans R Soc Lond B* 1997; 352: 1461–7.
- Posner MI, Raichle ME. *Images of Mind*. New York: Scientific American Library, 1997.
- Антропов Ю.Ф. Психическое здоровье детей и подростков. В кн.: *Депопуляция в России: причины, тенденции, последствия и пути выхода*. Всероссийская научная конференция. Москва, 6 декабря 1996 г. Отв. ред. А.Е.Иванова, Н.И.Кожевникова. М.: Изд-во МГСУ, 1996; 3: 40–1.
- Лурия А.Р. *Высшие корковые функции человека*. М.: Изд-во МГУ, 1969.
- Лурия А.Р. *Основы нейропсихологии*. М.: Изд-во МГУ, 1973.
- Larrabee CJ, Crook TM. Estimated prevalence of age associated memory impairment derived from standardized tests of memory function. *Int Psychogeriatr* 1994; 6 (1): 95–104.
- Кайл Р. *Детская психология: тайны психики ребенка*. Пер. с англ. СПб, М., 2002.
- Холмская Е.Д. *Нейропсихология*. СПб, 2003.
- Mirsky AF. Behavioral and psychophysiological markers of disordered attention. *Environ Health Perspect* 1987; 74: 191–9.
- Заваденко Н.Н. *Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте*. М.: Академия, 2005.
- <http://logopediya.com>
- Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Стец В.Р., Сидорова И.В. *Ноотропная терапия: прошлое, настоящее, будущее*. *Новости медицины и фармации*. 2004; 14 (155): 10.
- Бурчинский С.Г. *Ноотропы: классификация, механизмы действия, сравнительная характеристика фармакологических свойств*. К., 2004.
- Заваденко Н.Н., Петрухин А.С., Белоусов Ю.Б., Суворинова Н.Ю. *Фармакотерапия гиперактивности с дефицитом внимания у детей: зарубежный и российский опыт*. *Фарматека*. 2006; 7: 62–70.
- Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю. *Терапевтическое действие разных доз ноотропила при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью у детей*. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2004; 104 (3): 32–7.
- Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю., Румянцева М.В. *Трудности школьного обучения: гиперактивное расстройство с дефицитом внимания и дислексия*. *Sov. Med. Peditriya (Pril.)*. 2006; 8 (2).
- Лалаева Р.И. *Нарушения чтения и пути их коррекции у младших школьников*. СПб, 2002.
- Berney TP. Autism: an evolving concept. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 20–5.
- Klebel VE. Experimental psychological study of the effect of a hexobendine-etamivan-etofylline combination. *Arzneimittelforschung* 1975; 25: 831–6.
- Mintz M, Le Goff D, Scornaienchi J et al. The Underrecognized Epilepsy Spectrum: The Effects of Levetiracetam on Neuropsychological Functioning in Relation to Subclinical Spike Production. *J Child Neurol* 2009; 24: 807–15.
- Wilsber CR. A brief review of studies of piracetam in dyslexia. *J Psychopharmacol* 1987; 1: 95–100.
- Заваденко Н.Н. *Нарушения развития речи у детей и их коррекция*. *Лечащий врач*. 2006; 5.

Макролиды при внебольничной пневмонии у детей: современные тенденции терапии

Ю.Л.Мизерницкий

ФГБУ Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития РФ

Острые респираторные инфекции – наиболее частые заболевания у детей, особенно в первые годы жизни. Именно этим определяется их медицинская и социальная значимость. В Российской Федерации болезни органов дыхания у детей в возрасте 0–17 лет занимают третье место в структуре причин смерти после внешних причин и пороков развития [1].

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) – этиологически разнородная группа инфекций со сходными клиническими характеристиками в виде воспаления слизистых оболочек респираторного тракта. Наиболее серьезную проблему составляют инфекции нижних дыхательных путей, особенно пневмонии, что побудило ведущих специалистов страны разработать научно-практическую программу «Внебольничная пневмония у детей (распространенность, диагностика, лечение и профилактика)» (2011 г.), фактически являющуюся формуляром для практикующих педиатров (см. рисунок). Согласно программе и современной классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2009 г.) под внебольничной пневмонией понимают острое инфекционное заболевание легких, 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 изменения), при наличии инфильтративных изменений на рентгенограмме [2, 3].

Следует отметить, что основная часть смертности от ОРЗ связана именно с пневмониями у детей первых лет жизни – ежегодно в мире от них умирает 1,8 млн детей в возрасте до 5 лет. По данным Госкомстата РФ, за период 1999–2008 гг. заболеваемость пневмонией среди детей и подростков составила 7,95–8,86‰, а умирают от этого заболевания около 1 тыс. детей в год [1, 2]. Причем почти в четверти случаев (24%) пневмония выступает не основной, а конкурирующей причиной смерти больных [1].

Факторами риска летального исхода от пневмонии у детей являются:

- возраст до 5 лет и мужской пол;
- неблагоприятный преморбидный фон детей;
- низкий социально-экономический статус семьи;
- позднее обращение (или необращение) за медицинской помощью;
- позднее поступление в стационар [1].

Чаще всего (у 95%) острые респираторные инфекционные заболевания имеют вирусную природу, реже (обычно как осложнение вирусных инфекций) – бактериальную. В ряде случаев они могут быть обусловлены атипичной флорой (микоплазмами, хламидиями, легионеллами, пневмоцистами), редко – грибковой.

Среди вирусных возбудителей ОРЗ наиболее частыми являются грипп, парагрипп, аденовирусы, респираторно-синцитиальный, корона- и риновирус, ЕСНО- и Коксаки-вирусы. Среди бактериальных возбудителей у детей в возрасте от 3–6 мес и до 14 лет в настоящее время лидируют пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) и гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*) [2, 4]. У младенцев и в подростковом возрасте велика этиологическая значимость атипичной флоры.

Научно-практическая программа «Внебольничная пневмония у детей (распространенность, диагностика, лечение и профилактика)», Москва, 2011.



Руководитель проекта:
Председатель правления Российского респираторного общества,
академик РАН, профессор А. Г. Чучулин

Координационный совет:

профессор д. м. н. Генин Н. А.
профессор д. м. н. Усманова Н. Н.
профессор, м. н. Волков Н. К.
профессор, м. н. Магариный Ю. Л.
профессор д. м. н. Мазурок Ю. Ю.

Эксперты: Митров А. Е. (Днепропетровск), Андреев Е. П. (Москва), Акимов Ю. Г. (Киев), Андреев Н. К. (Фрязино), Бельведерская В. П. (Челяб.), Болотова Е. В. (С.-Петербург), Бондарь Ю. К. (Днепропетровск), Бондарь Г. Н. (Владивосток), Васильев Н. В. (Москва), Васильева Е. И. (Иркутск), Волгастский Н. В. (Москва), Волков Н. К. (Москва), Генин Н. А. (Москва), Давыд А. А. (Киев), Дробиц Н. А. (Москва), Дуба Е. Д. (Днепропетровск), Ермаков Н. Н. (Сургут), Зайцев С. Т. В. (Иркутск), Ильяшова Н. А. (Красноярск), Коваленко Г. Н. (Сургут), Колесникова О. В. (Самара), Колоткина Е. Г. (Новосибирск), Логина Е. И. (Новосибирск), Малахова В. Г. (Иркутск), Малахова Т. Г. (Киев), Машков А. В. (Москва), Мазурок Ю. Ю. (Новосибирск), Малявченко Н. М. (Фрязино), Мизерницкий Ю. Л. (Москва), Мокеев Н. А. (Самара), Петрова А. Ф. (Воронеж), Шакин Ю. В. (Саратов), Шелестов В. М. (Сургут), Шибалова Н. С. (Иркутск), Шестова С. С. (Москва), Прохорова Е. В. (Сургут), Рачинский Н. Н. (Москва), Рыжов В. А. (Самара), Романов А. И. (Иркутск), Сакина Н. В. (Сургут), Сангазюга Г. А. (Москва), Семенов Е. В. (Москва), Селезнева Т. В. (Иркутск), Селиванова М. А. (Сургут), Селиванова Н. А. (Москва), Сорова Н. Д. (С.-Петербург), Сорокина Е. В. (Москва), Сорокина Т. В. (Москва), Таточина В. К. (Москва), Ушаков К. А. (Иркутск), Ушаков А. Н. (Самара), Филатов А. М. (Москва), Филатова Р. М. (Сургут), Царькова С. А. (Екатеринбург), Чернышова М. М. (Ростов-на-Дону), Шибалова Н. П. (С.-Петербург), Шибалова В. Н. (Екатеринбург).

Диагноз пневмонии следует всегда подозревать при лихорадке выше 38°C в течение 3 сут и более, наличии одышки (более 50–60 ударов в минуту – у детей до 1 года, более 40 ударов в минуту – у детей старше 1 года), втяжении углубленных мест грудной клетки при дыхании (в отсутствие крупы и бронхообструктивного синдрома) [5].

Часто пневмония сопровождается выраженными реакциями со стороны крови (лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, ускоренная СОЭ). В то же время следует помнить, что диагноз пневмонии является *клинико-рентгенологическим* и потому требует своего рентгенологического подтверждения.

Назначение антибактериальных средств патогенетически обосновано только при острых респираторных вирусных инфекциях, осложненных бактериальной инфекцией дыхательных путей (т.е. при наличии клинически и инструментально определяемых бактериальных очагов, соответствующих гематологических сдвигов, обусловленных типичной или атипичной флорой) [4–6].

Применение антибактериальных средств для профилактики бактериальных осложнений острых респираторных инфекций, как правило, нецелесообразно и может касаться только проблемных категорий больных (ослабленных, с хроническими заболеваниями, иммунокомпрометированных и т.п.).

Необходимо также иметь в виду, что по клинической картине и рентгенологическим данным определить этиологию пневмонии не представляется возможным. Практически все методы этиологической диагностики имеют ретроспективный характер. Поэтому при назначении терапии руководствуются клиническими показаниями и эпидемиологической ситуацией.

При наличии показаний к системным антибиотикам выбор врачами стартового препарата осуществляется эмпирически с учетом вероятной этиологии и лекарственной чувствительности предполагаемого возбудителя.

Результаты определения чувствительности *S. pneumoniae* к макролидам в России (n=715) [7]

Антибиотик	Ч, %	УР, %	Р, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Джозамицин	96,0	1,5	2,5	0,125	0,5	0,03–128
Эритромицин	95,4	1,0	3,6	0,03	0,03	0,03–128
Мидекамицина ацетат	94,0	1,5	4,5	0,125	0,25	0,06–256
Спирамицин	93,7	1,0	5,3	0,125	0,25	0,06–256
Кларитромицин	92,7	1,6	5,7	0,03	0,03	0,03–128
Азитромицин	92,7	0,9	6,4	0,03	0,06	0,03–128

Примечание. Ч – чувствительные; УР – условно резистентные; Р – резистентные; МПК – минимальная подавляющая концентрация.

Лечение пневмонии всегда желательно проводить в домашних условиях. Госпитализации подлежат больные с тяжелыми и осложненными формами пневмонии, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, дети из социально-неблагополучных условий и пациенты раннего возраста (как правило, первого полугодия жизни) при невозможности организации их лечения в домашних условиях, а также при отсутствии улучшения в динамике терапии.

Всегда предпочтительна монотерапия пероральным лекарственным препаратом. Правильность выбора антибиотика подтверждает быстрая положительная динамика клинического состояния. При отсутствии таковой в течение 2 сут решают вопрос о смене антибиотика или используют комбинацию препаратов для расширения антибактериального спектра.

Клинически типичную этиологию пневмонии, наиболее частыми возбудителями которой являются пневмококк *S. pneumoniae* и гемофильная палочка *H. influenzae*, можно заподозрить при наличии лихорадки с токсикозом, укорочения перкуторного звука, влажных хрипов (необязательно), лейкоцитоза и С-реактивного белка выше 30–60 мг/л в крови.

При этом препаратами выбора в педиатрической практике являются β-лактамы: широкого спектра пенициллины – (амоксциллин, амоксициллин/клавулатат), а в качестве альтернативы – цефалоспорины II–III поколения [2, 6].

Все препараты из группы β-лактамов действуют бактерицидно. Механизм действия этих антибиотиков заключается в их способности проникать через клеточную оболочку бактерий и связываться с так называемыми «пенициллинсвязывающими белками». В результате нарушается синтез пептидогликана в микробной стенке, что приводит к нарушению строения клеточной стенки.

Озабоченность врачей во всем мире вызывает постепенный рост антибиотикорезистентности возбудителей. Так, например, частота встречаемости пенициллинорезистентных штаммов пневмококка в США достигла 21,2%, в Испании – 22,9%, в Японии – 44,5%. В России эта проблема пока не столь актуальна – по результатам многоцентрового проспективного исследования ПеГАС за период 1999–2009 гг. количество резистентных к амоксициллину штаммов пневмококка не превышало 11% [7].

Об атипичной пневмонии следует думать при лихорадке в отсутствие выраженного токсикоза, наличии массы мелких хрипов, их асимметрии, сопутствующем конъюнктивите, нормальном числе лейкоцитов и уровне С-реактивного белка в крови [5]. Наличие бронхообструктивного синдрома указывает на атипичный характер заболевания, поскольку он характерен для микоплазменной и хламидийной инфекции [8].

Mycoplasma pneumoniae, *Chlamydia* spp. являются наиболее частыми возбудителями атипичных внебольничных пневмоний. Причем, следует отметить, что этиологическая значимость внутриклеточных возбудителей (хламидий, микоплазм, легионелл) в последнее десятилетие возросла до 25–40%, особенно у детей младшего и подросткового возраста [2].

При атипичной пневмонии, как и при отсутствии положительного эффекта от лечения амоксициллином или аллергии на него, терапию осуществляют препаратами макролидного ряда. Помимо высокой

чувствительности к ним атипичных (внутриклеточных) возбудителей макролиды одновременно проявляют высокую активность в отношении пневмококка, о чем свидетельствуют результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС за период 1999–2009 гг. Джозамицин обладает максимальной активностью среди всех макролидов в отношении *S. pneumoniae* (см. таблицу) [7].

Высокая эффективность использования макролидных антибиотиков в терапии внебольничных пневмоний связана со спектром их антимикробной активности, включающим большинство респираторных патогенов, в том числе атипичных (хламидии, микоплазмы, легионеллы) [9, 10]. Кроме того, макролиды не разрушаются β-лактамазами, которые вырабатывают некоторые причинно-значимые микроорганизмы (моракселла, гемофильная палочка). Практически ценным является то, что макролиды относятся к препаратам с минимальным количеством нежелательных реакций [11, 12]. Даже присущая очень высоким дозам макролидов гепатотоксичность в применяемых в практике дозировках себя не обнаруживает [13]. Низкая токсичность макролидов позволяет использовать их в педиатрии для лечения детей всех возрастных групп!

Они высокоэффективны при пероральном применении, что особенно важно учитывать в детском возрасте. Новые макролиды лишены недостатков, присущих эритромицину. Они обладают удовлетворительными вкусовыми качествами, особенно детские формы (диспергируемые таблетки, суспензии и саше), реже вызывают побочные реакции, имеют лучшие фармакокинетические параметры, что позволяет принимать их 1–2 раза в сутки коротким курсом.

Макролидные антибиотики являются липофильными соединениями, они хорошо распределяются в организме, проникая во многие органы и ткани. По способности проникать через гистогематические барьеры макролиды превосходят β-лактамы. Несомненным достоинством макролидов является их способность создавать высокие и стабильные концентрации в тканях, превышающие уровень препаратов в сыворотке крови. Тканевые концентрации джозамицина, кларитромицина, азитромицина в 10–100 раз выше плазменных, что обуславливает наибольшую эффективность этих препаратов против внутриклеточных возбудителей. Концентрации антибиотиков, создаваемые в легочной паренхиме, бронхах, бронхиальном секрете, во много раз превышают минимальные подавляющие концентрации для чувствительных микроорганизмов. Высокая тропность макролидов к легочной ткани обуславливает эффективность их применения в терапии бронхолегочных заболеваний [14].

В отличие от многих других антибиотиков макролиды хорошо проникают и создают высокие концентрации в разных клетках – гранулоцитах, моноцитах, альвеолярных макрофагах, фибробластах, что имеет существенное значение при лечении пневмоний, вызванных именно внутриклеточными патогенными микроорганизмами – легионеллами, микоплазмами, хламидиями. Кларитромицин, джозамицин, азитромицин способны проникать в фагоцитирующие клетки и транспортироваться в очаг воспаления. Концентрации этих антибиотиков в тканях длительно сохраняются на терапевтическом уровне в результате медленного их высвобождения из клеток. Установлено, что эти

НАСЛАЖДАЯСЬ
ЗДОРОВЬЕМ



Вильпрафен® Солютаб

джозамицин, 1000 мг



- Препарат выбора при инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов «атипичной» этиологии и аллергии на антибиотики пенициллинового ряда
- Действует на значительную часть штаммов стрептококков, резистентных к 14- и 15- членным макролидам (в т. ч. азитромицину и кларитромицину)^{1,2,3}
- Вызывает минимальное число нежелательных реакций (<5%), так как не оказывает стимулирующего влияния на моторику ЖКТ, неактивен в отношении энтеробактерий и анаэробов кишечника⁴
- Разрешен к применению во время беременности

1. Sautrman R., et al., J Antimicrob Chemother. 2003; 51: 53–57.

2. Jebelean C., et al., ISMAS K/06, 2002; Bologna.

3. Сидоренко С. В., и соавт. Клиническая фармакология и терапия 2008; 17(2): 1–4.

4. Мусеев С. В. Клиническая фармакология и терапия 2005; 14 (4): 66–70.

препараты также обладают иммуностимулирующими свойствами [15, 16]. В частности, они повышают фагоцитарную активность и дегрануляцию фагоцитов, активность Т-киллеров, что оказывает дополнительный эффект при лечении инфекций дыхательных путей.

Для всех макролидов характерно наличие постантибиотического эффекта, выражающегося в продолжении подавления роста бактерий после прекращения приема антибиотика, что имеет важное клиническое значение.

Антимикробный спектр макролидов обуславливает их широкое применение при инфекциях нижних дыхательных путей. Они эффективны у 80–90% больных с бронхитами и внебольничными пневмониями, что позволило западным врачам рекомендовать их в качестве монотерапии для лечения нетяжелой внебольничной пневмонии преимущественно у пациентов молодого и среднего возраста без серьезной сопутствующей патологии [17].

Режимы антибиотиков, которые эффективны одновременно в отношении типичной и атипичной флоры, ассоциированы с низким риском летального исхода по сравнению с режимами, активными только в отношении типичной флоры [18].

Поэтому все чаще назначаемым при внебольничной пневмонии антибиотиком первого выбора становится макролид, особенно с учетом высокой частоты микстов с участием атипичной флоры [19].

Среди современных макролидов особое внимание привлекает джозамицин, являющийся природным 16-членным антибиотиком в отличие от 14-членных (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин) и 15-членных (азитромицин). Различия химической структуры (лактонного кольца) имеют важное значение, так как к джозамицину не развивается устойчивость, связанная с эффлюксом и характерная для других макролидов. Это выделяет джозамицин из всей группы макролидных антибиотиков [20]. Он используется в практике уже с 70-х годов прошлого века.

Механизм действия джозамицина, как и других макролидов, связан с нарушением синтеза белка в клетках чувствительных микроорганизмов вследствие обратимого связывания с 50S-субъединицей рибосом. По спектру действия и уровню активности *in vitro* джозамицин близок к другим макролидам. Препарат оказывает преимущественно бактериостатическое действие. Уровень устойчивости возбудителей к макролидам значительно варьирует во всем мире и зависит от частоты клинического использования этих препаратов, вида возбудителя, преобладания тех или иных механизмов резистентности. Одним из наиболее значимых механизмов устойчивости к макролидам, характерным для *S. pneumoniae*, является модификация мишени вследствие диметилирования аденина в 23S рРНК 50S-субъединицы рибосомы. Экспрессия генов резистентности, обуславливающих модификацию рибосом, может быть конститутивной и индуцибельной. Индуцибельно резистентные штаммы устойчивы к макролидам-индукторам (14- и 15-членным), но сохраняют чувствительность к неиндуцирующим 16-членным макролидам, включая джозамицин [21]. Другой распространенный механизм устойчивости к макролидам связан с выведением антибиотика из микробной клетки (эффлюксом), он проявляется только в отношении 14- и 15-членных макролидов, поэтому чувствительность к 16-членным макролидам сохраняется [22]. Таким образом, благодаря особенностям химической структуры джозамицин сохраняет активность в отношении значительной части пневмококков, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам [23]. Успешное применение джозамицина при внебольничной пневмонии обусловлено высокой активностью в отношении *S. pneumoniae*, в том числе ряда штаммов, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам, и внутриклеточных возбудителей (*M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*), играющих ключевую роль при нетяжелом течении заболевания у пациентов без серьезных факторов риска. Другими достоинствами джозамицина являются ста-

бильная биодоступность при пероральном приеме независимо от приема пищи, создание высоких концентраций в бронхолегочной ткани, низкая частота лекарственных взаимодействий, а также хороший профиль безопасности [14]. Он обладает минимальным числом побочных эффектов [13].

У взрослых пациентов без факторов риска продемонстрирована высокая клиническая эффективность короткого 5-дневного курса джозамицина в суточной дозе 2 г в режиме двукратного приема при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии [24].

В российском многоцентровом исследовании джозамицин показал высокую клиническую (92,8%) и бактериологическую (85,6%) эффективность, а также благоприятный профиль безопасности у пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонией, госпитализированных в несколько московских клиник [25].

Сегодня его рассматривают (зарегистрирован в 33 странах мира) как один из наиболее «мягких» препаратов первой линии, рекомендуемых при нетяжелом течении внебольничной пневмонии у лиц молодого и среднего возраста при отсутствии факторов риска [26].

Для педиатрической практики существенно важно наличие органолептически приемлемых и одновременно удобных лекарственных форм, обеспечивающих высокую комплаентность и приверженность пациентов терапии. Инновационной разработкой в этом отношении являются растворимые формы антибиотиков на основе технологии Солютаб, в частности диспергируемые таблетки джозамицина – Вильпрафен® Солютаб. Подобная форма за счет контролируемого высвобождения обеспечивает удобство использования, максимальную биодоступность (независимо от приема пищи), минимальную частоту побочных эффектов, не действует на моторику желудочно-кишечного тракта. Суточную дозу для детей из расчета 40–50 мг/кг массы тела делят на 2–3 приема.

Безусловно, лечение пневмоний и других инфекций дыхательных путей, особенно у детей раннего возраста, не ограничивается антибактериальными средствами, является всегда комплексным и строится с учетом преобладающих в клинической картине синдромов [27]. Очень важен учет фоновых состояний и сопутствующей патологии, профилактике и лечению которых также необходимо уделять должное внимание.

Список литературы

1. Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В., Ермакова И.Н. и др. Организация медицинской помощи детям с пневмонией в Российской Федерации. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2005; 3: 4–8.
2. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. Российское респираторное общество. М., 2011.
3. Гетте Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Российское респираторное общество. М., 2009.
4. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. М., 2002.
5. Таточенко В.К. Внебольничные пневмонии. В кн: Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей. М.: Continuum-Пресс, 2008; с. 41–4.
6. Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Острые респираторные заболевания. В кн.: Фармакотерапия детских болезней. Руководство для врачей. Под ред. А.Д.Царегородцева. М.: Медицинское информационное агентство, 2010; с. 636–648.
7. Козлов П.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования PeIAC). КМАХ. 2010; 12 (4): 319–31.
8. Зайцева О.В. Вопросы диагностики и лечения респираторных инфекций, вызванных «атипичными» возбудителями. Трудный пациент. 2010; 8 (9): 4–8.

9. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. Руководство для врачей. М.: Универсум Паблишинг, 1996.
10. Garau J. Why do we need to eradicate pathogens in respiratory tract infections? *Int J Infect Dis* 2003; 7 (Suppl. 1): S5–12.
11. Neu HC, Young LS, Zimmer SH, Acar JF. *New Macrolides, Azalides and Streptogramins in Clinical Practice*. New York, etc., 1995.
12. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. М.: Боргес, 2002.
13. Белоусов Ю.Б. Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. Очевидна ли связь? *РМЖ*. 2011; 19 (18): 3–7.
14. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998.
15. Сорокина Е.В., Мизерницкий Ю.Л. Современные представления о механизмах действия макролидов. *Вестн. педиатр. фармакологии и нутрициологии*. 2006; 3 (5): 9–12.
16. Amsden GW. 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; 55 (1): 10–21.
17. Robenshtok E, Shafet D, Gafter-Gvili A et al. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1. CD004418. doi: 10.1002/14651858.CD004418.pub3.
18. Halm EA, Teirstein AS. *NEJM* 2002; 347 (25): 2039–45.
19. Стичак Т.В., Клим С.С., Катосова Л.К. Эффективность рациональной антибактериальной терапии внебольничных пневмоний у детей. *Педиатрия*. 2011; 90 (6): 82–9.
20. Мусеев С.В. Джозамицин: отличительные особенности и перспективы применения. *Клин. фармакология и терапия*. 2005; 14 (4): 66–70.
21. Vuxbaum A, Forsthuber S, Graninger W, Geogropoulos A on behalf of The Austrian Bacterial Surveillance Network. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Austria. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 247–50.
22. Nicaido H, Zgurskaya HI. Antibiotic efflux mechanism. *Curr Opin Infect Dis* 1999; 12: 529–36.
23. Tait-Kamradt A, Davies T, Appelbaum P. Two new mechanism of macrolide resistance in clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3395–401.
24. Mensa J, Trilla A, Moreno A et al. Five-day treatment of non-severe community-acquired pneumonia with josamycin. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (5): 749–54.
25. Белоусов Ю.Б., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Эффективность и безопасность джозамицина при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии: результаты многоцентрового клинического исследования. *КМАХ*. 2007; 9 (1): 48–56.
26. Мухина М.А., Белоусов Ю.Б. Вильпрафен Солютаб®: современный подход к лечению внебольничной пневмонии. Трудный пациент. 2009; 10. http://t-pacient.ru/archive/tp10-09/tp10-09_605.html
27. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии. Под ред. С.Ю.Каганова. В кн.: Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Под общ. ред. АДЦарегородцева, В.А.Таболкина. Т. 1. М.: Медпрактика-М, 2002.

Влияние иммуномодулирующей терапии на микрофлору дыхательных путей у детей, больных муковисцидозом

А.В.Цыганок¹, Т.В.Симанова¹, А.М.Ожегов², Л.А.Щеплягина³, И.В.Круглова³

¹ГУЗ Республиканская детская клиническая больница Минздрава Удмуртской республики, Ижевск

²ГБОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ

³ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Муковисцидоз (МВ) – частое наследственное заболевание детского возраста, обусловленное мутациями гена CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator – трансмембранный регулятор проводимости) и характеризующееся полиорганным поражением, прогрессирующим течением и тяжелым прогнозом [1–4]. В основе патогенеза поражения отдельных органов и систем при МВ лежит выделение экзокринными железами секретов повышенной вязкости с измененными физико-химическими свойствами: увеличением концентрации электролитов и белков при уменьшении водной фазы [5]. МВ протекает с сочетанным нарушением функции органов дыхания, поджелудочной железы, гепатобилиарной системы, урогенитального тракта, слюнных желез [4].

Существенное нарушение мукоцилиарной защиты при МВ обуславливает неспособность бронхолегочной системы больных противостоять вторжению самых распространенных бактериальных патогенов [3]. Поражение нижних дыхательных путей при МВ наиболее значимо для прогноза, возникает в первые месяцы жизни больных, характеризуется непрерывным циклом хронической бактериальной инфекции, нейтрофильным воспалением, формированием порочного

круга «воспаление–инфекция–обструкция» [2, 6, 7]. Особенностью воспалительного процесса в легких при МВ является массивная нейтрофильно-макрофагальная инфильтрация на фоне высокого уровня нейтрофильной эластазы и интерлейкина-8 – основного хемоаттрактанта для нейтрофилов [2, 8]. Прогрессирующий инфекционно-воспалительный процесс обычно обусловлен *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, неизбежно приводит к деструкции бронхолегочных структур, формированию диффузного гнойного панбронхита, бронхоэктазов, пневмосклероза, пневмонических фокусов, ателектазов [3, 4, 6].

Клинико-иммунологические исследования позволили диагностировать у 2/3 больных МВ вторичную иммунологическую недостаточность, преимущественно комбинированного характера с преобладанием угнетения Т-клеточного иммунитета, ограничением функциональной активности фагоцитов, снижением секреторных иммуноглобулинов [9, 10]. Местный иммунитет респираторного тракта значительно нарушен, воспаление присутствует и на слизистых носа, глотки, ротовой полости, где массивная контаминация патогенной микрофлорой наблюдается у 67% детей с МВ [11]. Многочисленные госпитализации детей с МВ увеличивают риск контаминации госпитальными штаммами микроорганизмов [12].

Таблица 1. Характеристика детей с МВ

Показатель	Основная группа (n=17)		Группа сравнения (n=26)	
	абс.	%	абс.	%
Генотип				
Мутации I и II классов:	13	76,5	20	77,0
• гомозиготы delF508	5	29,4	5	19,3
• гетерозиготы delF508	7	41,2	13	50,0
• компаунды CFTRdel21kb	1	5,9	2	7,7
Другие/неидентифицированные мутации	4	23,5	6	23,0
Тяжесть заболевания				
• среднетяжелая форма	5	29,4	5	19,3
• тяжелая форма	12	70,6	21	80,7
Характер инфекции				
• <i>P. aeruginosa</i>	5	29,4	6	23,0
• <i>S. aureus</i>	6	35,3	10	38,5
• <i>P. aeruginosa</i> и <i>S. aureus</i>	6	35,3	10	38,5

Таблица 2. Микробиологический состав мокроты у пациентов с МВ на фоне терапии Кипфероном

Вид микрофлоры	Основная группа (n=17)				Группа сравнения (n=26)			
	Число штаммов	Степень колонизации, КОЕ/мл			Число штаммов	Степень колонизации, КОЕ/мл		
		Высокая 10 ⁶ -10 ⁸	Средняя 10 ⁴ -10 ⁵	Низкая 10 ² -10 ³		Высокая 10 ⁶ -10 ⁸	Средняя 10 ⁴ -10 ⁵	Низкая 10 ² -10 ³
Грамположительная аэробная флора	19/14	7/4	10/4	2/6	31/31	8/8	17/17	6/6
<i>Staphylococcus aureus</i>	10/8	2/2	6/4	2/2	17/17	3/3	9/9	5/5
MRSA	2/2	2/2	-/-	-/-	3/3	1/1	2/2	-/-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1/1	1/-	-/-	-/1	1/1	-/-	1/1	-/-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1/1	-/-	1/-	-/1	2/2	2/2	-/-	-/-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	5/2	2/-	3/-	-/2	7/7	2/2	4/4	1/1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	-/-	-/-	-/-	-/-	1/1	-/-	1/1	-/-
Грамотрицательная аэробная флора	16/15	5/4	8/6	3/5	22/22	10/10	12/12	-/-
<i>Pseudomonas aeruginosa sm.</i>	9/9	3/3	4/4	2/2	12/12	8/8	4/4	-/-
<i>Pseudomonas aeruginosa muc.</i>	2/2	1/1	1/1	-/-	4/4	2/2	2/2	-/-
<i>Haemophilus influenzae</i>	1/1	-/-	1/-	-/1	2/2	-/-	2/2	-/-
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1/1	-/-	1/-	-/1	1/1	-/-	1/1	-/-
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1/1	1/-	-/-	-/1	1/1	-/-	1/1	-/-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2/1	-/-	1/1	1/-	2/2	-/-	2/2	-/-
<i>Candida albicans</i>	4/1	-/-	1/-	-/3	6/6	-/-	2/2	4/4

Несмотря на интенсивную антибактериальную терапию, добиться уменьшения тяжести повреждения легких не удается у большинства пациентов, дети нуждаются в дополнительной противовоспалительной и иммуностимулирующей терапии [13]. Представляет интерес и поиск новых направлений лечения МВ. Среди многообразия иммуномодулирующих препаратов особое внимание заслуживают интерферонсодержащие средства, оказывающие «мягкое» модулирующее действие на иммунную систему при применении невысоких терапевтических доз, что чрезвычайно важно в детском возрасте [14].

С целью оптимизации терапевтических мероприятий у детей с МВ в комплексной терапии нами впервые применен препарат Кипферон® суппозитории для вагинального или ректального введения, состоящий из человеческого рекомбинантного α₂-интерферона (500 000 МЕ) и комплексного иммуноглобулинового препарата (60 мг). Известно, что интерферон-α, помимо противовирусной и противоопухолевой активности, обладает иммунорегуляторными свойствами, повышая экспрессию антигенов HLA класса II на макрофагах, стимулируя макрофаги и NK-лимфоциты [14, 15].

Цель исследования – оценить клинико-микробиологическую эффективность препарата Кипферон® у больных МВ детей с хронической колонизацией респираторного тракта *P. aeruginosa* и *S. aureus*.

Материалы и методы

Нами обследованы 43 ребенка с легочно-кишечной (смешанной) формой МВ в возрасте от 11 мес до 17,9 года с гнойным обструктивным бронхитом, ассоциированным с хронической синегнойной и стафилококковой инфекцией. Медиана возраста составила 11,25 года. На момент проведения исследования все

пациенты не имели обострения бронхолегочного процесса и получали базисную терапию МВ с учетом тяжести заболевания (дорназу альфа, заместительные панкреатические ферменты, муколитики, бронхолитики, витамины, урсодезоксихолевую кислоту, кинезитерапию). В течение месяца, предшествующего исследованию, как и во время исследования, антибактериальные, противовоспалительные нестероидные и стероидные препараты не назначались.

Пациенты были рандомизированы в 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу, генотипам и тяжести заболевания (табл. 1). Основная группа (n=17) – больные, получающие базисную терапию в сочетании с Кипфероном в следующем режиме дозирования: детям до 1 года – по 1 суппозиторию в день, от 1 года до 3 лет – по 2 суппозитория, детям старше 3 лет – по 3 суппозитория в день в течение 10 дней, в последующем пациенты получали Кипферон® в течение 3 нед через день. Группа сравнения (n=26) – дети, получающие только базисную терапию МВ. Несколько подростков отказались от ректального способа введения препарата, чем и объясняется большая численность группы сравнения.

«Тяжелые» по фенотипическому проявлению мутации I и II классов (CFTRdel21kb и delF508) имели 76,5% (n=13) детей в основной группе и 77,0% (n=20) в группе сравнения [1]. Доля пациентов с неидентифицированным генотипом одинакова в обеих группах (23,5 и 23,0% соответственно). Течение заболевания у большинства детей тяжелое (70,6 и 80,7% соответственно). В основной группе средняя оценка тяжести МВ по модифицированной шкале Швахмана–Брасфильда составила 54,15±3,54 балла, в группе сравнения – 55,21±2,01 балла.

Частота бронхоэктазов составила 35,3% (n=6) в основной группе и 38,5% (n=10) в группе сравнения, ко-

Таблица 3. Характер микрофлоры ротоглотки у пациентов с МВ на фоне терапии Кипфероном

Микрофлора	Основная группа (n=17)				Группа сравнения (n=26)			
	Число штаммов	Степень контаминации			Число штаммов	Степень контаминации		
		Высокая	Средняя	Низкая		Высокая	Средняя	Низкая
Грамположительная аэробная флора	35/24	19/-	14/6	3/20	46/42	17/15	21/22	8/5
<i>Staphylococcus aureus</i>	6/2	2/-	3/1	1/3	8/8	3/3	4/4	1/1
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1/1	1/-	-/-	-/1	3/3	-/-	3/3	-/-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4/2	2/-	2/-	-/2	3/2	1/1	1/1	1/-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2/2	2/-	-/-	-/2	2/2	-/-	2/2	-/-
α -, β -Hemolytic streptococci	7/6	5/-	2/3	-/3	9/9	5/5	3/3	1/1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6/3	2/-	3/1	1/2	8/8	3/2	3/4	2/2
<i>Streptococcus viridans</i>	1/1	-/-	1/-	1/1	2/1	1/1	-/-	1/-
<i>Enterococcus faecalis</i>	4/3	3/-	1/1	-/1	4/4	2/2	2/2	-/-
<i>Enterococcus durans</i>	2/2	1/-	1/-	-/3	4/3	1/1	2/2	1/-
<i>Corynebacterium hofmannii</i>	2/2	1/-	1/-	-/2	3/2	1/-	1/1	1/1
Грамотрицательная флора	9/6	3/-	4/1	2/6	13/11	3/3	7/6	3/3
<i>Pseudomonas aeruginosa sm.</i>	1/1	1/-	-/1	-/1	2/2	1/1	1/1	-/-
<i>Haemophilus influenzae</i>	1/1	1/-	-/-	-/1	2/2	1/1	-/-	1/1
<i>Haemophilus ducreyi</i>	2/1	1/-	1/-	-/1	3/2	1/1	1/1	1/1
<i>Citrobacter spp.</i>	1/1	-/-	1/-	-/1	1/1	-/-	1/1	-/-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1/1	-/-	1/-	-/1	2/1	-/-	2/1	-/-
<i>Acinetobacter spp.</i>	1/1	-/-	-/-	1/1	1/1	-/-	-/-	1/1
<i>Enterobacter spp.</i>	2/1	-/-	1/-	1/1	2/2	-/-	2/2	-/-
<i>Candida albicans</i>	8/5	-/-	8/2	-/3	9/9	1/1	5/5	3/3

лонизация респираторного тракта *P. aeruginosa* установлена у 29,4% детей в основной группе и 23,0% в группе сравнения, ассоциация *P. aeruginosa* и *S. aureus* выявлена у 35,3 и 38,5% детей соответственно. У каждого третьего пациента обеих групп наблюдался высеv *S. aureus* (см. табл. 1).

В соответствии с целью работы оценивались самочувствие детей и наличие клинических симптомов, обусловленных поражением органов дыхания (частота и характер кашля, количество экспекторируемой мокроты, наличие и выраженность аускультативной симптоматики).

При микробиологическом исследовании мокроты для определения вида микрофлоры и чувствительности к антибактериальным препаратам использовался количественный бактериологический посев материала на селективных средах. Диагностическими считались титры $\geq 10^6$ КОЕ/мл (колонии образующих единиц) для мокроты. Использовались общепринятые методы идентификации микроорганизмов (патогенных, условно-патогенных и непатогенных бактерий, грибов рода *Candida*) [16]. Поскольку в норме мокрота контаминирована микрофлорой, характерной для верхних дыхательных путей, вегетирующей

Разработчик: ФГУН «МОСКОВСКИЙ НИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ им. Г. Н. ГАБРИЧЕВСКОГО» РОСПОТРЕБНАДЗОРА

Кипферон®

Суппозитории для вагинального или ректального введения



СОСТАВ

- иммуноглобулины классов G, A, M
- интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2
- наполнители

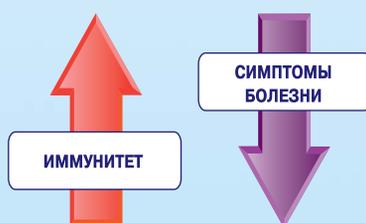
ДЕЙСТВИЕ

- противовирусное
- антибактериальное
- антихламидийное

ПОКАЗАНИЯ

- острые респираторные заболевания
- ангины
- воспалительные заболевания ротоглотки вирусной и бактериальной этиологии
- кишечные инфекции (ротавирусная, дизентерия, сальмонеллез, коли-инфекция)
- дисбактериоз кишечника
- комплексное лечение острых пневмоний

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА



МЕХАНИЗМ

иммуномодулирующего действия

- усиливает местный иммунитет слизистой оболочки кишечника и других открытых локусов
- повышает системный иммунитет
- предупреждает нарушение состава нормальной микрофлоры
- подавляет рост условно патогенной микрофлоры

КИПФЕРОН® — ДВОЙНАЯ ЗАЩИТА ОТ ИНФЕКЦИИ

Эксклюзивный дистрибьютор: ЗАО «АФ-трейдинг»
125212, г. Москва, Головинское ш., д.8, корп. 2а.
Тел./факс: (495) 786-21-17
E-mail: apf@mail.ru, www.pharmapf.ru
Консультация специалиста: 8-905-590-21-81

Производитель:
ООО «Алфарм»,
Россия
Регистрационное удостоверение:
№ Р N 000126/01 от 28.02.2011

в ротоглотке и ротовой полости (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus viridans*, *Corynebacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Veillonella* spp., *Candida* spp., *Fusobacterium* spp., *Neisseria* spp.), наряду с исследованием микроты проведен микробиологический мониторинг фарингеальных смывов. Оценка клинического статуса и микробиологические исследования проведены дважды – до начала терапии Кипфероном и на 40-й день лечения.

Для оценки полученных результатов использовали параметрический критерий Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На момент начала исследования все пациенты предъявляли жалобы на продуктивный или малопродуктивный кашель, усиливающийся после активных физических упражнений или кинезитерапии, с мокротой сероватого или желто-зеленого цвета, одышку при нагрузке, быструю утомляемость. До начала терапии Кипфероном у 76,5% (n=13) пациентов основной группы и 76,9% (n=20) пациентов группы сравнения отмечался продуктивный кашель с умеренным количеством мокроты, при аускультации выслушивались необильные влажные хрипы. Предъявляли жалобы на неудовлетворительное самочувствие 41,2% детей в основной группе и 42,3% – в группе сравнения.

Клинический эффект по окончании курса Кипферона в виде улучшения самочувствия, уменьшения частоты кашля, количества мокроты и влажных хрипов наблюдался у всех пациентов основной группы. Число детей, предъявляющих жалобы на продуктивный кашель с умеренным количеством мокроты, существенно сократилось: $76,5 \pm 10,6\%$ (n=13) до лечения и $17,6 \pm 9,5\%$ (n=3) после лечения ($p < 0,001$). У 47,1% (n=8) детей уменьшилось количество хрипов в легких. В группе сравнения клинические симптомы болезни не изменились.

Микрофлора бронхиального секрета больных МВ представлена преимущественно грамположительной и грамотрицательной аэробной флорой (табл. 2), всего выделены 36 штаммов возбудителей у 17 больных в основной группе и 53 штамма у 26 детей в группе сравнения. Ведущими микроорганизмами являются *P. aeruginosa* (среди выделенных штаммов грамотрицательной аэробной флоры: в основной группе – 68,7%, в группе сравнения – 72,7%) и *S. aureus* (среди выделенных штаммов грамположительной аэробной флоры: в основной группе – 63,2%, в группе сравнения – 64,5%). Устойчивые мукоидные штаммы *P. aeruginosa* и метициллинрезистентный *S. aureus* (MRSA) встречались у 4 детей основной группы и 7 больных группы сравнения. Наряду с основными возбудителями у детей обеих групп из мокроты в диагностически значимых титрах выделены штаммы патогенной аэробной флоры, характерной для поражения нижних дыхательных путей: *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Acinetobacter baumannii*, *Candida albicans*.

После курса Кипферона спектр ведущих патогенов мокроты у пациентов основной группы не изменился, однако в 2 случаях наблюдалось значимое снижение микробного числа *S. aureus* (с 10^6 до 10^3 КОЕ/мл). Сопутствующая патогенная микрофлора на фоне лечения изменилась более значительно: на 26,3% сократилось количество выделенных штаммов грамположительной аэробной флоры и *C. albicans*, снизилась степень колонизации как грамположительной, так и грамотрицательной аэробной флоры грибами *C. albicans* (см. табл. 2).

Состав микрофлоры ротоглотки у детей с МВ представлен обильно вегетирующей кокковой флорой (выделены 35 штаммов у 17 детей основной группы и 46 штаммов у 26 больных группы сравнения), реже встречались грамотрицательные аэробные бактерии

(9 и 13 штаммов соответственно) и *C. albicans*. После курса Кипферона существенно снизилась степень контаминации ротоглотки детей патогенной и условно-патогенной микрофлорой, грибами *C. albicans*, что проявилось уменьшением числа выделенных штаммов (на 31,8%) и степени обсемененности (табл. 3).

Среди пациентов, не получавших Кипферон® в составе базисной терапии, изменений характера микрофлоры микроты и фарингеальных смывов не наблюдалось (см. табл. 3).

Включение в комплексную терапию МВ иммуномодулирующего препарата Кипферон® оказалось эффективным у всех больных и характеризовалось хорошей переносимостью. Побочных и нежелательных эффектов не наблюдалось.

Заключение

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о значительном нарушении микробиоценоза дыхательных путей при МВ у детей, что обусловлено снижением факторов специфической защиты слизистых на фоне тяжелого микробного воспаления. Включение препарата Кипферон® в комплексную терапию МВ улучшает клинический статус больных, оказывает модулирующее влияние на состав микрофлоры респираторного тракта, снижая степень контаминации нижних дыхательных путей и ротоглотки патогенными и условно-патогенными бактериями, грибами *C. albicans*.

Ранее проведенные нами исследования клинико-иммунологической эффективности препарата Кипферон® у детей с МВ свидетельствуют о выраженном цитокиновом ответе Th_1 -типа, проявляющимся нормализацией синтеза интерферона- γ , повышении продукции секреторного иммуноглобулина А на слизистых кишечника [17, 18]. Активацию синтеза интерферона- γ и его участие в образовании секреторных иммуноглобулинов, по-видимому, можно рассматривать как физиологическую реакцию иммунной системы на Кипферон®. Это дает основание полагать, что данный препарат обладает способностью положительно влиять на факторы местной защиты слизистых оболочек респираторного тракта, способствуя нормализации микрофлоры. Все это позволяет прогнозировать более высокую эффективность терапии МВ у детей при назначении препарата Кипферон®.

Литература

- Иващенко ТЭ, Баранов ВС. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. СПб, 2002.
- Капранов НИ, Каширская НЮ, Воронкова АЮ. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Методические рекомендации. М, 2008.
- Elborn JS, Hodson M, Bertram C. Implementation of European standards of care for cystic fibrosis – Control and treatment of infection. J Cystic Fibrosis 2009; 8 (3): 211–7.
- Sheppard MN. The pathology of cystic fibrosis. Cystic fibrosis. Eds: ME.Hodson and DM.Geddes. London: Chapman & Hall Medical, 1997; p. 131–49.
- Frizzell RA. Cystic fibrosis: a disease of ion channels. JCN 1987; 10: 190.
- Doring G, Conway SP, Heijerman HGM et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. Eur Respir J 2000; 16: 749–67.
- Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S et al. Early pulmonary infection, inflammation and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2001; 32: 356–66.
- Булгакова ТВ, Сесь ТП, Суркова ЕА. Особенности воспалительного процесса у больных муковисцидозом. Мед. иммунология. 2000; 2 (4): 421–4.
- Шадрин ЭМ. Совершенствование реабилитации детей больных муковисцидозом в Краснодарском крае. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2002.
- Янкина ГН. Местные факторы защиты слизистых оболочек у детей с муковисцидозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1994.

11. Лозовой АВ. Рациональная организация диспансеризации и лечения зубочелюстной системы у детей, больных муковисцидозом, на основе идентификации стоматологического статуса. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2005.
 12. Ferroni A, Werkbauser-Bertrand A, le Bourgeois M et al. Bacterial contamination in the environment of hospitalised children with cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2008; 7 (6): 477–82.
 13. Капранов НИ, Каширская НЮ, Толстова ВД. Перспективы ранней диагностики и адекватного лечения детей, больных муковисцидозом в Российской Федерации. *РМЖ*. 2008; 16 (6): 405–8.
 14. Щеплягина ЛА, Круглова ИВ. Возрастные особенности иммунитета у детей. *РМЖ*. 2009; 17 (23): 1564–9.

15. Симбирцев АС. Цитокиновая система регуляции защитных реакций организма. *Цитокины и воспаление*. 2002; 1 (1): 9–16.
 16. Приказ Минздрава СССР от 22.04.85 №535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений [Электронный ресурс]. Дата обновления: 01.02.2011. URL: <http://bestpravo.ru/fed1991/data03/tex14204.htm/> (дата обращения: 25.04.2011).
 17. Симанова ТВ, Цыганок АВ, Ожегов АМ. Коррекция нарушений местного иммунитета при муковисцидозе у детей. *Sovs. Med.* 2010; 4: 98–100.
 18. Ожегов АМ, Симанова ТВ, Щеплягина ЛА и др. Применение иммуномодуляторов у детей с муковисцидозом. *Лечащий врач*. 2010; 6: 89–91.

Острые респираторные вирусные инфекции в практике врача-педиатра: ЛОР-осложнения и методы лечения

Е.Ю.Радциг, Д.В.Шкляр

Кафедра оториноларингологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития РФ

Острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей – наиболее частая патология, встречающаяся в детском возрасте. Дети старшей возрастной группы заболевают острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в среднем от 2 до 5 раз в год, в то время как у детей дошкольного возраста (3–6 лет) регистрируется и до 10 случаев заболеваний за аналогичный календарный период. Даже ОРВИ легкой степени тяжести и средней продолжительности может вызывать ряд тяжелых осложнений и вести к серьезным экономическим затратам. По данным информационных источников, ежегодно в разных странах тратится более 8 млн дол. США на закупку лекарств, при этом более половины из этой суммы идет на приобретение антибактериальных средств вследствие осложненного течения инфекций верхних дыхательных путей [1].

Подсчитано, что в США ежегодно 25 млн человек обращаются за медицинской помощью с клиникой неосложненной инфекции верхних дыхательных путей, по этой же причине ежегодно пропускается 22 млн учебных дней в школе [2]. По тем же данным, более 50% осмотренных больных ОРВИ страдали той или иной формой риносинусита (РС). По данным компьютерного исследования, более чем у 90% пациентов с клиникой ринита при неосложненном течении ОРВИ была выявлена патология со стороны придаточных пазух носа.

В основе РС любой этиологии (вирусной, бактериальной или смешанной) лежит комплекс патофизиологических процессов, возникающих в слизистой обо-

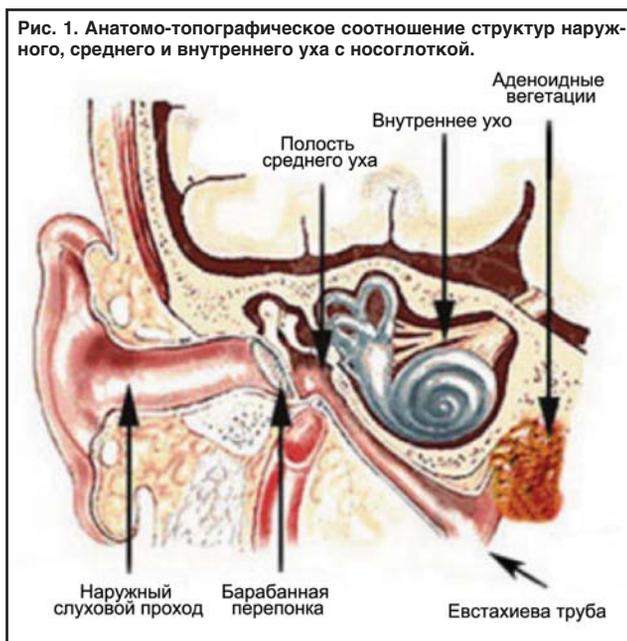


Рис. 1. Анатомо-топографическое соотношение структур наружного, среднего и внутреннего уха с носоглоткой.

Факторы, предрасполагающие к развитию острого РС

Фактор	Эффект
Вирусные инфекции	Присоединение бактериальной инфекции на фоне вирусного воспаления – наиболее частая причина развития острого РС
Аллергический ринит	Аллергическое воспаление вызывает заложенность носа и отек слизистой оболочки, которые препятствуют нормальному дренажу придаточных пазух носа. В этих условиях размножающиеся бактерии провоцируют дальнейшее воспаление. Заболевание обнаруживается у 25–31% больных острым РС
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Воспаление слизистой оболочки, вызванное химическим ожогом кислотой желудочного сока, может способствовать развитию РС
Муковисцидоз	Сгущение слизи, затруднение эвакуации секрета и изменение его физико-химических свойств приводит к присоединению вторичной инфекции, развитию РС. РС наблюдается практически у всех больных муковисцидозом

Рис. 2. Динамика уменьшения симптомов РС на фоне лечения.

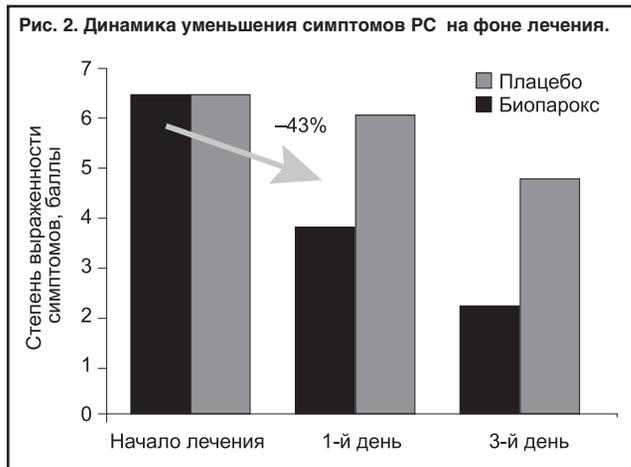


Рис. 3. Снижение назначения системных антибиотиков при использовании препарата Биопарокс.

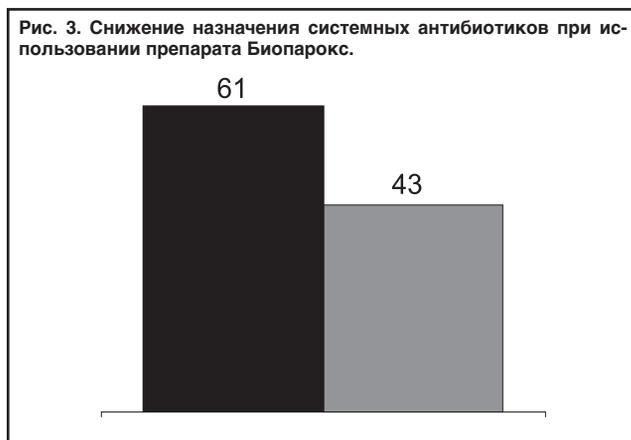


Рис. 4. Динамика симптома «боль в горле» на фоне лечения препаратом Биопарокс.

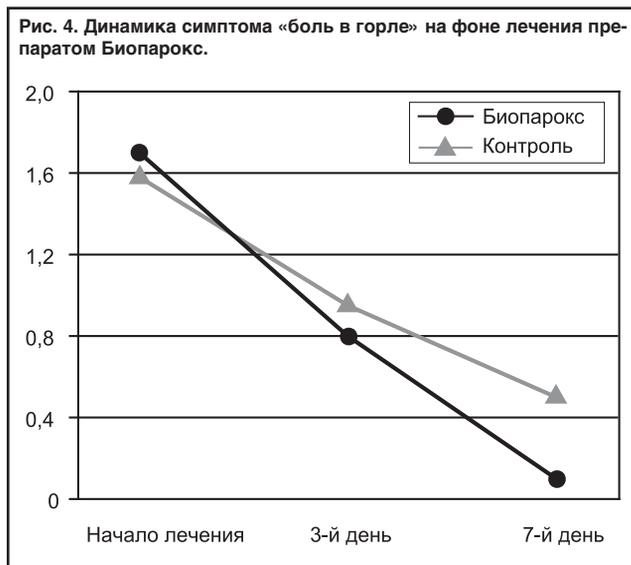


Рис. 5. Динамика симптома «гиперемия зева» на фоне лечения препаратом Биопарокс.

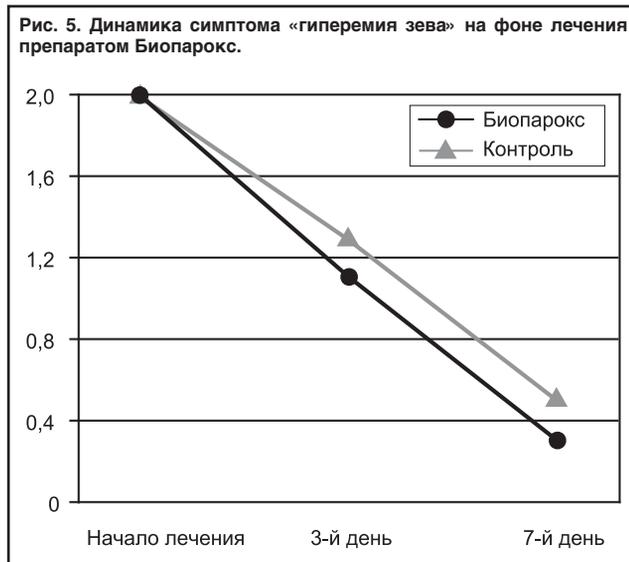
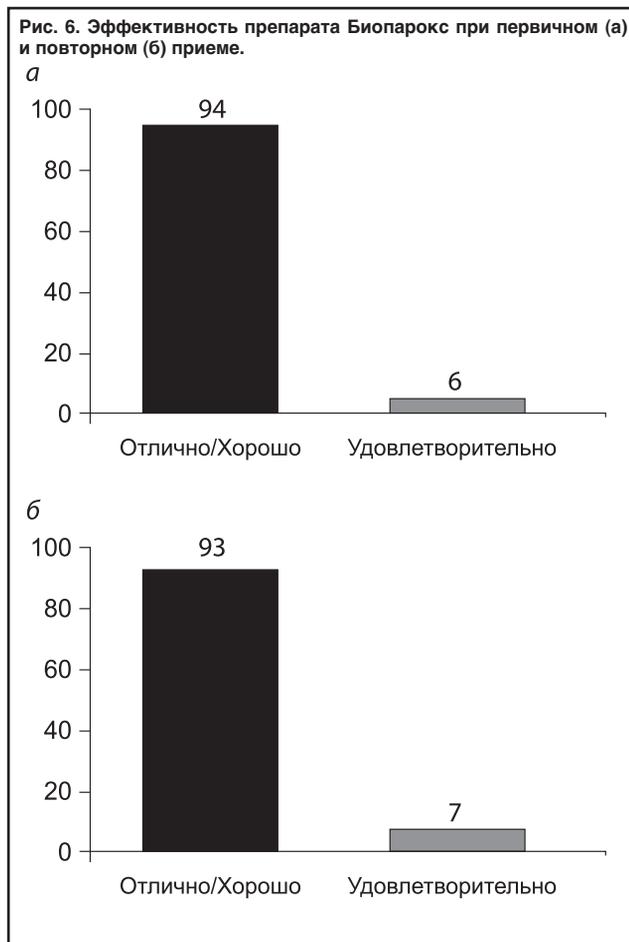


Рис. 6. Эффективность препарата Биопарокс при первичном (а) и повторном (б) приеме.



лости носа. Поддержание адекватного транспорта отделяемого из пазух и полости носа обеспечивается благодаря работе реснитчатого эпителия слизистой оболочки, выстилающей как полость носа, так и пазухи. Мукоцилиарный клиренс является одним из главных факторов защиты, а входящие в состав слизистого секрета белки и пептиды участвуют в формировании местного иммунитета. Вирусы, бактерии, воздействие разных химических веществ (в том числе лекарственных средств) и ряд других факторов (см. таблицу) могут приводить к нарушению работы мукоцилиарного клиренса. В комплексе с воспалительными изменениями слизистой оболочки (отек, изменение состава и реологических свойств секрета) это может привести к блоку выводных соустьев околоносовых пазух и нару-

шению дренажной функции, что способствует ухудшению газообменных процессов, накоплению продуктов распада, следовательно, приводит к усиленному росту патогенной микрофлоры [3].

Наиболее частыми местными предрасполагающими факторами к развитию РС являются:

- особенности архитектоники носовой полости (искривление перегородки носа, шипы, гребни);
- гипертрофия аденоидных вегетаций, аденоидит;
- инородные тела полости носа, особенно длительно там находящиеся;
- баротравмы;
- нарушение мукоцилиарного транспорта (приобретенное и врожденное);
- кариес (особенно зубов верхней челюсти).

Острый РС чаще всего является осложнением вирусной инфекции (70–80%). Этиологическими факторами, запускающими инфекционный процесс, являются респираторно-синциальный вирус, вирус парагриппа, аденовирусы, риновирус (РВ), коронавирусы и др. Вирусы очень изменчивы, поэтому концентрация специфических антител в слизистой оболочке оказывается низкой, и вирус проникает внутрь клетки, инфицирует эпителиоциты и начинает размножаться. Это ведет к запуску противовирусного иммунного ответа. Выделяются противовоспалительные цитокины, и формируется отек слизистой оболочки, способствующий привлечению новых клеток воспаления. В дальнейшем может присоединиться микробная флора и развиваться бактериальный РС, вследствие чего дифференциальная диагностика между вирусным и бактериальным РС весьма затруднена. Наиболее частыми возбудителями бактериального острого синусита являются: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, реже *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* (у детей младшей группы), анаэробы (6%) [4–9]. Последовательная колонизация полости носа и околоносовых пазух *S. pneumoniae* различных серотипов начинается вскоре после рождения, при этом каждый штамм сохраняется в течение 1–12 мес. Колонизация полости носа и околоносовых пазух *H. influenzae* начинается с младенчества, и к 2 годам у 44% детей имеется полная колонизация, при этом каждый штамм сохраняется в течение 1–7 мес. *M. catarrhalis* также колонизирует полость носа и пазухи с раннего возраста, и у 78% детей колонизация происходит к 2 годам, при этом все штаммы продуцируют β-лактамазу [10–11].

Респираторные инфекции начинаются с местного вторжения вируса в эпителиальные клетки, однако тип повреждения тканей варьирует в зависимости от инфекционного агента и вирусной нагрузки. Причиной

более половины случаев инфекций дыхательных путей являются РВ, и большая часть информации о патогенезе РС была получена из исследований, основанных на обследовании добровольцев, инфицированных именно этим вирусом.

РВ имеет сродство к внутриклеточной молекуле адгезии 1 (ICAM-1), расположенной на поверхности рецепторов эпителиальных клеток, обладает низкой вирулентностью и поражает в первую очередь эпителиальные клетки носоглотки, вызывая гистологические изменения слизистой оболочки. Исследование биоптатов слизистой оболочки полости носа показало наличие отека и дилатации сосудов в подслизистом слое с небольшой инфильтрацией воспалительными клетками. Несмотря на то, что РВ-инфекция вызывает десквамацию эпителиальных клеток носоглотки, сами РВ изолированы от большинства клеток. Существует прямая корреляция между титром вируса и тяжестью заболевания. Так как РВ не обладают прямым цитопатическим действием, считается, что патологические изменения связаны с воспалительной реакцией организма. Несколько исследований показало, что РВ вызывает увеличение концентрации различных химических медиаторов в носовом секрете (брадикинин, интерферон и интерлейкины – ИЛ-1, 2, 3, 6 и 8), что непосредственно связано с наличием и тяжестью заложенности носа, ринореи и боли в горле. Так как прием нестероидных противовоспалительных препаратов и местной гормональной терапии не облегчает симптомы ринофарингита, роль этих химических медиаторов в патогенезе простуды до сих пор не ясна. После заражения РВ никакого увеличения гистамина и других медиаторов тучных клеток в носовом секрете не наблюдалось. Недавние исследования показали, что РВ стимулируют пролиферацию лимфоцитов CD4-Т_H, которые производят интерферон и ИЛ-2, что в свою очередь может способствовать развитию общих симптомов заболева-

Биопарокс®

фузафунгин

НОВЫЙ



- ✓ **НОВАЯ УПАКОВКА**
- ✓ **УЛУЧШЕННЫЕ НАСАДКИ ДЛЯ НОСА И ГОРЛА + ДЕТСКАЯ НАСАДКА ДЛЯ НОСА**
- ✓ **НОВЫЙ УДОБНЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ**

с 2,5 до 14 лет
по 2 ингаляции через рот и/или по 1 ингаляции в каждый носовой ход 4 раза в день

Взрослые
по 4 ингаляции через рот и/или по 2 ингаляции в каждый носовой ход 4 раза в день

||| **ЭФФЕКТИВНОСТЬ**
||| **ЗАТРАТЫ**

- ✓ **УНИКАЛЬНЫЕ ПРИРОДНЫЕ СВОЙСТВА**
- ✓ **ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ С 1 ДНЯ ЛЕЧЕНИЯ**
- ✓ **ДЕЙСТВУЕТ ОТ СИНУСОВ ДО БРОНХОВ**
- ✓ **ОТЛИЧНАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ**

Рег.уд. П № 015629/01 от 16.07.2009

Эреспал®

фенспирид



**Эффективное
противовоспалительное
средство**

**Патогенетическая
терапия респираторных
инфекций**

- ✓ **Уменьшение отека и гиперсекреции**
- ✓ **Нормализация вязкости мокроты**
- ✓ **Улучшение мукоцилиарного клиренса**
- ✓ **Высокая эффективность при сухом и влажном кашле**
- ✓ **Взрослые: 2-3 таблетки в день**

**Дети: до 14 лет – сироп 2 мл/кг в день
до 2 лет (до 10 кг) – 2 – 4 ч.л. в день
старше 2 лет (более 10 кг) – 2 – 4 ст. л. в день**

Рег. уд. П №012547/02-280610 (Эреспал сироп)
Рег. уд. П №012547/01-070410 (Эреспал таблетки)



Адрес: Москва, 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3. Тел.: (495) 937-07-00. Факс: (495) 937-07-01

ния. Было отмечено, что через 3–4 дня после заражения повышается уровень лимфоцитов и нейтрофилов в носовом секрете. Эти изменения, возможно, связаны с миграцией лимфоцитов из крови, поскольку они совпадают с лимфопенией и увеличением числа лимфоцитов CD4- T_H_1 в слизистой бронхов. Увеличение местного синтеза γ -интерферона способствует аггравации общих симптомов инфекционного процесса [10].

Клинически РС проявляется рядом местных симптомов, такими как заложенность носа, ринорея, боль или давление в области придаточных пазух носа, различного характера выделения из полости носа, гипо- или anosmia. К общей симптоматике относят головную боль, повышение температуры тела, слабость и сонливость, кашель, свидетельствующие об общей интоксикации организма.

Аллергическое воспаление может опосредованно влиять на те же уровни защиты, что и возбудители инфекции верхних дыхательных путей, предрасполагая к развитию вторичных бактериальных осложнений. Кроме того, оно ухудшает гуморальные и клеточные защитные механизмы, индуцируя преобладание T_H_2 -цитокинов. Существует целый ряд исследований, подтверждающих наличие реакции слизистой оболочки пазух на презентацию антигена. Были выявлены рентгенологические изменения в околоносовых пазухах через 12 ч после контакта с аллергеном, а также большое количество иммуноглобулин Е-ассоциированных тучных клеток в слизистой оболочке клеток решетчатого лабиринта у больных-аллергиков, страдающих рецидивирующими синуситами. Таким образом, было доказано, что инфекционные и аллергические заболевания верхних дыхательных путей способствуют прогрессивному росту патогенной микрофлоры, ухудшая мукоцилиарный клиренс, разрушая целостность эпителия и стимулируя воспаление слизистой носа и пазух [12].

При любой форме ОРВИ существует риск развития осложнений, среди которых лидируют заболевания ЛОР-органов. Мы уже упоминали, что наиболее частым осложнением является РС. Далее следует острый средний отит (ОСО), который является наиболее частым осложнением у детей грудного и раннего возраста (до 25%). Диагноз ставится на основании данных анамнеза, где имеется указание на наличие ушной боли и данных отоскопической картины. Столь высокий процент развития данной патологии обусловлен тесной анатомической взаимосвязью полости носа и околоносовых пазух, носоглотки и полости среднего уха (рис. 1).

Блок глоточного устья слуховой трубы (в результате отека слизистой оболочки носоглотки или механического блока тканью глоточной миндалины) приводит к изменению давления в среднем ухе, нарушению аэрации и дренажа барабанной полости. Данные условия и вне воспалительных явлений являются предрасполагающими факторами для развития отитов. Хотя ОСО – обычно бактериальной этиологии, возникает данное заболевание в основном на фоне вирусной инфекции. Доказана сопутствующая респираторная вирусная инфекция у 26–42% пациентов с ОСО.

Другим частым проявлением (или осложнением) воспаления верхних дыхательных путей является **острый ларингит** – воспаление слизистой оболочки гортани. Наиболее частый симптом необструктивного ларингита – изменение тембра голоса (от легкой охриплости до афонии), а также кашель, неприятные и/или болезненные ощущения в гортани. Общая реакция организма незначительна, хотя возможен подъем температуры тела. Могут присутствовать и другие симптомы респираторной вирусной инфекции – насморк или заложенность носа, ощущения саднения, сухости и/или першения в горле. Как правило, жалобы предъявляют дети старшего возраста. Перечисленные симптомы и жалобы не являются патогномичными только для данного заболевания [13]. Поэтому необходимо обязательное проведение эндоскопического об-

следования гортани даже при единичных эпизодах охриплости.

Как же лечить ОРВИ, чтобы предотвратить развитие осложнений? По данным некоторых авторов, при ОРВИ примерно в половине случаев назначаются **системные антибактериальные препараты**. Проведенные опросы выяснили, что часть больных (или их родителей) самостоятельно начинает прием антибактериальных средств. Причины разнообразны: кто-то желает уменьшить выраженность болевого симптома (особенно при фарингите), кто-то делает это с «профилактической» целью («чтобы не было осложнений»). С точки зрения врачей, в ряде случаев ранний прием антибактериальных препаратов объясняется сложностью диагностики вирусных и бактериальных форм, кроме того, этиология заболевания может быть смешанной. По данным исследований [14], «профилактическое» применение системных антибактериальных препаратов нецелесообразно. Частое и необоснованное применение системных антибактериальных средств способствует росту резистентности патогенных микроорганизмов.

В то же время применение **топических антибактериальных средств**, способных проникать через устья околоносовых пазух и непосредственно контактировать с возбудителем в очаге воспаления, оказывается вполне достаточным для излечения и в случае неосложненной формы ОРВИ, и при различных ЛОР-осложнениях. На этом остановимся подробнее.

Препарат фузафунгин (Биопарокс) с успехом применяется для лечения неосложненных форм острого синусита. Преимуществом в данном случае является форма выпуска препарата – аэрозоль, который позволяет обеспечить равномерное распределение препарата в полости носа, непосредственное воздействие на очаг инфекции, достижение оптимальной концентрации лекарственного препарата в очаге, отсутствие системного воздействия, что значительно снижает риск развития побочного действия на организм. В исследовании, проведенном немецкими оториноларингологами [13], назначение препарата Биопарокс с первого дня лечения существенно уменьшало симптомы острого РС: заложенность носа, насморк, отек и гиперемия слизистой (рис. 2). Было показано положительное влияние Биопарокса на мерцательный эпителий слизистой полости носа, что также имело влияние на интенсификацию скорости выздоровления больных РС и способствовало восстановлению барьерной функции эпителия.

Эпидемиологическое длительное ретроспективное многоцентровое исследование, проведенное на 44 тыс. больных, показало, что использование препарата Биопарокс позволило снизить необходимость в приеме системных антибиотиков [14] (рис. 3).

Наряду с непосредственным антибактериальным действием данный препарат обладает выраженным противовоспалительным эффектом. Это достигается за счет снижения продукции свободных радикалов (O^2-) – маркеров воспалительной реакции – стимулированными микрофагами, экспрессии молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), продукции фактора некроза опухоли. Данные эффекты позволяют прервать запущенный ранее неспецифический воспалительный ответ как при вирусной, так и при бактериальной инвазиях. По мнению авторов [13–15], именно самостоятельное противовоспалительное действие фузафунгина позволяет уменьшать симптомы с первого дня лечения даже тогда, когда заболевание имеет небактериальное происхождение (например, вирусное). Анализ наблюдения за 2800 пациентами с симптомами острого респираторного заболевания (ОРЗ) различной этиологии показал эффективность использования препарата Биопарокс [14]. Симптомы ОРЗ существенно уменьшились уже на 2-й день применения препарата. Отличные и хорошие результаты после курса недельной терапии отмечены у 93% больных с ОРВИ и у 89% больных с бактериальной ОРВИ.

В 2005 г. завершилась программа ЧИБИС (лечение ОРЗ у Часто болеющих детей – ЧБД; Изучение эффективности и безопасности использования препарата Биопарокс) – многоцентровое масштабное исследование, охватывающее 42 города, 276 практикующих врачей, 2609 пациентов [16]. ЧБД составляют от 15 до 40% в общей популяции детского населения и до 65% всех пациентов с ОРЗ на приеме у детского врача. Согласно результатам программы, Биопарокс более эффективно, чем традиционная терапия (деконгестанты, парацетамол, муколитики, витамины и др.), уменьшает симптомы воспаления: ринорею, заложенность носа, боль, гиперемию и отечность зева – уже на втором визите к врачу (рис. 4, 5). Следует отметить, что наиболее высокая эффективность препарата проявлялась при его раннем назначении.

При острых ларингитах наиболее физиологичным является ингаляционный способ введения лекарственного вещества, обеспечивающий непосредственное воздействие препарата на слизистую оболочку гортани. Было проведено исследование применения препарата Биопарокс у детей с неосложненными формами острого ларингита. Основными жалобами, предъявляемыми больными, были боль в горле и затруднение глотания. Для объективизации интерпретации результатов эти показатели оценивали по 3-балльной шкале, где 0 баллов означал отсутствие симптома, а 3 балла – максимальную выраженность симптома. Гиперемия слизистой оболочки гортани до начала терапии была оценена в 2,15 балла в основной группе и в 3 балла в контрольной группе. После 7 дней терапии у больных контрольной группы гиперемия оценивалась в 0,29 балла, а у больных, получавших Биопарокс, – в 0,38 балла. Отделяемое в гортани (оценивали в процентах от общего числа больных) до начала лечения было выявлено у 15% больных основной группы и у 45% контрольной группы, осмотр на 7-й день от начала лечения показал отсутствие отделяемого в гортани у всех наблюдаемых больных. Легкая степень охриплости определялась у всех больных до начала лечения; на 7-й день не определялась ни у одного ребенка, получавшего препарат Биопарокс. Проведенное лечение было оценено как отличное в 35% случаев, как хорошее – в 62% случаев приема препарата Биопарокс [17].

Интересен факт возможности повторного приема препарата. По данным Г.А.Самсыгиной [16], эффективность препарата Биопарокс не снижается при повторных курсах применения (рис. 6).

Таким образом, топический антибактериальный препарат Биопарокс можно рекомендовать для лечения детей с острыми респираторными инфекциями, в том числе и с различными ЛОР-осложнениями. При-

менение препарата Биопарокс целесообразно при инфекциях верхних дыхательных путей любой этиологии (вирусной, бактериальной). Наличие выраженного противовоспалительного эффекта, улучшение работы мукоцилиарного клиренса способствуют сокращению длительности инфекционного процесса, улучшению динамики клинической симптоматики, делая препарат незаменимым при лечении данной патологии у детей, в том числе и часто болеющих.

Литература

1. Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116 (Suppl. 6): S13–S4.
2. Fokkens W, Lund V, Mullol J on behalf of the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. *Rhinology* 2007 (Suppl. 20): 1.
3. Osguthorpe JD. Adult rhinosinusitis: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2001; 63: 69–76.
4. Spector SL, Bernstein IL, Li JT et al. Parameters for the diagnosis and management of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102 (Pt 2): S107–S144.
5. Gwaltney JM, Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med* 1994; 330: 25–30.
6. Bachert C, Hormann K, Mosges R et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allerg* 2003; 58: 176–91.
7. Berrettini S, Carabelli A, Sellari-Franceschini S et al. Perennial allergic rhinitis and chronic sinusitis: correlation with rhinologic risk factors. *Allergy* 1999; 54: 242–8.
8. Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117 (Pt. 2): S1–S7.
9. Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001; 134: 498–505.
10. Sib T, Clement PAR. *Pediatric Nasal and Sinus Disorders* 2005; 451–555.
11. Kaliner M. Medical management of sinusitis. *Am J Med Sci* 1998; 316: 21–8.
12. Osur SL. Viral respiratory infections in association with asthma and sinusitis: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 553–60.
13. Mosges R. *Arzneim-Forsch. Drug Ros* 52; 2002: 12.
14. Samolinski B, Zawisza E. *Med Sci Monit* 1997; 3 (5): 736–43.
15. Карпова Е.П., Усеня Л.И. Местная антибактериальная терапия острых синуситов у детей.
16. Самсыгина Г.А. Современная тактика лечения ОРЗ у часто болеющих детей. Результаты программы ЧИБИС. 2005.
17. Богомильский М.Р., Балясинская Г.Л., Радциг Е.Ю., Ермилова Н.В. Возможности топических антибактериальных препаратов в лечении острых необструктивных ларингитов у детей. *Педиатрия*. 2009; 88 (5): 111.

— * —

Рецидивирующая респираторная инфекция у детей

Г.А.Самсыгина

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Инфекции респираторного тракта занимают первое место в детской инфекционной патологии и доставляют много проблем врачам-педиатрам, родителям и самим детям. Но особенно много проблем от рецидивирующих респираторных инфекций, например, рецидивирующих ринофарингитов. Это особенно частое заболевание у детей первых 6 лет жизни, и они могут повторяться каждые 1–1,5 мес. Категория таких детей в нашей стране с 1986 г. получила название часто болеющих детей (ЧБД) [1]. В Великобритании и США авторы обычно используют для обозначения этой категории детей термин «пациенты с рекуррентными (т.е. повторными) острыми респираторными заболеваниями» (ОРЗ) [2]. При этом, например в Великобритании, к группе детей с рекуррентными респираторными инфекциями относят пациентов, у которых ОРЗ повторяются в течение года более 8 раз [2]. Французские авторы считают, что, например, острый ринофарингит у детей в возрасте от 6 мес до 3 лет может в норме повторяться от 6 до 10 раз [3]. Отечественные педиатры [1, 4–6] рекомендуют включать в группу ЧБД детей, болеющих в зависимости от возраста более 4–6 раз в год. Критерии выделения детей в группу ЧБД, предложенные В.Ю.Альбицким и А.А.Барановым, приведены в таблице.

В последние годы в отечественной педиатрической литературе все чаще категорию ЧБД стали обозначать как группу детей с рецидивирующей респираторной инфекцией. Но если это правомочно при рецидивирующем рините или ринофарингите, которые, по мнению французских авторов, рассматриваются как рецидивирующая инфекция респираторного тракта, если они повторяются у ребенка старше 3 лет больше 6 раз в год, то для рецидивирующего отита или тем более пневмонии это не оправдано.

Объяснение этому состоит в том, что под рецидивирующими нозологическими единицами заболеваний респираторного тракта понимается различная повторяемость данного заболевания в году для детей одного и того же возраста. Например, наиболее распространенное международное определение рецидивирующего отита – это 3 эпизода отита в течение 6 мес или 4 эпизода за год независимо от возраста ребенка [3]. Международное определение рецидивирующих тонзиллофарингитов (ангина) – это 7 или более тонзиллофарингитов в течение настоящего года или 10 тонзиллофарингитов в течение 2–3 последних лет, тоже независимо от возраста ребенка [3]. Для ринофарингитов не существует международно принятых определений, но более 6 эпизодов ринофарингита в год у детей старше 3 лет, особенно сопровождающихся температурной реакцией, следует рассматривать как рецидивирующую респираторную инфекцию [3]. Рецидивирующие синуситы – это синуситы, которые повторяются 3–4 раза в год [7]. В отношении пневмоний международно принятое определение – 2 эпизода за год – рассматривается как рецидивирующая пневмония при условии, что между эпизодами пневмонии рентгенография легких была нормальной [3]. О рецидивирующих бронхитах можно говорить в тех случаях, когда в течение года отмечается не менее 3 эпизодов острого бронхита [8]. Под рецидивирующими ларингитами понимают 2 и более эпизода в год [7]. Но надо сказать, что международно принятых определений рецидивирующих ларингитов, синуситов и брон-

Критерии включения в группу ЧБД

Возраст ребенка, лет	Частота эпизодов ОРЗ (в год)
До 1	≥4
1–3	≥6
4–5	≥5
Старше 5	≥4

хитов пока не существует. Эти определения приняты в нашей стране.

Таким образом, группа детей с рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта и группа ЧБД – это не одно и то же, хотя у некоторых ЧБД рецидивирующие заболевания респираторного тракта могут регистрироваться довольно часто. Но рецидивирующие инфекции регистрируются и у эпизодически болеющих детей.

Рецидивирующие ринофарингиты часто воспринимаются с тревогой родителями ребенка и пугают своей частотой практических врачей. Но для большинства пациентов эти рецидивирующие инфекции не представляют ничего иного, как последовательность заболеваний вирусной инфекцией. Это в значительной степени определяется возрастом (ранний и дошкольный), созреванием иммунной системы и лимфоэпителиальной ткани глоточного кольца у ребенка, недостатком железа в питании, так как недостаток железа увеличивает предрасположенность к вирусным инфекциям, и окружением ребенка (наличие братьев и сестер, посещение дошкольных и школьных учреждений и т.д.).

Это наиболее легкая нозологическая форма рецидивирующей респираторной инфекции у детей за исключением детей с аллергией, так как известно, что вирусные ринофарингиты являются наиболее частой причиной обострения респираторного аллергического заболевания. Как известно, аллергические заболевания характеризуются поляризацией иммунного ответа в сторону Th₂-ответа. Следовательно, физиологические Th₁-зависимые механизмы борьбы с респираторными инфекциями могут быть нарушены, и действительно – дети с аллергическими заболеваниями часто болеют ОРЗ в грудном возрасте и раннем детстве. Но и наоборот – аллергия объясняет тяжесть и затяжной характер вирусных инфекций у детей в сравнении с детьми без аллергии [9].

При рецидивирующих отитах оказалось, что у части детей развитию отитов способствует маннозо-связывающий лектин-2, который активизирует систему комплемента [10]. У детей с рецидивирующими отитами описаны более низкие уровни антител к определенным серотипам пневмококка. Таким образом, было показано, что у части детей с рецидивирующими отитами имеется парциальный иммунодефицит. Но это не исключает тот факт, что адекватное лечение в преобладающем большинстве случаев приводит к излечению этих больных, так как адекватное лечение играет более значимую роль, чем иммунный дефект [11].

То же можно сказать и в отношении рецидивирующих респираторных инфекций нижних дыхательных путей. Так, дефицит иммуноглобулинов (Ig) класса G2 и/или изотипов Ig проявляется развитием у детей рецидивирующих пневмоний и рецидивирующих синуситов, а дефицит IgA приводит к развитию на фоне

частых ОРЗ рецидивирующих бронхитов, пневмоний и отитов [12, 13].

Поэтому при обследовании детей с рецидивирующей респираторной инфекцией надо проконсультировать ребенка у иммунолога, а также сделать полный анализ периферической крови, чтобы выявить нейтропению или лимфопению, определить содержание IgG и IgA и у детей старше 2 лет определить содержание подклассов IgG – IgG2.

При лечении рецидивирующих респираторных инфекций помимо противовоспалительной (фенспирид гидрохлорид), этиологической (противовирусные препараты – римантадин, осельтамивир; местная антибактериальная терапия фузафунгином; при необходимости системные антибиотики) и посиндромной терапии (сосудосуживающие интраназальные препараты; жаропонижающие препараты; противокашлевые средства) детям назначают иммуностимулирующую терапию (ИСТ), чтобы разорвать порочный круг; когда в силу повторяемости заболевания, или наличия парциального иммунодефицита, или генетической незрелости иммунной системы ребенка ситуация приводит к вторичному истощению иммунной системы и формированию хронического заболевания респираторного тракта.

С этой целью широко используют интерфероны. Интерфероны – естественные факторы защиты, так как они вырабатываются самим организмом при его контакте с инфекциями разного происхождения – всеми респираторными вирусами, бактериями, грибами и др. Помимо противовирусного и противомикробного воздействия препараты интерферона повышают собственные защитные силы организма человека.

Развитие биотехнологии позволило создать рекомбинантные (генно-инженерные) препараты человеческих интерферонов. В настоящее время существует довольно много препаратов рекомбинантных интерферонов как отечественного, так и зарубежного производства: Виферон®, Реаферон, Гриппферон, Реальдирон, Интрон-А, Роферон и др.

Наиболее эффективным и безопасным для детей является рекомбинантный препарат интерферона в комплексе с антиоксидантами – отечественный препарат Виферон®. Лекарственные формы Виферона в виде ректальных суппозиториях, геля и мази обеспечивают простой, безопасный и безболезненный способ его введения, что особенно актуально при амбулаторном лечении больного ребенка, в том числе страдающего аллергией или недоношенного.

Виферон® защищает клетки от повреждения, активизирует иммунную систему, обладает антиоксидантной активностью. Кроме того, Виферон® обладает не только строго направленным иммунозаместительным, но и достаточно широким иммуномодулирующим и протективным эффектами. Этот метод лечения по современной классификации ИСТ представляет неспецифическую активно-пассивную ИСТ, основная цель которой – активация иммунной системы и усиление «общего» иммунитета больного [14]. В многочисленных исследованиях показано, что использование Виферона (гель), как и Виферона, ректальные суппозитории, приводит к статисти-

чески значимому повышению уровня секреторного IgA в носовых секретах (основного фактора защиты во входных воротах инфекции) по отношению к исходным величинам и показателям в контрольной группе. Отмечается хорошая переносимость препарата, не обнаружено развития гиперреактивности в ответ на его введение, что подтверждалось отсутствием повышения содержания в крови общего IgE, а в ряде случаев – снижением этого показателя. Установлено, что активация процессов свободнорадикального окисления (СРО) с развитием дисбаланса в системе перекисного окисления липидов – антиоксидантной системы – является одним из факторов, определяющих степень тяжести инфекционного процесса. Нарушение этого равновесия в сторону усиления активности СРО нередко приводит к генерализации инфекции и развитию вторичных иммунодефицитов, что делает актуальным проблему изучения возможности воздействия на эти процессы средств с антиоксидантной активностью. Присутствие в составе препарата Виферон® антиоксидантного комплекса (α-токоферола ацетат и аскорбиновая кислота) способствует снижению интенсивности СРО и повышению уровня антиоксидантной защиты, что, соответственно, сопровождается более быстрым выздоровлением ребенка [15–19].

К неспецифической активной ИСТ относят и нецитоклиновые адьюванты – иммуностимуляторы микробного происхождения Имудон, Рибомунил, ИРС-19, Бронхо-мунал и др., которые тоже можно использо-

ГЕРПЕС И ЦИТОМЕГАЛИЯ
ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В, С, D
ХЛАМИДИОЗ, МИКОПЛАЗМОЗ
УРЕАПЛАЗМОЗ

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ И
БРОНХОЛЕГочНЫЕ ИНФЕКЦИИ

ПИЕЛОНЕФРИТ
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

ДИСБАКТЕРИОЗ

ЭНДОМЕТРИОЗ И
ВУЛЬВОВАГИНИТ

МЕНИНГИТЫ

КАНДИДОЗ

ГРИПП И ОРВИ



суппозитории мазь и гель®

ВИФЕРОН®

ИНТЕРФЕРОН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ АЛЬФА-2
 С АНТИОКСИДАНТНЫМ КОМПЛЕКСОМ

- Препарат разрешен к применению у беременных женщин и новорожденных детей
- Не вызывает побочных эффектов, имеет минимум противопоказаний и хорошо совместим с другими лекарствами
- Эффективность подтверждена ведущими клиницистами



ферон

ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Адрес: 125424 г. Москва, Волоколамское ш., Д. 73
 Производство: 123098 г. Москва, ул. Гамалей, д. 18, корп. А
 ООО «ФЕРОН»
 тел/факс (495/499) 193-3060, 646-1219 многоканальный
 электронная почта: viferon@rol.ru
 адрес web-сайта: <http://www.viferon.ru>
 информационный сайт: <http://www.interferon.ru>

вать при рецидивирующих инфекциях респираторного тракта. Все они обладают способностью усиливать функциональную активность нейтрофилов и макрофагов, а также обладают вакцинальным эффектом, который не только повышает активность неспецифических факторов иммунной защиты, но способствует формированию специфического иммунного ответа к наиболее значимым для респираторной патологии пневмотропным бактериальным возбудителям. К I поколению иммуностимуляторов бактериального происхождения относятся лизаты полипатогенных микроорганизмов. Это Бронхо-мунал, Имудон, ИРС-19. Но они усиливают аллергические реакции, поэтому их надо с осторожностью использовать у детей с аллергией.

Ко II поколению иммуностимуляторов бактериального происхождения относятся частично очищенные компоненты лизатов полипатогенных микроорганизмов. Это Рибомунил, в состав которого входят рибосомы и фрагменты клеточной стенки бактерий, что повышает его эффективность и безопасность [14]. Применение этого препарата характеризуется хорошей переносимостью, что позволяет значительно расширить его использование в лечении рецидивирующих заболеваний респираторного тракта.

В последние годы у нас в стране появился новый иммуностимулятор, который представляет высокоочищенную синтетическую субстанцию дипептидной природы – пидотимод (Имунорикс). При воздействии на иммунитет ребенка точкой приложения пидотимода являются макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты на стадии презентации антигена совместно с антигенами главного комплекса гистосовместимости II класса Т-лимфоцитов. Этот этап является важнейшим для реализации полного, завершенного иммунного ответа организма. Кроме того, пидотимод оказывает активирующее воздействие на разные типы иммунитета (врожденный и адаптивный иммунный ответ) и уменьшает экспрессию CD30, ассоциированного с Th₂-лимфоцитами, и тем самым уменьшает аллергическую направленность иммунного ответа [20, 21].

Заключение

Таким образом, респираторные рецидивирующие инфекции представляют собой проблему в педиатрии. Задача состоит в правильном выявлении детей, которые могут быть как эпизодически болеющими, так и часто болеющими. В основе рецидивирующих инфекций респираторного тракта лежит несостоятельность иммунной защиты ребенка, которая формируется под влиянием парциальных иммунодефицитов, генетически запрограммированной иммунологической незрелости или в силу частой повторяемости ОРЗ.

Задача первичного звена педиатрической службы состоит в правильном и своевременном выявлении этой патологии. Незаменимую пользу в решении этой задачи приносят опрос, полное клиническое обследование ребенка и дополнительное клинико-лабораторное обследование, а также своевременные консультации других врачей-специалистов.

В лечение детей с рецидивирующей респираторной заболеваемостью полезно включение иммуностимулирующей терапии.

Литература

1. Альбицкий В.Ю., Баранов АА. Часто болеющие дети. Клинические и социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов, 1986.

2. Bartlett JG. Management of respiratory tract infection. 3rd Ed. Philadelphia, 2001; p. 178–82.

3. Cohen R, Just J, Koskas M et al. Gaudelus infections respiratoires recidivantes: quell bilan, quels traitements? Archives de pediatrie 2005; 12: 183–90.

4. Чебуркин АВ, Чебуркин АА. Причины и профилактика частых инфекций у детей раннего возраста. М., 1994.

5. Запруднов АМ. Клинико-патогенетические аспекты заболеваний органов дыхания у часто болеющих детей. М., 1996.

6. Коровина НА, Заплатников АЛ, Чебуркин АВ, Захарова ИН. Часто и длительно болеющие дети; современные возможности иммунореабилитации (руководство для врачей). М., 2001.

7. Богомильский МР, Самсыгина ГА. Инфекции верхних дыхательных путей. Педиатрия. Национальное руководство. В 2 т. Т. 2. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009; 73: 55–85.

8. Информационное письмо МЗ РФ. Использование МКБ-10 в практике отечественной медицины. Здравоохранение. 2002; 10: 99–133.

9. Ciprandi G, Tosca MA, Fasce L. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children. Pediatr Allergy Immunol 2006; 17: 389–91.

10. Qiu Li, Mis Jia Chen, Xi Ou et al. Mammose-binding lectine (MBL) gene polymorphisms and serum MBL levels in children with recurrent respiratory tract infection. Pediatrics 2008; 121 (Suppl. S125).

11. Bluestone CD, Klein JO. Otitis media in infants and children. 4th ed. Ed.: B.Decker. Hamilton, Ontario, 2007.

12. Tutuncuoglu O, Cotronei-Cascardo C, MacDowell-Carneiro AL et al. IVIG treatment for recurrent respiratory tract infection in a child with abnormal specific antibody function but normal Ig isotype, IgG subclass levels. Pediatr Res 1999; 45 (5): 757.

13. Bossuyt X, Moens L, Van Hoeyveld E et al. Coexistence of (Partial) Immune Defects and Risk of Recurrent Respiratory Infections. Clin Chem 2007; 53: 124–30.

14. Козлов ИГ, Тимаков МА. Иммунотерапия: вчера, сегодня, завтра. Педиатрия. Журн. им. Г.Н.Сперанского. 2009; 87 (4): 143–6.

15. Акимкин ВГ, Коротченко СИ, Шевцов ВА и др. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность использования препарата ВИФЕРОН, гель для профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций в организованных воинских коллективах. Эпидемиология и инфекц. болезни. 2011; 1: 28–36.

16. Каюмова ДА, Кулагина МГ, Боровикова ЕВ. Применение Виферон-геля для профилактики и лечения ларинготрахеитов у детей дошкольного возраста. Педиатрия, акушерство та гінекологія. Киев, 2011; 73 (1): 52–4.

17. Водейко ЛП. Эффективность применения антиоксидантных препаратов в комплексной терапии гриппа. Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб, 2000; 22.

18. Клебанов ГИ, Теселкин Ю.О., Бабенкова ИВ. и др. Антиоксидантная активность сыворотки крови. Вестн. РАМН, 1999; 2: 15–22.

19. Шепелев АП, Корниченко ИВ, Шестопалов АВ, Антипов АЮ. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней. Вопросы медицинской химии, 2000; 2.

20. Caramia G, Clemente E, Solli R et al. Efficacy and safety of pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in children. Arzheim.-Forsch 1994; 44: 1480–4.

21. Gourgiotis D. Immune modulator pidotimod decreases the in vitro expression of CD30 in peripheral blood mononuclear cells of atopic asthmatic and normal children. J Asthma 2004; 41: 285–7.

Роль пробиотиков в профилактике диареи, ассоциированной с приемом антибиотиков

А.В.Горелов, Д.В.Усенко, А.А.Плоскирева
ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Невозможно представить современную медицину без применения антибактериальных средств. Антибиотикотерапия является важным аспектом в практике врача, позволяя достичь быстрого результата в лечении инфекционных болезней. В качестве примера можно привести данные по частоте использования антибактериальных препаратов при лечении осложнений острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), которая в педиатрической практике нашей страны составляет от 30 до 80% [1]. Та же тенденция характерна и для других стран. В литературе приводятся данные об использовании антибиотиков при ОРВИ у детей в 14–80% случаев. Так, наибольшая частота назначения антибактериальных препаратов отмечена во Франции (32,2 дневной дозы на 1000 жителей в день), а самая низкая – в Нидерландах (10,0 дневных доз на 1000 жителей в день) [2–4]. Антибиотики для местного и системного применения занимают одно из ключевых мест в общем объеме продаж лекарственных препаратов.

Наиболее часто антибактериальная терапия назначается детям – в среднем в 3 раза чаще, чем взрослым [5]. В большинстве стран увеличивается назначение более новых антибиотиков широкого спектра действия, таких как комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой, новых макролидов и хинолонов, и одновременно снижается назначение старых препаратов широкого спектра действия (пенициллинов и цефалоспоринов) [4].

Однако, стремясь добиться максимального эффекта от назначения антибиотиков, необходимо помнить о возможности развития многочисленных побочных реакций и негативных последствий, одним из которых является антибиотикоассоциированная диарея (ААД).

Возможные негативные последствия приема антибиотиков

Нарушение состава и активности облигатной микрофлоры желудочно-кишечного тракта, сопровождающееся снижением колонизационной резистентности, формированием резистентных штаммов сапрофитной микрофлоры больного, является закономерным итогом применения многих антибактериальных препаратов. Возникающий при этом дисбаланс микробиоценоза кишечника несет для человека тяжелейшие последствия и изменяет функционирование систем гомеостаза.

Основным нежелательным побочным эффектом антибиотикотерапии является диарея, связанная с приемом антибиотиков, – ААД. В настоящее время под ААД (синонимы «нозокомиальный колит», «антибиотикоассоциированный колит») принято понимать острое воспаление слизистой кишечника, вызванное применением антибактериальных препаратов широкого спектра действия и включающее случаи появления жидкого стула в период после начала антибактериальной терапии и вплоть до 4-недельного срока после отмены антибиотиков (в тех случаях, когда исключены другие причины ее развития). Ряд авторов считают, что ААД возникает у большинства больных спустя 72 ч после начала антибиотикотерапии или в пределах 2 мес после прекращения лечения [6].

Анализируя результаты эпидемиологических исследований по частоте развития ААД, как во время проведения антибактериальной терапии, так и в течение

2 мес после ее завершения, можно отметить значительный разброс полученных показателей – от 5 до 62% пациентов в общей популяции населения [7–9]. В детской возрастной группе частота регистрации диареи среди пациентов, получавших антибиотики широкого спектра действия, также превышает 11%, достигая в отдельных наблюдениях 62% [9, 10].

Практически все антибактериальные препараты, особенно активные в отношении анаэробов, способны вызывать ААД. Риск ААД возрастает при применении клиндамицина, линкомицина, аминопенициллинов, цефалоспоринов II и III поколения. По данным L.McFarland [7], ААД встречается в 5–10% случаев при применении ампициллина, в 10–25% – цефалоспоринов II поколения и лишь в 2–5% случаев – при использовании других антибактериальных препаратов, таких как тетрациклин, макролиды (эритромицин), нитрофурантоин, ко-тримоксазол, фторхинолоны, аминогликозиды (канамицин, гентамицин) [5].

Было показано, что у больных, в терапии которых использовался ампициллин и амоксициллин/клавуланат, ААД наблюдалась в 5–10 и 10–25% случаев соответственно. По данным В.Т.Ивашкина и соавт., ААД развивается у 20–30% больных, получающих клиндамицин [11]. При этом на вероятность развития ААД не влияет способ введения препарата. К примеру, при пероральном приеме наряду с влиянием на кишечную микрофлору антибиотики оказывают местное воздействие непосредственно на слизистую оболочку тонкой кишки; при парентеральном введении антибактериальные препараты воздействуют на микробиоценоз кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретами тонкой и толстой кишки. Существенно повышает риск развития ААД увеличение длительности антибактериальной терапии и проведение повторных ее курсов, комбинация нескольких препаратов, а также использование антибиотиков, выводящихся с желчью [12].

Особенно риск развития ААД возрастает при проведении антибактериальной терапии в педиатрической практике. Так, по данным анкетирования 16 200 пациентов, получавших антибиотики, чаще всего ААД наблюдалась у новорожденных и детей до 5 лет (24%), что подчеркивает важность поддержания микрофлоры желудочно-кишечного тракта у детей в процессе терапии антибактериальными средствами.

Несмотря на то что в большинстве случаев инфекционный агент остается неустановленным, микробиологические исследования показали связь ААД с различными микроорганизмами, такими как *Clostridium difficile*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus*, а также грибы рода *Candida*. Однако наиболее тяжелые формы ААД, в частности псевдомембранозный колит, обусловлены *C. difficile* [13].

Наряду с указанными микроорганизмами причиной ААД могут выступать и другие микробы [14]. Так, J.Воусе и соавт. сообщают о способности метициллинрезистентных штаммов *S. aureus* вызывать нозокомиальную ААД, что обусловлено их способностью продуцировать энтеротоксин [15].

В большинстве (до 80%) случаев диарея на фоне антибактериальной терапии имеет неинфекционную природу. И лишь в 15–20% случаев этиологическими факторами являются *C. difficile*, *Clostridium perfringens*, *S. aureus*, *K. oxytoca*, *Candida* spp. и *Salmonella* [16, 17].

Двойные слепые плацебо-контролируемые исследования по изучению профилактического эффекта пробиотиков при ААД

Штамм пробиотика	Число больных	Лечение	Процентная доля больных с диареей		Значение <i>p</i>	Источник
			Активная терапия	Плацебо		
<i>Lactobacillus GG</i>	60	Кларитромицин и тинидазол	3	27	0,04	[4]
<i>Lactobacillus GG</i>	267	Антибактериальная терапия в стационаре	29	30	0,93	[5]
<i>Lactobacillus GG</i>	119	Антибактериальная терапия острых респираторных инфекций у детей	5	16	0,05	[25]
<i>Lactobacillus GG</i>	188	Лечение детей с острыми инфекционными заболеваниями	8	26	0,05	[26]
<i>Lactobacillus GG</i>	85	Кларитромицин и тинидазол	5	30	0,018	[27]
<i>S. boulardii</i>	69	Антибактериальная терапия больных >65 лет, госпитализированных по неотложным показаниям	21	14	–	[13]
<i>S. boulardii</i>	193	Госпитализированные больные, получающие β-лактамовые антибиотики	7	15	0,02	[28]
<i>S. boulardii</i>	180	Антибактериальная терапия в стационаре	9	22	0,038	[19]

Неинфекционная, или идиопатическая, ААД является результатом влияния ряда антибиотиков на моторику и функцию пищеварительного тракта. Известно, что 14-членные макролиды способны стимулировать моторику желудочно-кишечного тракта, обладая мотилиноподобным действием. Клавулановая кислота, а также парентеральные (выделяющиеся с желчью – цефоперазон и цефтриаксон) и пероральные (цефиксим) цефалоспорины оказывают послабляющее действие. Помимо этого, ряд антибактериальных препаратов (хлорамфеникол, тетрациклин) оказывают непосредственное токсическое действие на слизистую оболочку кишечника, а также способны приводить к скрытой индукции мальабсорбции.

Нарушение состава нормальной микрофлоры кишечника является еще одним из механизмов формирования диарейного синдрома на фоне приема антибиотиков. Установлено, что при использовании ампициллина наблюдается существенное угнетение роста как аэробной, так и анаэробной микрофлоры, тогда как при применении амоксициллина наблюдается рост популяции представителей рода *Enterobacteriaceae* и в меньшей степени – снижение активности большинства микроорганизмов облигатной микрофлоры. Аналогичным образом на микробиоценоз кишечника воздействует комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты. Среди цефалоспоринов можно выделить группу препаратов, включающую пероральные цефподоксим, цефпрозил и цефтибутен, на фоне применения которых происходит активация роста микроорганизмов рода *Enterobacteriaceae*, энтерококков и *C. difficile* [18] в кишечнике. В то же время такие препараты, как цефаклор и цефрадин, практически не оказывают влияния на кишечную микрофлору.

Возникновение ААД после отмены антибиотиков и вплоть до 4-недельного срока в большинстве случаев имеет под собой инфекционную природу и, по всей видимости, обусловлено колонизацией кишечника условно-патогенными штаммами бактерий. Из инфекционных причинно-значимых агентов ААД наиболее серьезным и опасным является *C. difficile*.

C. difficile – грамположительный анаэроб, который был впервые выделен Hall и O'Tolle в 1935 г. в кале новорожденных. Его участие в развитии ААД было установлено в 1977 г. [17]. На сегодняшний день общепризнано, что ключевую роль играет способность штаммов *C. difficile* продуцировать два вида экзотоксина. Первый нарушает проницаемость эпителиального слоя стенки кишечника и создает условия для проникновения второго токсина в слизистую оболочку. Именно синергичность действия экзотоксинов *C. difficile* определяет развитие воспалительной реакции в слизистой оболочке толстой кишки с экссудацией жидкости

в просвет кишечника, а также приводит к нарушению ферментирования углеводов. В половине случаев ААД, ассоциированной с *C. difficile*, наблюдается прогрессирование заболевания с развитием глубоких поврежденных кишечной стенки вплоть до псевдомембранозного колита, имеющего тяжелое течение и нередко заканчивающегося летальным исходом.

По данным литературы, до 30% всех случаев ААД обусловлены *C. difficile*, а доля *C. difficile*-антибиотикоассоциированных колитов достигает 50–75% [14, 17]. Как было отмечено выше, ААД вызывают только токсигенные штаммы *C. difficile*. При этом *C. difficile* способна колонизировать слизистую оболочку толстой кишки лишь на фоне сниженной колонизационной резистентности, причиной чего и является нарушение состава эндогенной микрофлоры на фоне проводимой антибактериальной терапии.

Клинические проявления

Выраженность абдоминального синдрома, развившегося на фоне антибиотикотерапии, может варьировать от незначительного преходящего интестинального дискомфорта до тяжелых форм диареи и колита. Основными клиническими симптомами ААД являются водянистая диарея, боли в животе, нередко носящие схваткообразный характер и уменьшающиеся после дефекации, в ряде случаев возможно повышение температуры тела, лейкоцитоз. В копрограмме могут определяться лейкоциты, слизь, эритроциты. Развитие экзикоза сопровождается гипопротеинемией и вторичной экссудативной энтеропатией. В литературе описан холероподобный вариант заболевания с летальным исходом.

Профилактика ААД

Одним из наиболее перспективных и эффективных методов профилактики ААД в настоящее время считается использование эубиотиков – пре- и пробиотиков. По мнению T.Lyons и R.Fallon, человечество вступило в «эпоху пробиотиков», способных не только снизить риск различных заболеваний, но и нивелировать негативные последствия лекарственной терапии.

Рациональное использование пробиотиков при ААД основано на том, что в некоторых случаях диарея обусловлена нарушением состояния кишечной микрофлоры [19]. Нам удалось обнаружить в доступной литературе 4 обзора (с использованием метаанализа и без него), в которых было показано уменьшение симптомов ААД на фоне приема пробиотиков [20–23].

Описывая основные патогенетические механизмы профилактического и терапевтического действия пробиотиков при ААД, необходимо выделить следующие элементы: поддержание колонизационной резистент-

ности, подавление роста и конкурентное взаимодействие с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, а также участие в регуляции иммунной системы желудочно-кишечного тракта, продукции антимикробных субстанций (бактериоцины, лизоцим, проглутамат, пероксид), синтезе цитопротективных веществ (аргинин, глутамин, полиамины) и стимуляции секреции муцина.

Мировой опыт использования пробиотиков в профилактике ААД ежегодно пополняется новыми клиническими исследованиями, общее число которых уже превышает 520 [24].

Среди используемых в клинической практике штаммов пробиотических бактерий наиболее изучена профилактическая эффективность *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus GG* (см. таблицу). Результаты контролируемых клинических исследований с использованием вышеуказанных микроорганизмов демонстрируют существенное снижение риска ААД – с 28,5 до 11,9% [22]. При этом показано, что значимый профилактический эффект достигается при использовании пробиотиков в суточной дозировке более 5×10^9 КОЕ (от $5,5$ до 40×10^9 КОЕ в сутки).

В 2009 г. в России было проведено изучение эффективности комплексного пробиотического препарата, содержащего *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii (bulgaricus)*, для профилактики и лечения ААД у детей, получавших антибиотикотерапию. Под наблюдением находились 30 детей в возрасте от 3 мес до 8 лет. Среди обследованных дети до 1 года составили 46,7% (n=14), от 1 года до 7 лет – 50% (n=15), дети старше 7 лет – 3,3% (n=1). В исследование вошли дети, получавшие антибиотикотерапию по поводу инфекции мочевой системы, пиелонефрита, осложненного течения ОРВИ, ОРВИ с нефротической формой гломерулонефрита [29].

Большая часть исследуемых детей (63,3% – 19 детей) получали пробиотик на фоне антибиотикотерапии (пенициллины, цефалоспорины I и II поколения, макролиды), 36,7% (11) детей получали пробиотик с целью профилактики ААД через 1–2 нед после окончания антибиотикотерапии. Полученные в исследовании данные показали, что назначение пробиотика на фоне антибактериальной терапии позволяет быстрее и эффективнее нивелировать клинические симптомы функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как снижение аппетита, вздутие живота, повышенное газообразование у больных, нарушения характера стула (запоры, диарея). Было доказано, что назначение пробиотика является высокоэффективным методом профилактики ААД у детей, получающих антибиотикотерапию.

Среди других пробиотических штаммов эффективность в профилактике ААД была продемонстрирована у *L. casei* DN-114001. В исследовании M.Hickson и соавт. было установлено, что в группе пожилых пациентов, получающих пробиотический продукт, содержащий *L. casei* DN-114001, в период проведения системной антибиотикотерапии и спустя 1 нед после ее окончания ААД развивалась достоверно реже, чем в группе плацебо – у 7 (12%) больных из 57 против 19 (34%) из 56 больных ($p=0,007$) [31]. Не менее интересным итогом данного исследования явился тот результат, что ни у одного больного, получавшего пробиотик, не наблюдалось диареи, вызванной *C. difficile*, но такая диарея имела место у 9 (17%) из 53 больных в группе плацебо ($p=0,001$).

Повысить эффективность профилактики и терапии ААД способно применение препаратов для коррекции микрофлоры кишечника, в состав которых помимо пробиотических штаммов входят иммуоактивные полисахариды – компоненты клеточных стенок микроорганизмов. К числу данных лекарственных средств относится отечественный препарат Аципол®. Пробиотический компонент данного препарата представлен комбинацией высокоактивных штаммов ацидофиль-

АЦИПОЛ®



- Содержит 10 миллионов ЖИВЫХ лактобактерий, не ослабленных различными способами обработки, что обеспечивает БЫСТРОЕ наступление терапевтического эффекта
- Полисахарид кефирного грибка – способствует росту собственной микрофлоры
- Доказанная эффективность при дисбактериозе любого происхождения
- Эффективен при диарее, вызванной применением антибактериальных препаратов
- Для детей с 3-х месяцев и взрослых

Аципол® – ЖИВЫЕ лактобактерии против дисбактериоза!



www.pharmstd.ru

www.acipol.ru

ных лактобацилл – NK1, NK2, NK5 и NK12, для которых характерна высокая антагонистическая активность в отношении энтеропатогенных кишечных палочек, протей, шигелл, сальмонелл, коагулазоположительных стафилококков и других. Благодаря наличию специфических антибиотических веществ, действие которых усиливается в присутствии молочной кислоты, данный препарат оказывает бактерицидное действие, препятствуя росту патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

К настоящему времени в литературе представлены результаты 3 клинических исследований, в которых изучалась профилактическая и терапевтическая эффективность Аципола у пациентов, получающих системную антибактериальную терапию [30–32]. Общее число участников данных исследований – 515 человек, в том числе 170 детей. Результаты исследования И.В.Маева и соавт. свидетельствуют о том, что профилактическое применение препарата Аципол® снижает риск развития ААД у взрослых на величину от 5,7 до 17% (в среднем 11,3%) [30]. Применение Аципола на фоне антибактериальной терапии у детей снизило вероятность развития ААД у пациентов до 3 лет в среднем на 21%, в возрастной группе от 3 до 15 лет – в среднем на 21,4%. На фоне приема Аципола отмечается снижение выраженности проявлений и длительности течения ААД у детей [31].

По данным Е.В.Олейниченко и соавт., использование Аципола во время антибактериальной терапии способствует снижению частоты развития и степени выраженности микробиологических нарушений [32].

Заключение

К сожалению, в настоящее время в ряде случаев нельзя отказаться от использования антибактериальных препаратов в клинической практике. Это обуславливает необходимость поиска эффективных мер профилактики их негативного влияния на микробиологическую среду организма человека. Накопленные научные данные подтверждают эффективность использования пробиотиков в профилактике ААД. Безусловно, дальнейшие исследования штамм-специфической эффективности пробиотиков в отношении отдельных групп антибактериальных препаратов, их безопасности и, конечно, установление механизмов действия позволят разработать оптимальные схемы профилактики негативных последствий антибактериальной терапии, а, следовательно, повысить комплаентность пациентов к проводимому лечению и снизить экономические затраты.

Литература

1. Таточенко В.К. Антибиотики в арсенале участкового педиатра для лечения болезней органов дыхания. *Лечащий врач*. 2009; 6: 5–8.
2. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579–87.
3. Sommet A, Sermet C, Boelle PY et al. No significant decrease in antibiotic use from 1992 to 2000, in the French community. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 524–8.
4. Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F et al. The effect of oral administration of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 163–9.
5. Thomas MR, Litin SC, Osmon DR et al. Lack of effect of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated diarrhea: a randomized, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 883–9.
6. Barbut F, Meynard JL. Managing antibiotic associated diarrhoea. *BMJ* 2002; 324: 1345–6.
7. McFarland LV. Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic-associated diarrhea [review]. *Dig Dis* 1998; 16: 292–307.
8. Wistrom J, Norrby SR, Myrbe EB et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 43–50.

9. LaRosa M, Bottaro G, Gulino N et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with *Lactobacillus sporogens* and fructooligosaccharides in children: a multi-centric double-blind vs. placebo study. *Minerva Pediatr* 2003; 55: 447–52.

10. Turck D, Bernet JP, Marx J et al. Incidence and risk factors for oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 22–6.

11. Ивашкин В.Т., Шенгулин А.А. Синдром диареи. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000; с. 135.

12. Бабаян М.Л. Современные методы профилактики антибиотикоассоциированных диарей у детей. *Рус. мед. журн.* 2005; 13 (8): 1206–7.

13. Lewis SJ, Potts LF, Barry RE. The lack of therapeutic effect of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-related diarrhoea in elderly patients. *J Infect* 1998; 36: 171–4.

14. Hogenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanism and management of antibiotic-associated diarrhoea. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 702–10.

15. Boyce JM, Havill NL. Nosocomial antibiotic-associated diarrhea associated with enterotoxin-producing strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (8): 1828–34.

16. Ayyagari A, Agarwal J, Garg A. Antibiotic associated diarrhoea: Infectious causes. *Indian J Med Microbiol* 2003; 21 (1): 6–11.

17. Barlett JG. Antibiotic-associated diarrhoea. *N Engl J Med* 2002; 346: 334–9.

18. Edlund C, Nord CE. Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 (Suppl. S1): 41–1.

19. Surawicz CM. Probiotics, antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in humans. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 775–83.

20. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324: 1361–4.

21. Cremonini F, Di Caro S, Nista EC et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1461–7.

22. Szajewska H, Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 365–72.

23. Hawrelak JA, Whitten DL, Myers SP. Is *Lactobacillus rhamnosus GG* effective in preventing the onset of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review. *Digestion* 2005; 72: 51–6.

24. Johnston B, Supina A, Vobra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhoea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ* 2006; 175 (4): 377–83.

25. Arvola T, Laibo K, Torkkeli S et al. Prophylactic *Lactobacillus GG* reduces antibiotic-associated diarrhoea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics* 1999; 104: e64.

26. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL et al. *Lactobacillus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *J Pediatr* 1999; 135: 564–8.

27. Cremonini F, Di Caro S, Covino M et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2744–9.

28. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN et al. Prevention of beta-lactam-associated diarrhoea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 439–48.

29. Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Свиницкая В.И. и др. Пробиотики в профилактике антибиотик-ассоциированных диарей у детей. *Практика педиатра*. 2009; 2: 32–6.

30. Маев И.В., Ивашкина Н.Ю., Самсонов А.А. и др. Возможности профилактики идиопатической антибиотикоассоциированной диареи у взрослых. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009; 2: 75–8.

31. Учайкин В.Ф. и др. Профилактическая и терапевтическая эффективность аципола при антибиотико-ассоциированной диареи у детей. *Дет. инфекции*. 2009; 1: 44–7.

32. Олейниченко Е.В., Митрохин С.Д., Нонииков В.Е., Минаев В.И. Эффективность аципола в профилактике дисбактериоза кишечника при антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 1999; 1: 23–5.

Клиника и рациональная фармакотерапия респираторных аллергозов

Т.А.Сидорова, В.П.Алфёров, Ф.П.Романюк, А.В.Орлов

ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития РФ

Аллергический ринит

Аллергический ринит (АР) представляет собой глобальную проблему здравоохранения. В мире АР страдают по крайней мере 10–25% населения, среди школьников, по данным российских авторов, – 20–24%, однако АР достаточно часто наблюдается и в раннем возрасте [1–4]. В возрастной группе до 5 лет распространенность АР наиболее низкая, подъем заболеваемости отмечается в раннем школьном возрасте. Хотя АР не расценивается как тяжелое заболевание, тем не менее он оказывает существенное влияние на качество жизни, на социальную активность, когнитивные функции и на общее развитие ребенка. АР в значительной степени способствует высокой заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) у детей. Доказано, что у детей с аллергией ОРИ встречается чаще, чем у детей без аллергии, находящихся в тех же условиях [5]. У больных с аллергией высокая заболеваемость ОРИ обусловлена прежде всего снижением барьерной функции слизистой оболочки дыхательных путей, что облегчает проникновение вирусов, а также факторов, загрязняющих воздух. У детей, страдающих АР, в 70% случаев поражаются околоносовые пазухи, у 30–40% диагностируют аденоидиты, у 30% – рецидивирующие и экссудативные средние отиты, у 10% – заболевания гортани [6, 7].

Кроме того, АР следует считать фактором риска развития других респираторных аллергозов, в том числе бронхиальной астмы (БА).

По данным ряда авторов, АР предшествует проявлению астмы или развивается одновременно с ней у 59–85% пациентов во всех возрастных группах [8, 9]. По данным Научного центра здоровья детей РФ, АР выявлен у 39% больных в возрасте от 1 года до 15 лет, страдающих БА, причем в 80% случаев АР предшествовал формированию БА [3].

Кроме того, доказана общность механизмов воспаления при этих заболеваниях, что явилось основой для создания концепции «единая дыхательная система – единое заболевание» (программа ARIA – «Аллергический ринит и его влияние на астму»).

Таким образом, АР – фактор риска развития БА.

Ранняя диагностика и терапия АР предотвращает «выход» на БА, а также приводит к уменьшению частоты и тяжести приступов БА.

В то же время, по данным Ж.Н.Терентьевой, у большинства больных БА имеют место клинико-лабораторные доказательства наличия субклинического персистирующего воспаления слизистой оболочки полости носа, в связи с чем лечение БА без учета наличия АР часто не дает возможность полностью контролировать течение заболевания.

АР определяется как заболевание носа, вызываемое аллергенами и характеризующееся иммуноглобулин (Ig) Е-зависимым воспалением слизистой оболочки носовой полости. Воспаление является основой развития неспецифической назальной гиперреактивности.

Симптомы АР включают в себя:

- ринорею;
- обструкцию носа;
- зуд в носу;
- чиханье;
- жжение в носу (иногда снижение или отсутствие обоняния – anosmia).

Новая классификация АР (табл. 1):

- Учитывает симптомы и показатели качества жизни.
- Предполагает выделение «интермиттирующего» и «персистирующего» ринита на основании длительности сохранения симптомов.
- Предполагает выделение «легкого» и «средне-тяжелого/тяжелого» ринита с учетом выраженности симптомов и степени ухудшения качества жизни.

Однако для России более приемлема старая классификация АР. По этой классификации выделяют АР:

- острый эпизодический;
- сезонный;
- персистирующий.

Эпизодический контакт с ингаляционными аллергенами может провоцировать острые симптомы аллергии, которые диагностируются как острый эпизодический АР. Сезонный АР может быть диагностирован на основании анамнеза, провоцирующим фактором является пыльца деревьев и трав. При персистирующем АР назальные симптомы наблюдаются более чем 2 ч в день или более чем 9 мес в году [3, 10]. Персистирующий АР обычно отмечается при сенсibilизации к аэроаллергенам домашней пыли, клещам, тараканам или эпидермальным аллергенам.

Факторы, вызывающие АР (триггеры), в зависимости от возраста:

- у детей раннего возраста – чаще всего пищевые аллергены;
- у детей старшего возраста – эпидермальные аллергены (шерсть животных, перхоть, слюна, моча, перо птиц, сухой корм для рыб), плесневые грибы, клещи домашней пыли, аллергены тараканов.

В возрасте 5–6 лет появляется сенсibilизация к аллергенам пыльцы растений. Регистрируются случаи обострений АР в связи с приемом медикаментозных средств, причем наиболее часто причинно-значимыми в инициировании его симптомов являются пенициллин и полусинтетические пенициллины, антибиотики тетрациклинового и цефалоспоринового ряда,

Таблица 1. Классификация АР [1]

Интермиттирующий	Персистирующий
Симптомы меньше 4 дней в неделю или меньше 4 нед	Симптомы больше 4 дней в неделю или больше 4 нед
Легкий • нормальный сон • нормальные повседневная активность, занятия спортом или учеба в школе • отсутствие мучительных симптомов	Средне-тяжелый/тяжелый Наличие по крайней мере одного из следующих признаков: • нарушение сна • нарушение повседневной активности • невозможность занятий спортом, нормального отдыха • нарушение профессиональной деятельности или учебы в школе • мучительные симптомы

Таблица 2. Дифференциальные признаки АР и НР

Признак	Аллергический ринит	Неаллергический ринит
Причины	Аллергены: бытовые, эпидермальные, пыльцевые, пищевые, инсектные, лекарственные	Анатомические дефекты, заболевания носоглотки, резкие запахи, резкие температурные изменения, постоянный прием деконгестантов, беременность, гипотиреоз, первичная дискинезия ресничек, иммунодефицитное состояние, грануломатоз Вегенера
Аллергологический анамнез	Положительный	Отрицательный
Кожные тесты с аллергенами	Положительные	Отрицательные
Цитологическое исследование слизистой носа	Содержание эозинофилов в мазке – 4–6%	При инфекционном рините – более высокое содержание нейтрофилов Эозинофилы отсутствуют
Уровень общего IgE в сыворотке крови	Повышен	Норма
Наличие специфических IgE в сыворотке крови	Да	Нет

сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные препараты.

Сезонный АР, как правило, развивается остро – с появления зуда в носу, слизистых или водянистых выделений из носа, чиханья, затруднения носового дыхания. Сезонный АР обычно сопровождается и аллергическим конъюнктивитом.

У части детей в период обострения АР выявляются также симптомы БА. У ряда детей поллинозы и сезонный АР как их проявление развиваются на фоне уже сформировавшихся других аллергических заболеваний.

Круглогодичный АР характеризуется менее острым началом. Симптомы возникают на протяжении всего года либо постоянно, либо под влиянием различных аллергенов, например, при уборке квартиры.

Часто симптомы АР проявляются в ночные и утренние часы.

У детей, страдающих АР, в процесс может вовлекаться слизистая оболочка придаточных пазух носа, развивается отек аденоидных вегетаций, симулируя их гипертрофию. При АР может наблюдаться стекание светлой слизи по задней стенке глотки, что становится причиной спастического кашля и небольшой осиплости голоса. Гипертрофия аденоидов может быть следствием частых респираторных инфекций или длительного постназального дренажа или аллергического воспаления. У 33–50% детей с АР вследствие отека слизистой носа развиваются евстахиит, серозный отит. По данным пробы с физической нагрузкой у 40% больных регистрируются признаки бронхиальной гиперреактивности. В связи с развитием назальной гиперреактивности с течением времени у больных с персистирующим АР обострение воспалительного процесса могут вызвать и неспецифические факторы (химические загрязнители, метеосостояния). Ранее подобный ринит трактовался как вазомоторный ринит.

Диагностика АР

1. Анамнез:

- отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям;
- отягощенный собственный аллергологический анамнез;
- наличие связи обострения заболевания с причинно-значимым аллергеном;
- положительный эффект элиминации.

2. Риноскопия.

3. Определение содержания эозинофилов в риноцитограммах.

4. Определение уровня общего и специфических IgE.

5. Постановка кожных проб со стандартными аллергенами.

6. Определение назальной проходимости методом передней активной риноманометрии.

7. Определение назальной реактивности с помощью эндоназальных провокационных проб.

8. Компьютерная бронхофонография.

Критерии дифференциальной диагностики АР и неаллергического ринита (НР) включают ряд клинико-анамнестических и лабораторных признаков (табл. 2).

Осложнения АР

1. Аденоидиты.
2. Синуситы.
3. Евстахииты.
4. Отиты.
5. Спастический кашель, осиплость голоса.
6. Хроническая назальная обструкция, которая приводит к формированию «аллергического лица»: темные круги под глазами, поперечная складка на спинке носа, нарушение развития лицевого черепа (неправильный прикус, дугообразное небо, уплощение моляров).

Лечение АР

1. *Элиминационные мероприятия*: устранение контакта с аллергеном; иногда, особенно у детей раннего возраста и при интермиттирующем АР легкой степени тяжести, этих мероприятий бывает достаточно.

2. Медикаментозная терапия:

- топические деконгестанты (ДК) – сосудосуживающие препараты;
- интраназальные H₁-блокаторы;
- антигистаминные препараты системного действия (АГП);
- кромоны;
- назальные глюкокортикостероиды;
- антилейкотриеновые препараты.

3. Аллерген-специфическая иммунотерапия.

Топические деконгестанты

ДК не оказывают положительного влияния на патогенез заболевания, однако назначение их возможно при выраженной заложенности носа в течение короткого промежутка времени с целью облегчения самочувствия больного. ДК быстро и эффективно восстанавливают носовое дыхание как при АР, так и при остром инфекционном рините.

ДК уменьшают отек слизистой носа, что предотвращает обструкцию слуховой трубы и является профилактикой развития евстахиита, а также среднего отита. Опасность применения ДК при АР заключается в том, что их бесконтрольное применение может привести к развитию тахифилаксии (за счет угнетения эндогенного норадреналина), в связи с чем курс лечения для большинства сосудосуживающих средств составляет 3–7 дней. Длительное (свыше 7–10 дней) использование этих препаратов может вызывать выраженный отек в полости носа, назальную гиперреактивность, изменения гистологического строения (ремоделирование) слизистой оболочки, т.е. развитие медикаментозного ринита.

Таблица 3. АГП I поколения

Название препарата	Форма выпуска		Дозы и кратность приема
	торговое	генерическое	
Диазолин (с 2 лет)	Мебгидролин	Драже 0,05 и 0,1 г	От 2 до 5 лет – 50–100 мг/сут От 5 до 10 лет – по 100 мг/сут Кратность приема – 2 раза в сутки
Перитол (с 6 мес)	Ципрогептадин	Таблетки 0,004 г Сироп (1 мл = 0,4 мг)	От 6 мес до 2 лет (по особым показаниям!) – 0,4 мг/кг/сут От 2 до 6 лет – 6 мг/сут От 6 до 14 лет – до 12 мг/сут Кратность приема – 3 раза в сутки
Супрастин (с 1 мес)	Хлоропирамин	Таблетки 0,025 г	От 1 мес до 1 года – по 1/4 таблетки От 1 до 6 лет – по 1/3 таблетки От 6 до 14 лет – по 1/2 таблетки Кратность приема – 2–3 раза в сутки
Тавегил (с 1 года – ампулы, с 6 лет – таблетки)	Клемастин	Таблетки 0,001 г Ампулы по 2 мл (1 мл раствора – 1 мг)	От 6 до 12 лет – по 0,5–1 таблетке Старше 12 лет – по 1 таблетке Кратность приема – 2 раза в сутки С 1 года – 25 мкг/кг/сут – по 2 введения
Фенистил (с 1 мес)	Диметиндена малеат	Капли для приема внутрь (1 мл = 20 капель = 1 мг) Капсулы 0,004 г	От 1 мес до 1 года – по 3–10 капель От 1 года до 3 лет – по 10–15 капель От 3 до 12 лет – по 15–20 капель Кратность приема капель – 3 раза в сутки Старше 12 лет – 1 капсула 1 раз в сутки
Фенкарол (с 6 мес)	Хифенадина гидрохлорид	Таблетки 0,01, 0,025 и 0,5 г	От 1 года до 3 лет – по 5 мг От 3 до 7 лет – по 10 мг От 7 до 12 лет – по 10–15 мг От 12 лет и старше – по 25 мг Кратность приема – 2–3 раза в сутки
Задитен (с 1 мес)	Кетотифен	Таблетки 0,001 г Сироп (1 мл = 0,0002 г)	Старше 3 лет – по 0,001 г 2 раза в сутки во время еды С 6 мес до 3 лет – 2,5 мл 2 раза в сутки Старше 3 лет – 5 мл в 3–4 дня 1 раз вечером, затем – 2 раза утром и вечером

Таблица 4. АГП II поколения

Название препарата	Форма выпуска		Дозы и кратность приема
	торговое	генерическое (химическое)	
Кларитин (от 2 лет)	Лоратадин	Таблетки 0,01 г Сироп (5 мл = 0,005 г)	От 2 лет и при массе тела до 30 кг – по 5 мг, при массе тела больше 30 кг – по 10 мг в сутки 1 раз в сутки
Зиртек (с 1 года)	Цетиризин	Таблетки 0,01 г Капли (1 мл = 20 капель = 0,01 г)	От 1 до 2 лет – по 5 капель 2 раза в сутки От 2 до 6 лет – по 5 капель 2 раза в сутки или по 10 капель 1 раз в сутки Старше 6 лет – по 10 мг (1 таблетка или 20 капель) 1 раз в сутки
Телфаст (с 6 лет)	Фексофенадин	Таблетки 0,030, 0,120, 0,180 г	От 6 до 12 лет – по 30 мг 2 раза в сутки Старше 12 лет – по 120 или 180 мг 1 раз в сутки
Кестин (с 12 лет)	Эбастин	Таблетки 10 мг	Детям старше 12 лет – 10 мг 1 раз в сутки
Эриус (с 2 лет)	Дезлоратадин	Таблетки 0,005 г Сироп (10 мл = 0,005 г)	От 2 до 5 лет – по 2,5 мл сиропа в сутки От 6 до 11 лет – по 5 мл сиропа в сутки Старше 12 лет по 5 мг в сутки (1 таблетка или 10 мл сиропа)

Все ДК делятся на препараты *короткого действия* (до 4–6 ч): фенилэфрин, нафазолин, тетризолин; *средней продолжительности* (до 8–10 ч): ксилометазолин; *длительного действия* (до 12 ч): оксиметазолин.

ДК следует применять с осторожностью у детей в возрасте до 1 года, поскольку терапевтический интервал этих средств узок. Назначая ДК, следует помнить, что относительная площадь слизистой оболочки носа у детей значительно больше, чем у взрослых. При попадании на слизистую оболочку носа грудного ребенка доза сосудосуживающего препарата (в расчете на единицу массы тела) значительно выше, чем при его применении у взрослых. Вследствие этого могут наблюдаться такие побочные явления, как повышение артериального давления, тремор, судороги. Поэтому перспективным является использование средств, которые наряду с действующим веществом содержат увлажняющие компоненты. Отривин – лекарственная форма ксилометазолина с увлажняющими компонентами (сорбитол + метилгидроксипропилцеллюлоза), что дает возможность более длительного применения (до 10

дней). Отривин спрей (0,05%) применяется с 1-го месяца жизни до 6 лет по 1 введению в каждый носовой ход 1–2 раза в день. С грудного возраста до 1 года следует применять под наблюдением врача. Детям старше 6 лет Отривин спрей 0,1% – по 1 впрыску 2–3 раза в день в каждый носовой ход.

АГП системного действия

АГП системного действия предотвращают и уменьшают такие симптомы, как зуд, чихание, ринорея, но менее эффективны в отношении назальной обструкции. Наилучший эффект достигается при их профилактическом применении перед контактом с аллергеном. Добавление АГП к терапии назальными глюкокортикоидными препаратами оправдано при сопутствующем аллергическом конъюнктивите и атопическом дерматите.

Выделяют АГП I и II поколения (табл. 3, 4).

Все АГП I поколения, легко проникая через гематоэнцефалический барьер, оказывают седативное действие, а также обладают М-холинолитическим и противовоспалительным эффектом. Эффективность этих

препаратов сопоставима, однако чувствительность к ним различна. В связи с возможностью привыкания к АГП I поколения их используют короткими курсами 5–7 дней. Фенистил – блокатор H₁-гистаминовых рецепторов – обладает также противозудным действием, умеренным седативным эффектом. Противозудное действие препарата начинается через несколько часов после его использования и сохраняется на протяжении 6–10 ч.

Основные преимущества АГП II поколения:

1. Практически отсутствует седативный и снотворный эффект.
2. Оказывают селективное действие на H₁-гистаминовые рецепторы.
3. Продолжительность действия – до 24 ч.
4. Отсутствие привыкания к ним даже при длительном применении.
5. У большинства АГП наблюдается остаточное действие в течение 1 нед после их отмены.
6. Обладают не только антигистаминным действием, но и противовоспалительными свойствами.

Оральные АГП быстро уменьшают (в течение менее 1 ч) назальные и глазные симптомы аллергии.

Кромоны

Кромогликаты в виде назального спрея – Кромогексал, Кромоглин, Кромосол, Ломузол – используются при легких и умеренно выраженных проявлениях АР, являются препаратами выбора у детей раннего возраста. Препараты назначаются интраназально – по 1 дозе в каждый носовой ход 4 раза в день; глазные капли (Кромогексал, Кромоглин, Оптикром, Лекролин, Хайкром) – по 1 капле в каждый глаз 4 раза в день.

Глазные капли неэффективны при интраназальном применении!

Частота использования может быть снижена через 2–3 нед после начала лечения. Кромоны наиболее эффективны при их профилактическом применении перед контактом с аллергенами. При отсутствии эффекта от начальной терапии (через 5–7 дней) возможно назначение комбинированной терапии с АГП II поколения. При достижении положительного результата терапии один из компонентов должен быть отменен.

В лечении АР и аллергического конъюнктивита (АК) могут быть использованы **комбинированные препараты:**

- Виброцил (АГП+ДК) – капли (с 1 мес), спрей, назальный гель (с 6 лет);
- Ринопронт (АГП+ДК) – сироп (с 1 года), капсулы (с 12 лет);
- Клариназе (АГП+ДК) – таблетки (с 12 лет);

- Сперсаллерг (АГП+ДК) – глазные капли – при сезонном АК;
- Аллергофтал (АГП+ДК) – глазные капли – при сезонном АК;
- Кромозил (кромогликат + ДК) – глазные капли.

Виброцил – комплексный двухкомпонентный назальный деконгестант (Новартис Консьюмер Хелс – Швейцария). В состав препарата Виброцил входят: фенилэфрин – 2,5 мг (ДК), диметиндена малеат – 250 мкг (АГП). Благодаря наличию двух компонентов препарат оказывает сосудосуживающий, противоотечный и противоаллергический эффекты. Как было ранее сказано, большинство ДК при длительном применении вызывают развитие тахифилаксии. В меньшей степени это свойственно фенилэфрину, который обладает мягким вазоконстрикторным действием за счет высокоселективного агонизма к α₁-адренорецепторам и не вызывает значительного снижения кровотока в слизистой оболочке носа. Благодаря естественному уровню рН и изотоничности Виброцил не нарушает функцию реснитчатого эпителия слизистой оболочки и при отмене лечения не вызывает реактивную гиперемии. Поэтому препарат может применяться дольше большинства деконгестантов – до 2 нед. Виброцил также является эффективным средством при лечении тубарной дисфункции на фоне АР. Начало действия Виброцила – через 5 мин, максимальный эффект – к 60-й минуте, максимальная продолжительность действия – до 6 ч. Что выгодно выделяет Виброцил среди большинства других лекарственных средств – наличие топического антигистаминного средства, которое входит в международные клинические рекомендации по лечению риносинусита и АР, а также деконгестанта, быстро улучшающего качество жизни.

Литература

1. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. М., 2004.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М., 2008.
3. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров. Под ред. ААБаранова и РМХайтова. 2-е изд., испр. и доп. М.: Союз педиатров России, 2010.
4. Неотложные состояния у детей. М.: Медицинская книга, 2002.
5. *Вопр. соврем. педиатрии.* 2009; 8 (4): 106–10.
6. *Вопр. соврем. педиатрии.* 2010; 9 (6).
7. *Педиатр. фармакология.* 2011; 8 (3): 47–52; 6–14; 47–52; 70–4.
8. *Лечащий врач.* 2009; 6.
9. *Лечащий врач.* 2011; 1.
10. *Педиатр. фармакология.* 2011; 8 (1): 40–4.

Дышать,
чтобы чувствовать

* См. Государственный реестр лекарственных средств,
зарегистрированных на территории РФ.

Виброцил Спрей – Рег. номер П № 0151192/02 от 31.07.2008; Виброцил Капли –
Рег. номер П № 0151192/03 от 07.08.2008; Виброцил Гель – Рег. номер П № 0151192/01 от 10.10.2008

Реклама

Виброцил®

- ОТ ЗАЛОЖЕННОСТИ
- ОТ ЗУДА И ЧИХАНИЯ

Двойная формула Виброцил®, не имеющая аналогов*, помогает не только снять заложенность, но и устранить зуд и чихание. Виброцил® мягко и бережно воздействует на слизистую.



 NOVARTIS

Современные подходы к профилактике обострений у детей с атопическим дерматитом

В.А.Ревакина

НИИ питания РАМН, Москва

Атопический дерматит (АД) относится к одной из важнейших проблем современной педиатрии. Это обусловлено ранним дебютом, широкой его распространенностью, хроническим рецидивирующим течением, значительным снижением качества жизни больных детей и их родителей. АД является начальной фазой «атопического марша» – естественного перехода от кожных проявлений атопии к респираторным проявлениям аллергии – аллергическому риниту, бронхиальной астме или формированию дермато-респираторного синдрома.

Ранняя диагностика, своевременно начатая комплексная терапия, противорецидивное лечение способны уменьшить вероятность трансформации кожных проявлений атопии. В этой связи долгосрочный контроль над симптомами заболевания составляет одну из стратегических задач лечения больных АД. Соблюдение поэтапного комплексного лечения: от купирования острых проявлений болезни до сохранения длительной ремиссии – неотъемлемая составная часть динамического наблюдения за больным.

Согласно современным представлениям, АД – это заболевание со сложным патогенезом, где развитие симптомов заболевания определяется как иммуноглобулин (Ig) E-, так и не-IgE-опосредуемыми реакциями. Вместе с тем правомочны и другие патогенетические механизмы, которые широко обсуждаются в последние годы. Это нарушение проницаемости кожного барьера, которая при АД находится в прямой зависимости от уменьшения содержания липидов в роговом слое эпидермиса. Для обеспечения оптимальной барьерной функции кожи необходимо присутствие достаточного количества внеклеточных липидов, которые формируют ламеллярную двухслойную структуру в эпидермисе. Из всего многообразия липидов для построения липидного барьера кожи природа отобрала три вида: **церамиды, свободные жирные кислоты и холестерин.**

Липидный барьер рогового слоя представлен несколькими пластами, наложенными друг на друга, в промежутках которых находится вода. И эта вода находится в постоянном движении – ее молекулы перемещаются и, достигая самого верхнего слоя, испаряются с поверхности.

Церамиды впервые выделены из мозговой ткани и свое название получили от латинского слова «cerebrum» («мозг»). Они составляют основу липидной прослойки, относятся к классу сфинголипидов, располагаются между роговыми чешуйками эпидермиса. Сфинголипиды – сложные липиды, состоящие из нескольких блоков – жирного спирта сфингозина или фитосфингозина (гидрофобная «голова») и одной жирной кислоты (липофильный «хвост»). Среди церамидов особо выделяются длинноцепочечные церамиды 1-го типа, в состав которых входит линолевая кислота. Эти церамиды прошивают соседние липидные слои и связывают их в единую структуру. При недостатке линоленовой кислоты страдает синтез церамидов 1-го типа, соответственно, липидная прослойка рогового слоя теряет целостность и распадается. Следствием этого является сухость кожи и связанные с этим другие симптомы (шелушение, повышенная чувствительность, раздражение и т.д.).

Жирные кислоты присутствуют как в составе церамидов, так и в свободном состоянии. Важной характеристикой жирных кислот является их насыщенность, т.е. наличие в них двойных связей. Жирные кислоты, содержащие одну ненасыщенную связь, называются мононенасыщенными, две и более – полиненасыщенными. Чем больше в масле полиненасыщенных жирных кислот, тем более жидкое масло. Таким образом, количество и качество ненасыщенных жирных кислот (как свободных, так и входящих в состав сложных липидов) определяет вязкость жировой среды. Для поддержания целостности липидных пластов кожи и их физико-химических свойств необходим правильный баланс между насыщенными и ненасыщенными жирными кислотами.

Холестерин – важный компонент не только липидного барьера рогового слоя, но и мембран всех живых клеток. В отличие от церамидов холестерин не имеет гидрофильного участка и является липофильной молекулой. Он локализуется между гидрофобными «хвостами» и не контактирует с водой. Холестерин регулирует вязкость липидной мембраны и способствует поддержанию ее целостности и непрерывности.

В некоторых исследованиях было установлено существенное повышение трансэпидермальной потери воды, которое констатировано не только в очагах воспаления, но и на непораженной коже пациентов с АД. Повышенную потерю воды эпидермисом некоторые исследователи объясняют уменьшенным количеством сальных желез и низким содержанием липидов в коже больных.

При АД отмечается изменение состава и количества таких важных составляющих кожного барьера, как жирные кислоты и церамиды – например, дефицит γ -линоленовой кислоты (омега-6) и дельта-6-десатуразы. γ -Линоленовая кислота представляет собой необходимый элемент межклеточного «цемента». Таким образом, данная жирная кислота играет важнейшую функциональную и метаболическую роль для обеспечения барьерной функции кожи. Кроме того, γ -линоленовая кислота – предшественник простагландинов, обладающих противовоспалительным действием, незаменима в регуляции воспалительной реакции: ее дефицит приводит к сухости кожи и дерматиту. Эти изменения генетически предопределены и обусловлены мутациями гена филагрина – белка, необходимого для дифференцирования клеток эпидермиса и формирования кожного эпителиального барьера. Филагрин «сшивает» кератиновые филаменты нековалентными связями. Имеющееся воспаление, вызванное цитокинами аллергической реакции, может снижать уровень филагрина и таким образом усиливать повреждение кожного барьера, вызванное мутациями гена филагрина. Нарушение структуры рогового слоя кожи приводит к увеличению испарения воды с ее поверхности, т.е. указанные изменения липидного состава кожи сопровождаются снижением ее насыщения водой (дегидратацией). Речь идет о комбинированном дефекте эпителиального слоя, который принято обозначать термином «гидролипидная недостаточность». С учетом указанного механизма развития АД предлагаются современные патогенетические методы – устранение

воспаления кожи с помощью глюкокортикостероидов и иммуномодуляторов наружного действия (пимекролимус, такролимус), а также восполнение дефицита жирных кислот, керамидов и воды в эпителии кожи. Последнее имеет решающее значение для предупреждения рецидивов заболевания и уменьшения длительности его обострений. Роль повреждения эпителиального барьера кожи, одним из проявлений которого является сухость, очень часто недооценивается специалистами. Так, повторные обострения заболевания часто связаны с недостаточным увлажнением кожи и восстановлением ее липидного баланса в период ремиссии. Огромное значение для эффективной терапии является нерациональный выбор средств, восстанавливающих нарушенный гидролипидный состав кожи.

Таким образом, восполнение дефицита липидов и воды – основа восстановления кожного барьера. Возникает вопрос: «Какие липиды и в каком соотношении следует использовать?». С помощью проведенных исследований, в которых оценивали состояние липидов рогового слоя и его насыщенность водой, было установлено, что оптимальным соотношением наружно применяемых трех ключевых компонентов липидов – керамидов, холестерина и свободных жирных кислот – является 3:1:1 (молярное отношение). Лечебно-косметические средства, имеющие подобный набор ингредиентов, усиливают восстановление кожного барьера после его различных повреждений. Известно, что увлажняющие средства, состав которых можно оценить в целом как «вода в масле», широко применяются пациентами с АД как наиболее доступные и распространенные. Вместе с тем эти мази и кремы, помимо ланолин-вазелиновой или глицерин-вазелиновой основы, обычно содержат растительные масла, состав которых не соответствует дефициту липидов пораженной кожи, и поэтому не корректируют имеющуюся липидную аномалию рогового слоя. Более того, увлажняющие и смягчающие средства подобного состава могут ухудшать липидный спектр эпидермиса, усиливая уже имеющуюся аномалию барьерной проницаемости. Таким образом, увлажняющие и смягчающие кожу препараты несоответствующего состава могут поддерживать течение существующего заболевания и даже вызывать обострения дерматита. Поэтому рациональный и правильный уход за кожей может существенно повысить эффективность терапии АД, способствовать снижению числа рецидивов, уменьшить количество потребляемых наружных глюкокортикостероидных средств.

Уход за кожей существенно зависит от фазы (стадии) АД.

В острую и подострую фазу АД при наличии экссудации показано:

- очищение пораженных участков кожи от корок, чешуек. Производится это крайне аккуратно, тампонами с дезинфицирующими растворами, избегая травматизации кожи; очистку кожи можно проводить специальными мицелловыми растворами (Мицеллярный лосьон Авен с Термальной водой Авен, Далианж, Сенсибио H₂O);
- применение влажно-высыхающих повязок, примочек, орошений Термальной водой Авен;
- применение Сикальфат лосьона с подсушивающим, антибактериальным и ускоряющим заживление кожи эффектами;
- обязательное купание детей с соблюдением всех правил, например с использованием геля или ванны Трикзера, которые обладают противозудным, противовоспалительным и увлажняющим эффектами.

В острую и подострую фазу АД без экссудации показано:

- ежедневное купание со специализированными средствами с последующим использованием увлажняющих кремов;
- из средств ухода за кожей предпочтение отдается орошениям Термальной водой, использование специальных мыл, гелей, ванн, муссов.

В хроническую фазу АД показано:

- применение достаточного количества увлажняющих и главным образом смягчающих средств;
- нанесение увлажняющих/смягчающих средств после купания;
- больным, имеющим выраженную сухость кожи, рекомендуются ванны (душ). Для усиления гидратации кожи необходимо нанесение на нее специализированных увлажняющих/смягчающих средств.

Таким образом, степень увлажнения кожи ребенка чрезвычайно важна, и нужен ее тщательный контроль. Если содержание воды в роговом слое, которое в норме составляет 10–20%, уменьшается до значения ниже 10%, слой становится «хрупким» и потенциальные раздражители, такие как мыло и порошок, легче проникают в кожу. Воздействие химических веществ на клетки базального эпидермиса приводит к замедленному их восстановлению и усилению дегидратации. Кроме того, у детей имеется физиологическая сухость кожи, связанная с «гормональной паузой», которая начинается на первом году и длится до начала пубертатного периода. Это состояние связывают со снижением функции секреторных долей сальных желез. Поэтому у большинства детей актуально использование увлажняющих кремов и гидратирующих гелей особенно после водных процедур, а у детей с АД увлажнение кожи и восстановление ее эпидермального барьера являются первоочередной задачей. Действие увлажняющих средств основано на замедлении процессов дегидратации и восстановлении гидролипидной оболочки. Достигается это включением в наружные средства различных масел, керамидов, полиненасыщенных жирных кислот. В эти средства могут входить также фруктовые кислоты, токоферол, являющийся антиоксидантом и защищающий кожу от неблагоприятных воздействий, естественные восстановители гидролипидного слоя кожи: гиалуроновая кислота, церамиды, полиненасыщенные жирные кислоты, а также солнцезащитные факторы, фитохимические соединения.

В последние годы на российском рынке появились разные средства ухода за кожей, оказывающие лечебное воздействие. Следует подчеркнуть, что данные средства, применяемые у детей, должны отвечать высоким требованиям, которые предъявляются к наружным препаратам, предназначенным для использования в педиатрической практике. Современные средства лечебной косметики обладают приятным запахом (либо не имеют запаха), не окрашивают кожу и одежду. Их использование может предотвратить повреждение даже очень чувствительной кожи детей, помогает при лечении АД и улучшает качество жизни детей, страдающих этим заболеванием.

Одним из ярких примеров таких лечебно-косметических средств является продукция Трикзера (гель, ванна, крем, бальзам) марки Авен, которая используется в России с 2002 г. Для средств этой серии характерны противозудный, противовоспалительный, увлажняющий и восстанавливающий эффекты. При этом липидный состав данной линии идентичен липидам кожи, поэтому они показаны для ежедневного ухода за сухой и чувствительной кожей детей. Важной особенностью Трикзера является ее состав. Она содержит Термальную воду Авен, трио «эпидермомиметик», Селектиозу, гликоколь. Основой Трикзера является Термальная вода источника Авен, которая обладает уникальными целебными свойствами. Многочисленные исследования продемонстрировали наличие противовоспалительного, смягчающего, трофического, противозудного эффектов Термальной воды Авен. Показано, что она подавляет дегрануляцию тучных клеток, снижая выработку гистамина, увеличивает выработку интерферона-γ и уменьшает продукцию интерлейкина-4. Она благоприятно действует на рост клеток эпидермиса, в частности кератиноцитов, за счет увеличения интерлейкина-1α, стимулирующего их размножение. В состав трио «эпидермомиметик» входят:

- экстракт сои, γ -линоленовая и линолевая кислота (предшественники церамидов-1), церамиды-3, стеролы;
- сафлоровое масло – содержит линолевую кислоту (75%);
- масло примулы вечерней с высоким содержанием γ -линоленовой кислоты.

Благодаря совместному действию трех липидных компонентов растительного происхождения Трикзера восстанавливает защитный барьер кожи, защищая ее от обезвоживания и микробного воздействия.

Наличие Селектиозы на 68% снижает выработку химокинов кератиноцитами, воздействует на лимфоциты и тем самым ингибирует их адгезию, уменьшает миграцию Т-лимфоцитов в коже. Таким образом, Селектиоза регулирует воспалительный процесс в коже.

Гликоколь обладает противозудным эффектом.

Серия Авен Трикзера содержит средства гигиены (очищающий гель и очищающую ванну), а также средства ухода за кожей (крем и бальзам). Это позволяет осуществлять увлажнение, смягчение, купирование раздражения на всех стадиях ухода за кожей. Все продукты линии Трикзера разрешены к применению у детей с рождения. Действие Трикзера обусловлено встраиванием основных жирных кислот в слой мембранных фосфолипидов и межклеточного «цемента» рогового слоя кожи, что подавляет синтез простагландинов и лейкотриенов V_4 .

Очищающий гель предназначен для ежедневной гигиены атопичной, сухой и чувствительной кожи детей, мягко очищает кожу, компенсирует ее сухость, не нарушая при этом гидролипидную мантию. Гель следует использовать при принятии душа ребенком. При использовании ванны Трикзера – растворить 1–2 мерных колпачка в воде. После принятия ванны не требуется смывание водой, следует бережно промокнуть мягким полотенцем.

Наличие различных форм – геля для душа, ванны, крема и бальзама позволяет осуществлять в едином ключе очищение, косметический и лечебный уход за кожей. Использование средств Трикзера для ухода за кожей ребенка корригирует ее сухость, снижает порог кожной реактивности, защищает от неблагоприятных внешних воздействий, оказывает противовоспалительный эффект, уменьшая тем самым частоту нанесения местных кортикостероидных препаратов, а при легком течении дерматита может применяться и в качестве монотерапии. В результате такого комплексного подхода к лечению существенно снижается частота обострений и улучшается качество жизни больных. Кроме того, использование Трикзера позволяет осуществлять профилактику обострений АД: систематический уход за кожей ребенка, включающий бережное очищение, увлажнение и защиту, позволяет не только купировать проявления дерматита в самом начале развития воспаления, но и предотвратить рецидивы заболевания.

Общие рекомендации терапии для ухода за кожей у детей с АД

Пациенты с АД должны избегать воздействия сильного тепла и холода. Зимой сухая кожа пациентов с АД должна ежедневно увлажняться соответствующими средствами. Пациентам следует избегать обезжиривания кожи, исключить применение обычного мыла с добавками и отдушками, а также жидкого мыла. При использовании душа вода должна быть теплой, но не горячей. Желательно смазывать тело специальными маслами для купания и быстро смывать их под душем. Нельзя долго стоять под душем и использовать горячую воду. Существует много различных масляных комбинаций для душа: специальное масло для душа; эмульсии типа «масло в воде» или гидрофильные масла. Если пациент предпочитает ванну, важно, чтобы она была недолгой, вода не горячей. Полезны дисперсные масла и масляные добавки для ванн или специализированный продукт Трикзера-ванна. Не использовать пену

для ванн. При очень сухой коже следует после вытирания нанести на кожу эмульсию или крем (водоэмульсионная мазь, или специальный лосьон, или гидролосьон). Для увлажнения воздуха рекомендуется снижать температуру помещения и повышать влажность воздуха (ставить рядом с батареями центрального отопления увлажнители). Очень полезны современные центральные увлажнители помещений. Необходимо рекомендовать активное (центральное) согревание организма (не в постели): исключать перегревание организма (особенно стрессовое). Чрезмерное перегревание приводит к повышенному потоотделению, раздражению кожи и зуду. Не следует носить тесную и чрезмерно теплую одежду, исключить контакт кожи с одеждой из шерстяной и синтетической ткани; использовать хлопок вместо шерсти.

Благотворное влияние оказывают купания в прохладной морской воде (при отсутствии экскориаций). Бассейн посещать не рекомендуется (хлорированная вода, возможность заражения вирусами герпеса или контактного моллюска). Можно рекомендовать теплые ванны с крахмалом (125–500 г крахмала размешивают в 3–6 л прохладной воды, а затем вливают в ванну); ванны с отрубями (250–1000 г отрубей кипятят в 2–3 л воды в течение 30 мин, отвар фильтруют и добавляют в ванну). Сауна переносится по-разному. Следует начинать с 5 мин, затем отдохнуть на воздухе, обильно под холодным душем и сделать теплую ванну для ног; постепенно время пребывания в сауне можно увеличить. Воздействие солнца и ультрафиолетовых лучей способствует улучшению АД у большинства пациентов.

Ношение металлических украшений, содержащих никель (модные серьги, браслеты для часов, цепочки, застежки для волос и др.), недопустимо даже при отсутствии сенсибилизации.

Стрессы, тепло, потливость и наружные раздражители могут провоцировать атаки зуда и дерматита. Основные клинические проявления АД обусловлены расчесами, поэтому защита пораженных участков кожи от чесания и трения является важным терапевтическим, но трудно достижимым мероприятием.

Таким образом, активная длительная тактика ведения больных с обострением АД с ранним назначением средств ухода за кожей позволяет не только быстро купировать симптомы заболевания, но и обеспечивает длительную ремиссию кожного процесса. Представленная информация свидетельствует о возможности достижения контроля над аллергическим воспалением. Высокая эффективность, безопасность и хороший профилактический эффект позволяют рекомендовать средства ухода за кожей в качестве наружной базисной терапии у детей с АД.

Список использованной литературы

1. *Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа.* М., 2004.
2. Короткий Н.Г., Таганов А.В. *Атопический дерматит у детей: принципы наружной терапии. Пособие для педиатра.* Аллергические болезни. М., 2000.
3. Марголина А., Эрнандес Е., Зайкина О. *Новая косметология. Косметика и медицина,* 2002.
4. Миринова Л.Г. *Медицинская косметология.* М.: Крон-пресс, 2000.
5. Ревякина В.А. *Современные аспекты этиологии патогенеза и лечения атопического дерматита у детей.* Мед. совет. 2008; 1–2.
6. Сергеев А.Ю., Караулов А.В., Кудрявцева Е.В. *Новые подходы к профилактике атопического дерматита.* РМЖ. 2003; 11 (1): 3–6.
7. Смолкин Ю.С., Чебуркин А.А. *Эффективность применения крема Экзомега при атопическом дерматите у детей.* РМЖ. 2003; 11 (17): 976–80.
8. *Современная наружная терапия дерматозов.* Под ред. Н.Г.Короткого. Тверь: Губернская медицина, 2001.
9. Юрина Н.А., Радостина А.И. *Кожа и ее производные.* М., 1996.

10. Braback L, Kjellman N-IM, Sandin A, Bjorksten B. Atopy among schoolchildren in northern and southern Sweden in relation to pet ownership and early life events. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 4–9.
11. Cooper KD. Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 128–37.
12. Denda M, Sato J, Tsuchiya T et al. Low humidity stimulates epidermal DNA synthesis and amplifies the hyperproliferative response to barrier disruption: implication for seasonal exacerbations of inflammatory dermatoses. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 873–8.
13. De Polo KF. A short textbook of cosmetology: Verlag fur chemische industrie. HZiolkowsky GmbH, 1998.
14. Di Nardo A, Wertz P, Giannetti A, Seidenari S. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 27–30.
15. Elias PM, Wood LC, Feingold KR. Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatoses. *Am J Contact Dermatol* 1999; 10: 119–26.
16. Fox C. Topical bioactive materials. *Cosmetics & Toiletries* 1994; 109 (4): 83–114.
17. Gbadially R, Brown BE, Hanley K et al. Decreased epidermal lipid synthesis accounts for altered barrier function in aged mice. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 1064–9.
18. Gbadially R, Reed JT, Elias PM. Stratum corneum structure and function correlates with phenotype in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 558–64.
19. Holgate ST, Arshad SH. *The year in allergy 2003*. Oxford, 2003.
20. Josse M, Mengeaud V, Durosier V et al. Evaluation of the corticosteroid-sparing effect of an emollient in a large population of infants suffering from atopic dermatitis. Institut de Recherche Pierre Fabre, Ramonville Saint Agne, France; Pierre Fabre Dermocosmetique, Lavaur, France; Servicio de Dermatologia, Hospital Clinico, Barcelona, Spain; Service de dermatologie, Hopital Nord, CHU Saint Etienne, France.
21. Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 860–76.
22. Linde YW. Dry skin in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992; 177 (Suppl. Stockh): 9–13.
23. Mao-Quiang M, Feingold KR, Elias PM. Exogenous lipids influence permeability barrier recovery in acetone treated murine skin. *Arch Dermatol* 1993; 129: 728–38.
24. Mao-Qiang M, Brown BE, Wu-Pong S et al. Exogenous non-physiologic vs physiologic lipids. Divergent mechanisms for correction of permeability barrier dysfunction. *Arch Dermatol* 1995; 131: 809–16.
25. Matsumoto Y, Hamashima H, Masuda K et al. The antibacterial activity of plaunotol against *Staphylococcus aureus* isolated from the skin of patients with atopic dermatitis. *Microbios* 1998; 96: 149–55.
26. von Mutius E, Maziak W, Hirsch T, Beimfohr C et al. Asthma management and utilization of health care services in children: the results of a population – based survey. *Eur Respir J* 2001; 18 (Suppl. 33): 146.
27. Seidenari S, Giusti G. Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 429–33.
28. Solomon LM, Esterly NB. Neonatal dermatology. *J Pediatr* 1970; 77: 888–94.
29. Steinert PM, Cantieri JS, Teller DC et al. Characterization of a class of cationic proteins that specifically interact with intermediate filaments. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 4097–101.
30. Werner Y, Lindberg M. Transepidermal water loss in dry and clinically normal skin in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1985; 65: 102–5.
31. Williams HC et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 125–38.

УМЕНЬШЕНИЕ ЗУДА И СУХОСТИ КОЖИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

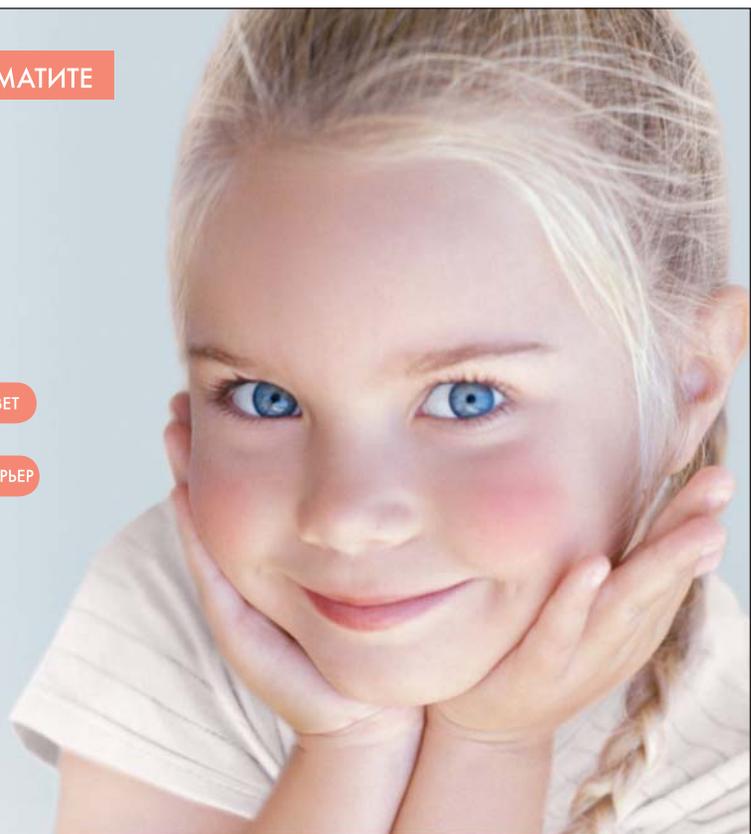
ТриКзера⁺

СЕЛЕКТИОЗА

- ② СЕЛЕКТИОЗА – РЕГУЛИРУЕТ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ
- ② ТРИО ЛИПИДОВ – ВОССТАНАВЛИВАЕТ КОЖНЫЙ БАРЬЕР
- ② ГЛИКОКОЛЬ – УМЕНЬШАЕТ ЗУД



EAU THERMALE Avene



Нелактационные маститы молочной железы в детском и подростковом возрасте

М.Л.Травина

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Мастит – это воспаление, чаще гнойное, в молочной железе. Воспалительные заболевания молочной железы встречаются довольно регулярно в практике маммолога. В данной статье мы не рассматриваем лактационные маститы, которые часто возникают в первые 2–3 нед после родов и связаны больше с лактостазами, чем с инфекционным компонентом, и нелактационные маститы у взрослых. Острая проблема лечения нелактационного мастита у подростков связана зачастую с неоправданно быстрым назначением хирургического лечения [1, 2]. Внедрение в практику тонкоигольной аспирационной биопсии кардинально изменило подход в лечении маститов и не только у детей. Растущая, формирующаяся молочная железа требует максимально щадящего подхода в лечении, впрочем, так же, как и психологическое состояние подростка (рис. 1).

При относительной сезонности нелактационного мастита в молочной железе – весна и осень, а если быть более точными, после резкого перепада температур – наблюдается увеличение пациенток с данной патологией. В структуре гнойно-воспалительных заболеваний молочных желез доля нелактационного мастита возросла с 5% в середине 1980-х годов до 60% к 2000 г. и в настоящее время не снижается [3]. Число больных нелактационным маститом в подростковом и юношеском возрасте составляет 16–19% от общего количества пациенток с воспалительными заболеваниями молочной железы вне периода лактации. Проводя скрининговое обследование школьниц, мы не выявили ни одной девочки с маститом, а при анализе данных по обращаемости данная группа пациенток с диагнозом нелактационного мастита составила от общего потока 8% (46 подростков с 2010–2011 гг.). Из этого следует, что клиническая картина с характерными жалобами не позволяет оставить данную патологию без врачебного контроля, хотя порой подростки не столь внимательны к своему физическому состоянию и информируют родителей только через несколько дней от появления первых симптомов.

Клиническая картина

Клиническая картина нелактационного мастита у подростков: жалобы на локальную боль в молочной железе, местная гиперемия кожи (рис. 2). При пальпации молочных желез болезненные инфильтраты от 0,5 до 4 см. Иногда повышение температуры тела до субфебрильных цифр в первый день заболевания.

Различают следующие **формы нелактационного мастита** у подростков:

- начальная форма – серозный (до 3 сут), и инфильтративный мастит (от 3–5 сут);
- деструктивный мастит – инфильтративно-гнойная и абсцедирующая форма (6–10 сут).

Патогенез

В основе развития воспаления в молочной железе в подростковом возрасте лежит экзогенная инфекция (золотистый стафилококк в монокультуре или в ассоциации с другими патогенными микроорганизмами), проникающая в ткань молочной железы преимущественно с кожи интраканаликулярным путем (через главные млечные протоки) и вызывающая перидуктальное воспаление. Эндогенная инфекция из очагов хронического воспаления распространяется в молоч-

Рис. 1. Фотография девочки 12 лет с множественными линейными деформирующими рубцами по передней поверхности грудной клетки с заходом на молочную железу после оперативного лечения флегмоны передней грудной стенки в 6 мес.



Рис. 2. Покраснение кожи над местом воспаления.



ную железу гематогенным путем, вызывая паренхиматозно-интерстициальный мастит.

Факторами, способствующими развитию мастита, являются патологические изменения в молочной железе, самыми частыми из которых являются единичные или множественные кисты; перенесенные острые вирусные или бактериальные заболевания; травма молочной железы, а также переохлаждение и стрессовые ситуации.

Из 46 пациентов только 21 может назвать четкую дату появления болезненности, другие же приблизительно – может быть, 2–3 дня назад. При сборе анамнеза 18 пациентов связывают свое состояние с переохлаждением, 7 – с предшествующей травмой, 10 пациентов имеют на коже проявления пиодермии, обострения нейродермита или инфицированные ссадины, а остальные 11 отрицают какие-либо факторы, провоцирующие развитие нелактационного мастита. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) дополнительно к

нелактационному маститу выявлены единичные или множественные кисты у 36 (78%) пациентов, а у 3 молочная железа еще не начала развиваться, и очаг воспаления располагался, ретромаммарно.

УЗИ необходимо при нелактационном мастите, так как может дать четкую картину стадии и длительности процесса, а также при оценке эффективности лечения. При УЗИ в субареолярной зоне молочной железы (наиболее часто) определялась инфильтрация, визуализируемая как зона повышенной эхогенности (рис. 3). При абсцедировании выявляли участки сниженной эхогенности, соответствующие локализации гноя (рис. 4).

Дифференциальную диагностику маститов проводили с физиологическим нагрубанием молочных желез, рожистым воспалением, опухолями, гинекомастией и дисгормональными гиперплазиями молочных желез (мастопатии, фиброаденома), наблюдающимися у девочек пубертатного возраста. Гемангиомы и лимфангиомы обычно выявляются у детей первого года жизни.

Лечение

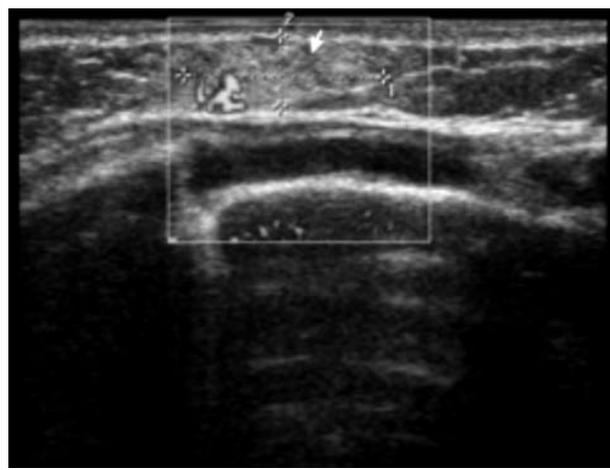
Основываясь на клинической картине и в основном на данных УЗИ, пациентам предлагалась разная тактика лечения:

Первая группа, состоящая из 28 пациентов, с УЗ-картиной: отечность тканевого компонента, характеризующаяся снижением эхогенности данного участка железы с достаточно четким, может быть, слегка размытым контуром и усиленным кровотоком при цветовом доплеровском картировании и энергетической доплерографии (ЭД), – получила консервативное лечение. Местно мазь Левомеколь 2 раза в день, с динамическим наблюдением через 4–5 дней. У 21 пациента наблюдалась положительная динамика, и местная терапия в зависимости от ситуации была продлена от 7 до 14 дней. После чего уплотнение и покраснение не визуализировались. У 5 состояний не изменилось – были добавлены антибиотики широкого спектра действия тетрациклинового ряда на 7–10 дней. У 2 пациентов клиническое состояние ухудшилось, зона покраснения и болезненность увеличились, а также появилась зона с неоднородным содержимым при УЗИ. Тактика ведения данных пациентов совпадает со 2-й группой.

Вторая группа состояла из 18 пациентов с яркой клинической картиной, покраснением кожи и ее отечностью, местно повышенной температурой и характерной УЗ-картиной: организовавшееся фокальное образование, характеризующееся четким, ровным контуром с неоднородным содержимым и резко пониженной эхогенностью, вплоть до анэхогенного центра.

Тактика лечения данной группы пациентов заключалась не только в назначении местной терапии и антибиотикотерапии тетрациклинового ряда, но и лечебной пункционной терапии. Тонкоигольная аспирационная биопсия (лучше использовать внутривенно иглу и шприц 20 мл) поможет опорожнить гнойную полость. При наличии полости до 1,5 см рекомендуется только аспирационная эвакуация гноя; при полости более 1,5 см – дополни-

Рис. 3. УЗ-картина инфильтративной формы нелактационного мастита (гиперэхогенная, плотная ткань с усилением кровотока при энергетическом доплеровском картировании сигнала).



тельно промывание полости антибиотиком цефалоспоринового (Цефазалин) или тетрациклинового ряда.

Длительность терапии зависела от динамики и состояния пациентов и составила от 7 до 21 дня наблюдения.

Сумамед®
азитромицин

таблетки 500 мг, 125 мг
капсулы 250 мг
порошок для приготовления суспензии
для приема внутрь 200 мг/5 мл, 100 мг/5 мл
лиофилизат для приготовления
раствора для инфузий, 500 мг

10-дневный
лечебный эффект¹ = 3-дневный
прием



Инфекции
верхних и нижних
дыхательных
путей

Признанный стандарт эмпирической
антибактериальной терапии

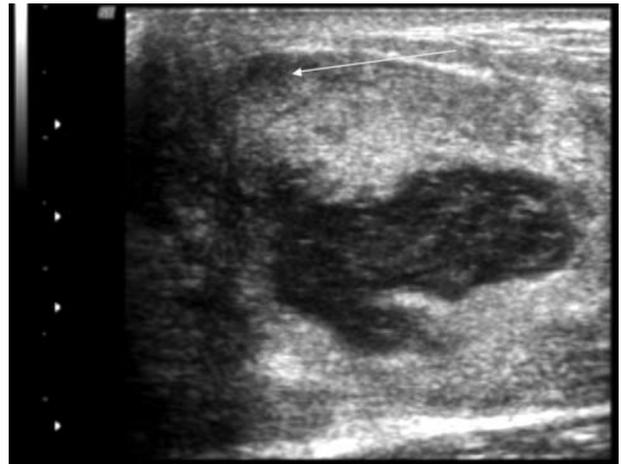
1. Foulks G, Jonhson RB. Selection of dose regimens of azityromicin // Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1993;31 (Suppl. E):39-50

TEVA

живи
полной
жизнью

ООО «Тева», 119049, Москва, ул. Шабоповка, д. 10, стр. 2,
бизнес-центр «Конкорд», тел.: +7 (495) 644-22-34,
факс: +7 (495) 644-22-35/36,
E-mail: info@teva.ru, Интернет: www.teva.ru
ООО «ПЛИВА РУС» входит в группу компаний Teva.

Рис. 4. УЗ-картина абсцедирующего нелактационного мастита (визуализируются четкие контуры образования, внутри неоднородное содержимое – гиперэхогенное и гипоэхогенное или анэхогенное, как при гнойном содержимом или высоком белковом содержании в жидкости, – молоко).



На этапе реабилитации, после острого и гнойного периода, при сохранении отеков ткани пациентам была предложена ультразвуково-высокочастотная импульсная терапия для более быстрого восстановительного периода.

Ближайших рецидивов не было. У 1 пациентки через год наблюдалась клиника острого воспаления молочной железы с другой стороны.

Выводы

1. В структуре нелактационных маститов у детей-подростков преобладают нагноившиеся кисты – 78%.
2. Начальные формы нелактационного мастита имеют стертую клинико-диагностическую картину, в связи с этим для их диагностики необходимо УЗИ.
3. Тонкоигольная аспирационная биопсия является высокоэффективным хирургическим вмешательством при нагноившихся кистах и абсцессах молочных желез при лечении нелактационного мастита у подростков.
4. Применение пункционного лечения позволяет значительно улучшить косметические и функциональные результаты хирургического лечения нелактационного мастита в сравнении с традиционным.
5. Предложенный алгоритм лечения нелактационного мастита может успешно применяться в амбулаторных условиях.

Литература

1. Проклова Л.В., Яницкая М.Ю., Ширяев Н.Д., Турабов И.А. Медико-социальное значение нелактационного мастита у девочек пубертатного возраста. *Экология человека*. 2009; 3: 49–54.
2. Абаев Ю.К. Маститы в детском возрасте. *Вестн. хирургии им. И.И.Грекова*. 2008; 167 (6): 59–62.
3. Королев М.П. и др. Нелактационный мастит в подростковом и юношеском возрасте. *Предрасполагающие факторы. Сб. тезисов к научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины»*. СПб, 2001; с. 63–5.

Ведение ожоговых пациентов

Часть 1*

Е.В.Райнес¹, А.Н.Игонин²

¹ФГБУ Нижегородский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии Минздравсоцразвития РФ;

²Нижегородский военный институт инженерных войск Министерства обороны РФ

Ожоговая травма является одним из самых распространенных травматических повреждений в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, ожоги занимают 2–3-е место среди травм. Ежегодно во всем мире погибают от ожогов примерно 60 тыс. человек (О.Д.Дмитриенко, 1991). Так, в Соединенных Штатах Америки ожоги занимают 3-е место среди причин смерти от несчастных случаев, почти 2 млн людей получают ожоги ежегодно; приблизительно 100 тыс. обожженных нуждаются в госпитализации, приблизительно 9 тыс. случаев заканчиваются смертельно. По ежегодным данным Минздравсоцразвития РФ, количество пострадавших от ожогов составляет около 700 тыс. человек, или 4–5 обожженных на 1000 населения, из них нуждаются в госпитализации 29–46% (В.В.Азолов и соавт., 2004; А.А.Алексеев, В.А.Лавров, 2008). Летальность при ожогах колеблется от 1,5 до 5,9%. В структуре травм ожоги встречаются в 6–7,5%. У детей до 14 лет именно ожоги являются главной причиной смерти в домашних условиях. Рост числа пострадавших от ожогов, увеличение их удельного веса в структуре травматизма, длительное и дорогостоящее лечение, высокий процент летальности и инвалидности определяют ожоговую травму как одну из наиболее актуальных проблем современной медицины (В.В.Азолов и соавт., 1990; В.А.Жегалов и соавт., 2004; А.В.Воробьев и соавт., 2008).

*Часть 2 статьи будет опубликована в следующем номере журнала.

Классификация. Основные определения

Ожоговое поражение – это открытое повреждение, или деструкция, кожи, ее придатков, слизистых оболочек термическими, химическими, электрическими факторами, лучевой энергией или их комбинацией. Для ожогов имеет значение не только вид фактора по-

Рис. 1. Этиология ожоговой травмы.



Рис. 2. Строение кожи человека.

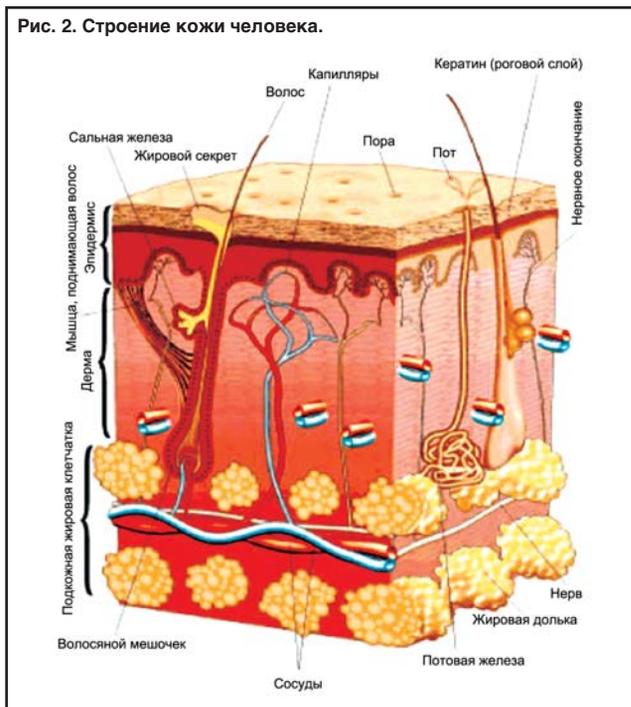


Рис. 3. Ожог 2-й степени.



Рис. 4. Гибель не только кожи, но и глубже лежащих тканей.



Рис. 5. Гибель тканей вплоть до кости.



ражения, но и его экспозиция. По повреждающему фактору ожоги делятся на термические, электрические, химические, радиационные (лучевые) (рис. 1).

В диагнозе должны быть отражены следующие моменты: характер ожога, вызвавший ожог агент (ожог пламенем, щелочью и т.п.), анатомическая область, площадь ожога в виде формулы, где S – площадь всего (глубокого) ожога, и степени ожогов. Указываются стадия ожоговой болезни, тяжелые сопутствующие поражения: термоингаляционная травма, ожог глаз и пр.

Пример: ожог пламенем 1–3-й степени грудной клетки, верхних и нижних конечностей на площади 20% поверхности тела (S 3-й степени – 4% поверхности тела). Ожоговая болезнь в стадии острой токсемии. Термоингаляционная травма: ожог верхних дыхательных путей 1-й степени. Отравление продуктами горения средней степени тяжести.

Говоря об ожогах, в первую очередь подразумевают повреждение кожного покрова. Оценка степени повреждения опирается на анатомическую структуру кожи (рис. 2).

По глубине ожога определяют степень повреждения тканей: поверхностные 1–3-й А степени, глубокие – 3Б–4-й степени. На сегодняшний день применяется следующая классификация по глубине ожогового поражения: ожоги 1-й степени (по старой классификации 1-й степень), ожоги 2-й степени (соответственно 2 и 3-я А степени ожогового повреждения) и ожоги 3-й степени (соответствуют 3Б и 4-й степеням повреждения по старой классификации).

1-я степень – характеризуется наличием покраснения кожи с четкими контурами, иногда на отечной основе, эпидермис не поражен (стойкая артериальная гиперемия и воспалительная экссудация).

2-я степень – наличие тонкостенных пузырей с прозрачным жидким содержимым (серозный экссудат пропотевает через расширенные капилляры, отслаивая эпидермис от базального слоя). Дном раны является ростковый слой эпидермиса – влажный, блестящий, гладкий, очень болезненный, обильная экссудация сохраняется 2–4 сут (рис. 3).

3-я А степень – имеются толстостенные пузыри с желеобразным плазматическим отделяемым, частично вскрывшиеся, обнаженное дно раны влажное, розовое, с участками белого (ишемия) и красного (стаз) цвета – сосочковый слой собственно кожи, часто покрытый тонким, белесовато-серым, мягким струпом, петехиальными кровоизлияниями, болевая чувстви-

Рис. 6. Правило «девяток».

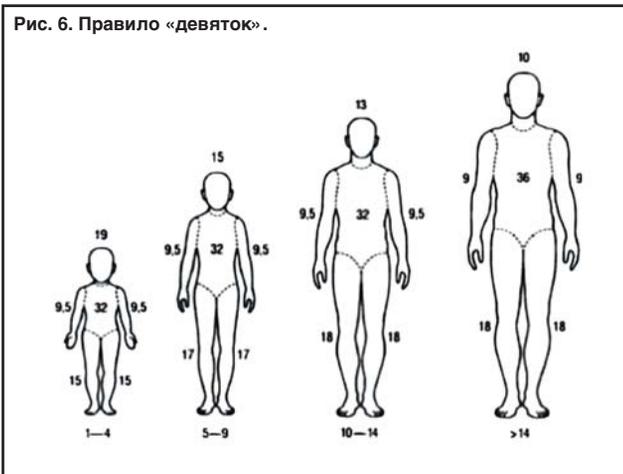


Таблица 1. Площадь отдельных анатомических участков тела у детей разного возраста, % (по С.Lund, N.Browder)

Участки тела	Годы жизни				
	0–1	1–4	5–9	10–15	Взрослые
Голова	19	17	13	10	7
Шея	2	2	2	2	2
Грудь	13	13	13	13	13
Спина	13	13	13	13	13
Правая ягодица	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Левая ягодица	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Промежность	1	1	1	1	1
Правое плечо	3	3	3	3	3
Левое плечо	3	3	3	3	3
Правое предплечье	4	4	4	4	4
Левое предплечье	4	4	4	4	4
Правая кисть	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Левая кисть	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Правое бедро	5,5	6,5	8,5	8,5	9,5
Левое бедро	5,5	6,5	8,5	8,5	9,5
Правая голень	5	5	5,5	6	7
Левая голень	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5

Таблица 2. Подсчет индекса Франка

Индекс Франка, баллы	Прогноз для жизни
До 30	Благоприятный
31–60	Относительно благоприятный
61–90	Сомнительный
>90	Неблагоприятный

Таблица 3. Шкала модифицированного индекса тяжести поражения

Показатель оценки	Балл
1% ожог 1-й степени	1
1% ожог 2-й степени	2
1% ожог 3-й степени	3
1% ожог 4-й степени	4
Легкий ожог дыхательных путей	15
Средний ожог дыхательных путей	30
Тяжелый ожог дыхательных путей	45
Комбинированная травма средней степени тяжести	10
Комбинированная травма тяжелой степени тяжести	30
Компенсированное сопутствующее заболевание	10
Сопутствующее заболевание в стадии декомпенсации	30
Каждый год свыше 60 лет	1
Пролонгация противошоковой терапии до 8 ч	5
Пролонгация противошоковой терапии от 8 до 24 ч	10
Пролонгация противошоковой терапии свыше 24 ч	20

тельность сохранена, сосудистая реакция чаще отсутствует (рис. 4).

3-я Б степень – тотальная гибель кожи; болевая чувствительность и сосудистая реакция отсутствуют. Дном раны является подкожно-жировая клетчатка (рис. 5).

Очень важной величиной для прогнозирования течения заболевания является **оценка площади ожогового поражения**. Площадь поражения можно рассчитать по правилу «девятки» (рис. 6), правилу ладоней (ладонь человека – пострадавшего! – соответствует приблизительно 0,78–1–1,2% поверхности кожи) или с помощью специальных градуированных пленочных измерителей, с нанесенной на них мерной сеткой для наложения на ожоговую поверхность. Следует учитывать, что у пациентов разных возрастов пропорции тела разные. Так, для оценки площади ожогового поражения у детей применяется специальная схема Ланда и Броудера (табл. 1).

Для оценки тяжести состояния и прогнозирования течения заболевания используется индекс Франка (табл. 2) – интегральная составляющая площадей поверхностного и глубокого ожогов, выраженная в единицах. Подразумевается, что каждый процент поверхностного ожога равен единице, а каждый процент глубокого – трем единицам.

В Институте неотложной и восстановительной хирургии АМН Украины (Донецк) разработана шкала модифицированного индекса тяжести поражения (табл. 3).

Комплексная оценка общего состояния обожженного, ожоговой травмы и сопутствующих поражений, наличия и степени тяжести ожогового шока, оценка времени начала проведенной терапии позволяют не только определить состояние больного, но и эффективно прогнозировать исход ожоговой болезни (В.К.Гусак и соавт.).

Ожоговая болезнь. Классификация

Ожоговая болезнь – это сложный многокомпонентный патогенетический процесс, вызванный нарушением функции покровов (кожи и слизистых) и вторичным нарушением функций всех органов и систем, причем последнее имеет главное значение для выздоровления. Ожоговая болезнь развивается у детей до 1 года при получении поверхностного ожога уже 1% поверхности тела. У детей старшего возраста ожоговая болезнь диагностируется при проценте ожога, равном количеству лет. У молодых пациентов ожоговая болезнь развивается при 15% поражения поверхности тела, в возрасте 30–50 лет – при 10%, старше 50 лет процент снижается и в 70 лет уже равен 3. Так как глубокие ожоги в 3 раза тяжелее поверхностных, ожоговая болезнь развивается при меньшей площади поражения. Развитие ожоговой болезни вызывает один только ожог дыхательных путей или глазных яблок.

В течении ожоговой болезни выделяют следующие 4 стадии:

1. Стадия ожогового шока (длительность течения от 12 до 72 ч).
2. Стадия острой ожоговой токсемии длится до появления признаков инфекции в ранах (от 3 до 12 дней).
3. Стадия ожоговой септикотоксемии (начинается с момента появления нагноения в ранах до заживления ожоговых ран или их полного оперативного закрытия).
4. Стадия реконвалесценции (продолжается после заживления или закрытия ожоговых ран).

Ожоговый шок: патогенез, клиника

Ожоговый шок определяют как гиповолемический, гипоплазматический. Это обусловлено значительными потерями жидкой части крови через поврежденную кожу. В развитии гиповолемии при ожоговом шоке значительную роль играют 3 фактора: 1) повышение проницаемости капилляров (за счет избыточного высвобождения в ране тканевых протеаз и биологически активных аминов) с пропотеванием плазмы в интерстициальное пространство со скоростью до 4 мл/кг/ч; 2) повышение проницаемости клеточных мембран; 3) депонирование большого количества жидкости в кишечнике при его дисфункции, парезе (прежде всего при нарушениях микроциркуляции в брыжейке). Гипоплазмия сочетается со сгущением крови, проникно-

вением в сосудистое русло тканевых тромбопластинов и отсюда внутрисосудистым свертыванием. Усиленная болевая импульсация, гиперкатехоламинемия также играют роль в возникновении расстройств кровообращения.

Максимальная реакция организма проявляется в первые 6–8 ч после травмы, возрастая к концу 1-х суток (до 36 ч), вот почему лечение ожогового шока необходимо начинать в первые часы. Огромную роль играет раннее начало противошоковой инфузионной терапии на догоспитальном этапе. Кроме того, централизация кровообращения, сопровождающая гиперкатехоламинемия, усиливает ишемию кожного покрова, что в свою очередь увеличивает деструкцию глуболежащих тканей.

Централизация кровообращения протекает с нарушением коагуляции, микротромбообразованием, нарушением кислородного бюджета тканей. Перераспределение жидкости приводит к выходу ее из сосудистого русла в ткани – формируется местный отек, что только усиливает ишемию. Развивается полиорганная недостаточность с последующей эндогенной интоксикацией.

В ответ на тяжелую ожоговую травму развивается гиперметаболический синдром. Нарушение гормонального гомеостаза стимулирует увеличение метаболизма, потребления кислорода, потерю массы тела. Ожоговые пациенты через раны теряют 3000–3500 ккал в сутки, что требует мощной нутритивной поддержки.

Необходимый уровень лабораторных и инструментальных исследований:

- Общий анализ крови с обязательным подсчетом гематокрита, тромбоцитов.
- Биохимический анализ крови: глюкоза, мочевины, креатинин, аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза, средние молекулярные пептиды, титр миоглобина, электролиты (калий, натрий), общий белок.
- Оценка длительности кровотечения, времени свертываемости крови.
- Оценка показателей кислотно-основного состояния.
- Общий анализ мочи.
- Электрокардиография (особенно при получении электротравмы).
- Выполнение лечебно-диагностической фиброbronхоскопии при подозрении на наличие термингалиационной травмы.

При лабораторном исследовании у больных выявляется полицитемия, гемоконцентрация, гемолиз, повышение уровня молекул средней массы (достоверно отображающих активность протеолитических процессов в организме), трансаминаз, накопление в плазме продуктов перекисного окисления пептидов, нарушения кислотно-щелочного состояния, электролитного и белкового состава плазмы.

По клиническому течению принято выделять 4 степени тяжести ожогового шока.

Ожоговый шок легкой степени тяжести:

- развивается при поверхностных ожогах, занимающих до 20–25% площади поверхности тела (глубокие до 10%);
- температура тела субфебрильная;
- сердечные сокращения – 90–100 уд/мин;
- артериальное давление в пределах нормы;
- диурез в пределах нормы;
- большинство обожженных этой группы удается вывести из шока к концу 1-х суток.

Ожоговый шок средней степени тяжести:

- развивается при ожогах 20–40% площади поверхности тела (глубокие ожоги составляют не более 20%);
- температура тела субфебрильная или нормальная;
- тахикардия до 100–130 уд/мин;
- артериальное давление лабильное, периодически снижающееся до 90–95/60–70 мм рт. ст.;
- выраженная гемоконцентрация (гематокрит выше 50%), гемолиз, полицитемия, коагулопатия;
- метаболический ацидоз;
- диурез – стойкая олигурия;
- большинство пострадавших удается вывести из состояния шока в течение 2 сут после ожога.

Тяжелый ожоговый шок:

- развивается при ожогах 40–60% площади поверхности тела (глубокие ожоги составляют не более 40%);
- температура тела нормальная, часто понижена;
- кратковременное выраженное психомоторное возбуждение, быстро сменяющееся адинамией;
- тахикардия свыше 120 уд/мин;
- склонность к гипотензии, центральное венозное давление отрицательное;
- выраженная гемоконцентрация (гематокрит более 55%);
- диурез – олигоанурия;
- длительность может составлять 72 ч.

Крайне тяжелый ожоговый шок:

- сопровождается ожоги свыше 60% площади поверхности тела (глубокие ожоги 40% и более);
- большинство пострадавших этой группы погибают в 1-е сутки, а остальные – в ближайшие дни;
- кратковременное (первые 2 ч) возбуждение сменяется заторможенностью; спутанностью сознания, комой;
- гипотермия, озноб, мышечная дрожь, цианоз интактной кожи;
- жажда, икота, неукротимая рвота, нередко «кофейной гущей»; тяжелый парез желудочно-кишечного тракта;
- тахикардия свыше 130 уд/мин;
- стойкая гипотензия, невзирая на введение адреномиметиков, кардиотоников, глюкокортикоидов, центральное венозное давление отрицательно;
- анурия, гиперстенурия, протеинурия; макрогематурия;
- гематокрит более 60%, значительный гемолиз; лейкоцитоз до $20-30 \times 10^9/\text{л}$;
- гипопротейнемия, гиперкалиемия до 7–8,7 ммоль/л.

Особенности течения ожогового шока у детей

- В тяжести общего состояния ребенка необходимо ориентироваться по его поведению, цвету и тургору неповрежденных кожных покровов, цвету слизистых оболочек, по изменению пульса, частоты дыхания, по динамике веса тела.
- У детей может не быть значительной гемоконцентрации, резкого снижения диуреза при серьезных ожогах в 1-е сутки после травмы, с нарастанием лабораторных показателей в последующие часы.
- Есть склонность к генерализации процесса, к судорогам.
- У младенцев менее характерны нарушения микроциркуляции, но характерно раннее развитие острой дыхательной недостаточности.
- Стадия ожогового шока у маленьких детей довольно рано может переходить в стадию острой ожоговой токсемии.

Заболевания губ у детей

С.Ю.Страхова, Л.Н.Дроботько

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Минздравсоцразвития РФ

Хейлиты – воспаления красной каймы, слизистой оболочки и кожи губ – являются достаточно распространенной патологией у детей. В разном возрасте реакция на один и тот же внешний раздражитель может быть различной и находиться в зависимости от морфологических функциональных свойств и зрелости тканей.

Покровные ткани губ представлены кожей, красной каймой и слизистой оболочкой – родственными по происхождению и морфологии, но отличающимися реакцией на внешние раздражители и способами поддержания гомеостаза.

Кожа лица (в том числе и губ) открыта воздействию многих переменчивых внешних факторов, таких как высушивание, влажность, температурные колебания, солнечные лучи и др. Физиологическими условиями для слизистой оболочки полости рта являются постоянная влажность и тепло: температура около 37°C.

Для обеспечения гомеостаза покровных тканей губ и адекватной их реакции на внешние условия очень важно, чтобы в покое губы были сомкнуты.

Защитная функция кожи и слизистой оболочки полости рта осуществляется за счет эпителиального барьера, ограждающего подлежащую соединительную ткань от воздействия внешней среды, а также за счет поверхностных мантий: у кожи – водно-жировой, у слизистой оболочки полости рта – слизи и слюны.

Защитные свойства эпителия красной каймы губ и особенно слизистой оболочки полости рта более низкие. Это связано с отсутствием слоя ороговевших клеток, отсутствием пигмента, защищающего от солнечных лучей. Однако полость рта, в частности слизистая оболочка, хорошо увлажнены слюной, обладающей у здоровых людей высокой степенью бактерицидности за счет содержащихся в ней гуморальных факторов иммунитета.

Слизистая оболочка полости рта обладает защитным свойством перистальтики (А.И.Рыбаков, А.В.Гранин, 1967), обуславливающей перемещение и выведение скоплений слизи, микробов и чужеродных веществ. В полости рта как своеобразная компенсация более низких, чем у кожи, защитных барьерных свойств эпителия развита его способность к фагоцитозу и высокая регенеративная способность. Поэтому использование в лечении популярных ранее красителей (метиленового синего и др.) приводит к тому, что на коже губ они сохраняются долго, а на слизистой оболочке губ быстро исчезают из-за активного фагоцитоза. Заживление и эпителизация раневых поверхностей, элементов высыпаний происходят на слизистой оболочке быстрее, чем на коже, несмотря на более низкие защитные барьерные качества.

Однако эта защитная функция кожи и слизистой оболочки полости рта хорошо выражена у здоровых и взрослых людей, а в период детского возраста находится в стадии формирования.

В патогенезе хейлитов, равно как и в поддержании гомеостаза, имеет значение группа «обменных» функций кожи и слизистой оболочки полости рта, в частности высокая активность кожи и слизистой оболочки к всасыванию различных веществ с поверхности.

Хейлит встречается во всех регионах мира, у лиц обоих полов и в разных возрастных группах. Заболеваемость, по данным различных авторов, колеблется от 6 до 15 на 10 тыс. населения. По данным популяционных исследований, клинические проявления хейлита выявляют у практически здоровых детей. Хейлит возникает также при разнообразной соматической патоло-

гии: желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной, эндокринной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, при некоторых дерматозах, ВИЧ-инфекции и других заболеваниях. Симптомы поражения при этом могут быть одинаковыми при различной патологии. Это позволяет предположить отсутствие специфичности клинической картины при поражении губ и общность элементов патогенеза различных форм хейлита.

Попытки систематизировать заболевания губ неоднократно предпринимались отечественными и зарубежными исследователями. Однако не существует общепринятой классификации, что можно объяснить многообразием клинических проявлений хейлита, обусловленных особенностями строения губ, воздействием на них разных экзогенных и эндогенных факторов, а также недостаточно полным изучением этиологии и патогенеза. Классификацию заболеваний губ, предложенную Г.Д.Савкиной (1965 г.), и классификацию А.Л.Машкейлессона и С.А.Кутина (1984 г.), разработанную для взрослых, в детской стоматологии применяют ограниченно. Ни одна из них не учитывает возрастные морфофункциональные особенности тканей губ у детей. Классификация хронических форм хейлита, предложенная О.П.Максимовой, учитывает вид патологического процесса, его локализацию, характер клинического течения и этиологию, однако традиционно ориентирована на характер смыкания губ.

Классификация хронических форм хейлита по О.П.Максимовой:

- Эксфолиативный хронический хейлит (в ранних стадиях «метеорологический» – сухость губ) обусловлен неполным или неправильным смыканием губ, приводящим к нарушению их архитектоники.
- Гландулярный хронический хейлит – результат неполного или неправильного смыкания губ и снижения резистентности к микрофлоре.
- Стрептококковый хронический ангулярный хейлит обусловлен снижением мышечного тонуса углов рта и угнетением иммунологической реактивности.
- Микотический хронический ангулярный хейлит формируется при снижении мышечного тонуса углов рта и уменьшении резистентности к грибковой инфекции.
- Экзематозный хронический хейлит – на фоне нейродермита, который сопровождается неполным или неправильным смыканием губ.
- Гранулематозный хронический хейлит Мелькерсона–Розенталя – предполагается наличие аллергического генеза.

В опубликованной работе G.Laskaris выделяют следующие заболевания губ у детей и подростков:

- эксфолиативный хейлит;
- контактный хейлит (в результате аллергического, химического контакта);
- хейлит при облизывании губ;
- glandулярный хейлит;
- гранулематозный хейлит (хейлит Мишера);
- ангулярный хейлит;
- срединная трещина губ.

Приведенные классификации свидетельствуют о том, что они основаны на разных методических подходах к выделению форм хейлита даже в пределах одной классификации. Например, одна форма может быть выделена на основании этиологического фактора (хейлит при облизывании губ, актинический хейлит, стрептококковый хейлит), другая – на основании

места поражения тканей (ангулярный хейлит, glandулярный хейлит), третья – по патоморфологическому принципу (эксфолиативный хейлит, хроническая трещина) и т.д. Это частично связано с недостаточной изученностью этиологических факторов и патогенетических механизмов разных клинических форм хейлита у взрослых и детей.

Л.Н.Горбатова (2001 г.), основываясь на многолетнем опыте обследования и лечения детей с заболеваниями губ, а также на материалах эпидемиологических исследований, предложила развернутую классификацию, в соответствии с которой выделяют следующие формы хейлита у детей и подростков.

По этиологическому фактору:

- связанные с местными этиологическими факторами (травматические: механическая, химическая, термическая, лучевая, нарушение функции дыхания, патология прикуса и т.д.);
- связанные с общими изменениями в организме или встречающимися при соматических заболеваниях (синдром эндогенной интоксикации, иммунные дисбалансы, гиповитаминозы, аллергодерматозы, соматические заболевания);
- неясной этиологии.

По клиническому течению:

- острые (при инфекционных заболеваниях: острых респираторных заболеваниях, остром герпетическом стоматите, гриппе, детских инфекционных заболеваниях, травмах и др.);
- хронические (стадии обострения, ремиссии, перманентное течение).

По локализации:

- кожные проявления;
- изменения в области углов рта;
- изменения красной каймы (наружная часть красной каймы, зона смыкания губ – зона Клейна);
- изменения слизистой оболочки губ;
- сочетанные поражения.

По патоморфологическим изменениям:

- с образованием первичных элементов – воспаление, пятно, узелок (папула), узел, бугорок, пузырь, гнойничок, киста, волдырь, абсцесс;
- с образованием вторичных элементов – эрозия, афта, язва, трещина, рубец, налет, чешуйка, корка, атрофия, опухоль, лихенификация и др.

По Международной классификации болезней 10-го пересмотра выделяют следующие болезни губ:

- K13.00. Ангулярный хейлит, ангулярный хейлоз, трещина спайки губ (заеда).
- K13.01. Хейлит glandулярный апостематозный.
- K13.02. Хейлит эксфолиативный.
- K13.08. Другие уточненные болезни губ.
- K13.1. Прикусывание щеки и губ.

Заболевания губ у детей происходят преимущественно в связи с генерализованной патологией кожи в детском возрасте (аллергический диатез, экзема, нейродермит, гиповитаминоз и др.) либо с нарушением условий физиологического состояния губ (неполное или неправильное смыкание). Слизистая оболочка, приспособленная к теплой, влажной среде, подвергается высушиванию, воздействию низких температур, солнечных лучей и т.д. Развивается приспособительный механизм облизывания и прикусывания губ, формируется вредная привычка, которую не помогают искоренить ни напоминания врача и родителей, ни рекомендации психоневролога, ни аппаратурное ортодонтическое лечение.

Увлажнение губ путем облизывания слизистой оболочки, тем не менее, не полностью защищает «не защищенный» кератином (как у кожи) или хотя бы эмидином (как у красной каймы) эпителий. Развиваются признаки его воспаления: сухость, гиперемия, отек, повышенная десквамация. Защитная, а затем патологическая десквамативная реакция усугубляет незащищенность покрова и способствует дальнейшему развитию патологии. Формируется так называемый метеорологический хейлит, который может, развиваясь, перейти в эксфолиативный (рис. 1).

Рис. 1. Метеорологический хейлит.



Рис. 2. Заеда в области угла рта слева.



Рис. 3. Атопический хейлит.



гический хейлит, который может, развиваясь, перейти в эксфолиативный (рис. 1).

Метеорологический хейлит встречается у детей дошкольного, младшего и старшего школьного возраста, как правило, в результате вредной привычки облилизывать губы. Слизистая оболочка губ под воздействием ветра, яркого солнечного света, низкой температуры воздуха подвергается высушиванию. Чувство «стягивания» губ приводит к постоянному увлажнению губ, в результате возникают гиперемия, отек, десквамация, а затем инфильтрация красной каймы. Метеорологический хейлит протекает хронически. Лечение заключается в смазывании губ гигиенической губной помадой, жирными кремами, мазями, маслами и кератопластическими средствами. Целесообразно назначение внутрь витаминов группы В.

Если к тому же в области углов рта не обеспечивается герметизм при смыкании, то в углах рта, в глубоких

складках будет постоянная влажность, непривычная для кожи и красной каймы. В этом случае развивается мацерация эпителия. В силу единства созданных для кожи и красной каймы условий внешней среды рисунок мелких бороздок кожи и красной каймы утрачивает независимость, становится единым, границы красной каймы как бы размываются, появляются трещины в углах рта, развивается хронический **ангулярный хейлит** – **заеды** (рис. 2).

Наличие заед свойственно детскому возрасту (и пожилому), когда защитные свойства и морфология кровных тканей являются несовершенными (незрелыми или инволютивно сниженными).

При заедах стрептококковой природы эрозия угла рта покрыта корочкой желто-коричневого цвета, вырван лимфаденит подчелюстных узлов.

При заедах грибкового происхождения корочки белесоватые, влажные. Углы рта постоянно травмируются, смачиваются слюной, что препятствует заживлению. Неблагоприятными условиями для развития заболевания являются патология прикуса, парезы лицевого нерва и другие причины, нарушающие архитектуру рта. Недостаток витаминов групп А и В поддерживают хроническое течение заболевания. Лечение проводят с учетом вида инфекции.

При стрептококковых трещинах и заедах показаны:

- аппликации ферментных препаратов с целью удаления гнойных корочек;
- антибактериальные мази с кортикостероидами (Неомициновая, Оксикорт, Флуцинар Н, Лоринден С и другие 6–8 раз в день).

При заедах грибковой этиологии: наложить на чистую раневую поверхность противогрибковых мазей (Канестен, Клотримазол, Низорал и др.).

Внутри детям назначают витаминотерапию. Важное значение имеет санация полости рта и исправление архитектоники губ.

Атопический хейлит

Атопический хейлит – хроническое заболевание аллергической природы. Это один из симптомов атопического дерматита или диффузного нейродермита. Заболевание чаще встречается у детей и подростков в возрасте от 4 до 18 лет.

Этиология и патогенез

В развитии заболевания несомненная роль принадлежит генетическим факторам, создающим предрасположенность к так называемой атопической аллергии. Аллергенами могут быть пищевые продукты, медикаменты, цветочная пыльца, бытовая пыль, микроорганизмы, косметические средства и др. Более редкими аллергенами являются физические и бактериальные факторы, а также аутоаллергены.

Клиническая картина

При атопическом хейлите поражаются красная кайма губ и непременно кожа, причем наиболее интенсивно процесс проявляется в области углов рта (рис. 3).

Заболевание начинается с зуда и появления розовой эритемы с довольно четкими границами, иногда отмечается незначительная отечность кожи и красной каймы губ. У некоторых больных на месте расчесов образуются корочки. Довольно быстро острые воспалительные явления стихают, возникает лихенизация губ. Красная кайма инфильтрируется, шелушится мелкими чешуйками. Кожа в области углов рта длительное время остается инфильтрированной, что способствует образованию мелких трещин. Трещины являются входными воротами для вторичной инфекции, и дети часто обращаются за помощью при осложнении основного заболевания стрептококковой инфекцией.

Атопический хейлит протекает длительно, обострения заболевания протекают преимущественно в осенне-зимний период, летом же наступает ремиссия. К окончанию периода полового созревания (к 19–20

годам) у большинства больных наблюдается самоизлечение, однако и у них в дальнейшем не исключены рецидивы заболевания, особенно в углах рта.

Дифференциальный диагноз проводят с эксфолиативным, актиническим, метереологическим хейлитом, со стрептококковой заедой.

Лечение

Терапия направлена на борьбу со вторичной инфекцией, уменьшение интенсивности воспалительного процесса, профилактику осложнений. В течение 2–3 нед ребенок должен находиться на строгой диете с исключением всех продуктов, которые могут вызвать аллергическую реакцию.

В комплексное лечение входят: антигистаминная терапия, витаминотерапия, излучения гелий-неонового лазера, иммуномодулирующая терапия. Местно применяются: кортикостероидные мази, кератопластические средства, противовоспалительные средства.

Схема лечения атопического хейлита

Местное лечение

- Кортикостероидные мази:
 - Флуцинар;
 - Латикорт;
 - Оксикорт.
- Кератопластические средства:
 - масло Витаон;
 - Солкосерил в виде мази и дентальной пасты.
- Противовоспалительные средства:
 - Холисал.

Общее лечение

- Антигистаминные средства:
 - Кларитин, Фенкарол, Задитен и др.
- Витаминотерапия:
 - Витамины группы В, С, А и РР.
- Иммуномодулирующая терапия.
- Излучения гелий-неонового лазера.

О.А.Синявской и Н.П.Тороповой (2002 г.) доказано, что поддерживать хроническое течение атопического хейлита могут нарушения местного иммунитета ротовой полости, поэтому целесообразно применение иммуностимулирующей терапии, в том числе местной.

Комплексное лечение: местная терапия (Солкосерил, Холисал, Латикорт) в сочетании с местным иммунокорректором, например Имудоном, позволяет в короткие сроки достичь положительной клинической динамики, добиться ремиссии проявлений атопического хейлита.

Гландулярный хейлит

Гландулярный хейлит – заболевание выводных протоков мелких желез на слизистой оболочке губ, вырабатывающих слизисто-серозный секрет. Под влиянием вредных привычек (прикусывания нижней губы, кусание ручки, карандаша) в результате неполного или неправильного смыкания губ эти железы гипертрофируются, и на красной кайме губ в области перехода слизистой оболочки из расширенных устьев слюнных желез выделяются капельки секрета.

В связи с тем, что губа у больного glandулярным хейлитом периодически смачивается слюной, которая испаряется, красная кайма становится сухой, начинает шелушиться. На этом фоне могут развиваться трещины, эрозии, а также различные формы предракового поражения.

Частое смачивание слюной каймы губ при glandулярном хейлите способствует увеличению сухости, мацерации и приводит к возникновению хронических трещин. В дальнейшем слизистая оболочка и красная кайма могут постепенно ороговеть. Вначале это происходит вокруг устьев выводных протоков слюнных желез, а затем – диффузно.

Гландулярный хейлит не является предраком, но создает благоприятные условия для развития предраковых заболеваний.

Лечение

Местное лечение состоит из двух этапов.

Первый этап:

- Противовирусная терапия.
- Санация полости рта.
- Гигиена полости рта.
- Устранение вредных привычек.
- Лечение основного заболевания и устранение причины.
- Аппликации ферментами (трипсин, химотрипсин, лизоцим, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза) 1 раз в день на 15 мин.
- Нанесение кератопластических средств.

Второй этап:

- Электрокоагуляция гипертрофированных слюнных желез и их иссечение хирургическим методом.

Общее лечение

- Седативные средства и транквилизаторы.
- Пантотенат кальция (витамин В₅) по 0,1 г 3 раза в день в течение 1 мес.
- Десенсибилизирующие препараты (Диазолин, Фенкарол и др.).
- Поливитамины с микроэлементами в течение 1–2 мес.
- Сосудистые препараты (Танакан, Кавинтон) 1–2 мес.

Лихорадка. Многообразие причин и сложность решения

В.М.Делягин

ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии

Минздравсоцразвития РФ;

Кафедра поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

В практике врача нередко встречаются больные, у которых наиболее ярким, первым и основным проявлением болезни является повышенная температура. У одних она не превышает 38°C, и тогда говорят о субфебрилитете, у других – выше 38°C, что обозначается как лихорадочное состояние. Лихорадка – это прежде всего инфекция (бактерии, вирусы, грибки, простейшие и гельминты). Реже причиной лихорадки являются иммунодефицитные состояния (но и они в итоге приводят к инфекции), собственно иммунные заболевания (но и на них легко наслаивается инфекция). Все остальные причины – достаточно редки.

Нормальная температура тела колеблется в течение суток в пределах 0,5–1,0°C (в аксиллярной ямке – 36,5–37,5°C). Утром температура тела минимальная, к вечеру повышается. У 45–50% детей максимальная суточная ректальная температура достигает 37,8°C. Аксиллярная температура ниже ректальной на 0,5–0,6°C, но фебрильная аксиллярная температура обычно соответствует фебрильной ректальной [1, 2]. Колебания температуры зависят от возраста (у младенцев температура неустойчива; у стариков – ниже, чем у крепких молодых людей), от времени суток (ранним утром ниже, днем выше), физической активности, окружающей температуры, влажности среды, от физиологического состояния (овуляция). Очень теплая одежда, высокая температура окружающей среды, горячая ванна, физические упражнения повышают температуру на 1–1,5°C. Горячая еда или напитки повышают температуру в полости рта, поэтому оральную температуру измеряют через 30 мин после еды.

Принципы термометрии

Максимально точное измерение температуры тела возможно только при определении «температуры ядра», т.е. температуры глубоких тканей. Ртутные термометры и измерение температуры в подмышечной впадине позволяют фиксировать температуру поверхностных тканей. Для регистрации температуры тела с их помощью необходимо время, требуется стерилизация после каждого использования, у беспокойных детей они травмоопасны. Ртутные термометры могут использоваться для контроля показаний электронных термометров.

Измерение температуры тела с помощью жидкокристаллических полосок, прикладываемых ко лбу, позволяет получить показатели только с поверхностных структур. Точность измерения невысока: в ряде случаев не удается зафиксировать умеренное повышение тем-

пературы. Температура в полости рта значительно ближе к истинной температуре глубоких отделов тела. Но измерение оральной температуры требует спокойствия ребенка. Температура в прямой кишке практически полностью соответствует «температуре ядра». Однако дети реагируют на эту процедуру негативно, наличие каловых масс в прямой кишке сказывается на точности измерений.

«Золотой стандарт» – измерение температуры тимпаническим термометром, фиксирующим инфракрасное излучение барабанной перепонки. Точность измерений соответствует ректальным, однако процедура длится не более 2 с и не требует кооперации ребенка [3, 4].

Биологические механизмы лихорадки

Лихорадка – это защитно-приспособительная реакция организма, возникающая в ответ на воздействие патогенных раздражителей и характеризующаяся перестройкой процессов терморегуляции, приводящих к повышению температуры тела и стимулирующих естественную реактивность организма. Лихорадка представляет собой неспецифическую реакцию на пирогены бактериальной и небактериальной природы.

Пирогены подразделяют на эндогенные (воздействующие на центр терморегуляции) и экзогенные. Эндогенные пирогены (ЭнП) содержатся в основном в цитоплазме продуцирующих их клеток (макрофаги, нейтрофилы, моноциты, в небольшой степени – эозинофилы). Способностью к выработке ЭнП обладают некоторые опухоли.

Экзогенные пирогены (ЭкП) – вещества, сами по себе не раздражающие центр терморегуляции, но стимулирующие выработку ЭнП. К ЭкП относят бактерии, вирусы, патогенные грибки, антигены, сенсibilизированные Т-лимфоциты, запускающие выработку растворимых медиаторов-лимфокинов, а также иммунные комплексы антиген–антитело, некоторые полисахариды и лекарственные вещества, кристаллы, эндотоксины (липополисахариды), стероидные гормоны (этиохоланолон–андроген), желчные кислоты, латекс. Латентный период от попадания в организм ЭкП до развития температурной реакции вариabелен: от нескольких минут для эндотоксинов до длительного при бактериальной инфекции.

Температура тела повышается при следующих условиях:

1. Раздражение центра терморегуляции в передней доле гипоталамуса ЭнП и ЭкП (инфекция, новообразование, васкулиты, лекарственные препараты и т.д.).

- Нарушение соотношения между теплоотдачей и выработкой тепла (злокачественная гипертермия) или поступлением тепла из внешней среды.
- Нарушение способности к теплоотдаче (эктодермальная дисплазия).

Неинфекционная лихорадка может быть центрального генеза (кровоизлияния в мозг; его травма, опухоль, отек), психогенного (невроз, хроническое эмоциональное напряжение), рефлекторного (боль), эндокринного (феохромацитома, гипертиреоз), резорбтивного (некроз, ушиб), лекарственного (ксантины, антибиотики).

Наиболее частые лихорадочные состояния – **инфекционные**.

Общими признаками *вирусных заболеваний* являются:

- Отсутствие гнойного воспаления. Это проявляется нередкой лейкопенией, нормальным или нечасто повышенным числом лейкоцитов без левого сдвига и токсической зернистости нейтрофилов.
- Многим вирусным заболеваниям присуща лимфоцитарная реакция, наиболее отчетливая при инфекционном мононуклеозе. Выраженный лимфоцитоз обнаруживается также при вирусных гепатитах, эпидемическом паротите, краснухе, кори, цитомегалии.
- В клинической картине преобладают неспецифические изменения в виде разбитости, вялости, тошноты, артралгий. Эти изменения могут появляться задолго до манифестации основных симптомов.
- Преимущественное поражение определенных органов при некоторых вирусных инфекциях. Так, лихорадочная реакция типична для вируса гриппа А–С, кори и т.д. Экзантема – характерное проявление вируса кори, простого герпеса типов 1, 2, опоясывающего лишая, герпеса типа 6, ветряной оспы и вакцинии, парвовируса В19. Диареей проявляется, например, ротавирусная инфекция. Лимфаденопатия – типичный симптом Эпштейна–Барр-вирусной инфекции.

Среди вирусных заболеваний основное место по распространенности принадлежит, безусловно, *инфекциям верхних дыхательных путей*. Это острая, обычно афебрильная вирусная инфекция респираторного тракта с воспалением какого-то участка или всех воздухоносных путей, включая полость носа, придаточных пазух, глотки, гортани, иногда трахеи и бронхов.

Бактериальное поражение верхних дыхательных путей, легких, других органов следует за вирусным. Такая вероятность высока у детей младшего возраста и пациентов с недостаточностью иммунитета.

В пользу бактериальной инфекции свидетельствуют:

- признаки инфекционного заболевания (лихорадка, цикличность, характерные лабораторные сдвиги);
- наличие местного очага гнойной инфекции (пневмония, менингит, отит и др.);
- лейкоцитоз с нейтрофилезом и омоложением нейтрофилов («сдвиг влево»);
- повышение скорости оседания эритроцитов;
- положительная проба на С-реактивный протеин;
- высев флоры, которая, с точки зрения клинициста, может быть причиной наблюдаемой клинической картины;
- соответствующие клинические находки.

В современных условиях все большее значение приобретает *условно-патогенная флора*. Разработаны критерии диагностической значимости выделенной условно-патогенной флоры из стерильных сред организма. Согласно этим критериям необходимо обнаружение хотя бы одного из признаков (апноэ, брадикардия, нарушение терморегуляции – температура тела $>38^{\circ}\text{C}$ или $<36^{\circ}\text{C}$) для подтверждения того, что выделенный условно-патогенный микроорганизм является этиологическим фактором, а не контаминирующим, в сочетании с одним из перечисленных ниже:

- повторный положительный посев крови в течение 24 ч после первой положительной гемокультуры;
- наличие внутрисосудистого катетера;

- проведение антибактериальной терапии в течение 96 ч до первого положительного посева крови.

Особенно подчеркивается необходимость забора крови для повторного исследования гемокультуры не позднее 24 ч после первого исследования и только из периферической вены путем венопункции, так как при взятии крови из катетера существует риск контаминации условно-патогенными микроорганизмами, колонизирующими катетер.

Лихорадка неясного генеза в педиатрии – 4 и более эпизодов повышения температуры тела в течение 2 нед, которые не могут быть объяснены анамнезом и физикальным обследованием. Другое определение основано на повышении температуры на 8 и более дней при тех же условиях (анамнез и физикальное обследование). Эти критерии позволяют отсеять ряд лихорадочных вирусных состояний [5, 6].

Среди всех причин лихорадки неясного генеза у детей 55–75% приходится на инфекцию. Из них половина случаев – вирусные заболевания [7]. Среди больных детей из этой группы до 70% младше 6 лет. Инфекции верхних дыхательных путей и вирусные инфекции чаще встречаются у детей до 3 лет, мононуклеоз – у детей старше 6 лет. Заболевания соединительной ткани и воспалительные заболевания составляют около 20–25% случаев лихорадки неясного генеза. Опухоли (прежде всего лейкозы и лимфомы) занимают около 10% всех случаев, что в 2 раза реже, чем у взрослых. Остальные причины составляют менее 10%. В 10–20% случаев у детей словосочетание «лихорадка неясного генеза» так и остается нерасшифрованным ни при жизни, ни при секционных исследованиях [6].

Повышение температуры может быть симулировано больными. Несоответствие между частотой пульса и показаниями термометра, отсутствие органных и системных изменений служат основанием для одновременной термометрии в подмышечной впадине и в прямой кишке при неотрывном присутствии врача.

Принципы трактовки результатов измерений и обследования, группы риска

При инфекционных заболеваниях центральный «термостат мозга» не позволяет даже нежелательной температуре тела подняться выше $41,1^{\circ}\text{C}$. Гипертермическое поражение мозга не развивается при температуре ниже $41,7^{\circ}\text{C}$. Нет достоверной связи между серьезными бактериальными инфекциями и уровнем повышения температуры, пока она не превысила 40°C . Прорезывание зубов никогда не приводит к гипертермии выше $38,4^{\circ}\text{C}$.

Фебрильные судороги появляются у 4% высоколихорадящих детей и у 3% ранее здоровых детей в возрасте от 6 мес до 6 лет. Чем быстрее поднимается температура, тем выше вероятность фебрильных судорог. Повторные фебрильные судороги при этом же эпизоде заболевания регистрируются у 10–15% детей. У 40% детей позже при аналогичных условиях развиваются рецидивы фебрильных судорог. Чем раньше был судорожный эпизод, тем больше вероятность его повторения. При первом эпизоде фебрильных судорог в возрасте до 1 года они повторяются в 50% случаев, при первом эпизоде в возрасте 2 лет – в 30% случаев. К фебрильным судорогам предрасположены часто болеющие дети с высокой гипертермией в каждый эпизод болезни, дети с сопутствующими или хроническими заболеваниями. Если фебрильные судороги были в детстве у одного из родителей, риск судорог у ребенка возрастает на 10–20%. Если фебрильные судороги были в детстве у обоих родителей и одного из их детей, вероятность судорог у другого ребенка возрастает на 30–40% [1–4].

Вероятность афебрильных судорог (эпилепсии) в будущем высока при наличии эпилепсии в семейном анамнезе, нарушениях нервно-психического развития, черепно-лицевых аномалиях, атипичных фебрильных судорогах (длительные, фокальные), эпизоде фебрильных судорог при температуре ниже 39°C .

Эффективность основных жаропонижающих препаратов

Характеристики	Ацетаминофен	Ибупрофен
Снижение температуры, °С	1–2	2
Время до начала действия, ч	<1	<1
Время до максимального эффекта, ч	3–4	3–4
Длительность эффекта, ч	4–5	6–8
Доза, мг/кг	10–15 каждые 4 ч	10 каждые 6 ч
Максимальная суточная доза, мг/кг	90*	40
Максимальная доза для пациента в возрасте старше 14 лет, г/сут	4	2,4

*Производитель рекомендует 75 мг/кг [13]. 90 мг/кг/сут можно давать не более 3 сут подряд. В хирургии иногда используются высокие дозы (40 мг/кг на прием) ректально, но они неприменимы в рутинной практике.

Среди лихорадящих детей **к группе высокого риска** [4] с большой вероятностью развития жизнеугрожающих состояний относятся дети:

- младше 3 мес жизни;
- с лихорадкой более 40°C (более 38°C для детей первых 3 мес жизни);
- с признаками «белой» лихорадки;
- с тяжелым общим состоянием;
- с наличием в анамнезе тяжелой гипоксии в родах, недоношенности, травмы головы и/или судорог; эпизода судорог;
- с сердечно-сосудистой или дыхательной недостаточностью 2-й степени;
- с дегидратацией;
- с беспрестанным криком, криком при малейшем движении или дотрагивании;
- если ребенок спит, а разбудить его сложно;
- с пурпурными пятнами на коже;
- с ригидностью затылочных мышц;
- с напряжением большого родничка;
- если ребенок не способен глотать, изо рта выделяется слюна;
- если дыхание затруднено и не улучшается после очищения носовых ходов;
- с высокой температурой, сохраняющейся более 1 сут.

К группе низкого риска [8] относятся следующие дети, в том числе раннего возраста:

- общее хорошее состояние ребенка; аппетит сохранен, сон не нарушен;
- ребенок родился доношенным;
- антимикробная терапия в перинатальный период не проводилась;
- не было гипербилирубинемии;
- ребенок выписан из роддома одновременно с матерью;
- ребенка ранее не госпитализировали;
- антибиотикотерапию ранее не проводили;
- нет хронических или сопутствующих заболеваний; нет инфекций уха, кожи, мягких тканей, костей, суставов;
- в анализах крови число лейкоцитов 5000–20 000/мм³;
- в анализах мочи число лейкоцитов не более 10 в поле зрения;
- в анализах кала у детей с диареей число лейкоцитов не более 5 в поле зрения.

Однако даже при внешне благополучном состоянии ребенка педиатр всегда должен помнить о вероятности неблагоприятной динамики. Так, не менее чем у 10% детей первых 3 мес жизни с лихорадкой выше 38°C и первоначально благополучным состоянием позднее манифестируют тяжелые бактериальные инфекции вплоть до менингита [9, 10].

Лечение лихорадки

Лечение лихорадки обычно симптоматическое и подразумевает определение сроков начала лечения, его интенсивность, сочетания физических и химических методов. Реакция на антипиретики определяется возрастом, степенью гипертермии и основным заболеванием. Дети старше 6 лет, дети с высокой лихорадкой и дети с токсикозом и эксикозом слабо реагируют на жаропонижающие препараты.

Следует помнить, что лихорадка – не болезнь, а ее проявление, физиологическая реакция, направленная

на борьбу с инфекцией. Лихорадка тормозит рост и размножение бактерий и вирусов, ускоряет продукцию нейтрофилов и пролиферацию Т-лимфоцитов.

Цель лечения лихорадки – восстановление комфорта пациента (в первую очередь), так как при высокой температуре ребенок становится вялым или беспокойным, отказывается от еды и питья, что на фоне усиленной потери жидкости при гипертермии приводит к обезвоживанию. И только во вторую очередь – предупреждение гипертермического повреждения тканей (при температуре более 40–41°C). Риск снижения температуры заключается в маскировке симптомов болезни, удлинении времени диагностики болезни, запаздывании лечения.

При выборе тактики лечения надо выделять «розовую лихорадку», достаточно благоприятную, и «белую лихорадку», прогностически сложную. Жаропонижающие средства не влияют на причину лихорадки, не сокращают общей ее длительности, угнетая противoinфекционную защиту. Их выбор основывают не на силе их эффекта, а на их безопасности, тем более что «сильные» средства нередко вызывают стойкую гипотермию. Антипиретики не должны назначаться для регулярного, курсового приема вне зависимости от уровня температуры. При таком назначении резко искажается истинная температурная кривая, что затрудняет выявление причин лихорадки или оценку течения патологического процесса. Особенно осторожно надо подходить к назначению жаропонижающих детям, получающим антибиотики, поскольку затрудняется оценка эффективности последних.

Термофобия и избыточное лечение лихорадки свойственны многим родителям [11]. При опросах 70–80% родителей заявили, что повышение температуры выше 40°C вызывает поражение мозга, 20–25% считают, что в случае отказа от жаропонижающих произойдет дальнейшее повышение температуры. Ни одно из этих заявлений не подтверждается практикой или научными наблюдениями. Однако в практических условиях родители часто начинают давать жаропонижающие препараты при небольшом повышении температуры. Поэтому врач, оставляя на дому лихорадящего ребенка, должен дать родителям четкие указания о принципах наблюдения и критических точках, за которыми должна последовать неотложная помощь.

Обтирание показано при повышении температуры до 41,1°C и выше, фебрильном делириуме, фебрильных судорогах. Обтирание следует проводить слегка теплой водой, ни в коем случае – алкоголем. Холодная вода вызывает дискомфорт, страх и плач ребенка могут усугубить простуду. За 30 мин до обтирания следует дать жаропонижающее (оптимально – ибупрофен в пероральной форме или в виде ректальных суппозиторий). Если проводить обтирание без предварительного назначения жаропонижающего, возможно появление озноба, дрожи, что само по себе приводит к повышению температуры тела. В противоположность этому при тепловом ударе обтирание холодной водой следует проводить немедленно, а жаропонижающие неэффективны и не показаны.

Пить лихорадящий ребенок должен больше, чем здоровый. Повышение температуры тела вызывает усиленное испарение жидкости со слизистых дыхательных путей и с кожи. На каждый градус повышения температуры тела сверх 37,5°C ребенок должен получать жидкости 5 мл/кг/сут [12].

Ацетилсалициловая кислота (АСК) не показана детям раннего возраста, при вирусных заболеваниях и особенно при гриппе, гриппоподобных заболеваниях и ветряной оспе. На фоне приема АСК возможно развитие синдрома Рейе.

В настоящее время только ибупрофен и парацетамол полностью отвечают критериям высокой эффективности и безопасности и официально рекомендуются Всемирной организацией здравоохранения и национальными программами в педиатрической практике в качестве жаропонижающих средств [13, 14]. При выборе жаропонижающего препарата для ребенка необходимо прежде всего учитывать не только эффективность и безопасность лекарственного средства, но также обращать внимание на удобство его применения, наличие различных детских лекарственных форм для разных возрастных групп.

Ацетаминофен (парацетамол) является неизбирательным блокоматором циклооксигеназы типов 1 и 2. Ацетаминофен показан при повышении температуры выше 39°C или если при более низкой температуре состояние ребенка неудовлетворительное. Ацетаминофен можно давать каждые 4–6 ч, он понижает температуру на 1–2°C на 2 ч. Самая частая побочная реакция – гепатотоксичность, особенно при превышении дозы.

Ибупрофен рассматривается как препарат выбора при лечении лихорадки у детей. Он действует значительно дольше, чем ацетаминофен (6–8 ч против 4–5 ч). По данным метаанализа, непосредственный обезболивающий и жаропонижающий эффект приема ибупрофена (4–10 мг/кг) и ацетаминофена (7–15 мг/кг) оказывается практически одинаковым, но через 2, 4 и 6 ч после приема жаропонижающий эффект ибупрофена оказывается выражен больше. Эффективность ибупрофена по результатам многих исследований выше, чем парацетамола [11–13] (см. таблицу).

Ибупрофен снижает температуру эффективнее, чем другие жаропонижающие [18], дольше поддерживает сниженную температуру и назначается реже, что немаловажно в детской практике. Ибупрофен – блокатор циклооксигеназы – назначается в дозе 6–10 мг/кг/сут (20–40 мг/кг/сут). Он особенно эффективен при инфекциях с выраженным воспалительным компонентом и в случаях с болевой реакцией. Препарат уменьшает проницаемость сосудов, улучшает микроциркуляцию, снижает выход из клеток медиаторов воспаления и подавляет его энергетическое обеспечение. Благодаря этому эффекту при лихорадке, вызванной кишечной инфекцией, прием ибупрофена не вызывает гипотензии.

Однако при монотерапии степень снижения лихорадки не всегда достаточно выражена, что объясняется сложным механизмом повышения температуры. M.Nabulsi и соавт. [16] показали, что однократный альтернирующий прием ибупрофена и ацетаминофена может оказаться более эффективным, чем прием только ибупрофена. Но сами же авторы оговариваются, что нельзя внедрять эту методику в клиническую практику до проведения больших клинических исследований по безопасности и эффективности указанного режима.

Имеются данные о стимулирующем влиянии ибупрофена на синтез эндогенного интерферона. Ибупрофен способен оказывать иммуномодулирующее действие, улучшать показатели неспецифической резистентности организма. Ибупрофен не повышает частоту гастритов при остром применении в случаях лихорадочных заболеваний, хотя в отдельных случаях описаны и такие побочные действия, как и при всех нестероидных противовоспалительных средствах. Ибупрофен не утяжеляет течение астмы. Безопасность и эффективность ибупрофена послужили основанием для его применения с целью профилактики побочных реакций на вакцинацию [17, 19].

Чаще всего в педиатрии используют антипиретики в виде сиропов и суспензий. Так, с жаропонижающей и болеутоляющей целью уже много лет используется ибупрофен в виде суспензии «Нурофен для детей».

В ряде случаев, например при тошноте, рвоте, отказе ребенка от пероральных лекарств, приходится прибегать к альтернативным путям введения лекарств – парентеральному, ректальному. В отличие от инъекционных средств ректальные суппозитории – удобный и достаточно комфортный для ребенка метод доставки лекарственного препарата. Очень часто суппозитории применяются в комбинированной терапии: в течение дня больной получает таблетки или суспензию, а на ночь – свечи, что создает более равномерную и длительную концентрацию препарата в крови. Учитывая это, появление новой безрецептурной формы ибупрофена «Нурофен для детей» суппозитории ректальные с 3-месячного возраста расширило возможность использования ибупрофена у детей.

Таким образом, ибупрофен («Нурофен для детей») является препаратом выбора в симптоматическом лечении лихорадочных состояний у детей. Этот препарат достаточно эффективен, безопасен и удобен в применении.

Литература

1. Luszczak M. Evaluation and management of infants and young children with fever. *Am Fam Physician* 2001; 64: 1219–26.
2. Hay W, Hayward A, Lewin M (Eds). *Current pediatric diagnosis and treatment*. 16-th ed. McGraw Hill, New York, 2003; p. 237–9.
3. Temperature measurements in children: <http://www.cps.ca/english/statements/CP/cp00-01.htm>
4. Feverish illness in children. Assessment and initial management in children younger than 5 years. NICE clinical guideline 47 developed by the national collaborating centre for women and children health, 2007.
5. Siegenthaler W (Hrsg). *Differentialdiagnose innerer Krankheiten*. 17 (neu bearbeitete Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1993.
6. Beers M, Berkow R (Ed.). *The Merck Manual of diagnosis and therapy*. 17th ed. New York: published by Merck Research Laboratories, 1999.
7. Мельникова МА. Острые респираторные инфекции с синдромом бронхообструкции у детей первых 3 лет жизни и показатели его рецидивирования. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
8. Jaskiewicz J, McCarthy C, Richardson A et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection – an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. *Febrile Infant Collaborative Study Group. Pediatrics* 1994; 94: 390–6.
9. Baskin M. The prevalence of serious bacterial infections by age in febrile infants during the first 3 months of life. *Pediatr Ann* 1993; 22: 462–6.
10. Chiu C, Lin T, Bullard M. Identification of febrile neonates unlikely to have bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 59–63.
11. Walsb A, Edwards H, Fraser J. Over-the-counter medications use for childhood fever: a cross-sectional study of Australian parents. *J Pediatr Child Health* 2007; 43: 601–6.
12. Illing S, Classen M. *Klinik Leitfaden. PKdiatrie 5 (neu bearbeitete Auflage)*. Urban & Fiescher, Muenchen, 2000; s. 161.
13. *The management of fever in young children with acute respiratory infections in developing countries*. WHO/ARI/93.90. Geneva, 1993.
14. Czaykowski D, Fratarcangelo P, Rosefsky J. Evaluation of the antipyretic efficacy of single dose ibuprofen suspension compared to acetaminophen elixir in febrile children. *Pediatr Res* 1994; 35: 4 (Pt 2, Abstr. 829).
15. Vinh H, Parry C, Hangh V et al. Double blend comparison of ibuprofen and paracetamol for adjunctive treatment of uncomplicated typhoid fever. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 226–30.
16. Nabulsi M, Tamimi H, Mabfound Z et al. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile children: a pilot study [JSRCTN30487061]. *BMC Medicine* 2006; 4. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/4/4>
17. Manley J, Taddio A. Acetaminophen and ibuprofen for prevention of adverse reaction associated with childhood immunization. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1227–32.
18. Noyola DE, Fernandez M, Kaplan SL. Reevaluation of antipyretics in children with enteric fever. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17 (8): 691–5.
19. Sullivan J, Farrar H. Clinical report – fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 2011; 127: 581–7.

ВОЗВРАЩАЯ РАДОСТЬ НОВЫХ ОТКРЫТИЙ...

Препарат первого выбора при лечении жара и боли у детей*

- Для детей **с 3 месяцев до 12 лет**
- Без сахара, алкоголя и красителей
- Действует до **8 часов**



Нурофен® для детей.
Помогает избавиться от боли и жара.



* Методические рекомендации ФГУ "Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий".
Одобрено и рекомендовано "Российской ассоциацией педиатрических центров", 2008.

Реклама. Товар сертифицирован.
Per. yg. П N014745/01, АСП-006017/08

Периферическая лимфаденопатия у детей: дифференциальная диагностика

Часть 2*. Генерализованная лимфаденопатия

С.Ю.Терещенко

НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск;

Красноярский филиал Гематологического научного центра Минздравсоцразвития РФ

Периферическая лимфаденопатия (ПЛА) является очень частой диагностической находкой в рутинной педиатрической практике. Большинство случаев увеличения лимфоузлов у детей не сопряжены с серьезными, угрожающими жизни заболеваниями. Однако у некоторой части пациентов лимфаденопатия является легко доступным для ранней диагностики признаком серьезной болезни, своевременное выявление которой зачастую может сохранить ребенку здоровье и даже жизнь [1–3]. Все, что требуется врачу в этом случае, – это проявить элементарные навыки физического осмотра, внимательность и тщательность обследования. В то же время уже обнаруженное увеличение лимфоузлов требует грамотного, часто мультидисциплинарного подхода, способности к «синдромальному мышлению», оперирования четкими алгоритмами дифференциальной диагностики. Используя эти знания и умения, крайне важно в потоке детей с лимфаденопатией своевременно выявить пациентов, которые требуют дополнительного внимания и диагностических усилий. Вооружить врача первичного звена современными базовыми знаниями, необходимыми для дифференциальной диагностики ПЛА у детей, – основная цель настоящей публикации. В первой части сообщения были освещены общие вопросы и локальная лимфаденопатия [4], а в настоящей, второй части – генерализованная лимфаденопатия.

Генерализованная лимфаденопатия

ПЛА считается генерализованной, если увеличение лимфоузлов регистрируется в двух и более анатомически не связанных лимфоидных группах. Как уже указывалось в части 1 [4], разделение лимфаденопатии на локальную (региональную) и генерализованную формы имеет важнейшее диагностическое значение, в связи с чем клиницисту в процессе диагностического поиска в обязательном порядке следует обследовать узлы всех доступных лимфатических групп. Одновременное наличие ПЛА хотя бы в одной группе и увеличенных интраторакальных/интраабдоминальных лимфоузлов также считается генерализованной лимфаденопатией.

Наиболее частой причиной генерализованной ПЛА является вирусная или бактериальная инфекция. Значительно реже могут быть диагностированы разные системные иммуновоспалительные и онкологические заболевания. Наконец, ряд относительно редких состояний (включая прием некоторых препаратов), не входящих в перечисленные этиопатогенетические группы, также может сопровождаться генерализованным увеличением периферических лимфоузлов. Необходимо подчеркнуть, что в подавляющем большинстве случаев у пациентов наряду с генерализованной лимфаденопатией имеется набор других анамнестических и клинических признаков, позволяющий уже при первичном осмотре с большей или меньшей степенью уверенности предположить диагноз или хотя бы одну из перечисленных выше групп заболеваний. Напри-

мер, наличие сочетания лихорадки, катаральных явлений, фарингита и нередко экзантемы свидетельствует о высокой вероятности вирусной инфекции. Напротив, отсутствие катаральных явлений/фарингита при генерализованной ПЛА является поводом для тщательного исключения иммуновоспалительных и онкологических заболеваний, особенно при сочетании с такими признаками, как потеря веса, длительная необъяснимая лихорадка, персистирование острофазовых изменений (СОЭ, С-реактивный белок) более 4 нед, увеличение лимфоузлов в отдельных группах (нижнешейные и надключичные) и до размеров, превышающих 3 см. Последовательное исключение возможных этиологических факторов генерализованной ПЛА, начиная от самых частых и переходя к более редким (с безусловным учетом ранних предикторов серьезных, угрожающих жизни заболеваний), является наиболее оправданной тактикой врача первичного звена. Именно в такой последовательности далее будут рассмотрены основные причины генерализованной лимфаденопатии у детей и подростков.

Инфекционные причины генерализованной лимфаденопатии

Инфекционный мононуклеоз и мононуклеозоподобный синдром инфекционной природы

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) характеризуется триадой основных клинических симптомов – выраженная и нередко длительная лихорадка, тонзиллярный фарингит (нередко – с затруднением носового дыхания) и лимфаденопатия [5].

В большинстве (90%) случаев этиологическим фактором ИМ является **вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ)**, в этом случае речь идет о ВЭБ-позитивном варианте. ВЭБ-негативный ИМ (мононуклеозоподобный синдром) встречается в 10% случаев и может быть вызван цитомегаловирусом (ЦМВ), возбудителем токсоплазмоза, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусами герпеса (внезапная экзантема, которая вызывается вирусом HHV-6, возможно, и HHV-7) и вирусами гепатита В и А. Возможны и неинфекционные причины мононуклеозоподобного синдрома, например, использование некоторых лекарственных препаратов, системная красная волчанка, лейкоз и т.д. [5].

Для ВЭБ-позитивного ИМ характерна цервикальная ПЛА (чаще всего увеличиваются заднешейные лимфоузлы), выявляется лимфаденопатия и в других группах – например, затылочных, подмышечных, эпитрохлеарных и паховых, что позволяет отграничить ИМ от стрептококкового фарингита. Могут увеличиваться медиастинальные лимфоузлы. В течение 2–4 нед у большинства больных увеличенные лимфоузлы значительно уменьшаются в размерах, хотя у некоторых пациентов ПЛА может персистировать (см. «хроническая активная ВЭБ-инфекция» ниже).

Характерна выраженная слабость, которая может сохраняться длительное время после острого эпизода.

*Часть 1 статьи была опубликована в журнале Consilium Medicum. Педиатрия (Приложение), 2011, №3. Неинфекционным причинам генерализованной лимфаденопатии у детей будет посвящена отдельная публикация в журнале Consilium Medicum.

В 50% случаев обнаруживается спленомегалия, в 30–50% – гепатомегалия, в 5–10% – желтуха. Может быть макулопапулезная или уртикарная экзантема (наиболее характерно появление сыпи после использования антибиотиков), часто можно увидеть характерную энантему на небе. Очень характерны абсолютный лимфоцитоз, моноцитоз и наличие атипичных мононуклеаров. Часто выявляется повышение печеночных аминотрансфераз.

ВЭБ очень широко распространен в популяции, и у детей младшего возраста первичное инфицирование часто проходит бессимптомно или под маской банальной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Пик характерных клинических проявлений ВЭБ-положительного ИМ приходится на подростковый возраст. Подтвердить диагноз необходимо выявлением специфических гетерофильных антител либо выявлением специфических иммуноглобулинов (Ig) М (персистируют около 3 мес после инфицирования) и IgG (персистируют пожизненно) против вирусного капсидного антигена (VCA), можно выявить вирусемию методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Антитела к вирусному нуклеарному антигену (EBNA) появляются на 6–12-й неделе и персистируют пожизненно.

Хроническая активная ВЭБ-инфекция – редкое состояние; критерии диагностики – персистирующие лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, повышение печеночных трансаминаз, цитопения, *детекция вирусемии (ПЦР) в высоких титрах*. Ошибочно принимать за хроническую ВЭБ-инфекцию простое наличие длительных слабости/астении/субфебрилитета (очень характерных после острого эпизода ВЭБ-положительного мононуклеоза для большинства пациентов, которые нередко описывают свое состояние как многомесячная «хроническая простуда») с одновременной лимфаденопатией (или без таковой) и детекцией различных специфических антител, некоторые из которых, как указывалось выше, продуцируются пожизненно [6]. Такое расширенное понимание хронического инфекционного процесса может ввести врача от правильного диагноза. Астения после перенесенной острой ВЭБ-инфекции проходит самостоятельно, без лечения через 3–9 мес [7]. Лечение истинной хронической активной ВЭБ-инфекции в настоящее время не разработано.

ЦМВ-инфекция чаще всего протекает асимптоматично либо под маской обычной ОРВИ, но иногда проявляется мононуклеозоподобным синдромом с клиническими и гематологическими признаками, идентичными таковым при ВЭБ-положительном ИМ (включая наличие сыпи и атипичных мононуклеаров) [8]. Однако при ЦМВ-инфекции в этом случае на первый план выходит пролонгированная лихорадка (постоянного, тифоидного типа), генерализованная лимфаденопатия и фарингит выражены значительно слабее. Значительная цервикальная ПЛА выявляется несколько реже, чем при ВЭБ-инфекции. Подтвердить диагноз можно выявлением специфических IgM или 4-кратным ростом титра IgG в парных сыворотках, взятых с интервалом 2–4 нед. Специфическое лечение инфекции у иммунокомпетентных пациентов не требуется.

Токсоплазмоз – широко распространенное инфекционное заболевание, вызываемое внутриклеточным протозойным паразитом *Toxoplasma gondii*, более подробно описан в части 1 сообщения [4]. Хотя чаще всего заболевание протекает малосимптомно, изредка возможно развитие мононуклеозоподобного синдрома, чаще без характерных для ВЭБ и ЦМВ гематологических сдвигов, лихорадка выражена значительно слабее и может отсутствовать, хотя цервикальные и другие лимфоузлы часто увеличены значительно. Подтвердить диагноз можно выявлением специфических IgM и IgG (с определением авидности), могут обнаруживаться атипичные мононуклеары. Подавляющее большинство случаев острой инфекции у иммунокомпетентных пациентов лечения не требует [9].

В некоторых случаях мононуклеозоподобный синдром может быть вызван системной **герпес-вирус-**

ной инфекцией (HHV-6, HHV-7) и вирусами **гепатита В (реже гепатита А)**, что нужно всегда иметь в виду при обнаружении повышения печеночных трансаминаз и гепатомегалии. Хронический вирусный гепатит С может проявляться разными внепеченочными симптомами (слабость, лимфаденопатия, криоглобулинемия – пурпура, артралгия, слабость; лимфома, кожные проявления, включая кожный васкулит, сиалоаденит, тиреоидит, гломерулонефрит, увеит, диабет) [10]. Так же, как и при ВЭБ-инфекции, в случае вирусных гепатитов преимущественно увеличиваются заднешейные лимфоузлы. Подтверждается диагноз выявлением вирусных антигенов и специфических анти-

ВИЧ-инфекция в стадии первичных проявлений типично характеризуется наличием лихорадки, признаков фарингита и генерализованной лимфаденопатии, т.е. классической триады мононуклеозоподобного синдрома. Характерно также наличие головной боли, миалгии/артралгии, полиморфной сыпи, язвенного поражения слизистых, возможны гепатоспленомегалия, диарея. Указанные симптомы обычно появляются в период от 3 нед до 3 мес с момента первичного инфицирования. Чаще всего поражаются затылочные, шейные, подмышечные и паховые группы лимфоузлов, после стихания общих симптомов ПЛА может персистировать многие месяцы. Гематологические изменения аналогичны таковым при ВЭБ-инфекции, хотя атипичные мононуклеары обнаруживаются реже. Дифференциальный диагноз ВИЧ- и ВЭБ-инфекций по клиническим данным затруднителен, необходимо обращать внимание на следующее:

- Для ВИЧ-инфекции очень характерно формирование мелких, четко отграниченных, болезненных язвочек слизистых рта и/или половых органов, что совершенно не свойственно инфекциям, вызванным ВЭБ, ЦМВ, токсоплазмой, вирусами гепатита.
- При ВИЧ-инфекции макулопапулезная (реже уртикарная, везикулярная, пустулезная) сыпь в области головы, шеи, верхней части туловища, конечностей появляется спонтанно через 48–72 ч после начала лихорадки, вне какой-либо связи с использованием антибактериальных препаратов, в то время как при ВЭБ-инфекции появление сыпи обычно провоцируется использованием антибиотиков (чаще ампинопенициллинов).
- Для ВЭБ-инфекции характерен более выраженный тонзиллярный фарингит, как правило, с экссудацией (наложениями), нехарактерна диарея и менее характерны типичные для ВИЧ-инфекции факторы риска заражения.

В некоторых случаях стадии первичных проявлений ВИЧ-инфекции может проходить бессимптомно или проявляться только изолированной генерализованной ПЛА в качестве моносиндрома. Поскольку антитела к ВИЧ в стадию первичных проявлений инфекции часто не обнаруживаются, в случае ВЭБ-негативного мононуклеоза или бессимптомной генерализованной ПЛА при первоначально отрицательном результате необходимы повторные тестирования через 3 и 6 мес после возникновения первых проявлений.

Генерализованная ПЛА и экзантемные инфекции

Краснуха может сопровождаться генерализованной лимфаденопатией, хотя чаще в клинической картине на первый план выходит увеличение затылочных и заднешейных лимфоузлов. Коревая инфекция иногда сопровождается генерализованной ПЛА с гепатоспленомегалией, могут увеличиваться медиастинальные лимфоузлы. Для ветряной оспы генерализованная ПЛА нехарактерна, хотя увеличение лимфоузлов в разных группах может наблюдаться как проявление бактериальных осложнений. Уже упоминавшаяся внезапная экзантема (шестая болезнь, 3-дневная лихорадка, вызывается вирусами герпеса HHV-6, HHV-7) – распро-

Рис. 1. Дифференциальная диагностика пневмоний с внелегочными проявлениями, включая генерализованную лимфаденопатию [11].



страненное заболевание детей младшего возраста, характеризуется лихорадкой в течение 3–6 дней, после снижения температуры появляется макулезная сыпь с преимущественным поражением шеи и туловища, может быть ПЛА (чаще цервикальная, может быть генерализованной).

Папулезный акродерматит, или синдром Джанотти–Крости (Gianotti–Crosti), чаще всего возникает у детей до 5 лет через 1–2 нед после ОРВИ-подобного заболевания или гастроэнтерита и проявляется типичной сыпью (мономорфной, розово-коричневой, папулезной, иногда сливной на лице, ягодицах, разгибательной поверхности конечностей), генерализованной ПЛА и гепатитом (не всегда). В качестве возможного этиологического фактора упоминаются многие вирусы (включая ВЭБ и вирус гепатита В), стрептококк, *Mycoplasma pneumoniae*. Сыпь и ПЛА обычно самостоятельно разрешаются за 1–12 мес.

Описаны **более редкие** случаи генерализованной ПЛА при инфицировании парвовирусом (В19) с типичной экзантемой (вначале яркая гиперемия лица, затем сеччатая сыпь проксимальных отделов конечностей и туловища, возможен зуд), вирусом *Herpes simplex* (HNV-1, характерно сочетание с афтозным стоматитом), аденовирусом (эпидемический кератоконъюнктивит и фаринго-конъюнктивальная лихорадка – повышение температуры, обильные катаральные явления, конъюнктивит, часто пленочный, переднеушная ПЛА), некоторыми энтеровирусами [11].

Генерализованная ПЛА и инфекции нижних отделов респираторного тракта

Ряд респираторных патогенов с возможным поражением нижних отделов дыхательных путей может сопровождаться генерализованной ПЛА и медиастиальной лимфаденопатией. К ним относятся так называемые внутриклеточные респираторные возбудители (*M. pneumoniae*, *Chlamydoiphila pneumoniae*), возбудители легионеллеза (*Legionella pneumophila*), туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*), гистоплазмоза (*Histoplasma capsulatum*), кокцидиомикоза (*Coccidioides immitis*) и паракокцидиомикоза (*Paracoccidioides brasiliensis*) [11].

M. pneumoniae и *C. pneumoniae* являются широко распространенными возбудителями острых респираторных инфекций, преимущественно у детей школьного возраста и молодых взрослых. Клинические проявления первичного инфицирования указанными возбудителями варьируют от мало- или бессимптомного инфекционного процесса до пневмонии и возможного формирования разнообразных внелегочных синдромов (например, лимфаденопатии – более характерно для *M. pneumoniae*; кожных высыпаний, артрита, диареи, поражения печени, сердца, нервной системы). Патогенетически *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* часто объединяют как «внутриклеточные респираторные патогены», а вызываемые ими пневмонии и другие респираторные заболевания в большей степени традиционно называют «атипичными пневмониями/респираторными инфекциями» [12]. Сочетание поражения нижних дыхательных путей и различных внелегочных проявлений, включая генерализованную лимфаденопатию, возможно также при пневмонии, вызванной *L. pneumophila*, и некоторых **зоонозах** [11]. Дифференциальная диагностика этих заболеваний приведена на рис. 1.

Туберкулез органов дыхания может сопровождаться генерализованной ПЛА. В случае **локализованных легочных форм** настаивать должно сочетание увеличенных медиастиальных (чаще у корня легкого) и периферических (чаще всего шейных) лимфоузлов. Наиболее частым легочным проявлением туберкулеза у детей младшего возраста является первичный туберкулезный комплекс (лимфаденит корня легкого, лимфангит, очаг инфильтрации в паренхиме) и изолированный туберкулезный бронхоаденит (характерно одностороннее поражение). У подростков регистрируются те же формы, что и у взрослых: инфильтративная, фиброзная, фиброзно-кавернозная, казеозная пневмония, туберкулома (чаще поражаются верхние доли легких, вовлекаются и прикорневые лимфоузлы).

Диссеминированный туберкулез характеризуется пролонгированной лихорадкой, гепатоспленомегалией, генерализованной лимфаденопатией и рентгенологическим синдромом милиарной легочной диссеминации.

Более подробно клиничко-лабораторная диагностика туберкулеза была описана в 1-й части лекции [4].

Генерализованная ПЛА и инфекции желудочно-кишечного тракта

Иерсиниоз (вызывается *Yersinia enterocolitica*) и **псевдотуберкулез** (вызывается *Yersinia pseudotuberculosis*) поражают терминальный отдел тонкого кишечника (терминальный илеит) и мезентериальные лимфоузлы. Иногда также увеличиваются периферические лимфоузлы – паховые и цервикальные, может быть медиастинальная лимфаденопатия. Клиническая картина включает лихорадку, в 70% случаев – гастроинтестинальные симптомы (абдоминальные боли, тошнота, рвота, диарея), «малиновый язык», фарингит, скарлатиноподобную сыпь с последующим шелушением (часто в виде «носков и чулок» и вокруг крупных суставов), могут быть узловатая эритема, артралгия/артрит, гепатоспленомегалия, желтуха.

Брюшной тиф (вызывается *Salmonella typhi*) также характеризуется поражением мезентериальных лимфоузлов и лимфоидных фолликулов кишечника с возможной их деструкцией и перитонитом. Для заболевания очень типичны длительная выраженная лихорадка, заторможенность, характерная бледность, обложенный коричневым налетом язык, гепатоспленомегалия, запоры, относительная брадикардия, возможна кратковременная розеолезная сыпь. Иногда можно выявить генерализованную (чаще цервикальную) лимфаденопатию.

Инфекции, вызываемые бактериями класса *Spirochaetes*

Вторичный период сифилиса (вызывается *Treponema pallidum*) характеризуется наличием общих симптомов (лихорадка, слабость, миалгии), генерализованной безболезненной лимфаденопатией и розеолезно-папулезной сыпью. Очень характерно увеличе-

ние эпитрохлеарных (локтевых) лимфоузлов. В анамнезе можно выявить соответствующие факторы риска и наличие плотных безболезненных язвочек слизистых или кожи с регионарным лимфаденитом (твердый шанкр).

В первую (септическую) фазу **лептоспироза** можно выявить генерализованную лимфаденопатию, лихорадку, гепатоспленомегалию с повышением печеночных трансаминаз, сыпь, болезненное напряжение мышц, выраженную инъекцию склер. Далее возможно развитие желтухи, олигоанурии, геморрагического синдрома, возможен менингит. Чаще болезнь передается через инфицированные водные источники от диких и домашних животных.

Вторая стадия **клещевого боррелиоза (болезни Лайма)**, которая через 1–3 мес следует за стадией мигрирующей эритемы у 25% нелеченных пациентов, характеризуется общими симптомами (лихорадка, слабость, головная боль, миалгии, артралгии), неврологическими проявлениями, атриовентрикулярной блокадой, реже – иридоциклитом, кардитом, гепатитом, нефритом, при этом может быть генерализованная ПЛА. Диагноз может быть подтвержден выявлением специфического IgG.

Некоторые зоонозы, характеризующиеся генерализованной ПЛА

Бруцеллез (вызывается *Brucella melitensis*) – зооноз, заражение происходит путем контакта человека с домашним скотом или употребления непастеризованного молока и сыра. Заболевание необходимо заподозрить у пациента с лихорадкой и наличием описанных факторов риска заражения. Нередко болезнь клинически манифестирует как «лихорадка неясного генеза». Другие проявления включают в себя неспецифические

Синтетический аналог природного антидиуретического гормона

ПРЕСАЙНЕКС

Десмопрессин

Спрей назальный дозированный
10 мкг/доза, 6 мл (60 доз)

Высокая точность дозировки
Удобная форма выпуска
Безопасный и эффективный способ применения
Не вызывает атрофии слизистой оболочки носа

- Снижает осмолярность плазмы
- Повышает концентрацию мочи
- Уменьшает число мочеиспусканий
- Обеспечивает контроль ночного энуреза
- Не оказывает сосудосуживающего эффекта

Показания к применению

- Несахарный диабет центрального генеза
- Первичный ночной энурез
- Диагностика концентрационной способности почек

Эксклюзивный дистрибьютор: ЗАО «АФ-трейдинг»

125212, г. Москва, Головинское ш., д.8, корп. 2а

Тел: (495) 452-42-43, факс (495) 786-21-17

E-mail: apf@mail.ru, www.pharmapf.ru

Консультация специалиста по тел.: 8-905-590-21-81



общие симптомы (общую слабость, анорексию, ночные поты, артралгии), генерализованную ПЛА, могут быть гепатоспленомегалия, артриты крупных суставов, сакроилеит, увеит, пневмония, орхит, эндокардит, неврологические проявления, включая менингит. Подтвердить диагноз можно выявлением специфических антител, высевом культуры и ПЦР.

Туляремия – природно-очаговый зооноз, заражение происходит через контакт с животными (мыши, зайцы, кролики), употребление термически необработанных продуктов, аспирационным путем (при обработке зерновых культур) и через укусы насекомых. Заболевание обычно проявляется регионарным лимфаденитом в зоне инокуляции, однако возможна и генерализованная ПЛА. Другие проявления включают в себя возможное при контактном и инсектном путях заражения формирование язв и бубонов, лихорадку, мышечные боли, покраснение лица, инъекцию склер, фарингит, пневмонию, гепатоспленомегалию.

Болезнь «кошачьей царапины» (доброкачественный лимфоретикулез, фелиноз) – острое инфекционное заболевание, в большинстве случаев проявляющееся самоограничивающимся локальным лимфаденитом. В редких случаях (10–15%) болезнь может сопровождаться диссеминацией возбудителя, что может проявляться лихорадкой (нередко расцениваемой как лихорадка неясного генеза), генерализованной лимфаденопатией, поражением печени, селезенки, глаз (ретинит, синдром Парино), неврологической симптоматикой (энцефалопатия, поперечный миелит). Возможны медиастинальная и абдоминальная лимфаденопатия. Более подробно было описано в 1-й части лекции.

У детей, выезжавших в последнее время за рубеж, необходимо иметь в виду широкий спектр так называемых «**тропических инфекций**», многие из которых сопровождаются генерализованной ПЛА, например, трипаносомоз, лейшманиоз, гистоплазмоз, малярию и др.

Внутриутробные инфекции с генерализованной лимфаденопатией (генерализованная ПЛА у новорожденных)

Внутриутробно приобретенные инфекции (токсоплазмоз, краснуха, ЦМВ-инфекция, герпес-вирусная инфекция, ВИЧ-инфекция, врожденный сифилис) в качестве типичных проявлений имеют генерализованную лимфаденопатию и гепатоспленомегалию. Часто лимфаденопатия регистрируется при врожденных токсоплазмозе, краснухе и ВИЧ-инфекции, немного реже при ЦМВ-инфекции. Почти всегда значительно увеличенные лимфоузлы (особенно часто – эпитрохлеарные) можно выявить при врожденном сифилисе.

Основные неинфекционные причины генерализованной лимфаденопатии

Системные иммуновоспалительные (аутоиммунные) заболевания

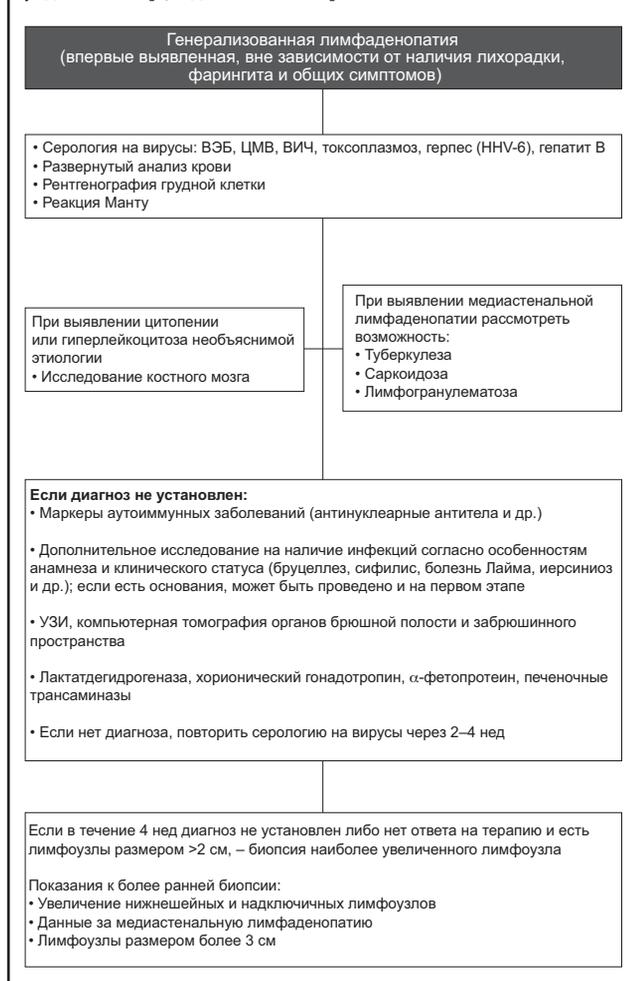
Данные заболевания могут сопровождаться генерализованной ПЛА, особенно часто в случаях одновременного наличия лихорадки, похудания, артралгии/артрита, поражения кожи и слизистых, гепатоспленомегалии, серозитов и поражения почек. Наиболее часто генерализованная ПЛА наблюдается при:

- ювенильном идиопатическом (ревматоидном) артрите с системными начальными проявлениями (болезни Стилла);
- системной красной волчанке;
- уртикарном васкулите гиперчувствительности;
- синдроме Черджа–Стросса;
- болезни Шегрена.

Онкологические заболевания

Ранние стадии онкологических заболеваний у детей довольно трудны для диагностики, поскольку первые

Рис. 2. Диагностический алгоритм при генерализованной лимфаденопатии [9, с дополнениями].



симптомы часто являются крайне неспецифичными и могут протекать под маской широко распространенных «безобидных болезней». ПЛА часто выявляется при лейкозах, лимфомах, гистиоцитозе, нейробластоме и опухолях из зародышевых клеток (герминогенных), реже при опухолях мягких тканей и костей [13]. Особое внимание необходимо обращать на увеличение лимфоузлов в следующих группах: переднеушных, нижнешейных, надключичных, эпитрохлеарных (локтевых), околопупочных (узелок Марии Джозеф). В общем потоке пациентов с ПЛА около 1% могут иметь онкологическое заболевание, в специализированных диагностических кабинетах, на приеме гематолога/онколога частота ПЛА опухолевой природы увеличивается до 10% [14].

Поскольку поражение лимфоузлов вероятно при опухолях любого происхождения и локализации (учитывая возможный метастатический характер поражения), при обнаружении у ребенка ПЛА в план дифференциальной диагностики всегда необходимо включать онкологическое заболевание.

Другие важные причины генерализованной ПЛА

- лекарственно-индуцированная лимфаденопатия;
- гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с инфекцией (*Hemophagocytic lymphoblastic syndrome*), и синдром активации макрофагов;
- первичные (врожденные) иммунодефициты;
- саркоидоз;
- болезнь Кикучи–Фуджимото;
- синдром Дорфмана–Розаи (Rosai–Dorfman);
- болезни накопления;
- гипертиреоз;
- амилоидоз.

Общий диагностический подход при генерализованной ПЛА

Дифференциальная диагностика генерализованной лимфаденопатии осложняется очень широким спектром заболеваний, сопровождающихся этим синдромом [3, 9]. Общий алгоритм диагностики генерализованной ПЛА представлен на рис. 2.

Врачу, сталкивающемуся с впервые выявленной генерализованной ПЛА, нужно исходить из преобладающей частоты встречаемости отдельных нозологических форм как причины лимфаденопатии и наличия анамнестических и клинических признаков, позволяющих предположить определенное заболевание. В первую очередь необходимо исключить инфекционное заболевание, особенно требующее ургентной целенаправленной терапии (это касается в основном бактериальных возбудителей). Обследование ребенка на наличие основных вирусных инфекций, развернутый анализ крови, рентгенография грудной клетки и реакция Манту – необходимый минимум диагностических мероприятий, позволяющий диагностировать или предположить большую часть этиологических причин генерализованной ПЛА. В качестве маркеров острого периода широко распространенных инфекций чаще всего используется определение острофазовых антител **класса IgM** (либо детекция 4-кратного **нарастания титра IgG**, определенных с интервалом 2–4 нед). Нужно помнить, что однократная детекция специфических IgG чаще свидетельствует о простом факте перенесенной в прошлом инфекции, в то время как в остром периоде инфицирования специфические IgG могут не определяться.

При отсутствии удовлетворительного рабочего диагноза поиск должен идти в направлении системных иммуновоспалительных, онкологических (лейкемии, лимфомы, солидных опухолей [3]) и относительно редких инфекционных заболеваний (например, бруцеллеза, иерсиниоза, болезни Лайма, сифилиса и др., см. выше). Если в течение 4 нед диагноз остается неустановленным или лечение предполагаемого заболевания неэффективно (т.е. ПЛА не имеет тенденции к разрешению или прогрессирует, несмотря на лечение) – необходимо рассмотреть вопрос о биопсии наиболее увеличенного лимфоузла. В отдельных случаях вопрос о биопсии нужно рассмотреть в более ранние сроки (см. рис. 2). Хотелось бы напомнить, что терапию глюкокортикоидами и иммунодепрессантами не следует назначать, если диагноз остается не вполне ясным и в дальнейшем может предположаться биопсия лимфоузла или исследование костного мозга.

Некоторые клинико-анамнестические особенности, позволяющие предположить этиологию генерализованной ПЛА:

- Наличие, выраженность и продолжительность общих симптомов – слабости, лихорадки, ночных потов, кожной сыпи и потери веса, характерных для основных «серьезных» этиологических причин ПЛА (инфекций, системных и онкологических заболеваний).
- Наличие/отсутствие лихорадки и общих симптомов не позволяет уверенно разграничить инфекционные и неинфекционные причины ПЛА. Генерализованная сыпь характерна для вирусных инфекций, но может быть и при системных заболеваниях.
- Потеря веса более 10% (анорексия–кахексия) часто свидетельствует об онкологическом заболевании, также необходимо учитывать наличие ранних признаков опухолевого процесса (см. выше), паранеопластических синдромов (неврологические расстройства, миопатии, эндокринопатии, нефропатии, разнообразные гематологические синдромы, коагулопатия, энтеропатия, поражение кожи и др.).
- Наличие катаральных признаков (кашель, ринит, конъюнктивит), признаков фарингита (гиперемия, наличие и характер наложений).
- Эпиданамнез – контакты с инфекционными больными (туберкулез, инфекционный мононуклеоз, краснуха, корь, ОРВИ и т.д.).

- Употребление непастеризованного молока (бруцеллез, инфекция *Mycobacterium bovis*), недостаточно термически обработанного мяса (токсоплазмоз, туляремия).
- Контакт с животными (болезнь «кошачьей царапины», токсоплазмоз, туляремия).
- Укусы насекомых (болезнь Лайма, туляремия).
- Факторы риска ВИЧ-инфекции, сифилиса.
- Прием медикаментов.
- Наличие патологии нижних дыхательных путей (туберкулез, саркоидоз, атипичные пневмонии, легочный гистиоцитоз), бронхиальной астмы (синдром Черджа–Стросса).
- Повторные инфекции, бронхоэктазы, кожные абсцессы, гнойный артрит (иммунодефициты, хроническая гранулематозная болезнь).

Заклучая это сообщение, посвященное дифференциальной диагностике ПЛА у детей, хотелось бы отметить, что, безусловно, каждый клинический случай является индивидуальным и попытка полностью уложить клиническую картину в строгое «классическое описание болезни» часто бывает безуспешной. Все описанные выше признаки отдельных нозологий не являются абсолютной диагностически значимыми, каждый симптом/синдром может иметь разную степень выраженности или вообще отсутствовать у конкретного пациента. Ситуация осложняется тем, что одни те же симптомы и синдромы могут встречаться при совершенно разных заболеваниях как инфекционной, так и неинфекционной этиологии. Тем более важной представляется необходимость всегда помнить о многообразии причин лимфаденопатии, строго придерживаться рекомендуемых алгоритмов, в частности кардинального деления ПЛА на локализованную и генерализованную формы. Обязательно нужно учитывать показания к ранней биопсии лимфоузла, так как своевременная гистологическая верификация опытным морфологом может быть решающей в диагностическом поиске (см. часть 1 [4]).

Хотелось бы надеяться, что представленное достаточно общее сообщение придет на помощь клиницисту при дифференциальной диагностике лимфаденопатии и по меньшей мере напомнит о сопряженной с ПЛА нозологии, полную информацию о которой ищущий, думающий врач всегда найдет в более специфичных медицинских публикациях.

Литература

1. Румянцев АГ, Чернов В. М., Делягин В. М. Синдром увеличенных лимфатических узлов как педиатрическая проблема. *Лечащий врач*. 1998; 3: 49–52.
2. Friedmann AM. Evaluation and management of lymphadenopathy in children. *Pediatrics in review*. Am Acad Pediatr 2008; 29(2): 53–60.
3. Самочатова Е. В. Лимфаденопатия и спленомегалия у детей. В кн: *Лекции по педиатрии*. Гематология. Т. 8. Под ред. В. Ф. Демидова, С. О. Ключниковой, А. Г. Румянцева, С. А. Румянцевой. М.: Медфрактика, 2008; с. 312–8.
4. Терещенко С. Ю. Периферическая лимфаденопатия у детей: дифференциальная диагностика. Часть I. Общие сведения. *Локальная лимфаденопатия*. Cons. Med. Педиатрия (Прил.). 2011; 3.
5. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2010; 362(21): 1993–2000.
6. Sullivan JL. Clinical manifestations and treatment of Epstein-Barr virus infection. *Доступно по URL: http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-treatment-of-epstein-barr-virus-infection*.
7. Katz BZ, Boas S, Shiraishi Y et al. Exercise tolerance testing in a prospective cohort of adolescents with chronic fatigue syndrome and recovered controls following infectious mononucleosis. *J Pediatr* 2010; 157(3): 468–72, 472 e461.
8. Bravender T. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis. *Adolescent medicine: state of the art reviews* 2010; 21(2): 251–64, ix.
9. McClain KL, Fletcher RH. Approach to the child with peripheral lymphadenopathy. *Доступно по URL: http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-peripheral-lymphadenopathy*.
10. Дворецкий Л. И. Дифференциальный диагноз при лимфаденопатии. *Справочник поликлинического врача*. 2005; 3(2).
11. Long SS, Larry KP, Prober CG. *Principles and Practices of Pediatric Infectious Diseases, Revised Reprint, 3rd Ed.* Elsevier Inc., Philadelphia, PA, 2009.
12. Cunha BA. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2006; 12 (Suppl. 3): 12–24.
13. Splinter A, Min S, Balkian A, Quinn JJ. Pediatric anaplastic large cell lymphoma presenting as generalized lymphadenopathy. *Oncology* 2010; 24(10): 954–956, 958.
14. Чернов В. М., Тарасова И. С., Румянцев А. Г. Эпидемиология заболеваний крови. Лимфаденопатии и лимфаденоиты. В кн: *Педиатрия: Национальное руководство*. Под ред. акад. А. А. Баранова. В 2 т. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 329–31.

Современные подходы к фармакотерапии гриппа

А.С.Дарманян

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Грипп – острое респираторное заболевание, имеющее воздушно-капельный, воздушно-пылевой и контактно-бытовой пути передачи, которое совместно с другими острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) составляет до 95% случаев всех инфекционных заболеваний. Несоблюдение изоляции больного практически гарантирует заболевание большинства восприимчивых контактных лиц.

По оценкам Центра контроля и профилактики заболеваний в Атланта, в США каждый сезон гриппом заражается до 20% населения, из них от 3 до 49 тыс. случаев заканчиваются летально, и 250 тыс. человек нуждаются в госпитализации [1, 2].

В России только официальная статистика ежегодно регистрирует от 30 до 500 тыс. заболевших. По данным отдела обеспечения эпидемиологического надзора, с января по август 2008 г. заболеваемость гриппом составила 223,9 случая на 100 тыс. человек; в 2009 г. – 416,8 случая на 100 тыс. человек; с января по сентябрь 2011 г. – 216,9 случая на 100 тыс. человек, что составило 307 822 официально зарегистрированных заболевших. Одной из основных проблем является грипп у детей, поскольку эта группа наиболее подвержена осложнениям и играет ведущую роль в распространении заболевания [3]. Заболеваемость гриппом детей дошкольного и школьного возраста достигает 40%. Детей до 2 лет, а также детей с хроническими заболеваниями наиболее часто госпитализируют в связи с тяжелым или осложненным течением гриппа. Такие осложнения, как бронхит, пневмония, острый средний отит, регистрируют у каждого 3-го ребенка, больного гриппом и ОРВИ [4].

Наиболее подвержены гриппу дети со 2-го полугодия жизни (до 6 мес они, как правило, защищены материнскими антителами), восприимчивость к сезонному гриппу повышена и в возрасте после 60 лет, когда снижается уровень накопленных за всю жизнь антител к различным штаммам вируса. Большинство смертельных исходов, связанных с гриппом, у людей 65 лет и старше вызвано развитием пневмонии или обострением уже существующих сердечно-легочных и других заболеваний [5]. Кроме того, в группу риска по осложненному течению гриппа входят пациенты с бронхиальной астмой и другими хроническими болезнями легких, в том числе муковисцидозом; болезнями сердца с нарушением гемодинамики; первичными и медикаментозно индуцированными иммунодефицитами; ВИЧ-инфекцией; серповидно-клеточной анемией и другими гемоглобинопатиями; болезнями, предполагающими длительный прием ацетилсалициловой кислоты – АСК (ревматоидный артрит, болезнь Кавасаки); хронической почечной недостаточностью; хроническими метаболическими болезнями, в том числе сахарным диабетом; нейромышечными расстройствами; судорожным синдромом и когнитивной дисфункцией.

Высокий риск заболевания имеют лица с широким кругом профессиональных контактов – медицинские работники, педагоги, работники транспорта и торговли.

Экономический ущерб, причиняемый гриппом и другими ОРВИ, ежегодно составляет около 86% от всего ущерба, наносимого инфекционными болезнями [6].

Сегодня грипп по-прежнему остается вопросом, волнующим общественность, особенно после пандемии вируса H1N1 2009 г.

Вирус гриппа обладает исключительной способностью к изменчивости поверхностных гликопротеинов – гемагглютинина (H) и нейраминидазы (N), и относительно низкой иммуногенностью, что делает его по-своему уникальным. Частичная антигенная изменчивость гемагглютинина и нейраминидазы, обусловленная точечными мутациями (антигенный дрейф), является причиной развития эпидемии, а частичная или полная замена одного подтипа гемагглютинина или нейраминидазы на другой (антигенный шифт) приводит к развитию пандемии гриппа.

В XX в. возникло 3 пандемии. Наиболее тяжелой была пандемия «испанского гриппа» в 1917–1918 гг., по разным данным унесшая жизни 20–50 млн человек и вызванная вирусом гриппа А антигенного подтипа H1N1. Следующие пандемии гриппа, возникшие в 1957 г. («азиатский грипп») и в 1968 г. («гонконгский грипп»), были вызваны вирусами гриппа H2N2 и H3N2 соответственно.

В 1997 г. впервые было зарегистрировано 18 случаев заболевания гриппом в Гонконге, вызванных птичьим вирусом H5N1, 6 из которых закончились летально. Географическое распространение вируса птичьего гриппа H5N1 в человеческой популяции было относительно ограниченным по сравнению с заражением сезонным гриппом – от Юго-Восточной Азии с дальнейшим распространением до Средней Азии и Африки, что было связано со значительно большей вирулентностью и невозможностью передачи от человека к человеку. К концу ноября 2010 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) зарегистрировано только 508 случаев птичьего гриппа у человека, из них 59,4% случаев закончились летально (302 человека) [7].

Пандемию 2009 г. вызвал грипп А того же антигенного подтипа H1N1, что в 1918 г. Новый реассортантный вирус A/California/7/2009 (H1N1), содержащий генетический материал вирусов как свиного, так и человеческого гриппа, впервые выявленный в Мексике в апреле 2009 г., достиг статуса пандемического уже к 11 июня того же года и распространился по всему миру к марту 2010 г. К августу 2010 г. было зарегистрировано 18 450 смертельных исходов. Хотя наибольшее количество госпитализированных составили дети младше 5 лет, которые еще не успели накопить достаточного уровня специфических антител, смертность была самой высокой среди лиц старше 50 лет [8, 9].

Большое число осложнений, часто у ранее здоровых детей, показывает важную роль быстрой диагностики гриппа, противовирусной терапии и вакцинопрофилактики.

Способы лечения и профилактики гриппа

ВОЗ в качестве основного средства борьбы против гриппа в настоящее время рекомендована вакцинация. Именно ежегодная вакцинация является наиболее эффективным методом снижения заболеваемости и смертности (на 41%) от гриппа во всех возрастных категориях, включая группы риска, а также способствует снижению частоты развития его инфекционных и неинфекционных осложнений. Защитный эффект ежегодной вакцинации (в течение 2 лет и более) выше, чем однократной перед эпидемией [10].

Противовирусным препаратам также отведена значительная роль в профилактике и лечении гриппа. Среди лекарственных средств наиболее широко применяются 3 группы (табл. 1).

Таблица 1. Некоторые противовирусные препараты, применяемые при гриппе

Группа	Наименование	Возрастные ограничения
Интерфероны и индукторы интерферонов	Рекомбинантный интерферон- α -2 β (Виферон (1, 2), Гриппферон, Альфарона)	С рождения
	Интерферон- γ (Ингарон)	С 7 лет
	Арбидол	С 3 лет
	Тилорон (Амиксин)	С 7 лет
	Меглюмина акридонацетат индуктор эндогенного интерферона (Циклоферон) – синтетический аналог гуанозина (Рибавирин)	С 4 лет
	Ингавирин	С 18 лет
Адамантаны Ингибиторы нейраминидазы	Римантадин, амантадин	С 1 года
	Осельтамивир	С рождения
	Занамивир	С 5 лет
	Перамивир Ланинамивир	С 1 мес Нет данных

Таблица 2. Рекомендуемые дозы осельтамивира для лечения и профилактики сезонного и пандемического гриппа у детей, подростков и взрослых

Возрастная группа	Масса тела, кг	Лечение		Постэкспозиционная профилактика	
		Курс 5 дней (2 раза в день), мг	Курс 10 дней (1 раз в день), мг	Курс 5 дней (2 раза в день), мг	Курс 10 дней (1 раз в день), мг
Взрослые и подростки от 13 лет	–	75	75	75	75
Дети от 1 до 12 лет	>40	75	75	75	75
	>23–40	60	60	60	60
	>15–23	45	45	45	45
	≤15	30	30	30	30

Первая – интерфероны и индукторы интерферонов. В России широко применяется Арбидол®, который помимо иммуномодулирующего действия, обладает и широким спектром прямой противовирусной активности, включая действие против вирусов гриппа А и В. Арбидол® разработан совместно Центром химии лекарственных средств (ЦХЛС-ВНИХФИ, г. Москва), Институтом медицинской радиобиологии РАМН (г. Обнинск) и НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (г. Санкт-Петербург). Механизм действия препарата заключается в ингибировании слияния вирусной липидной оболочки с клеточными мембранами и предотвращения инфицирования клетки. Указывается, что Арбидол® активен в отношении всех антигенных подтипов вирусов гриппа А и В (в том числе птичьего) и основных возбудителей ОРВИ. При профилактическом применении Арбидола в период эпидемии вероятность развития заболевания может снижаться в 2–3 раза, а при применении препарата для экстренной постэкспозиционной профилактики – в 7,5 раз. По данным проведенных исследований, препарат сокращает период лихорадки и общую длительность заболевания, значительно уменьшает риск возникновения осложнений при гриппе и ОРВИ, а также сочетает высокую эффективность и хорошую переносимость. Препарат показан к применению у взрослых и детей с 3 лет [11].

Достаточно новый российский противовирусный препарат Ингавирин®, применяемый с 18 лет, оказывает регуляторное действие на иммунный, интерфероновый и цитокиновый статус больных гриппом, стимулирует или подавляет имеющиеся отклонения показателей клеточного противовирусного иммунного ответа, функциональной активности системы интерферона и профиля противовоспалительных цитокинов [12].

Ко 2-й группе относятся производные адамантанов – амантадин и римантадин. Адамантаны ингибируют M_2 -каналы вируса гриппа А, однако не оказывают действие на вирус гриппа В, имеющий иную структуру. Кроме того, эффективность ингибиторов M_2 -каналов ограничивается быстрым появлением устойчивых штаммов, включая пандемический штамм H1N1.

К 3-й группе относятся ингибиторы нейраминидазы, эффективные как в отношении вируса гриппа А, так и гриппа В. Сегодня два препарата из этой группы – осельтамивир (Tamiflu®) и занамивир (Relenza®) –

зарегистрированы всеми странами мира; еще два препарата недавно одобрены к применению в Японии – перамивир и ланинамивир (Inavir®) [13].

Ингибиторы нейраминидазы на сегодняшний день – жизненно важные препараты, назначаемые при сезонном и пандемическом гриппе.

В ответ на пандемию 2009 г. ВОЗ сформулировала основные аспекты противовирусной терапии с созданием протоколов лечения в августе 2009 г. с последующим пересмотром и упрощением в феврале 2010 г. Рекомендации одинаковы для сезонного и пандемического гриппа.

Для лечения неосложненного гриппа ингибиторы нейраминидазы применяют в группах риска, а именно у пациентов в возрасте до 2 лет и старше 65 лет, беременных женщин, а также пациентов с хроническими заболеваниями [14].

Занамивир назначают для использования только в виде ингаляций через рот с применением дискхалера. Препарат зарегистрирован во всех странах мира и рекомендован для лечения и профилактики гриппа А и В у детей от 5 лет и взрослых. Для всех возрастных категорий занамивир назначают по 2 ингаляции по 5 мг 2 раза в день в течение 5 дней. Профилактическая доза – по 2 ингаляции 1 раз в сутки курсом 10 дней. Препарат может иметь побочные эффекты в виде бронхоспазма у людей с заболеваниями дыхательной системы или обострения сопутствующих заболеваний респираторного тракта, поэтому его применение у данного контингента пациентов ограничено. Занамивир включен в Британский протокол лечения и профилактики гриппа [15].

Осельтамивир (Tamiflu®, F.Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland) – оральные противовирусные препараты для лечения и профилактики гриппа А и В, зарегистрированный более чем в 100 странах мира.

Осельтамивир рекомендован ВОЗ для лечения пандемического и сезонного гриппа различной степени тяжести, а также является основным препаратом для лечения птичьего гриппа H5N1.

За 10 лет существования на рынке лечение осельтамивиром получили более 83 млн человек [16].

Препарат доступен в нескольких лекарственных формах – капсулы по 75 мг для взрослых, капсулы меньшей дозы: 30 и 40 мг для подростков и пациентов с почечной недостаточностью, оральная суспензия для детей младшего возраста (табл. 2).

Из содержимого капсулы можно приготовить раствор для немедленного перорального применения [17].

Осельтамивир рекомендован для лечения и профилактики сезонного гриппа у взрослых и детей старше 1 года. В случае пандемического гриппа, тяжелого или прогрессирующего течения гриппа существует схема дозирования препарата для младенцев до года. Пациентам с иммуносупрессией рекомендовано лечение в больших дозах и/или с более длительной продолжительностью курса.

Механизм действия осельтамивира связан с блокированием вирусной репликации путем препятствия выходу вирионов из клетки, ингибируя нейраминидазу вируса при помощи активного метаболита осельтамивира карбоксилата (ОК).

После перорального приема осельтамивир быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и попадает в гепатоциты, где более 90% препарата превращается в его активную форму ОК при помощи печеночной карбоксилэстеразы. Максимальная концентрация ОК в плазме регистрируется через 3–4 ч. Концентрация в плазме не зависит от параллельного приема пищи, и более 75% принятого препарата превращается в его активную форму. Далее препарат с кровотоком распределяется большей частью в верхних и нижних дыхательных путях и не обнаруживается в центральной нервной системе. Связывание с белками плазмы низкое. Период полувыведения при приеме внутрь 6–10 ч, что обуславливает применение препарата дважды в сутки.

До сих пор исследуется наиболее безопасная и эффективная схема дозирования осельтамивира у детей до года. Результаты разных исследований рекомендованы дозы: 3 мг/кг 2 раза в день от 0 до 8 мес и 3,5 мг/кг от 9 до 11 мес [18], а также схема 2 мг/кг до 1 мес, 2,5 мг/кг от 1 до 3 мес и 3 мг/кг от 3 мес до года. Недоношенным и маловесным детям назначают до 1 мг/кг 2 раза в день [19].

Стандартная доза осельтамивира должна быть снижена при наличии почечной недостаточности пропорционально клиренсу креатинина.

При печеночной недостаточности необходимости в коррекции дозы нет.

Доказано отсутствие значимого взаимодействия и изменения активности при назначении осельтамивира со стандартными препаратами, часто принимаемыми при гриппе: римантадином, амантадином, парацетамолом, АСК, антацидами, амоксициллином, варфарином. Также не выявлено взаимодействия между осельтамивиром и назначаемыми иммуносупрессивными лекарствами [20].

Результатами множества исследований доказано, что осельтамивир значительно укорачивает течение болезни и уменьшает степень выраженности ее симптомов.

В 2000 г. впервые опубликованы данные об эффективности препарата в дозе 75 мг 2 раза в день в течение 5 дней при сезонном гриппе у людей в возрасте от 18 до 65 лет [21]. Последующие исследования доказали эффективность препарата у людей старше 65 лет, а также уменьшение риска развития осложнений гриппа и необходимости назначения антибактериальных средств, а также госпитализации [22]. Осельтамивир эффективен для постэкспозиционной профилактики гриппа в дозе 75 мг 1 раз в день в течение 7–10 дней (снижение риска заболевания на 89%, $p < 0,001$) и сезонной профилактики в дозе 75 мг 1 раз в день в течение 6 нед (снижение риска заболевания на 76%, $p < 0,001$) [23].

Эффективность осельтамивира показана у детей в возрасте от 1 до 12 лет в виде укорочения периода лихорадки, уменьшения риска развития вторичной инфекции, в особенности острого среднего отита [24, 25]. Доказана 55% эффективность постэкспозиционной профилактики в этой же возрастной группе в дозе 30–60 мг в зависимости от массы тела. Последующие открытые исследования показали, что среди детей, принимавших осельтамивир в стандартной дозировке в качестве сезонного профилактического средства, не

выявлено клинически и лабораторно подтвержденных случаев гриппа [26].

Имеются сообщения о меньшей эффективности осельтамивира при гриппе В. Исследования в Японии показали, что при лечении гриппа В лихорадка купируется медленнее, чем при гриппе А [27]. Тем не менее в рандомизированном контролируемом исследовании, включающем 144 детей в возрасте от 1 до 12 лет, продемонстрирована значительная эффективность препарата при лечении гриппа В в сравнении с группой плацебо [24]. В дальнейших исследованиях в той же возрастной группе при назначении осельтамивира и занамивира показана одинаковая скорость купирования лихорадки при гриппе В и А H1N1, однако нормализация температуры тела, действительно, наступила быстрее при гриппе А H3N2 [28].

Проспективные и ретроспективные исследования показали успешное применение осельтамивира в группах риска – у детей младшего возраста и пациентов с хроническими заболеваниями – и снижении у них риска развития пневмонии, обострения бронхиальной астмы [29–31]. Более того, доказано снижение риска летальных исходов у госпитализированных пациентов с тяжелым течением или осложнениями сезонного гриппа (на 79% у взрослых в клинике Торонто и на 73% – в клинике Гонконга) в сравнении с пациентами, не получавшими противовирусную терапию [32, 33].

В первые 10 лет применения осельтамивира постоянно проводились и публиковались результаты клинических исследований его эффективности. Кохрановский обзор 2007 г. по использованию осельтамивира осветил данные о снижении риска осложнений гриппа у детей, а также о сокращении сроков заболевания у исходно здоровых детей и незначительном снижении длительности заболевания у детей с бронхиальной астмой [34]. Тем не менее Кохрановский обзор 2009 г., основанный на 4 крупных исследованиях, не показал столь удачного опыта его использования при осложнениях гриппа [35]. Последующий независимый анализ 11 не вошедших в Кохрановский обзор рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировал, что осельтамивир снижает риск развития осложнений нижних дыхательных путей, требующих антибактериальной терапии, на 28% [36].

Анализ результатов лечения людей с неосложненным течением гриппа свидетельствует о том, что осельтамивир значительно более эффективен в случае максимально раннего его назначения. Например, у невакцинированных детей в возрасте от 1 до 3 лет с гриппом А осельтамивир снижает длительность заболевания на 3,9 дня в сравнении с группой плацебо ($p = 0,006$) при его назначении в течение первых 24 ч от начала лихорадки и снижает риск развития острого среднего отита на 85% у детей с гриппом А и В в случае его назначения в течение первых 12 ч клинических проявлений [37]. В дальнейшем большая эффективность раннего назначения препарата показана не только при среднетяжелом течении сезонного гриппа, но и в случаях его тяжелого течения у госпитализированных пациентов с птичьим и пандемическим гриппом. N.Lee и соавт. [33] выявили укорочение сроков госпитализации и потребности в кислороде при лечении, начатом в первые 2 дня от начала заболевания в сравнении с пациентами, получившими осельтамивир позднее или не получившими его вообще. Это же исследование показало, что назначение осельтамивира в течение первых 4 дней болезни значительно снижало риск летального исхода относительно той же группы сравнения.

Вирус птичьего гриппа H5N1 отличается значительно большей вирулентностью по сравнению с сезонными штаммами [7]. Для лечения инфицированных людей применяли различные противовирусные препараты, в основном осельтамивир. При этом в 12 странах мира на основании неконтролируемых исследований показано снижение смертности [17, 38]. Далее ВОЗ было предложено лечение более высокой дозой осель-

тамовира в случае заражения птичьим гриппом. Доказано, что профилактический прием осельтамивира позволяет значительно ограничить распространение штамма птичьего гриппа, а также, как показано в последнем исследовании J. Smith [39], штамма H7N7. Последние опубликованные данные по применению осельтамивира в рамках исследований, спонсированных компанией Roche, Avian Influenza Expert Group (AVEX) Avian Influenza Registry, сейчас доступны врачам всех стран мира. В исследовании 308 человек в 12 странах в возрасте от 1 до 75 лет (средний возраст 17 лет, 46% младше 16 лет) показано, что выживаемость пациентов, получивших хотя бы 1 дозу осельтамивира, значительно выше, чем не получавших противовирусного лечения. При его назначении в течение первых 2 дней болезни в сравнении с пациентами, не получавшими антивирусной терапии, выживаемость составила 95% ($p < 0,0001$). При начале лечения на 3–5-й день болезни – 48% против 27% и на 6–8-й – 50% против 29% в сравнении с отсутствием лечения ($p < 0,05$) [17].

Новый вирус гриппа H1N1 в 2009 г. за 2,5 мес достиг статуса пандемического и еще через 8 мес распространился по всему миру [8]. Работы, выполненные в Китае, Сингапуре и Вьетнаме, также указывают на максимально быстрый благоприятный исход заболевания в случае раннего назначения осельтамивира [40, 41].

Среди осложнений гриппа H1N1 наиболее часто регистрировали пневмонию и дистресс-синдром, требующий искусственной вентиляции легких и интенсивной терапии [42, 43]. На основании исследований, проведенных среди госпитализированных пациентов, было показано наиболее благоприятное течение болезни (включая снижение потребности в реанимационных мероприятиях, уменьшение риска респираторных осложнений, требующих искусственной вентиляции легких – ИВЛ – и риска смертности) в случаях срочного назначения противовирусной терапии. Аналогичные результаты выявлены в исследованиях как среди взрослых [44, 45], так и среди наиболее уязвимых групп пациентов – младенцев, беременных женщин и пациентов с иммуносупрессией [46, 47]. Также доступны данные о том, что среди 58 крайне тяжелых пациентов с пандемическим гриппом, из которых 24 умерли в течение 60 дней, назначение ингибиторов нейраминидазы достоверно увеличило выживаемость в сравнении с лицами, не получавшими противовирусного лечения ($p = 0,04$), 45 пациентов получали 1 или более препаратов из этой группы [43]. В другое ретроспективное исследование 2009 г. вошли 272 пациента, госпитализированные в течение 24 ч от начала заболевания, при этом 200 человек получали противовирусные препараты (осельтамивир – 188). При этом вероятность благоприятного исхода заболевания коррелировала с терапией осельтамивиром [42]. В еще более масштабном исследовании было показано, что выживаемость 1088 тяжело больных пациентов в подавляющем большинстве случаев зависела от раннего (в течение 48 ч от появления первых симптомов) назначения противовирусной терапии [48]. Также положительные результаты лечения описаны при обследовании 4570 пациентов со среднетяжелым течением лабораторно подтвержденного пандемического гриппа H1N1 в 2009 г. Практически всем пациентам (99,4%) сразу при поступлении в отделение неотложной помощи был назначен осельтамивир, и только 11 из них потребовалось лечение в палате интенсивной терапии, смертельных исходов не было [49].

В нескольких исследованиях также была подтверждена ($p < 0,001$) эффективность применения осельтамивира и занамивира для профилактики сезонного и пандемического гриппа [50, 51].

Проблема резистентности

Только 2 класса противовирусных препаратов официально одобрены в мире для профилактики и лечения гриппа – ингибиторы нейраминидазы и адамантаны. Большое беспокойство вызывают появившаяся резистентность вирусов гриппа к адамантанам и рас-

пространение резистентных штаммов в человеческой популяции.

Пандемический вирус A H1N1 устойчив к адамантанам. Новая мутация гриппа A H1N1 1223R, выделенная у подопытных животных, обуславливает перекрестную резистентность к осельтамивиру, занамивиру и перамивиру. Хотя пока нет данных, что данный штамм может вызывать заболевание у людей и распространяться в популяции, однако потенциально такая возможность существует, что заставляет искать новые механизмы возникновения мутаций и новые вещества, обладающие противовирусной активностью [52].

Группой американских ученых было проведено ретроспективное исследование у детей с сезонным гриппом, госпитализированных в период с 2001 по 2007 г. Из 1275 выделенных штаммов 264 были резистентны к осельтамивиру [53].

Пандемия вируса H1N1 в 2009 г. привела к колоссальному росту продаж и приема ингибиторов нейраминидазы, что в свою очередь привело к росту резистентности. Последний высокоэффективный ингаляционный препарат той же группы *laninamivir* активен в отношении резистентных к осельтамивиру штаммов вируса гриппа *in vitro*. Применяется однократно для лечения и 1 раз в неделю для профилактики гриппа [54].

Чувствительность вируса гриппа к ингибиторам нейраминидазы может повышаться или понижаться благодаря мутациям, происходящим в нуклеотидной последовательности, кодирующей нейраминидазу вируса. Такие мутации могут быть спонтанными или индуцированными, когда репликация вируса происходит в присутствии ингибитора нейраминидазы. Наиболее частая мутация, приводящая к резистентности вируса гриппа к ОК, является мутация H275Y (замещение гистидина тирозином в позиции 275 в N1 подтипе нейраминидазы). Соответственно, она специфична для определенных штаммов, например, может возникать в штаммах вируса гриппа A H1N1 или H5N1, но не в таких, как H3N2, или штаммах вируса гриппа B. Подобные мутации высокоспецифичны. Если подтип N1 нейраминидазы нечувствителен к действию осельтамивира, на него действуют другие ингибиторы нейраминидазы, например занамивир. Иные мутации приводят к резистентности других определенных штаммов вируса или к резистентности к занамивиру и/или перамивиру. Поскольку нейраминидаза вируса ответственна за его репликацию, мутации, приводящие к резистентности к ингибиторам нейраминидазы, нарушают его способность к репликации или снижают его контагиозность, поэтому такие штаммы практически не циркулируют [55]. Исключение из этого правила имело место в 2007 г., когда штамм H1N1 с мутацией H275Y циркулировал в Европе в течение двух сезонов. Выяснилось, что штаммы вируса H1N1 и H5N1, несущие эту мутацию, могут изменять форму репликации и трансмиссии [56, 57]. Показано, что риск появления резистентных штаммов особенно высок у пациентов с иммунодефицитом, получающих более длительный курс противовирусных препаратов.

По данным российских исследователей, изучавших эффективность противовирусных препаратов в отношении вируса гриппа в сезон 2009–2010 гг. в России, штаммы пандемического вируса A(H1N1) были резистентны к римантадину и чувствительны к осельтамивиру, занамивиру и Арбидолу. Авторы также указывают на эффективность того же спектра препаратов в отношении вируса гриппа B [58].

При исследовании 5540 изолятов вируса имели мутацию H275Y и были резистентны к осельтамивиру 1431 (93,3%) из 1533 изученных проб сезонного гриппа H1N1 и только 15 (0,7%) из 2259 пандемического. Все, кроме двух, выделенные штаммы A(H3N2) ($n = 834$) и B ($n = 914$) были чувствительны к осельтамивиру. К занамивиру были также чувствительны почти все изоляты за исключением 6 сезонных A(H1N1) и нескольких A(H3N2) с мутацией D151. Часть вирусов (1058) была чувствительна к перамивиру, за исключением содержащих мутацию H275Y [59].

В Японии практически всех пациентов с гриппоподобным заболеванием исследуют экспресс-тестом на грипп и при положительном результате получают ингибиторы нейраминидазы. Именно в Японии уровень летальности во время пандемии H1N1/09 был наиболее низким (<0,001%, 198/20,7 млн) благодаря согласованности в подходах лечения и максимально раннему назначению ингибиторов нейраминидазы. При исследовании 1000 детей, госпитализированных с гриппом H1N1/09, выяснилось, что ингибиторы нейраминидазы назначали в 984 (98,4%) случаях. 88,9% пациентов получили препарат в течение 48 ч от начала заболевания. Несмотря на широкое использование осельтамивира в Японии, до сих пор не было зарегистрировано вспышки заболеваемости, вызванной осельтамивир-резистентными штаммами, или связанного с ними тяжелого течения болезни.

Канадские специалисты после анализа множества клинических испытаний заключили, что большая часть сообщений указывает на распространенность именно осельтамивир-резистентных штаммов, однако данные о резистентности к занамивиру и перамивиру практически отсутствуют [60].

Поэтому ВОЗ рекомендует применение занамивира в случаях инфицирования осельтамивир-резистентными штаммами [17].

Необходимо отметить, что на сегодняшний день возможна постановка полимеразной цепной реакции с быстрой детекцией резистентных к осельтамивиру штаммов вируса [61].

Побочные эффекты

Исследованиями показано, что побочные эффекты, возникающие при приеме осельтамивира, схожи с таковыми при приеме плацебо. У 1032 детей в группе осельтамивира, получавших препарат в дозе 2 мг/кг 2 раза в день в течение 5 дней, с большей частотой встречались такие побочные эффекты, как рвота (15% против 9%) и боль в животе (5% против 4%). Гастроинтестинальные расстройства чаще возникали в начале лечения и быстро исчезали [62]. Подобные сообщения получены и при профилактическом приеме осельтамивира. Симптомы были, как правило, слабо или средне выражены [63, 64]. По данным G.Khandaker и соавт., при лечении осельтамивиром детей до 12 мес рвота встречалась с одинаковой частотой в группе осельтамивира в сравнении с группой плацебо и скорее связана с самим течением гриппа, чем с приемом осельтамивира [65].

На заре использования осельтамивира японскими исследователями были опубликованы единичные данные о возникновении связанных с ним острых психических расстройств и суицидальных попыток у пациентов от 10 до 19 лет. Однако в последующем данные статистики опровергли высказанные предположения [66].

Многочисленные исследования показали, что потенциальная польза от лечения осельтамивиром именно пандемического гриппа у детей до 1 года значительно превышает риск его применения в этой возрастной группе. Такие данные привели к пересмотру рекомендаций по использованию препарата, а именно к подтверждению возможности его применения у детей от 0 до 6 мес при выявлении у них инфекции, вызванной штаммом A/California/H1N1, для лечения и постэкспозиционной профилактики [67].

Пандемичный вирус H1N1, а также H5N1 иногда приводят к тяжелому течению гриппа, при котором стандартные дозы осельтамивира могут оказаться малоэффективными. С учетом подобной ситуации было проведено исследование среди 194 здоровых добровольцев, получавших осельтамивир в дозе 225 и 450 мг 2 раза в день в течение 5 дней. При этом не было получено доказательств кумуляции препарата, а побочные эффекты – тошнота, рвота и головокружение – наблюдались не чаще, чем при приеме стандартной дозы [68]. Несмотря на то что период полувыведения осельтамивира при внутривенном введении составляет всего

1–2 ч, в настоящее время проводится ряд клинических испытаний его внутривенного использования в разных возрастных группах в случае крайне тяжелого течения заболевания и невозможности орального применения препарата.

Фармакоэкономические исследования

В настоящее время доступны результаты нескольких фармакоэкономических исследований, посвященных применению осельтамивира. Анализ «затраты–эффективность» показал преимущества препарата по сравнению с «обычной» лечебной тактикой по крайней мере в 4 исследованных группах: взрослые и подростки, дети старше 15 лет, пожилые люди и пациенты групп высокого риска [69]. Расчеты H.Nagase и соавт., которые использовали такой показатель, как «полезность» медицинских вмешательств и QALY (годы качественной жизни), продемонстрировали, что «полезность» терапии осельтамивиром будет превышать затраты на лечение до достижения общего уровня распространения резистентности вируса гриппа на 27% [70].

Перспективы

В августе 2010 г. ВОЗ сообщила об окончании пандемии 2009 г., и сейчас перед специалистами стоит новая задача по изучению возможности мутации вируса птичьего гриппа и других его штаммов с облегчением передачи от человека к человеку [17].

Лечение гриппа постоянно совершенствуется. Достоверно показаны клиническая и вирусологическая эффективность и безопасность лечения перамивиrom у детей от 28 дней до 15 лет с вирусом гриппа H1N1. Его применение в дозе 10 мг/кг/сут приводит к облегчению симптомов гриппа H1N1 в среднем за 29,1 ч ($p < 0,05$) [71].

Перамивир парентерально можно назначать вместе с осельтамивиром и римантадином, не оказывая влияния на фармакокинетику этих препаратов, при этом не подвергаясь их воздействию [72].

В настоящее время проходит III фаза испытания по сравнению эффективности однократной инфузии перамивира 300 или 600 мг и орального осельтамивира 75 мг 2 раза в день в течение 5 дней для лечения пациентов старше 20 лет с сезонным гриппом А или В. По предварительным данным, однократная доза перамивира может быть альтернативой 5-дневному курсу осельтамивира у пациентов с сезонным гриппом [73].

Ингалиции ланинамивира сравнимы по эффективности с приемом осельтамивира, однако первый активен в отношении резистентных к осельтамивиру штаммов [74].

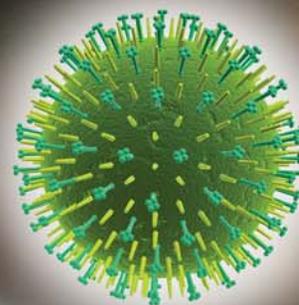
Альтернативой лечения тяжелого течения гриппа может стать комбинированная противовирусная терапия. Хотя по результатам исследований амантадин, рибавирин и осельтамивир в комбинации токсического эффекта не оказывали, тем не менее по эффективности такое лечение сравнимо с монотерапией осельтамивиром [75].

Рост числа штаммов вируса гриппа А, устойчивых к наиболее востребованным сейчас препаратам осельтамивиру и занамивиру, широко применяемым для лечения как людей, так и животных, заставляет искать новые вещества с высокой антивирусной активностью. Сейчас среди таких веществ наиболее изучаемы benzbromarone и diclazuril с особым механизмом выраженной активности против вируса гриппа А – ингибированием вирусной РНК-полимеразы. В будущем при использовании этих соединений в составе медицинских препаратов могут быть получены альтернативные лекарства для воздействия на резистентные к ингибиторам нейраминидазы штаммы вируса [76].

В настоящее время существуют эффективные фармакотерапевтические подходы к ведению больных гриппом. Однако постоянная изменчивость штаммов вируса заставляет ученых регулярно отслеживать его характеристики и разрабатывать новые противовирусные препараты.

Единственный в мире
ингибитор
нейраминидазы
вируса гриппа
для приема внутрь

Активен против всех клинически значимых штаммов вируса гриппа



- Обеспечивает высокоэффективное лечение гриппа при начале приема в первые двое суток¹
- Рекомендован ВОЗ для лечения гриппа в случае развития пандемии²
- Быстро подавляет распространение вируса в организме:
 - снижает тяжесть симптомов³
 - уменьшает частоту вторичных осложнений⁴
 - сокращает длительность заболевания⁵
- Надежный препарат для профилактики гриппа у взрослых и детей старше 1 года⁶

ТАМИФЛЮ (осельтамивир)*

Регистрационный номер П N012090/01, ЛС-000550. Фармакотерапевтическая группа: противовирусное средство. Международное название: oseltamivir. Показания к применению: Лечение гриппа у взрослых и детей в возрасте старше 1 года. Профилактика гриппа у взрослых и подростков в возрасте старше 12 лет, находящихся в группах повышенного риска инфицирования вирусом, а также у детей старше 1 года. Способ применения и дозы: Прием необходимо начинать не позднее 2 суток от момента развития симптомов. Лечение. Взрослые и подростки ≥ 8 лет (> 40 кг). По 75 мг (капсулы или суспензия) 2 раза в сутки внутрь в течение 5 дней. Дети ≥ 1 года 2 раза в сутки суспензии для приема внутрь: при весе тела ≤15 кг – 30 мг; >15-23 кг – 45 мг; 23-40 кг – 60 мг; >40 кг – 75 мг. Профилактика. Взрослые и подростки ≥8 лет (>40 кг). По 75 мг (капсулы или суспензия) 1 раз в сутки внутрь, в течение не менее 10 дней после контакта с инфицированным. Во время сезонной эпидемии гриппа – по 75 мг 1 раз в сутки в течение 6 недель. Дети ≥1 года 1 раз в сутки суспензии для приема внутрь: при весе тела ≤15 кг – 30 мг; >15-23 кг – 45 мг; 23-40 кг – 60 мг; >40 кг – 75 мг. Побочное действие: Самые частые – тошнота и рвота (обычно после приема первой дозы, носит транзиторный характер и в большинстве случаев не требуют отмены препарата). Переносимость препарата улучшается, если его принимают во время еды. Противопоказания: Повышенная чувствительность к осельтамивира фосфату или любому компоненту препарата. Хроническая почечная недостаточность (постоянный гемодиализ, хронический перитонеальный диализ, клиренс креатинина ≤10 мл/мин). С осторожностью: беременность, период кормления грудью. Порядок отпуска: Препарат отпускается по рецепту. Производитель: Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария.

* Подробная информация изложена в Инструкции по медицинскому применению препарата Тамифлю.

^{1,3}Treanor J.J., Hayden F.G., Vrooman P.S. et al. JAMA. 2000; 283: 1016-24

²ВОЗ «Руководство по лечению пандемического гриппа А/Н1N1 2009 и других вирусов гриппа (февраль, 2010, часть 1 – рекомендации)»

⁴Falagas M.E., Koletsi P.K. et al. J Antimicrob Chemother. 2010; May 20; doi:10.1093/jac/dkq158

⁵Aoki F.Y., Macleod M.D. et al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2003; 51: 123-129

⁶Hayden F.G., Belshé R., Villanueva C. et al. Journal of Infectious Diseases. 2004; 189: 440-449

Тамифлю

осельтамивир

ТАМИФЛЮ®
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Произведено Сенекси САС, Франция
Упаковано ОАО «Фармстандарт-Лексредства»
Рег. П № 012090/01



Лугерпамура

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Key facts about influenza (flu) and flu vaccine. Revised 2010. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/keyfacts.htm>. Last accessed 2010.
2. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004; 292: 1333–40.
3. Ramet J, Weil-Olivier C, Sedlak W. Influenza vaccination: the paediatric perspective. *Vaccine* 2007; 25 (5): 780–7. Epub: 2006.
4. Harnden A, Brueggemann A, Shepperd S et al. Near patient testing for influenza in children in primary care: comparison with laboratory test. *BMJ* 2003; 326 (7387): 480.
5. Klein TW, Newton C, Larsen K et al. The cannabinoid system and immune modulation. *J Leukoc Biol* 2003; 74: 486–9.
6. Raznikov V, Gazumyan A, Nikitenko A et al. RFI-641 inhibits entry of respiratory syncytial virus via interactions with fusion protein. *Chem Biol* 2001; 8: 645–59.
7. World Health Organization (WHO). Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO: 2010. Available at: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2010_11_19/en/index.html. Last accessed 2010.
8. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1708–19.
9. World Health Organization (WHO). Pandemic (H1N1) 2009 – update 11.2.2010. Available at: http://www.who.int/csr/don/2010_08_06/en/index.html. Last accessed 2010.
10. Иммунопрофилактика-2007. Справочник. Под ред. В.К.Таточенко, Н.А.Озерниковского М.: Континент-Пресс, 2007.
11. Brooks MJ, Burtseva EI, Ellery PJ et al. Antiviral activity of arbidol, a broad-spectrum drug for use against respiratory viruses, varies according to test conditions. *J Med Virol* 2012; 84 (1): 170–81.
12. Справочник поликлинического врача. 2010; 9: 1–6.
13. Thørlund K et al. Systematic review of influenza resistance to the neuraminidase inhibitors. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 134.
14. World Health Organization (WHO). WHO guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A(H1N1) 2009 and other influenza viruses. Revised 2010. Available at: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html. Last accessed 2010.
15. Health Protection Agency. Pharmacological treatment and prophylaxis of influenza. Version 1.7. Available at: http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1287147812045. Last accessed 2011.
16. Smith JR, Rayner CR, Donner B et al. Oseltamivir in seasonal, pandemic, and avian influenza: a comprehensive review of 10-years clinical experience. *Adv Ther* 2011; 28 (11): 927–59.
17. Adisasmito W, Chan PK, Lee N et al. Effectiveness of antiviral treatment in human influenza A(H5N1) infections: analysis of a Global Patient Registry. *J Infect Dis* 2010; 202: 1154–60.
18. Acosta EP, Kimberlin DW. Determination of appropriate dosing of influenza drugs in pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88: 704–7.
19. Acosta EP, Jester P, Gal P et al. Oseltamivir dosing for influenza infection in premature neonates. *J Infect Dis* 2010; 202: 563–6.
20. Aoki F, Lam H, Jeffrey JR, Sitar DS. Oseltamivir does not interact pharmacokinetically with cyclosporine, mycophenolate or tacrolimus in renal transplant patients. Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America. San Francisco, CA, USA. 2005 Abstract.
21. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1016–24.
22. Kaiser L, Wat C, Mills T et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1667–72.
23. Welliver R, Monto AS, Carewicz O et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 285: 748–54.
24. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 127–33.
25. Winther B, Block SL, Reisinger K, Dutkouski R. Impact of oseltamivir treatment on the incidence and course of acute otitis media in children with influenza. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74: 684–8.
26. Reisinger K, Marcadis I, Cupelli LA, Shu D. Oseltamivir for prevention of seasonal influenza in children. Options for the Control of Influenza VI. Toronto, Canada. 2007. Abstract.
27. Sugaya N, Mitamura K, Yamazaki M et al. Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B contrasted with influenza A infection in children. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 197–202.
28. Sugaya N, Tamura D, Yamazaki M et al. Comparison of the clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir against influenza virus infection in children. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 339–45.
29. Barr CE, Schulman K, Iacuzio D, Bradley JS. Effect of oseltamivir on the risk of pneumonia and use of health care services in children with clinically diagnosed influenza. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 523–31.
30. Piedra PA, Schulman KL, Blumentals WA. Effects of oseltamivir on influenza-related complications in children with chronic medical conditions. *Pediatrics* 2009; 124: 170–8.
31. Peters PH, Moscona A, Schulman KL, Barr CE. Study of the impact of oseltamivir on the risk for pneumonia and other outcomes of influenza, 2000–2005. *Medscape J Med* 2008; 10: 131.
32. McGeer A, Green KA, Plevneski A et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1568–75.
33. Lee N, Choi KW, Chan PK et al. Outcomes of adults hospitalized with severe influenza. *Thorax* 2010; 65: 510–15.
34. Matheson NJ, Harnden AR, Perera R, Sheikh A, Symmonds-Abrabams M. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD002744.
35. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b5106.
36. Hernan MA, Lipsitch M. Oseltamivir and risk of lower respiratory tract complications in patients with flu symptoms: a meta-analysis of eleven randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 277–9.
37. Heinonen S, Silvenmoinen H, Lehtinen P et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1–3 years of age: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 887–94.
38. Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med* 2008; 358: 261–73.
39. Smith JR. Oseltamivir in human avian influenza infection. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 (Suppl. 2): ii25–33.
40. Li IW, Hung IF, To KK et al. The natural viral load profile of patients with pandemic swine-origin influenza A H1N1 2009 (pH1N1) and the effect of oseltamivir treatment. *Chest* 2010; 137: 759–68.
41. Ling LM, Chow AL, Lye DC et al. Effects of early oseltamivir therapy on viral shedding in 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 963–9.
42. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM et al. Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361: 1935–44.
43. Dominguez-Cberit G, Lapinsky SE, Macias AE et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009; 302: 1880–7.
44. Chien YS, Su CP, Tsai HT et al. Predictors and outcomes of respiratory failure among hospitalized pneumonia patients with 2009 H1N1 influenza in Taiwan. *J Infect* 2010; 60: 168–74.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1). New York City, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 58: 1436–40.
46. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2010; 362: 27–35.
47. Kumar D, Michaels MG, Morris M, et al. Outcomes from pandemic influenza A(H1N1) infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 521–6.
48. Louie JK, Acosta M, Winter K et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009; 302: 1896–902.
49. Torres JP, O’Ryan M, Herve B et al. Impact of the novel influenza A (H1N1) during the 2009 autumn–winter season in a large hospital setting in Santiago, Chile. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 860–8.
50. Komiya N, Gu Y, Kamiya H et al. Household transmission of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus in Osaka, Japan in May 2009. *J Infect* 2010; 61: 284–8.
51. Leung YH, Li MP, Chuang SK. A school outbreak of pandemic (H1N1) 2009 infection: assessment of secondary household transmission and the protective role of oseltamivir. *Epidemiol Infect* 2011; 139: 41–44.
52. van der Vries E, Veldhuis Kroeze EJ et al. Multidrug resistant 2009 A/H1N1 influenza clinical isolate with a neuraminidase I223R mutation retains its virulence and transmissibility in ferrets. *PLoS Pathog* 2011; 7 (9): e1002276.
53. Coffin SE, Leckerman K, Keren R et al. Oseltamivir shortens hospital stays of critically ill children hospitalized with seasonal influenza: a retrospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30 (11): 962–6.
54. Vavricka CJ, Li Q, Wu Y et al. Structural and functional analysis of laninamivir and its octanoate prodrug reveals group specific mechanisms for influenza NA inhibition. *PLoS Pathog* 2011; 7 (10): e1002249.
55. Aoki FY, Boivin G, Roberts N. Influenza virus susceptibility and resistance to oseltamivir. *Antivir Ther* 2007; 12: 603–16.
56. Dharan NJ, Gubareva LV, Meyer JJ et al. Infections with oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus in the United States. *JAMA* 2009; 301: 1034–41.
57. Hauge SH, Dudman S, Borgen K, Lackenby A, Hungen O. Oseltamivir-resistant influenza viruses A (H1N1), Norway, 2007–2008. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 155–62.
58. Lvov DK, Burtseva EI, Lavrisheva VV. Information of the Center for Ecology and Epidemiology of Influenza, D. I. Ivanovsky Research Institute of Virology, Russian Academy of Medical Sciences, on the results of the 2009–2010 influenza and acute respiratory viral infection epidemic season (at week 40 of 2009 to week 22 of 2010) in the world and Russia. *Vopr Virusol* 2011; 56 (1): 44–9.
59. Okomo-Adibambo M, Sleeman K, Ballenger K et al. Neuraminidase inhibitor susceptibility testing in human influenza viruses: a laboratory surveillance perspective. *Viruses* 2010; 2 (10): 2269–89. Epub: 2010.
60. Thørlund K et al. Systematic review of influenza resistance to the neuraminidase inhibitors. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 134.
61. Redlberger-Fritz M et al. Rapid identification of neuraminidase inhibitor resistance mutations in seasonal influenza virus A(H1N1), A(H1N1)2009, and A(H3N2) subtypes by melting point analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011 [Epub ahead of print].
62. Dutkouski R, Thakrar B, Froehlich E et al. Safety and pharmacology of oseltamivir in clinical use. *Drug Saf* 2003; 26: 787–801.
63. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004; 189: 440–9.
64. Reisinger K, Cupelli LA, and Shu D. Seasonal prophylaxis of influenza with oseltamivir in children. 5th Annual Meeting of the World Society for Paediatric Infectious Diseases (WSPID). Bangkok, Thailand. 2007. Abstract.
65. Khandaker G, Zurynski Y, Lester-Smith D et al. Clinical features, oseltamivir treatment and outcome in infants aged <12 months with laboratory-confirmed influenza A in 2009. *Antivir Ther* 2011; 16 (7): 1005–10.
66. Sugaya N. Widespread use of neuraminidase inhibitors in Japan. *J Infect Chemother* 2011; 17 (5): 595–601.
67. European Medicines Evaluation Agency (EMA). Assessment report for Tamiflu. London, 24 September 2009. Available at: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000402/WC500033109.pdf. Last accessed 2010.
68. Dutkouski R, Smith JR, Davies BE. Safety and pharmacokinetics of oseltamivir at standard and high dosages. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 461–7.
69. Postma MJB, Beardsworth P, Wilschut JC. Cost effectiveness of oseltamivir treatment of influenza: a critique of published methods and outcomes. *J Med Econ* 2008; 11: 743–68.
70. Nagase H, Moriwaiki K, Kamae M, Yanagisawa S, Kamae I. Cost-effectiveness analysis of oseltamivir for influenza treatment considering the virus emerging resistant to the drug in Japan. *Value Health* 2009; 12 (Suppl. 3): S62–5.
71. Sugaya N, Kobno S, Isibashi T et al. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Intravenous Peramivir in Children with 2009 Pandemic A (H1N1) Influenza Virus Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2011 [Epub ahead of print].
72. Attee G, Lasseter K, Baughman S et al. Absence of Pharmacokinetic Interaction Between Intravenous Peramivir and Oral Oseltamivir or Rimantadine in Humans. *J Clin Pharmacol* 2011 [Epub ahead of print].
73. Phase III randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55 (11): 5267–76.
74. Ikematsu H, Kawai N. Laninamivir octanoate: a new long-acting neuraminidase inhibitor for the treatment of influenza. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9 (10): 851–7.
75. Kim WY, Young Sub G, Hub JW et al. Triple-Combination Antiviral Drug for Pandemic H1N1 Influenza Virus Infection in Critically Ill Patients on Mechanical Ventilation. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55 (12): 5703–9.
76. Fukuoka M, Minakuchi M, Kawaguchi A et al. Structure-based discovery of anti-influenza virus A compounds among medicines. *Biochim Biophys Acta* 2011 [Epub ahead of print].

Микоплазмоз респираторного тракта у детей и подростков

Г.А.Самсыгина

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

В 1944 г. М.Итон и соавт. выделили из мокроты больных атипичными пневмониями возбудитель, названный вначале агентом Итона. Почти 20 лет его считали вирусом, и лишь в 1963 г. он был определен как *Mycoplasma pneumoniae* – мельчайшая бактерия, занимающая промежуточное положение между вирусами и бактериями. С вирусами ее сближает способность проходить через фильтры, с бактериями – возможность культивирования на бесклеточных средах [1, 2]. В настоящее время известны около 40 видов семейства *Mycoplasmataceae*, но основную роль в заболеваниях органов дыхания у человека играет *M. pneumoniae*.

M. pneumoniae грамотрицательна, содержит ДНК и РНК и является аэробом и факультативным анаэробом. Кроме того, она хорошо развивается в тканевых культурах, при этом *M. pneumoniae* не способна синтезировать стерин, необходимые для образования липидных слоев клеточной мембраны. В результате микоплазма осуществляет восполнение потребностей в холестерине и других стеринах только за счет утилизации их из инфицированных тканей макроорганизма человека. Отсутствие клеточной стенки и ряд других особенностей метаболизма *M. pneumoniae* определяют невысокую ее выживаемость вне организма человека. Так, известно, что микоплазмы быстро погибают при нагревании, облучении ультрафиолетовыми лучами и воздействии дезинфицирующих средств [2].

Размножаются микоплазмы внеклеточно и внутриклеточно, цикл их развития занимает около 6 сут. Внутриклеточная локализация защищает микоплазмы от антител и большинства антибиотиков. Кроме того, микоплазмы могут длительно размножаться и персистировать в макроорганизме, изменять метаболизм инфицированных клеток, нарушать нормальные регуляторные механизмы стволовых, иммунокомпетентных и других клеток. Кроме того, микоплазмы обладают способностью оказывать цитотоксическое действие на лимфоциты и тем самым подавлять активность иммунной системы макроорганизма. Известна также способность микоплазм вызывать различные хромосомные изменения, в том числе и затрагивающие хромосомный аппарат клеток эмбриона человека [2, 3].

Источником респираторного микоплазмоза является больной микоплазменной инфекцией человек, причем инфицирование происходит лишь при тесном контакте, что обусловлено нестойкостью возбудителя в окружающей среде. Поэтому типичными для *M. pneumoniae* являются семейные очаги инфекции, но в отличие от других респираторных инфекций микоплазменная инфекция распространяется медленно, в течение 1–3 нед, иногда 4 нед, даже в пределах одной семьи. А наиболее большой уровень заболеваемости отмечается в организованных коллективах, например, если говорить о детях, – в школах. Максимальный подъем заболеваемости отмечается в осенне-зимний период и марте. При этом через каждые 4–8 лет наблюдается эпидемический всплеск заболеваемости [1–3]. Заражение происходит аэрационно, в основном воздушно-капельным путем, но также описано заражение воздушно-пылевым и редко контактно-бытовым путем через зараженные мокротой или слюной больной руки или предметы обихода.

Признано, что *M. pneumoniae* имеет тропизм к слизистым оболочкам дыхательных путей, особенно брон-

хов, обусловленный тем, что поверхностные антигены возбудителя содержат адгезины, обеспечивающие лиганд-рецепторное связывание *M. pneumoniae* с эпителиальными клетками респираторного тракта. При этом повреждение клеточной стенки эпителиоцитов сопровождается нарушением межклеточных связей, угнетением мукоцилиарного клиренса и в конечном итоге приводит к гибели эпителиальных клеток [2, 4]. Нередко инфекционный процесс при микоплазмозе распространяется на терминальные отделы респираторного тракта, приводя к развитию пневмонии. При этом отмечаются дистрофия, деструкция и метаплазия части клеток альвеолярного эпителия, а также утолщение межальвеолярных перегородок. Одновременно в легочном интерстиции отмечаются ограниченные инфильтраты, преимущественно перибронхиальные и периваскулярные, которые представлены лимфоцитами, плазмócитами, гистиоцитами, моноцитами и единичными нейтрофилами [2, 4]. У детей раннего возраста при этом возможно развитие гиалиновых мембран. Описаны случаи развития генерализованной микоплазменной инфекции с вовлечением в воспалительный процесс органов кровообращения, нервной системы, суставов, а также с поражением кожных покровов, слизистых оболочек и клеток крови [5].

Инкубационный период заболевания составляет от 1 до 4 нед. Больной становится заразным для окружающих в среднем в течение 7–10 дней от начала болезни. Восприимчивость к заболеванию наблюдается во всех возрастных группах населения, но наиболее часто острые респираторные инфекции микоплазменной этиологии встречаются у детей, подростков и лиц молодого возраста [2], причем частота микоплазменной респираторной инфекции нарастает с возрастом ребенка. Так, считалось, что у детей в возрасте до 5 лет респираторный микоплазмоз – редкость [2], но в более поздних исследованиях показано, что *M. pneumoniae* служит довольно частой причиной госпитализации детей в возрасте 3–4 лет [6]. Но все-таки заболеваемость среди детей наиболее высока в 5–14 лет, когда *M. pneumoniae* выявляется этиологическим агентом респираторных инфекций в 20–35%, а у подростков и лиц 19–23 лет – в 16–30% случаев [2, 7].

Различают две основные клинические формы респираторного микоплазмоза: острое респираторное заболевание (ОРЗ) и пневмонию.

ОРЗ включает тонзиллофарингит (поражение глотки и миндалин), ринофарингит (поражение носоглотки), ларингофарингит (поражение гортани и глотки) и бронхит. Ведущим клиническим проявлением инфекции является обычно тонзиллофарингит, значительно реже развиваются микоплазменные ринофарингиты, ларингиты, синуситы, средние отиты и пр.

Начало заболевания преимущественно острое с преобладанием (особенно у детей старше 3 лет) высокой температуры до 38,5–40°C. При этом продолжительность лихорадочного периода составляет в среднем 5–6 дней. У детей раннего возраста температура может быть субфебрильной или даже нормальной. Интоксикация у маленьких детей проявляется потерей аппетита, беспокойством и рвотой, а в более старшем возрасте – головной болью, познобливанием, недомоганием, болью в мышцах и суставах. При осмотре часто отмечают покраснение склер. Постоянным симптомом при микоплазменной респиратор-

торной инфекции является отчетливая, но умеренная гиперемия зева (дужек, миндалин, задней стенки глотки), жалобы на боли в горле и сухой надоедливый кашель.

Тонзиллофарингит характеризуется тем, что наряду с умеренной гиперемией зева отсутствуют налеты и/или язвочки на миндалинах, умеренно увеличены подчелюстные и шейные лимфатические узлы. Характерен надоедливый сухой кашель и достаточно быстро присоединяется бронхит. Ринофарингит характеризуется наряду с описанной выше картиной насморком, незначительной слабостью. Ларингофарингит характеризуется осиплостью голоса, сухим «лающим» кашлем, иногда обструкцией с инспираторной одышкой. В легких выслушиваются жесткое дыхание и сухие проводные хрипы.

Вовлечение в процесс бронхов при респираторном микоплазмозе встречается часто. Бронхит характеризуется как острым началом болезни, так и постепенным. Температура тела при этом несколько повышена, в первые дни может быть даже нормальной. Довольно часто наблюдается обструктивный синдром, форма обструкции смешанная, одышка экспираторно-инспираторная, особенно при осиплости голоса, т.е. при ларингобронхите. Данные физикального обследования разнообразны: обычно длительно (до 2–3 нед) выслушиваются диффузные разнокалиберные влажные и непостоянные сухие, в том числе и свистящие, хрипы на фоне жесткого дыхания. Бронхиолит развивается очень редко.

Со стороны анализа периферической крови при остром респираторном микоплазмозе чаще, чем при ОРЗ вирусной этиологии, в остром периоде заболевания можно отметить лейкоцитоз, умеренный нейтрофилия, умеренно увеличенную скорость оседания эритроцитов (СОЭ), которые сохраняются в среднем 10 дней.

Выздоровление при остром респираторном микоплазмозе часто затягивается до 2 нед и более, так как родители часто путают симптомы респираторного микоплазмоза, протекающего легко, с симптомами простуды и начинают самостоятельное лечение (отхаркивающие средства, противокашлевые, неподходящие антибиотики), которое остается безрезультатным. При бронхите заболевание может длиться 3 нед и более.

M. pneumoniae служит причиной 20–30% всех случаев пневмонии у детей [8], но в период эпидемиологического подъема заболеваемости микоплазменная пневмония может составлять до 60% всех прочих пневмоний. Микоплазменная пневмония возникает, обычно сопровождаясь ознобом, миалгиями (болями в мышцах) и артралгиями (болями в суставах). Температура тела повышается до 38–39°C и в отличие от острой респираторной инфекции микоплазменной этиологии при пневмонии более длительно сохраняется фебрильная лихорадка. Она держится 7–12 дней и носит интермиттирующий характер. Иногда могут быть повторные повышения температуры тела. При этом симптомы интоксикации обычно выражены неярко, что является одним из немногих специфических признаков микоплазменной пневмонии.

Вторым специфическим признаком микоплазменной пневмонии является навязчивый, мучительный и/или приступообразный сухой кашель, который сохраняется в течение длительного времени – от нескольких недель до нескольких месяцев. У более старших детей и подростков кашель постепенно становится продуктивным, и в конце 2-й недели заболевания появляется слизисто-гнойная мокрота. В легких при перкуссии иногда можно определить укорочение перкуторного звука, при аускультации редко могут выслушиваться в небольшом количестве рассеянные сухие и непостоянные разнокалиберные влажные хрипы на фоне жесткого дыхания. Хрипы обычно появляются не ранее 5-го дня болезни и сохраняются в течение 4–11 дней. Как правило, при данной пневмонии «мало слышно, а иногда ничего не слышно», но выражены рентгенологические изменения в легких. В некоторых

случаях одновременно может возникать диспепсический синдром – тошнота, рвота, жидкий стул, реже появляется кожная сыпь или полиморфная эритема, которые проходят через 3–5 дней.

На рентгенограмме легких выявляется сегментарная инфильтрация: разнообразные, изменяющиеся, «облаковидные» инфильтраты (в 30% случаев), разбросанные обычно в нижних долях легких и нередко с двух сторон. Часто обнаруживают интервальные изменения (более чем у 70% больных) в виде перибронхиальной и периваскулярной инфильтрации. Редко (около 10% больных) могут быть выявлены ателектазы. Небольшой выпот в плевральную полость встречается также нечасто (15% больных). Нередко наблюдается несоответствие между относительно хорошим состоянием больного ребенка и обширными и выраженными изменениями в легких на рентгенограмме.

Анализ периферической крови не имеет диагностического значения: в острый период может определяться умеренный лейкоцитоз приблизительно в 25% случаев, но чаще бывает нормальная лейкоцитарная реакция. Характерен незначительный нейтрофилия без сдвига формулы влево; СОЭ обычно повышена.

В подавляющем большинстве случаев заболевание характеризуется гладким доброкачественным течением и отсутствием дыхательной недостаточности или слабой ее выраженностью. Тяжелая пневмония у здоровых до того детей тоже может возникать, хотя и редко. У детей с иммунодефицитами, серповидно-клеточной анемией, тяжелыми сердечно-легочными заболеваниями, а также у пациентов с синдромом Дауна имеется риск развития осложненных форм микоплазменной пневмонии [5]. Она способна осложниться абсцессом легкого, пневматоцеле, поражением целой доли, дыхательной недостаточностью, плевритом.

Микоплазменная пневмония разрешается медленно, спустя 3–6 нед, а у отдельных больных выздоровление затягивается более длительно.

Предполагаемый диагноз микоплазменной пневмонии ставится на основании следующих симптомов:

- поражение верхних дыхательных путей;
- пароксизмальный сухой кашель, который постепенно усиливается;
- отсутствие одышки или незначительная одышка;
- расхождение между физикальными и рентгенологическими данными;
- преобладание рентгенологических интерстициальных изменений;
- нет характерного лейкоцитоза;
- хороший «обрывающий» эффект от макролидов или у более старших детей и подростков – тетрациклинов.

В настоящее время для постановки окончательного диагноза, быстрой и достоверной идентификации *M. pneumoniae* применяют методики, направленные на выявление ее антигенов с помощью иммунофлуоресценции или ее генома, используя полимеразную цепную реакцию (ПЦР) при исследовании крови и мазков из доступных мест (зев, конъюнктивы и др.). При этом ПЦР характеризуется наибольшей специфичностью и чувствительностью.

Этиотропная антибактериальная терапия респираторного микоплазмоза показана при тяжелых бронхитах, пневмонии, а также при острой респираторной инфекции микоплазменной этиологии у детей из группы риска, к которым относятся пациенты с синдромом Дауна, иммунодефицитными состояниями, серповидно-клеточной анемией, тяжелыми кардиореспираторными заболеваниями и при тяжелой острой респираторной микоплазменной инфекции. Как известно, *M. pneumoniae* устойчива к природным и полусинтетическим пеницилинам, цефалоспорином, карбоненам, ко-тримоксазолу. Активностью против нее обладают макролиды, фторхинолоны и тетрациклины. Однако в педиатрической практике использование тетрациклинов возможно лишь у детей старшего возраста (в основном старше 8–10 лет), а фторхинолоны не

назначают до прекращения процесса роста организма, т.е. до 18 лет. Таким образом, препаратами выбора для антибактериальной терапии респираторного микоплазмоза у детей в возрасте первых 8 лет жизни являются только макролиды. У детей старше 8 лет и у подростков, кроме макролидов, могут использоваться тетрациклины.

Макролиды – группа бактериостатических антибиотиков, химическая структура которых представлена макроциклическим лактонным кольцом [9]. В зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце различают 14-, 15- и 16-членные макролидные антибиотики, а в зависимости от происхождения выделяют природные и полусинтетические препараты.

Микробиологическая эффективность различных макролидов по отношению к *M. pneumoniae* практически одинакова [9–11], поэтому при выборе препарата необходимо обращать внимание на возраст, наличие детских лекарственных форм, профиль безопасности, а также, что очень важно, на взаимодействие с другими лекарственными средствами. Например, азитромицин (15-членный азалид) – единственный макролид, обладающий эффективностью против гемофильной палочки, которая встречается в 10% случаев при пневмониях у детей до 7–8 лет, и при неуточненной этиологии пневмонии у детей этого возраста лучше назначить азитромицин. Другая ситуация: если микоплазменный бронхит или пневмония протекают с обструктивным синдромом и требуется назначение производных метилксантинов, то необходимо обратить внимание на их совместимость. Это связано с тем, что метаболизм данных лекарственных средств осуществляется при участии одних и тех же ферментов печени – оксидазной системы цитохрома P-450. Одновременное их применение приводит к угнетению активности цитохрома P-450. Однако не все макролиды одинаково сильно угнетают оксидазные системы. Максимальное влияние на цитохром P-450 оказывают 14-членные макролиды – как природные (эритромицин), так и полусинтетические (рокситромицин, кларитромицин). Поэтому их совместное использование с производными метилксантинов следует признать нецелесообразным. Предпочтение при этом должно отдаваться азалиду, т.е. азитромицину, или 16-членным макролидам [9, 11]. Кроме того, эритромицин и кларитромицин нецелесообразно использовать и в тех клинических ситуациях, когда дети с респираторным микоплазмозом одновременно получают карбамазепин, так как 14-членные макролиды снижают метаболизм карбамазепина. В результате этого может наступить передозировка карбамазепина с развитием его токсических эффектов [9]. Установлено также, что длительное применение природных 14- и 16-членных макролидов может сопровождаться развитием холестатического гепатита.

Следует также отметить, что вместе с макролидами нежелательно использовать антигистаминные препараты в связи с высоким риском развития при этом желудочковых аритмий сердца. Тем более что аллергические реакции при использовании макролидов отмечаются крайне редко. Да и в целом макролиды считаются одними из самых безопасных антибиотиков. Из побочных проявлений чаще отмечаются тошнота, рвота, боли в животе, реже – диарея. Дисфункция кишечника, встречающаяся как побочное действие антибиотиков, вызвана не нарушениями микрофлоры кишечника, а мотилиумподобным действием препаратов, т.е. усилением перистальтики. Обычно все эти симптомы исчезают при снижении дозы. Поэтому следует помнить, что появление диспепсического синдрома при лечении макролидами не является основанием к назначению пробиотиков или ферментов.

При выборе макролидных препаратов для больного ребенка необходимо учитывать их органолептические характеристики и наличие детских форм (суспензии и саше). Необходимость 4-кратного приема внутрь чрезвычайно горького эритромицина способствовала практически полному прекращению использования табле-

Большой эффект для маленьких

ХЕМОМИЦИН

Азитромицин

Порошок для приготовления суспензии

100 мг/5 мл, 20 мл

200 мг/5 мл, 20 мл

- Макролидный антибиотик для эмпирической терапии инфекций респираторного тракта
- Элиминирует атипичных возбудителей
- 3-дневный курс терапии при однократном приеме в сутки
- Высокий комплаенс терапии – однократный прием в сутки



www.stada.ru

STADA
C I S

тированной формы этого препарата в педиатрии, особенно у детей раннего и дошкольного возраста. Также в этом возрасте практически неосуществимо применение таблетированных форм спирамицина, в первую очередь из-за больших размеров таблеток. Возможно использование саше спирамицина, которое, к сожалению, тоже обладает горьким послевкусием, что у детей 2–6 лет нередко является причиной отказа от приема препарата.

Наиболее оптимальными органолептическими свойствами обладают азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, джозамицин. Первые два имеют также специальные детские лекарственные формы (суспензии), позволяющие широко использовать их в раннем детстве.

Азитромицин, кроме того, обладает уникальной даже для группы макролидных антибиотиков фармакокинетикой, характеризующаясь значительным внутриклеточным накоплением и постепенным выведением из организма. Причем накопление препарата отмечается преимущественно в зоне воспаления, куда он транспортируется полинуклеарами и тканевыми макрофагами. Это позволяет принимать азитромицин однократно в сутки, при этом в первые сутки вводится максимальная доза в 10 мг/кг, а затем только поддерживающая – 5 мг/кг.

Эта же уникальная фармакокинетическая особенность азитромицина позволяет использовать короткие 3- или 5-дневные курсы терапии. В последнее время предлагается одномоментное введение повышенной в 3 раза дозы азитромицина однократно в 5–6 дней [12]. Такой режим может быть использован при необходимости проведения пролонгированного курса терапии, т.е. когда общая продолжительность антибактериальной терапии должна составлять не менее 3 нед.

Курсы в течение 5 дней у детей показаны в случаях пневмонического процесса. При бронхите, отите, ринофарингите обычно бывает достаточно 3-дневного курса терапии.

Продолжительность антибактериальной терапии при респираторном микоплазмозе не должна ориентироваться на уровни специфических антител, так как следует помнить, что специфические к *M. pneumoniae* антитела иммуноглобулинов (Ig) класса М могут обнаруживаться в течение нескольких месяцев, а антитела IgG – даже через несколько лет после перенесенной инфекции. Поэтому продолжительность лечения антибиотиками должна определяться клиническими критериями выздоровления. При адекватно подобранной антибактериальной терапии курс применения антибиотиков в подавляющем большинстве случаев не превышает 10–14 дней.

Убедительных данных об эффективности иммуномодулирующей терапии при респираторном мико-

плазмозе в настоящее время нет. Учитывая сложные иммунные реакции, возникающие при микоплазмозе, в том числе и запуск в определенных ситуациях аутоиммунных механизмов, следует очень осторожно относиться к бесконтрольному использованию при этой инфекции иммуностимулирующих препаратов. По показаниям, в зависимости от клинической выраженности, проводится симптоматическое лечение (жаропонижающие, средства от кашля, насморка и др.). Меры специфической иммунопрофилактики респираторного микоплазмоза в настоящее время не разработаны. Первичная неспецифическая профилактика включает мероприятия, традиционные для предотвращения респираторных инфекций: изоляция больного ребенка или взрослого на период клинической манифестации заболевания, своевременное выявление в очагах инфекции новых больных и т.д.

Литература

1. Лисин В.В., Коренько И.Е. Респираторный микоплазмоз. М., 1988.
2. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфович Ю.В. Медицинская микоплазмология. М., 1995.
3. Baseman JB, Tully JG. *Mycoplasmas: Sophisticated, reemerging, and burdened by their notoriety.* *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 21.
4. Цинзерлинг А.В. Заболевания, вызываемые микроорганизмами семейства *Mycoplasmataceae*. В кн.: *Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза.* СПб: Сотис, 1993; 222–8.
5. Principi N, Esposito S, Blasi F, Allegra L. Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1281–9.
6. Охлопкова К.А. Роль хламидий, микоплазм и респираторных вирусов в развитии инфекционных заболеваний нижних отделов респираторного тракта у детей раннего возраста. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
7. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. М: ГЭОТАР-Медицина, 1998.
8. Катосова Л.К., Спичак Т.В., Ким С.С. и др. Этиологическая диагностика острых пневмоний у детей. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2009; 2 (1): 27–31.
9. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998.
10. Lu YJ, Chen TH, Lin LH et al. Macrolide use shortens fever duration in *Mycoplasma pneumoniae* infection in children: a 2-year experience. *J Microbiol Immunol Infect* 2008; 41 (4): 307–10.
11. Williams JD, Sefton AM. Comparison of macrolide antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1991; 31 (Suppl. C): 11–26.
12. Яковлев С.В., Ухин С.А. Азитромицин (сумамед): основные свойства, оптимизация режимов применения на основе фармакокинетических и фармакодинамических параметров. *Антибиотики и химиотер.* 2003; 2 (48): 32–8.

* —————



XIX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

23 - 27 апреля 2012 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- Реформирование здравоохранения. Основные вопросы
- Порядок, стандарты и качество оказания медицинской помощи больным
- Новые методы диагностики и фармакотерапии основных заболеваний человека
- Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике болезней детского возраста
- Стандарты и алгоритмы диагностики и лечения инфекционных болезней у детей и взрослых
- Медикаментозная терапия неотложных состояний
- Вопросы восстановительной медицины
- Персонализированная медицина и лечение редких болезней
- Генетические аспекты болезней человека
- Биомедицина
- Современные информационные технологии в системе образования врачей

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, Школы для практикующих врачей, Конкурсы научных работ молодых ученых, Конкурсы студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология Пульмонология (междисциплинарная Школа)
- Гастроэнтерология
- Гепатология
- Химиотерапия и антибиотики
- Инфекционные болезни
- Эндокринология
- Клиническая фармакология
- Стоматология (для врачей общей практики)
- Наркология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Гематология (клиническая гемостазиология)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Стоматология
- Клиническая фармакология
- Провизор

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В рамках Конгресса проходит Выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К Конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIII выпуск).

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 11	30. 12. 11
Тезисы	01. 09. 11	15. 12. 11
Конкурсные работы	01. 09. 11	20. 01. 12
Регистрационные карты	01. 09. 11	13. 04. 12
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 11	16. 03. 12

КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)
Тел: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)
E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)
reg@medlife.ru (регистрационные карты)
trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)
stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт Конгресса: <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

Йодомарин®

для здоровья
каждый день необходим

