

# ПЕДИАТРИЯ

## АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Коррекция дисбиотических нарушений при острых кишечных инфекциях; лечение и профилактика пеленочного и атопического дерматита; возможности применения успокаивающих средств в педиатрической практике

## ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Топическая терапия воспаления аденоидных вегетаций в детском возрасте; причины и способы лечения назальной обструкции; профилактика наружного отита

## ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Алгоритм выбора антибиотиков при внебольничных бактериальных инфекциях органов дыхания у детей; возможности топической ингаляционной антибактериальной терапии; особенности ведения пациентов с микоплазменной инфекцией



# ФЛУИМУЦИЛ® - АНТИБИОТИК ИТ

Единственный комбинированный препарат  
в России, сочетающий муколитик и антибиотик



Антибиотик широкого спектра  
**Тиамфеникола глицинат - 500мг**

Прямой муколитик  
**N-ацетилцистеин - 300мг**

**Активен в отношении всех  
основных возбудителей инфекций  
дыхательных путей**

**Разжижает слизь, снижает  
адгезию бактерий, облегчает  
проникновение антибиотика**

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

\* Дж. Риццато, "Терапевт" 2001, 9. Издательство "Маттиоли", 1985

\*\* Инструкция по медицинскому применению

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

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

**Zambon**

**РМЖ**

№ 5, 2017

**ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»**

105082, г. Москва,

ул. Бакунинская, д. 23–41

Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55

Электронная почта:

postmaster@doctormedia.ru

WWW адрес: <http://www.rmj.ru>

для корреспонденции:

п/о 105064, а/я 399

**директор**

В.П. Смирнов

**исполнительный директор**

А.М. Шутая

**шеф-редактор**

Ж.Г. Оганезова

**медицинский редактор**

Е.В. Каннер

**редактор-корректор**

Т.В. Дека

**коммерческий директор**

О.В. Филатова

**отдел рекламы**

Е.Л. Соснина

С.А. Борткевича

**дизайн**

Ю.В. Перевиспа

Е.В. Тестова

**отдел распространения**

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

**техническая поддержка**

**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50000 экз. Заказ № 210140

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства

массовой информации

ПИ № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору

в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает  
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов  
без письменного разрешения редакции  
не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных  
изданий ВАК и включен в РИНЦ

**Импакт-фактор – 0,603**

▲ – на правах рекламы

**Дата выхода в свет**

30.03.2017

Главный редактор номера – профессор А.Л. Заплатников

# Содержание:

## БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

*Внебольничные бактериальные инфекции  
органов дыхания у детей: стартовый выбор  
антибиотиков (в таблицах и схемах)*

А.Л. Заплатников, А.А. Гирина, И.Д. Майкова,  
Н.В. Короид, И.В. Леписева, В.И. Свинцицкая,  
Ю.И. Ивахненко

314

*Топическая ингаляционная антибактериальная терапия  
респираторных инфекций у детей*

Н.Г. Колосова, И.А. Дронов

319

*Место растительных препаратов в терапии кашля у детей*

Ю.Л. Мизерницкий, И.М. Мельникова

324

*Микоплазменная инфекция у детей (обзор литературы)*

С.В. Зайцева, А.К. Застрожина, О.А. Муртазаева

327

## ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

*Топическая антисептическая терапия в лечении  
воспаления аденоидных вегетаций в детском возрасте*

А.И. Крюков, В.Я. Кунельская,  
А.Ю. Ивойлов, Г.Б. Шадрин, А.И. Мачулин

335

*Назальная обструкция: причины и способы лечения*

Е.Ю. Радциг, Н.В. Злобина

340

*Наружный отит: обоснование лечения и профилактики*

Г.Д. Тарасова

346

*Клиническая эффективность и переносимость  
препарата Тонзилгон® Н при лечении рецидивирующих  
инфекций верхних дыхательных путей у детей:*

*неинтервенционное исследование в России*

В.П. Вавилова, Д. Абрамов–Соммарива,  
Г. Стайндл, М. Воннеманн, Е.Г. Рыжова,  
Т.В. Русова, А.А. Лебедеенко, И.И. Кольченко

350

## КАРДИОЛОГИЯ

*Оценка функционального состояния  
кардиоваскулярной системы мальчиков-подростков  
предпризывного возраста с помощью тредмил-теста*

Е.В. Пшеничная, Н.А. Тонких, А.В. Дубовая

358

## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

*Коррекция дисбиотических нарушений,  
развивающихся при острых кишечных инфекциях у детей*

Т.А. Руженцова, А.А. Плоскирева, А.В. Горелов

362

## ДЕРМАТОЛОГИЯ

*Пеленочный дерматит: факторы риска,  
особенности течения, лечения и профилактики*

Е.И. Касихина

368

*Роль современных средств ухода за кожей  
в лечении и профилактике атопического дерматита*

Н.Б. Мигачева

373

## РЕВМАТОЛОГИЯ

*Последние достижения педиатрической  
ревматологии в Японии: провоспалительные цитокины  
как терапевтическая мишень при болезни Kawasaki,  
ювенильном идиопатическом артрите  
и криопирин-ассоциированном периодическом  
синдроме*

Йокота Сюмпэй, Нишиока Кусуки

380

## НЕВРОЛОГИЯ

*Возможности применения успокаивающих средств  
в педиатрической практике*

В.В. Русая, О.В. Воробьева

387

# Внебольничные бактериальные инфекции органов дыхания у детей: стартовый выбор антибиотиков (в таблицах и схемах)

Профессор А.Л. Заплатников<sup>1,2</sup>, к.м.н. А.А. Гирина<sup>3</sup>, к.м.н. И.Д. Майкова<sup>2</sup>, Н.В. Короид<sup>2</sup>,  
И.В. Леписева<sup>4</sup>, к.м.н. В.И. Свинцицкая<sup>1</sup>, к.м.н. Ю.И. Ивахненко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗ г. Москвы

<sup>3</sup>БУ ВО «Ханты-Мансийская ГМА»

<sup>4</sup>ГБУЗ «Детская республиканская больница», Петрозаводск

## РЕЗЮМЕ

Одной из актуальнейших проблем современного здравоохранения является нарастание антимикробной резистентности у возбудителей микробных заболеваний человека.

В статье отражены вопросы рационального назначения антибактериальных препаратов (АБ) при инфекциях органов дыхания в педиатрии. Приведено подробное описание клиники и особенностей течения острого тонзиллита/фарингита, острого среднего отита, острого синусита, пневмонии.

Сообщается о наиболее частых возбудителях заболеваний и об АБ, рациональное назначение которых зависит от особенностей сопутствующей патологии, аллергических реакций на некоторые группы АБ. Например, при остром среднем отите назначение АБ считается оправданным даже в легких случаях, если отит развивается у детей с иммунодефицитом и/или врожденными заболеваниями. В случае оторреи, выраженной ушной боли и фебрильной лихорадки показано назначение АБ при остром среднем отите, также оно показано детям первых 6 мес. жизни и детям в возрасте до 2-х лет при двустороннем поражении. Препаратами выбора являются пероральный амоксициллин и амоксициллин/клавуланат.

В статье представлены алгоритмы лечения, которые помогут снизить частоту необоснованного назначения АБ, что позволит уменьшить темпы нарастания антимикробной резистентности.

**Ключевые слова:** антибиотик, резистентность, острый средний отит, пневмония, острый фарингит.

**Для цитирования:** Заплатников А.Л., Гирина А.А., Майкова И.Д. и др. Внебольничные бактериальные инфекции органов дыхания у детей: стартовый выбор антибиотиков (в таблицах и схемах) // РМЖ. 2017. № 5. С. 314–318.

## ABSTRACT

Community-acquired bacterial respiratory infections in children: initial antibiotics choice (tables and schemes)

Zaplatnikov A.L.<sup>1,2</sup>, Girina A.A.<sup>3</sup>, Maikova I.D.<sup>2</sup>, Koroid N.V.<sup>2</sup>, Lepiseva I.V.<sup>4</sup>, Svintsitskaya V.I.<sup>1</sup>, Ivahnenko Yu.I.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy Of Postgraduate Education, Moscow

<sup>2</sup>Z.A. Bashlyeva City Children Clinical Hospital, Moscow

<sup>3</sup>Khanty-Mansiysk State Medical Academy

<sup>4</sup>Republic Children Hospital, Petrozavodsk

Increased human antimicrobial resistance is one of the key issues of modern health care. The paper addresses rational use of antimicrobials in pediatric respiratory infections. Clinical manifestations and the course of acute tonsillitis/pharyngitis, acute medium otitis, acute sinusitis, and pneumonia are described in detail. The most common causative agents and antibiotics which rational use depends on comorbidities and allergic reactions are reviewed. For instance, antibiotics are prescribed even in mild acute medium otitis if it occurs in children with immunodeficiency and/or congenital disorders. Infants under 6 months as well as children under 2 years with bilateral acute medium otitis with otorrhea, severe earache, and febrile fever also require antibiotics. Drugs of choice are oral amoxicillin/clavulanate or macrolides. The paper discusses treatment algorithms to reduce the rate of irrational antibiotic use thus improving antimicrobial resistance.

**Key words:** antibiotic, resistance, acute medium otitis, pneumonia, acute pharyngitis.

**For citation:** Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Maikova I.D. et al. Community-acquired bacterial respiratory infections in children: initial antibiotics choice (tables and schemes) // RMJ. 2017. № 5. P. 314–318.

Глобальное нарастание антимикробной резистентности у возбудителей инфекционных заболеваний человека – одна из актуальнейших проблем современного здравоохранения [1–4]. Формирование устойчивости бактерий к антибиотикам многократно ускоряется при их необоснованном и избыточном применении. В связи с этим одним из основных направле-

ний «Глобальной стратегии по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам» (WHO, 2001) являются разработка и внедрение в повседневную клиническую практику протоколов по рациональному использованию антибиотиков (АБ) [1].

В настоящей публикации обсуждаются вопросы рационального применения АБ при инфекциях органов дыхания,

т. к. в педиатрии именно при этих заболеваниях наиболее часто назначаются АБ. Для большей наглядности алгоритмы эмпирического выбора стартовой АБ-терапии представлены в виде схем и таблиц. Особо следует подчеркнуть, что алгоритмы, предлагаемые авторами, разработаны на основе собственных данных и анализа современной литературы [2, 3, 5–21].

**Острый тонзиллит/фарингит.** Наиболее частыми возбудителями острого тонзиллита/фарингита являются респираторные вирусы, на долю которых приходится до 50–70%. Учитывая, что клинически в первые дни заболевания провести различия между вирусным и бактериальным тонзиллитом/фарингитом весьма трудно, необходимо использовать методы экспресс-диагностики, направленные на обнаружение основного бактериального возбудителя – β-гемолитического стрептококка группы А (БГСА). Подтверждение стрептококковой этиологии острого тонзиллита/фарингита является абсолютным показанием для назначения АБ-терапии (рис. 1). Отсутствие у пациента аллергии к β-лактамам АБ позволяет в качестве препаратов выбора использовать феноксипенициллин или амоксициллин, к которым БГСА по-прежнему высокочувствителен.

На практике в связи с лучшей compliance лучше предпочтительнее, как правило, отдавать амоксициллину. В этом случае следует придерживаться рекомендаций ВОЗ, в со-

ответствии с которыми амоксициллин должен использоваться в виде диспергируемых таблеток [22]. Установлено, что диспергируемые таблетки имеют целый ряд преимуществ перед традиционными таблетками, капсулами и порошком для приготовления суспензии. Это обусловлено не только удобством применения, но и тем, что диспергируемые таблетки обеспечивают более высокую точность дозирования и стабильно сохраняют фармакологические субстанции [23–27].

Таким образом, препаратом выбора при остром стрептококковом тонзиллите/фарингите у пациентов, не принимавших АБ в предшествующий период и не имеющих аллергии на β-лактамы, являются диспергируемые таблетки Флемоксин Солютаб®. Благодаря использованию особой технологии амоксициллин, входящий в состав диспергируемых таблеток Флемоксин Солютаб®, не разрушается в кислой среде желудка. Достигнув тонкой кишки в неизменном виде, микрогранулы препарата Флемоксин Солютаб® растворяются в щелочной среде, а высвобождаемый при этом амоксициллин быстро и почти полностью (до 93%) всасывается. Высокий уровень биодоступности препарата Флемоксин Солютаб® позволяет быстро достичь терапевтических концентраций в сыворотке крови и тканях, что обуславливает клинико-микробиологическую эффективность и существенно снижает риск развития дисфункций кишечника [23–27].

В тех случаях, когда ребенок в предшествующие 3 мес. уже принимал незащищенные β-лактамы антибиотики (природные пенициллины, амоксициллин, ампициллин, цефалоспорины 1-го поколения), не исключен вариант, что вегетирующие на слизистой рото-носоглотки гемофильные палочки, моракселлы, стафилококки и др. могли стать продуцентами β-лактамаз, неблагоприятное действие которых приведет к разрушению АБ. В связи с этим препаратом выбора в данных случаях должен быть β-лактамаза-устойчивый АБ – пероральный амоксициллин/клавуланат (Флемоклав Солютаб®). Особо следует подчеркнуть, что макролиды при остром стрептококковом тонзиллите/фарингите назначают только при наличии у пациента аллергии на β-лактамы АБ (рис. 1). В ряде случаев макролиды при этом могут быть заменены пероральными цефалоспорины 3-го поколения (цефиксим – Супракс®), т. к. перекрестная аллергия между ними и пенициллинами не превышает 3–7%. Кроме этого, цефиксим (Супракс®) может быть альтерна-



Рис. 1. Алгоритм назначения АБ-терапии при остром тонзиллите/фарингите



Рис. 2. Алгоритм назначения АБ-терапии при остром среднем отите



Рис. 3. Алгоритм назначения АБ-терапии при остром риносинусите

тивной макролидам, когда экспресс-диагностика этиологии тонзиллофарингита невозможна и не исключен инфекционный мононуклеоз. В этом случае, чтобы избежать риска развития амоксициллиновой сыпи, педиатры, как правило, назначают макролиды. Однако, учитывая тревожно нарастающий уровень резистентности пневмотропных возбудителей к макролидам, их использование в данной ситуации может быть ограничено за счет назначения цефиксима (Супракс®). При инфекционном мононуклеозе возможно вирусное поражение печени, поэтому назначение макролидов также нежелательно в связи с их потенциальной гепатотоксичностью. Продолжительность курса АБ-терапии при остром стрептококковом тонзиллите/фарингите составляет 10 дней [2, 3, 5–13].

**Острый средний отит. Острый синусит.** Результаты масштабных исследований, проведенных в последнее десятилетие, позволили существенно пересмотреть тактику применения АБ при остром среднем отите и остром синусите [2, 3, 5, 14–18]. Для решения вопроса о необходимости назначения АБ при этих заболеваниях рекомендовано ориентироваться на возрастные, клинические и анамнестические факторы риска развития осложнений (рис. 2 и 3). Так, назначение АБ при остром среднем отите показано детям первых 6 мес. жизни; детям в возрасте до 2-х лет – при двустороннем поражении; независимо от возраста – если имеются оторрея, выраженная ушная боль и фебрильная лихорадка (рис. 2). Кроме этого, назначение АБ считается оправданным даже в легких случаях, если отит развивается у детей с иммунодефицитом, синдромом Дауна, муковисцидозом, пороком развития верхней челюсти, синдромом цилиарной дискинезии (рис. 2) [6, 14–17].

В свою очередь показаниями для назначения АБ при остром синусите являются: выраженная интоксикация, фебрильная лихорадка, гнойное отделяемое, локализованная боль в проекции назальных пазух. Кроме этого, АБ должен быть назначен, если после кратковременного улучшения на фоне симптоматической терапии вновь отмечается ухудшение состояния или отсутствует положительная клиническая динамика на протяжении 10 дней заболевания (рис. 3) [6, 18].

Для решения вопроса о препарате выбора обязательно уточняется анамнез: есть ли аллергия на пенициллины, получал ли ребенок в течение ближайших 3-х мес. АБ? С учетом этиологии острого среднего бактериального отита и острого бактериального синусита (основной возбудитель в

обоих случаях – пневмококк, реже – гемофильная палочка, моракселла катаралис, стафилококк и др.) тактика выбора стартовой АБ-терапии при нетяжелых формах данных заболеваний не имеет принципиальных различий. Так, если у пациента нет аллергии на пенициллины и он в течение последних 3-х мес. не использовал АБ, то препаратом выбора является пероральный амоксициллин (диспергируемые таблетки Флемоксин Соллютаб®). В тех случаях, когда АБ уже принимались, то терапию необходимо начинать с амоксициллин/клавуланата (диспергируемые таблетки Флемоклав Соллютаб®). Может быть рассмотрен вопрос о терапии пероральным цефалоспорином 3-го поколения (цефиксим – Супракс®), особенно, если предполагается, что этиологическим агентом отита или синусита является гемофильная палочка, что наиболее вероятно у детей, привитых антипневмококковой вакциной. Если же у пациента в анамнезе имеются указания на аллергию к β-лактамам АБ, то терапию проводят макролидами (рис. 2 и 3) [6, 14–18].

**Внебольничная пневмония.** Основным возбудителем внебольничной пневмонии является пневмококк, реже – *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae*. Диагностика пневмонии основывается на результатах детального анализа клинико-анамнестических и рентгенологических данных. При этом этиология пневмонии во многом определяет клинические особенности заболевания [8, 12, 13, 19–21]. Так, основными симптомами пневмонии пневмококковой этиологии являются острое начало, стойкая фебрильная лихорадка, токсикоз, одышка, а в случаях тяжелой

Пневмококковая пневмония	Анализируемые данные	Микоплазменная пневмония
Острое	Начало	Острое
Выражена	Одышка	Не выражена
Выражен	Токсикоз	Отсутствует
Фебрильная, стойкая	Лихорадка	Фебрильная в дебюте, но быстро купируется
Позитивный	Клинический ответ на β-лактамы АБ	Отсутствует

Рис. 5. Основные клинические особенности пневмококковой и микоплазменной пневмонии

<b>Эпидемиологические</b>	Недавняя госпитализация? Эпидокружение?
<b>Анамнестические</b>	Частые срыгивания? Эпизод аспирации («подавился»)? Применение антибиотиков? Аллергия на антибиотики?
<b>Клинические</b>	Острота начала? Токсикоз? Дыхательная недостаточность? Характер кашля? Физикальные данные?
<b>Рентгенологические</b>	Характер (односторонний или двусторонний, интенсивность очагов интерстициальный рисунок и др.)?

Рис. 4. Вопросы, которые необходимо уточнить для выбора стартового АБ при внебольничной пневмонии

Токсикоз:	отсутствует
Лихорадка:	субфебрилитет длительный
Одышка:	отсутствует
Кашель:	упорный, сухой, длительный
Характер течения:	затяжное
Ro-данные:	2-сторонние мелкие негомогенные очаги, усиление интерстициального рисунка

Рис. 6. Клинические особенности хламидийной пневмонии

# Инъекционная эффективность в таблетках<sup>1\*</sup>

при респираторных  
инфекциях



№1 в назначениях  
антибиотиков\*\*

## Флемоксин Соллютаб®

амокцициллин

Стартовая терапия респираторных инфекций  
с 97–100% активностью в отношении  
основных респираторных патогенов<sup>2–4,6</sup>

Биодоступность, сопоставимая  
с инъекционной (около 93%)<sup>1,5</sup>



Рег. ул.: ЛС-001852 от 19.08.2011

\* Антибиотики в лекарственной форме диспергируемые таблетки обеспечивают создание в крови концентрации активного вещества, сопоставимой с инъекционными лекарственными формами и, таким образом, демонстрируют «инъекционную эффективность»; \*\* Согласно данным ООО «Илос Комкон» по заказу АО «Астеллас Фарма» на основании исследования PrindexTM «Мониторинг назначений лекарственных препаратов», проведенного в апреле 2016 г. препараты компании Астеллас занимают первое место по назначениям врачами антибиотиков в крупнейших городах России; 1. Яковлев С. В., Довгань Е. В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014 г., стр. 4–6; 2. Козлов Р. С. и соавт. ЛЕГАС 1999–2009, КМАХ, 2010, Том 12, №4, стр. 329–341; 3. Азовскова О. В., Козлов Р. С., Кречикова О. И., Иванчик Н. В. КМАХ, 2012, Том 14, №4, стр. 309–321; 4. Сивая О. В., Козлов Р. С. и соавт. Антибиотикорезистентность H. influenzae в России, КМАХ, 2014, Том 16, №1, стр. 57–69. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Флемоксин Соллютаб® (ЛС-001852-190811); 6. Яковлев С. В. Вестник практического врача, спецвыпуск №1, 2016. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике.

Краткая информация по медицинскому применению лекарственного препарата Флемоксин Соллютаб®

Регистрационный номер: ЛС-001852. Торговое наименование: Флемоксин Соллютаб®. Международное непатентованное название: амоксициллин. Форма выпуска: таблетки диспергируемые 125 мг, или 250 мг, 500 мг, или 1000 мг. Показания для применения: Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к амоксициллину микроорганизмами: инфекции органов дыхания; инфекции органов мочеполовой системы; инфекции органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); инфекции кожи и мягких тканей. Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату и другим бета-лактамам антибиотикам, в т.ч. к другим пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам. Режим дозирования: в случае инфекционно-воспалительных заболеваний легкой и средней тяжести рекомендуется применение препарата по следующей схеме: взрослым и детям старше 10 лет назначают по 500–750 мг 2–3 раза/сут. или по 375–500 мг 3 раза/сут. Детям от 3 до 10 лет назначают по 375 мг 2–3 раза/сут. или по 250 мг 3–4 раза/сут. Детям в возрасте от 1 до 3 лет назначают по 250 мг 2–3 раза/сут. или по 125 мг 3–4 раза/сут. Суточная доза препарата для детей (включая детей до 1 года) составляет 30–60 мг/кг/сут., разделенная на 2–3 приема. При хронических заболеваниях, рецидивирующих инфекциях, инфекциях тяжелого течения доза препарата может быть увеличена: взрослым назначают по 750 мг – 1 г 3 раза/сут.; детям до 60 мг/кг/сут., разделенные на 3 приема. Побочное действие: со стороны ЖКТ: изменение вкуса, тошнота, рвота, диарея, дисбактериоз, стоматит, глоссит; в отдельных случаях – умеренное повышение активности «печеночных» трансаминаз, холестатическая желтуха, печеночный холестаз, острый цитолитический гепатит; псевдомембранозный и геморрагический колиты. Со стороны мочевыводящей системы: развитие интерстициального нефрита. Со стороны системы кроветворения: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопеническая пурпура, эозинофилия, агранулоцитоз, нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия. Со стороны нервной системы: возбуждение, тревожность, бессонница, атака, спутанность сознания, изменение поведения, депрессия, периферическая нейропатия, головная боль, головокружение, эпилептические судороги. Аллергические реакции: кожные реакции, главным образом, в виде специфической макулопапулезной сыпи, крапивница, гиперемия кожи, эритематозные высыпания, ринит, конъюнктивит; мультиформная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), лихорадка, артралгия, эозинофилия, эксфолиативный дерматит, реакции, сходные с сывороточной болезнью; токсический эпидермальный некролиз, аллергический васкулит, острый генерализованный экзантематозный пустулез; в отдельных случаях – анафилактический шок, ангионевротический отек. Прочие: затрудненное дыхание, тахикардия, интерстициальный нефрит, кандидоз влагалища, суперинфекция (особенно у пациентов с хроническими заболеваниями или пониженной резистентностью организма), кристаллурия. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной версией инструкции по применению. <http://gfs.rosminzdrav.ru/gfs.aspx> (дата обращения: апрель 2014 г.).

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-56.

Информация для специалистов здравоохранения  
для распространения на специализированных мероприятиях

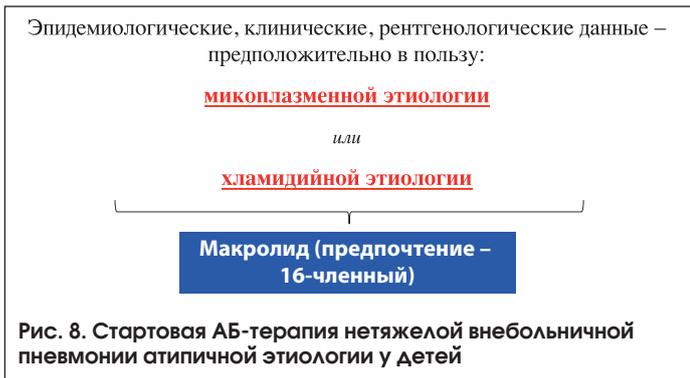
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

реклама АТБ/2016/0185/АУ/dec/kashitayov

дыхательной недостаточности – цианоз. При этом на рентгенограмме органов грудной клетки отмечаются интенсивные инфильтративные тени, которые, как правило, имеют односторонний характер. При микоплазменной пневмонии, которая также дебютирует остро, рентгенографическая картина может не отличаться от представленной выше, но фебрильная лихорадка кратковременна, симптомы интоксикации не выражены, а одышка минимальна. В свою очередь пневмония хламидийной этиологии характеризуется постепенным развитием, субфебрилитетом, отсутствием одышки, длительным непродуктивным кашлем, который может приобретать приступообразный характер. Кроме этого, при хламидийной пневмонии, как правило, имеет место двусторонний характер поражения, проявляющийся на рентгенограмме мелкими тенями слабой интенсивности на фоне существенного усиления сосудисто-интерстициального рисунка.

Предположить необычную этиологию пневмонии позволяют такие эпидемиологические и анамнестические факторы, как развитие заболевания в первые 72 ч после выписки из стационара (высокий риск, что возбудителями являются полирезистентные госпитальные штаммы бактерий), наличие рецидивирующих поперхиваний, рвоты, аспирационный синдром (высокий риск, что этиологическими факторами являются неспорообразующие анаэробные возбудители) [8, 12, 13, 19–21]. В связи с этим необходимо не только детализировать клинко-рентгенологические особенности заболевания, но и проводить скрупулезный анализ эпидемиологических и анамнестических данных (рис. 4–6).

В случае убедительных данных в пользу нетяжелой пневмококковой пневмонии стартовая терапия проводится пероральным амоксициллином (Флемоксин Соллютаб®) (если у ребенка нет аллергии на пенициллин и в течение последних 3-х мес. не были использованы незащищенные β-лактамы



АБ) (рис. 7). При этом АБ назначают из расчета 50 мг/кг/сут в 3 приема. Следует отметить, что режим дозирования может быть изменен, если имеются данные о появлении в регионе умеренно-чувствительных или резистентных штаммов пневмококка. В этих случаях доза амоксициллина должна быть увеличена до 80–90 мг/кг/сут при двукратном приеме с интервалом 12 ч [8, 12, 13, 19, 21].

Если же ребенок в предшествующие 3 мес. уже получал АБ, то стартовая терапия должна проводиться амоксициллин/клавуланатом (Флемоклав Соллютаб®) в дозе 50 мг/кг/сут (по амоксициллину) в 3 приема. Если же имеются данные о циркуляции в регионе пневмококков, устойчивых к пенициллину, доза АБ должна быть повышена до 80–90 мг/кг/сут (по амоксициллину) [8, 12, 13, 19, 21].

Следует отметить, что возможность использования диспергируемых таблеток амоксициллина (Флемоксин Соллютаб®) и амоксициллин/клавуаната (Флемоклав Соллютаб®) при нетяжелых пневмониях обусловлена тем, что их пероральный прием характеризуется такими же фармакокинетическими показателями (максимальная концентрация в сыворотке крови и скорость ее достижения), как и при внутривенном введении [25–27].

Особо следует подчеркнуть, что при пневмококковой пневмонии макролидные АБ в качестве стартовой терапии могут быть назначены только в случае наличия у пациента аллергии на пенициллины (рис. 7) [8, 12, 13, 19, 21]. При этом необходимо отметить нарастающую в последние годы у пневмококков резистентность к 14- и 15-членным макролидам [28–30]. В связи с этим препаратами выбора на современном этапе должны быть 16-членные макролидные АБ (Вильпрафен® Соллютаб® и др.).

В то же время при пневмонии микоплазменной или хламидийной этиологии препаратами выбора являются макролидные АБ с учетом природной устойчивости микоплазм и хламидий к β-лактамам АБ. Предпочтение следует отдавать 16-членным макролидам (джозамицин) с более высокой активностью в отношении микоплазм (рис. 8) [8, 12, 13, 19–21]. Авторы выражают надежду, что представленные алгоритмы помогут врачам-педиатрам в выборе оптимальной тактики лечения детей с инфекциями органов дыхания, что существенно снизит частоту необоснованного назначения АБ и в целом позволит уменьшить темпы нарастания антимикробной резистентности.

### Литература

1. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization, 2001. [http://www.who.int/emc/amrpdfs/WHO\\_Global\\_Strategy\\_English.pdf](http://www.who.int/emc/amrpdfs/WHO_Global_Strategy_English.pdf).
2. Страчунский Л.С., Козлов С.Н., Белоусов Ю.Б. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с. [Strachunskij L.S., Kozlov S.N., Belousov Ju.B. Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfekcionnoj himioterapii. Smolensk: MAKMAN, 2007. 464 s. (in Russian)].
3. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, В.В. Рафальского, С.В. Сидоренко, Т.В. Спичак. М.: ПреПринт, 2014 [Strategija i taktika racional'nogo primeneniya antimikrobnih sredstv v ambulatornoj praktike: Rossijskie prakticheskie rekomendacii / pod red. S.V. Jakovleva, V.V. Rafal'skogo, S.V. Sidorenko, T.V. Spichak. M.: PrePrint, 2014 (in Russian)].
4. European center for disease prevention and control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2012. P. 51–58.
5. Спичак Т.В., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. и др. Об изменениях в педиатрическом разделе Российских практических рекомендаций по выбору антибиотиков у детей при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей в амбулаторной практике // Consilium Medicum. Педиатрия. 2016. № 2. С. 6–9 [Spichak T.V., Tatchenko V.K., Bakradze M.D. i dr. Ob izmenenijah v pediatricheskom razdele Rossijskih prakticheskih rekomendacij po vyboru antibiotikov u detej pri infekcijah verhnih i nizhnih dyhatel'nyh putej v ambulatornoj praktike // Consilium Medicum. Pediatija. 2016. № 2. С. 6–9 (in Russian)].

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

# Топическая ингаляционная антибактериальная терапия респираторных инфекций у детей

К.м.н. Н.Г. Колосова, к.м.н. И.А. Дронов

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

## РЕЗЮМЕ

Частота использования необоснованной антибактериальной терапии в педиатрической практике достаточно высока, что способствует росту резистентности бактериальных возбудителей, повышает частоту побочных реакций и неоправданно увеличивает стоимость лечения. Первично бактериальная этиология характерна для тонзиллита, эпиглоттита, пневмонии. Кроме того, при нарушении барьерной функции респираторного тракта и снижении защитных свойств организма возможны активизация микробной аутофлоры и суперинфицирование бактериальными агентами. В этих случаях показано назначение антибиотиков с учетом природной активности препаратов и возможной приобретенной резистентности возбудителя, а также тяжести и осложнений заболевания. Однако при ряде заболеваний альтернативой системным антибиотикам могут служить топические антибактериальные препараты. Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ТГА) – комплексный препарат, содержащий антибиотик широкого спектра действия и прямой муколитик N-ацетилцистеин, демонстрирующий высокую эффективность при лечении заболеваний верхних (острый и хронический риносинусит, средний отит, тонзиллит) и нижних (острый бронхит) дыхательных путей как у взрослых, так и у детей, позволяющий улучшить течение заболевания, в ряде случаев обойтись без инвазивных процедур, сократить применение системных антибиотиков или избежать его.

**Ключевые слова:** заболевания верхних и нижних дыхательных путей, респираторные инфекции, дети, тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат, риносинусит, острый бронхит.

**Для цитирования:** Колосова Н.Г., Дронов И.А. Топическая ингаляционная антибактериальная терапия респираторных инфекций у детей // РМЖ. 2017. № 5. С. 319–321.

## ABSTRACT

Topical inhalation antibacterial therapy of respiratory infections in children

Kolosova N.G., Dronov I.A.

The First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

The frequency of unreasonable antibiotic therapy in pediatric practice is quite high, which promotes the growth of resistance of bacterial pathogens, increases the frequency of adverse reactions of therapy and unnecessarily increases the cost of treatment. Primary bacterial etiology is typical for tonsillitis, epiglottitis, pneumonia, also the disorders in the barrier function of the respiratory tract and a decrease in immunity can lead to activation of microbial autoflora and superinfection with bacterial agents. In these cases antibiotics are prescribed taking into account the natural activity of the drugs and the possible resistance of the pathogen, as well as the severity and complications of the disease. However, in a number of diseases, topical antibacterial drugs may serve as an alternative to the use of systemic antibiotics. Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate (TGA) is a complex preparation containing the broad-spectrum antibiotic and a direct mucolytic N-acetylcysteine. It has shown a high efficiency in the treatment of diseases of the upper (acute and chronic rhinosinusitis, otitis media, tonsillitis) and lower (acute bronchitis) respiratory tracts in both adults and children, enabling to improve the course of the disease, and in some cases to avoid invasive procedures and reduce the need for use of systemic antibiotics.

**Key words:** upper and lower respiratory tract diseases, respiratory infections, children, thiamphenicol glycinate acetylcysteinate, rhinosinusitis, acute bronchitis.

**For citation:** Kolosova N.G., Dronov I.A. Topical inhalation antibacterial therapy of respiratory infections in children // RMJ. 2017. № 5. P. 319–321.

В детском возрасте острые респираторные инфекции (ОРИ) обусловлены вирусами, поэтому, за небольшим исключением, не требуют назначения антибактериальных препаратов (АБП). Но, как показывают фармакоэпидемиологические исследования, в амбулаторной практике антибиотики назначаются 25–30% детей с ОРИ, что примерно в 3 раза выше истинной потребности [1]. Данные многочисленных наблюдений свидетельствуют о том, что антибактериальная терапия (АБТ) в этом случае не влияет на течение заболевания, не уменьшает частоту бактериальных осложнений. В то же время нерациональное использование антибиотиков может способствовать росту резистентности бактериальных возбудителей, повышать частоту побочных реакций терапии, увеличивать стоимость лечения [2].

Первично бактериальная этиология характерна для тонзиллита, эпиглоттита, пневмонии. Кроме того, при нарушении барьерной функции респираторного тракта и снижении защитных свойств организма возможны активизация микробной аутофлоры и суперинфицирование бактериальными агентами. Наиболее частыми возбудителями являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *M. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. Обычно на бактериальную природу острого респираторного заболевания указывают длительная (более 3 дней) фебрильная лихорадка, появление гнойного налета и слизисто-гнойного или гнойного отделяемого из носа, выраженная интоксикация, а также затяжной характер респираторной инфекции [3]. В данном случае показана АБТ (табл. 1), которая назначается индивидуально и эмпирически с учетом природной активности препаратов и возмож-

ной приобретенной резистентности возбудителя, тяжести и течения заболевания, наличия у пациента противопоказаний к использованию лекарственных средств.

В случаях нетяжелого течения заболевания и при отсутствии прямых показаний к назначению системных антибиотиков возможно топическое применение препаратов, например, ингаляционно. При ингаляционном пути введения отмечается быстрый терапевтический эффект при более низких концентрациях лекарственных средств и быстрой доставке препарата в очаг инфекции, уменьшается риск развития нежелательных явлений. Ингаляционная терапия в настоящее время широко применяется для лечения большинства острых и хронических заболеваний как нижних, так и верхних дыхательных путей в любом возрасте, в т. ч. и детском. Введение лекарственного вещества безболезненно, осуществляется в процессе естественного акта дыхания (возможно даже во сне), при этом непосредственно в очаге микробного поражения создается высокая концентрация лекарственного вещества. Средством доставки препаратов служат небулайзеры – современные устройства, преобразующие жидкое лекарственное вещество в мелкодисперсный аэрозоль [4].

Препаратом выбора для местного лечения респираторных заболеваний бактериальной этиологии является тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ТГА), представляющий собой комбинацию антибиотика широкого спектра действия тиамфеникола глицината (ТГ) и муколитика прямого действия N-ацетилцистеина. ТГА (Флуимуцил®-антибиотик ИТ) выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора, который предназначен для ингаляций, инстилляций, промывания полостей и внутримышечного введения.

Тиамфеникол – препарат из группы фениколов, являющийся синтетическим производным природного антибиотика хлорамфеникола (левомицетина). Тиамфеникол имеет схожую с хлорамфениколом антимикробную активность, но, в отличие от него, в меньшей степени подвержен биотрансформации в организме и обладает лучшим профилем безопасности. Несмотря на то, что тиамфеникол менее активен, чем некоторые защищенные пенициллины, по воздействию на *Streptococcus pneumoniae*, он активен в отношении многих штаммов, устойчивых к бета-лакта-

мым антибиотикам, внутриклеточных возбудителей (*Legionella*, *Chlamidia*, *Mycoplasma*), штаммов *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, т. е. наиболее частых возбудителей респираторных инфекций, в связи с чем является препаратом выбора (табл. 2) [5, 6].

При этом необходимо подчеркнуть, что отсутствие нитрогруппы (NO<sub>2</sub>), с которой связывают развитие побочных эффектов при использовании хлорамфеникола, в молекуле препарата тиамфеникола позволило снизить частоту нежелательных явлений, которые наблюдаются в редких случаях при системном использовании препарата [7].

N-ацетилцистеин оказывает прямое муколитическое действие за счет свободной сульфгидрильной группы, которая разрушает дисульфидные связи между молекулами мукополисахаридов секрета и, таким образом снижает вязкость мокроты, в т. ч. гнойной, а также стимулирует секрецию менее вязких сиаломуцинов бокаловидными клетками и усиливает двигательную активность ресничек дыхательного эпителия, оказывает протективное действие на клетки цилиарного эпителия, противовоспалительное и антиоксидантное действие [8, 9]. Необходимо отметить, что N-ацетилцистеин обладает рядом свойств, имеющих значение при бактериальных инфекциях, таких как снижение адгезии бактерий на эпителиальных клетках слизистой оболочки бронхов и ингибирующее действие на бактери-

**Таблица 2. Активность тиамфеникола в отношении респираторных возбудителей**

Форма	Возбудитель	MIC <sup>50</sup> (мг/л)	MIC <sup>90</sup> (мг/л)	Критерий NCCLS (мг/л)
ТГ	<i>S. pneumoniae</i> (n=72)	2	4	≤ 4
ТГА		1	2	
ТГ	<i>H. influenzae</i> (n=150)	0,25	0,5	≤ 2
ТГА		0,25	0,5	
ТГ	<i>S. pyogenes</i> (n=192)	1	2	≤ 4
ТГА		1	2	
ТГ	<i>M. catarrhalis</i> (n=20)	0,25	0,5	≤ 4
ТГА		0,25	0,5	

MIC в отношении клинических штаммов *S. pneumoniae* у ТГА составляет 0,03–0,25 мг/л (сопоставимо с кларитромицином)

**Таблица 1. Показания для назначения антибактериальной терапии при респираторных инфекциях у детей**

Заболевания	Показания для АБТ
Тонзиллит и фарингит	Выделение <i>S. pyogenes</i> при бактериологическом исследовании, положительный результат экспресс-теста на БГСА, клинические признаки стрептококковой инфекции (≥ 2 баллов по шкале Сентора – МакАйзека) в случае невозможности проведения микробиологической диагностики
Риносинусит	Клинические признаки синусита (температура тела ≥ 38,5°C, гнойные выделения из носа или по задней стенке глотки, боль или чувство распирания в лице, головная боль, выраженная интоксикация), сохраняющиеся более 3 сут, клинические признаки осложнений, гнойное содержимое, полученное при пункции пазухи, признаки синусита, выявленные по данным лучевой диагностики, иммунодефицит или прием иммуносупрессивных лекарственных препаратов, сохранение или рецидив симптомов риносинусита (ринорея, кашель в ночное время, лихорадка) до 10 дней от начала заболевания
Острый средний отит	Возраст до 6 мес., тяжелое течение (температура тела ≥ 38,5°C, выраженная боль в ухе или выраженная интоксикация), оторрея, двухсторонний отит, иммунодефицит или прием иммуносупрессивных лекарственных препаратов, отсутствие положительной динамики через 48 ч от начала симптоматической терапии
Ларингит и трахеобронхит	Эпиглоттит, признаки микоплазменной или хламидийной инфекции, клинические признаки бактериальной инфекции (гнойная мокрота, температура тела ≥ 38,5°C), сохраняющиеся более 3 сут, иммунодефицит или прием иммуносупрессивных лекарственных препаратов, преморбидная патология, предрасполагающая к развитию пневмонии (пороки и хронические заболевания легких, сердечная недостаточность, сахарный диабет), сохранение симптомов заболевания (кашель с мокротой, лихорадка) до 10 дней от начала заболевания
Пневмония	Во всех случаях

альные био пленки [10, 11], причем более выраженное, чем N-ацетилцистеин и тиамфеникол по отдельности. Кроме того, имеются экспериментальные данные о наличии у N-ацетилцистеина собственного бактерицидного и фунгистатического действия [12].

Эффективность N-ацетилцистеина в педиатрической практике при различных респираторных заболеваниях, в т. ч. у детей с бронхитом, была показана в ряде клинических исследований [13].

При изучении фармакокинетики продемонстрировано, что препарат Флуимуцил®-антибиотик ИТ при аэрозольном пути введения (500 мг) достигает в плазме максимальных концентраций, ненамного уступающих концентрациям препаратов, вводимых перорально. Также была выявлена его низкая сывороточно-протеиновая связь. Все это способствует высокой фармацевтической биодоступности [15].

АБП местного действия входят в новые стандарты и рекомендации по терапии риносинуситов, которая помимо АБТ включает применение муколитических препаратов. Проведенные исследования показали, что лечение риносинуситов с помощью ингаляционного введения ТГА позволяет быстро восстановить адекватное носовое дыхание, а также сократить или полностью избежать применения инвазивных методов лечения, таких как пункции придаточных пазух носа [16, 17]. Помимо точной доставки лекарственного препарата в место воспаления ингаляционная терапия позволяет добиться увлажнения слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, ускорить регенерацию реснитчатого эпителия, улучшить мукоцилиарный клиренс.

В настоящее время накоплен большой опыт изучения эффективности Флуимуцил®-антибиотик ИТ у пациентов с различными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, в т. ч. и в педиатрической практике. Отмечаются также хорошая переносимость препарата и низкая частота нежелательных явлений, требующих отмены препарата. В ряде исследований была показана высокая эффективность ингаляционного применения ТГА для лечения тонзиллофарингита, среднего отита, гнойного риносинусита у детей. Данный вариант лечения во многих случаях может являться альтернативой системной АБТ [18, 19]. При использовании препарата у детей с хроническим аденоидитом и/или тонзиллитом было выявлено уменьшение необходи-

мости в хирургическом лечении по сравнению с наблюдательной тактикой ведения (с 97% до 29%) [20].

Флуимуцил®-антибиотик ИТ разрешен также для введения в придаточные пазухи носа, барабанную или послеоперационную полость (после хирургических вмешательств на соседнем отрезке) без возрастных ограничений.

Введение ТГА с помощью небулайзера в респираторный тракт при остром бронхите с затяжным течением позволяет уменьшить длительность лечения, а при нетяжелом бронхите – в ряде случаев отказаться от системного применения антибиотиков. При этом препарат назначается в качестве стартовой АБТ взамен системного АБП (или дополнительно к стартовому системному АБП при его недостаточной эффективности) в дозе 250–500 мг 2 р./сут с интервалом 12 ч. Курс лечения составляет 7 дней в зависимости от тяжести заболевания и динамики симптомов. Проведенное на кафедре детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова исследование продемонстрировало, что использование ТГА (Флуимуцил®-антибиотик ИТ) в терапии острого бронхита у детей способствует ускорению процессов выздоровления ребенка, значительно уменьшая симптомы интоксикации, восстанавливая дренажную функцию бронхов. Результаты были сопоставимы с таковыми у группы сравнения, получавшей системную АБТ [21].

Флуимуцил®-антибиотик ИТ для ингаляционной терапии может назначаться детям начиная с первого года жизни (рис. 1). При необходимости дозы могут быть увеличены в 2 раза (в первые 2–3 дня лечения в особо тяжелых случаях). Нельзя увеличивать дозу у недоношенных и новорожденных детей, а также у пациентов старше 65 лет. Курс лечения – не более 10 дней. Одновременное назначение противокашлевых средств может усилить застой мокроты из-за подавления кашлевого рефлекса. Не рекомендуется смешивать с другими препаратами в аэрозоле [22].

Высокая эффективность терапии и хорошая переносимость позволяют рекомендовать назначение препарата Флуимуцил®-антибиотик ИТ в качестве стартовой терапии инфекции нижних дыхательных путей у детей при необходимости проведения АБТ.

### Литература

1. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: российские практические рекомендации. М.: Пре100принт, 2014. 121 с. [Strategija i taktika racional'nogo primenenija antimikrobnih sredstv v ambulatornoj praktike: rossijskie prakticheskie rekomendacii. M.: Pre100print, 2014. 121 s. (in Russian)].
2. Мороз В.В. и соавт. Ингаляционные антибиотики в лечении нозокомиальной пневмонии. Методические рекомендации. НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН. М., 2013 [Moroz V.V. i soavt. Ingaljacionnye antibiotiki v lechenii nozokomial'noi pnevmonii. Metodicheskie rekomendacii. NII obshhej reanimatologii im. V.A. Negovskogo RAMN. M., 2013 (in Russian)].
3. Радциг Е.Ю. Антибактериальные препараты при ЛОР-патологии у детей: показания и пути введения в организм // Педиатрия. 2013. № 1(92). С. 111–117 [Radciġ E.Ju. Antibakterial'nye preparaty pri LOR-patologii u detej: pokazanija i puti vvedeniija v organizm // Pediatrija. 2013. № 1(92). S. 111–117 (in Russian)].
4. Геппе Н.А., Мокина Н.А. Современная ингаляционная терапия. Практическое руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 122 с. [Geppe N.A. Mokina N.A. Sovremennaja ingaljacionnaja terapija. Praktičeskoe rukovodstvo dlja vrachej. GEOTAR-Media, 2016. 122 s. (in Russian)].
5. Antibiotic and Chemotherapy/Edited by R.G. Finch, D. Greenwood, S. R. Norrby, R.J. Whitley – Saunders Elsevier, 2010. 960 p.
6. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Руководство для практикующих врачей / под ред. Яковлева В.П., Яковлева С.В. М.: Литтерра, 2003. 1008 с. [Racional'naja antimikrobnaja farmakoterapija. Rukovodstvo dlja praktikujušhijh vrachej/ pod red. Jakovleva V.P., Jakovleva S.V. M.: Litterra, 2003. 1008 s. (in Russian)].

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

## Новорожденные

Расчет 25 мг/кг веса ребенка по 1-2 ингаляции в сутки (например, ребенку весом 6 кг необходимо до 150 мг в сутки, т. е. 1/3 готового раствора)

## Дети

125 мг 1-2 раза в сутки

## Взрослые

250 мг 1-2 раза в сутки

Рис. 1. Рекомендуемые дозы препарата Флуимуцил – антибиотик ИТ

# КОНГРЕСС БЕРЕМЕННЫХ

2-4 ИЮНЯ 2017 ГОДА  
ПАВИЛЬОН 75, ВДНХ, МОСКВА

2017

## ОРГАНИЗАТОРЫ:

- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- ГК «Мать и дитя»

## АУДИТОРИЯ:

акушеры-гинекологи, неонатологи, педиатры, анестезиологи, урологи-андрологи, дерматовенерологи, эндокринологи, неврологи, генетики, гемостазиологи, трансфузиологи, инфекционисты, маммологи, репродуктологи, косметологи, пластические хирурги, специалисты лабораторной медицины, семейные психологи, специалисты подразделений страховых компаний по медицинскому страхованию беременных.

## ФОРМАТЫ УЧАСТИЯ:

пленарное заседание, секционные заседания, круглые столы, дискуссионные панели, экспертные диалоги.

## ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- Промежуточные итоги принятой концепции демографической политики РФ на период до 2025 года: от стабилизации общего числа граждан в стране к устойчивому демографическому росту
- Демография и репродуктивное здоровье женщины: состояние, тенденции и перспективы
- Пути снижения уровня материнской и младенческой смертности, укрепления репродуктивного здоровья населения, здоровья детей и подростков: состояние и перспективы

- Актуальные вопросы работы акушерско-гинекологической службы
- Медицинское право в России под углом акушерства и гинекологии
- Акушерство и гинекология в разрезе современной реальности
- Текущее состояние неонатологии и педиатрии
- Маммология – в репродукции
- Урология и андрология как фундаментальные области в вопросе сохранения репродуктивной функции мужчины
- Анестезиология и реаниматология – спасательный круг в акушерстве
- Неврология и эндокринология в фокусе акушерства и гинекологии
- Онкология: особенности современной диагностики и терапии
- Дерматология и косметология: новые возможности в решении старых проблем
- Пластическая хирургия и эстетическая медицина на стыке специальностей
- Актуальные вопросы лабораторной медицины и др.

**В рамках конгресса состоится специализированная выставка, на которой ведущие компании-производители лекарств и медицинского оборудования представят свои последние разработки в области репродуктивного здоровья, акушерства и гинекологии.**

## Контакты дирекции конгресса:

«КСТ Интерфорум»

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

Электронная почта: [cb@interforum.pro](mailto:cb@interforum.pro)

# анаферон детский

Оригинальный противовирусный препарат с доказанным клиническим результатом для лечения ОРВИ и гриппа у детей с 1-го месяца жизни<sup>1,2</sup>

Теперь 2 формы выпуска

Капли!  
НОВАЯ  
ФОРМА



P N000372/01



ЛП -003928

1 = 10  
таблетка капель

## ТАБЛЕТКИ ДЛЯ РАССАСЫВАНИЯ

С 1-го мес до 18 лет  
Лечение и профилактика ОРВИ и гриппа

### Схема профилактики<sup>3</sup>

ТАБЛЕТКИ

1-3 месяца

1

по 1 табл. – 1 раз в день

## КАПЛИ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

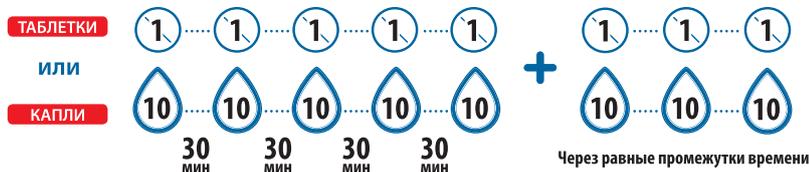
С 1-го мес до 3 лет  
Лечение ОРВИ и гриппа

- Специально разработанная форма для лечения детей раннего возраста, удобная для мамы и малыша.
- Упаковка рассчитана на полный курс лечения ОРВИ и гриппа.
- Удобные условия хранения: при комнатной температуре.

### Схема лечения<sup>3</sup>

В первые сутки: первые 2 ч по 10 кап. или 1 табл. каждые 30 мин, затем еще 3 раза через равные промежутки

#### 1-й день лечения



#### 2-5-й дни лечения



Информация для специалистов здравоохранения.

Литература. 1. <http://grls.rosminzdrav.ru> 2. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Anaferon&Search=Search> 3. Инструкции по медицинскому применению препарата Анаферон детский (таблетки, капли).

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»; Россия, 127473, г. Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9. Тел./факс: 8 (495) 684-43-33

# Место растительных препаратов в терапии кашля у детей

Профессор Ю.Л. Мизерницкий<sup>1</sup>, профессор И.М. Мельникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский ГМУ» МЗ РФ

## РЕЗЮМЕ

Для лечения кашля используется большой спектр лекарственных средств, выбор которых определяется причиной и характером кашля, комплаентностью пациента и его родителей. До сих пор наиболее популярными и широко используемыми в практике педиатров являются традиционные отхаркивающие средства. Среди них наиболее многочисленна группа препаратов рефлекторного действия, включающих вещества, как правило, растительного происхождения.

В статье представлены современные данные о механизмах действия и клинической эффективности отхаркивающих препаратов растительного происхождения, изложены основные принципы мукоактивной терапии при бронхолегочной патологии у детей. Известно, что растительные препараты являются многокомпонентными, фармакокинетика их мало изучена. Все более востребованными в педиатрической практике становятся комбинированные отхаркивающие препараты, одновременно воздействующие на различные механизмы воспаления и кашля. Одним из таких современных комбинированных средств является сироп Эвкабал, содержащий жидкие экстракты тимьяна (чабреца) и подорожника. Положительные эффекты данного препарата продемонстрированы в целом ряде экспериментальных и клинических исследований. В настоящее время официальная фитотерапия все чаще становится предметом осознанного выбора благодаря относительной безвредности, мягкости действия, доступности и эффективности.

**Ключевые слова:** острые и хронические заболевания органов дыхания, дети, кашель, комбинированные растительные препараты, сироп Эвкабал.

**Для цитирования:** Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Место растительных препаратов в терапии кашля у детей // РМЖ. 2017. № 5. С. 324–326.

## ABSTRACT

The role of herbal medicines in the treatment of cough in children

Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M.

Research Institute of Clinical Pediatrics named after Acad. Y.E. Veltishev Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

Yaroslavl State Medical University

There is a wide range of medicines used for the treatment of cough depending on the cause and nature of the cough, and compliance with the patient and his/her parents. The traditional expectorants are so far the most popular and widely used drugs in the pediatrics practice. Among them the most numerous group is represented by the drugs with reflex action usually including the herbal drugs.

The article presents the current data on the mechanisms of action and clinical efficacy of the herbal expectorants, and the basic principles of mucoactive therapy of bronchopulmonary diseases in children. It is known that herbal drugs are multicomponent and their pharmacokinetics is poorly studied. The combination expectorant drugs affecting both cough and different mechanisms of inflammation are becoming increasingly popular in the pediatric practice. One of these modern combined medicines is the syrup Evkabal, that contains liquid extracts of thyme and plantain. The positive effects of this drug were demonstrated in several experimental and clinical studies. An officinal herbal medicine is currently becoming a matter of conscious choice due to its relative harmlessness, gentleness of action, availability, and efficiency.

**Keywords:** acute and chronic respiratory diseases, children, cough, combined herbal preparations, syrup Evkabal.

**For citation:** Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M. The role of herbal medicines in the treatment of cough in children // RMJ. 2017. № 5. P. 324–326.

**К**ашель – наиболее частая причина обращения к педиатру. Для лечения кашля используется большой арсенал лекарственных средств, выбор которых определяется причиной и характером кашля, взаимодействием с пациентом, его родителями [1–5].

В целом основными принципами мукоактивной терапии при бронхолегочной патологии у детей являются следующие:

- Применение отхаркивающих средств должно всегда сочетаться с назначением обильного питья (некрепкий чай,

компот, морс, отвар сухофруктов и т. д.), увлажнением дыхательных путей. Адекватная гидратация совершенно необходима для эффективного разжижения и эвакуации мокроты.

- Для эффективной эвакуации мокроты в комплексе лечения детей с бронхолегочной патологией целесообразно использовать ингаляционную и кинезиотерапию (массаж, постуральный дренаж, дыхательная гимнастика).

- Наличие бронхиальной обструкции всегда ухудшает эвакуацию мокроты. Поэтому при клинических и функциональных признаках нарушений бронхиальной проходимо-

сти необходимо сочетанное назначение отхаркивающих средств с бронхолитиками.

- При использовании большинства отхаркивающих средств лечебный эффект обычно наступает не сразу, а на 2–4-й день лечения.

- Комбинация отхаркивающих средств с седативными и противокашлевыми препаратами у детей также часто не рациональна.

- Иногда при назначении отхаркивающих препаратов происходят непредсказуемо резкое снижение вязкости и значительное увеличение количества отделяемой мокроты, что приводит к ухудшению бронхиальной проходимости. Клинически это проявляется усилением кашля, одышкой, ухудшением общего состояния ребенка. В этих случаях необходима отмена или снижение дозы отхаркивающих средств.

- У детей раннего возраста, а также при выраженном рвотном рефлексе и высоком риске аспирации противопоказаны отхаркивающие препараты, увеличивающие объем секрета, а также усиливающие рвотный и кашлевой рефлексы.

До сих пор наиболее популярными и широко используемыми в практике педиатров являются традиционные отхаркивающие средства [6]. Среди них наиболее многочисленна группа препаратов рефлекторного действия, включающих вещества, как правило, растительного происхождения.

Сколько времени существует человек, столько времени для лечения различных заболеваний использовали растения. Известно, что еще за 3000 лет до н. э. в Китае использовались 230 лекарственных растений, а алтей применяют с 9-го тысячелетия до н. э. С появлением письменности накопившиеся сведения были записаны в «Книге о травах». И в наше время растительное сырье как исходный материал для приготовления лекарственных препаратов не утратило актуальности благодаря ряду положительных качеств: растительные препараты обладают мягким действием, намного реже вызывают побочные эффекты, лучше переносятся и могут применяться длительное время, что особенно важно в педиатрии [7].

Лекарственные растения в начале XX в. составляли 80% всех используемых лекарственных средств, но с ростом производства антибиотиков, гормональных и многих других препаратов, получаемых путем химического синтеза, их удельный вес значительно сократился. В настоящее время в России фитопрепараты в структуре всех лекарственных средств, используемых в практической медицине, составляют 30–40% [8]. Известно, что растения обладают более широким спектром действия по сравнению с синтетическими лекарственными средствами, однако они многокомпонентны, и их фармакокинетика мало изучена. Кроме того, могут быть противопоказания к применению фитопрепаратов, как и при назначении других лекарственных препаратов [9].

Рефлекторно действующие растительные препараты при приеме внутрь оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы желудка, что активизирует рвотный центр продолговатого мозга, рефлекторно усиливает секрецию слюнных желез и слизистых желез бронхов. К этой группе относятся препараты термопсиса, душицы, чабреца, мать-и-мачехи, синюхи, багульника, подорожника, фиалки трехцветной, корней ипекакуаны, солодки, истода, алтея, сосновые почки, плоды аниса, терпингидрат, эфирные масла и др. Действующим началом отхаркиваю-

щих средств растительного происхождения являются алкалоиды и сапонины, которые способствуют регидратации слизи за счет увеличения трансудации плазмы, усилению моторной функции бронхов и отхаркиванию за счет активации гастропульмонального рефлекса, усиления перистальтических сокращений бронхов и повышения активности мерцательного эпителия [7, 10].

Ряд растительных препаратов (тимьян, роснянка, термопсис, ипекакуана и др.) оказывают прямое действие на секреторные клетки, в результате этого увеличивается секреция слизи [11]. Ряд лекарственных средств рефлекторного действия обладают также резорбтивным эффектом: содержащиеся в них эфирные масла выделяются через дыхательные пути и вызывают усиление секреции и разжижение мокроты. Рекомендуется частый прием этих препаратов в небольших дозах (каждые 2–4 ч) в комбинации с обильным питьем.

В то же время отдельные растительные лекарственные средства могут значительно увеличить объем бронхиального секрета, который дети раннего возраста не в состоянии самостоятельно откашлять, что может привести к значительному нарушению дренажной функции легких. Избыточная стимуляция рвотного и кашлевого центров при лечении препаратами растительного происхождения в этом возрасте может привести к аспирации (особенно у детей с последствиями перинатального поражения ЦНС). Растительные препараты противопоказаны пациентам с поллинозом, отягощенным аллергоанамнезом, т. к. могут вызвать аллергические реакции и/или усилить имеющиеся аллергические проявления [12]. Отметим также, что отхаркивающие средства рефлекторного действия противопоказаны при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

В целом использование отхаркивающих средств рефлекторного действия наиболее эффективно при острых воспалительных процессах в дыхательных путях, когда еще нет выраженных структурных изменений в бокаловидных клетках и мерцательном эпителии [13].

На смену отварам и настоям лекарственных растений в настоящее время все чаще приходят их современные лекарственные формы, в частности экстракты, настойки, сиропы. Последние наиболее удобны для применения в педиатрической практике и позволяют достичь оптимальной комплаентности пациента [14]. Все более популярными становятся комбинированные препараты.

Уровень развития современной фармацевтической промышленности дает возможность выпускать многокомпонентные (комбинированные) фитопрепараты высокого качества, содержащие строго дозированное количество действующего вещества, что обеспечивает гарантированную безопасность и эффективность лечения. Благодаря особым условиям выращивания, контролируемому сбору сырья, высокотехнологичному производству выпускаемые продукты отличаются надежностью, максимизацией пользы и минимизацией рисков лечения. В связи с этим все чаще в медицинской практике используются природные отхаркивающие лекарственные средства.

Одним из таких современных комбинированных отхаркивающих средств является сироп Эвкабал, в состав которого входят жидкие экстракты тимьяна и подорожника [15, 16].

Экстракт подорожника содержит каротин, различные сахараиды и гликозиды, дубильные вещества, фитонциды,

органические кислоты, витамины и микроэлементы. Особенно ценными ингредиентами являются гликозид аукубин и плантангин. Экстракт подорожника оказывает отхаркивающее действие, обладает антимикробными, противовоспалительными, болеутоляющими и спазмолитическими свойствами, усиливает активность ресничек мерцательного эпителия дыхательных путей. Растительные муцины подорожника уменьшают раздражение слизистой оболочки трахеи и бронхов, оказывают защитное действие на клетки, тем самым проявляя противовоспалительный эффект. Фитонциды и фенолы подорожника способствуют разжижению бронхиального секрета, усилению его эвакуации реснитчатым эпителием, уменьшению выраженности катаральных явлений в дыхательных путях, а также оказывают противомикробное действие. В народной медицине подорожник истарии широко применяют при целом ряде заболеваний, в частности при коклюше, бронхитах, бронхиальной астме и туберкулезе [15].

Экстракт травы чабреца (тимьяна) содержит смесь эфирных масел, оказывающих отхаркивающее, противовоспалительное и бактерицидное действие за счет усиления активности реснитчатого эпителия слизистых оболочек верхних дыхательных путей, увеличения количества отделяемого секрета слизистой оболочки бронхов, разжижения мокроты, ускорения ее эвакуации и разрыхления воспалительных налетов. Кроме того, он обладает слабыми бронхолитическими (воздействие на  $\beta_2$ -рецепторы) (за счет флавоноидов), секретомоторными и репаративными свойствами, улучшает мукоцилиарный клиренс [17]. Доказано, что тимоловое эфирное масло, а также сам тимол обладают антибактериальными, противогрибковыми и потенциальными антиоксидантными свойствами [18]. В ходе экспериментальных исследований было выявлено, что эфирное масло тимьяна способствовало ингибированию роста большинства инфекционных агентов дыхательных путей: *Streptococcus pyogenes*, *agalactiae*, *pneumoniae*; *Klebsiella pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*; *Staphylococcus aureus*; *Stenotrophomonas maltophilia*. Фенолы проявляют активность также в отношении L-форм бактерий. Экстракт листьев тимьяна действует как спазмолитическое, антибактериальное средство, обладает репаративными свойствами, содержит фитонциды [15, 17, 19, 20].

Сироп Эвкабал содержит минимальные количества этанола (6,5 об.%) и сахара (в пересчете на сахарозу 0,6 г/мл), а положительные эффекты, присущие тимьяну и подорожнику, в сиропе взаимно потенцируются.

Сироп Эвкабал оказывает противовоспалительный, отхаркивающий и спазмолитический эффект. Он доступен в России уже с 1996 г. и разрешен для приема внутрь с 1 года. Детям от 1 года до 5 лет препарат назначают по 1 чайной ложке (5 мл) 2 р./сут, детям от 5 до 12 лет – по 1 столовой ложке (10 мл) 2 р./сут, взрослым и детям старше 12 лет – по 1–2 столовых ложки (10–20 мл) 3–5 р./сут. Препарат следует принимать после еды, перед применением содержимое флакона встряхивают. Продолжительность лечения определяется лечащим врачом в зависимости от тяжести заболевания. При легких формах заболевания препарат применяют 2 нед.; рекомендуется прием препарата еще 2–3 дня после исчезновения симптомов. Фармакотерапевтические свойства позволяют применять сироп Эвкабал для симптоматического лечения кашля любого происхождения, а также для уменьшения выраженности раздражения дыхательных путей химическими и физическими факторами.

Положительные эффекты сиропа Эвкабал продемонстрированы в целом ряде экспериментальных и клинических исследований [15, 16]. В частности, результаты одного из открытых сравнительных мультицентровых исследований клинической эффективности сиропа Эвкабал при остром бронхите [21] показали, что уже на 3-й день терапии у всех больных улучшалось откашливание мокроты, уменьшалась выраженность кашля (у 85%), его болезненность (у 80%). В среднем для получения порции мокроты понадобилось меньше кашлевых толчков по сравнению с началом лечения: если до начала лечения необходимо было сделать их  $6,5 \pm 1,3$ , то после 3 дней приема Эвкабала –  $4,1 \pm 1,1$  ( $p < 0,005$ ). Характерным для всех больных было уменьшение болезненности кашля. Облегчение откашливания мокроты коррелировало с улучшением адгезивных свойств мокроты. По сравнению с началом лечения адгезивность мокроты уменьшилась почти в 2,3 раза. Переносимость препарата была хорошей у всех больных.

Все это доказывает клиническую эффективность сиропа Эвкабал.

Таким образом, до настоящего времени существенное место в мукоактивной терапии у детей занимают растительные препараты, причем фитотерапия становится предметом осознанного выбора благодаря относительной безвредности, мягкости действия, доступности и эффективности.

### Литература

- Мизерницкий Ю.Л. Отхаркивающие и муколитические средства в терапии бронхолегочных заболеваний у детей: Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии / под общ. ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина Т. 1. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии / под ред. С. Ю. Каганова. М.: Медпрактика-М, 2002. С. 123–140 [Mizernickij Ju.L. Otharkivajushhie i mukoliticheskie sredstva v terapii bronholegocnyh zabolevanij u detej: Rukovodstvo pofarmakoterapii v pediatrii i detsojhirurgii / pod obshh. red. A.D. Caregorodceva, V.A. Tabolina. T. 1. Farmakoterapija v pediatricheskoj pul'monologii / pod red. S. Ju. Kaganova. M.: Medpraktika-M, 2002. S. 123–140 (in Russian)].
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. М.: Медпрактика-М, 2013. 120 с. [Mizernickij Ju.L., Mel'nikova I.M. Mukoliticheskaja i otharkivajushhaja farmakoterapija prizabolevanij legkih u detej. M.: Medpraktika-M, 2013. 120 s. (in Russian)].
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Принципы терапии кашля при респираторных инфекциях у детей // Центрально-Азиатский медицинский журнал. 2016. № 22(2). С. 245–249 [Mizernickij Ju.L., Mel'nikova I.M. Principy terapii kashlja pri respiratornyh infekcijah u detej. // Central'no-Aziatskij medicinskij zhurnal. 2016. № 22(2). S. 245–249 (in Russian)].
- Удалцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Современные аспекты патогенеза и диагностики кашлевого синдрома у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М., 2015. Вып. 15. С. 41–57 [Udal'cova E.V., Mel'nikova I.M., Mizernickij Ju.L. Sovremennye aspekty patogeneza i diagnostiki kashlevogo sindroma u detej. Pul'monologija detskogo vozrasta: problem i reshenija. M., 2015. Vyp. 15. S. 41–57 (in Russian)].
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Логиневская Я.В., Батошаргалова Б.Ц., Козлова Л.А. Клиническая эффективность комбинированной мукоактивной отхаркивающей терапии у детей с острыми респираторными инфекциями нижних дыхательных путей // Лечащий врач. 2011. № 11. С. 107–112 [Mizernickij Ju.L., Mel'nikova I.M., Loginevskaja Ja.V., Batozhargalova B.C., Kozlova L.A. Klinicheskaja jeffektivnost' kombinirovannoj mukoaktivnoj otharkivajushhej terapii u detej s ostrymi respiratornymi infekcijami nizhnih dyhatel'nyh putej // Lechashhijvrach. 2011. № 11. S. 107–112 (in Russian)].
- Сорока Н.Д. Растительные спекторанты в комплексном лечении заболеваний дыхательных путей у детей // iDoctor. 2014. № 3 [Soroka N.D. Rastitel'nyje ekspektoranty v kompleksnom lechenii zabolevanij dyhatel'nyh putej u detej // iDoctor. 2014. № 3 (in Russian)].
- Ярошук Л.Б. Растительные препараты при кашле у детей: целесообразность применения и клиническая эффективность: Сб. трудов Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины. Киев, 2007. С. 19–22 [Jaroshuk L.B. Rastitel'nye preparaty pri kashle u detej: celesoobraznost' primeneniya i klinicheskaja jeffektivnost': Sb. trudov Nacional'nogo instituta ftiziatrii i pul'monologii im. F. G. Janovskogo AMN Ukrainy. Kiev, 2007. S. 19–22 (in Russian)].

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

# Микоплазменная инфекция у детей (обзор литературы)

К.м.н. С.В. Зайцева, А.К. Застрожина, к.м.н. О.А. Муртазаева

ФГОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

## РЕЗЮМЕ

Этиологическим фактором ОРЗ у детей нередко является *Mycoplasma pneumoniae*. Особенности данного возбудителя определяют возможность длительной персистенции микроорганизма и ускользание его из-под контроля иммунной системы хозяина. Несмотря на то, что эффективность лечения ОРЗ, особенно микоплазменной инфекции, тесно связана с точностью этиологической диагностики, в практическом здравоохранении это представляется практически невыполнимой задачей. Отсутствуют специфические клинические и рентгенологические признаки заболевания, которые позволили бы практическому врачу провести дифференциальную диагностику ОРЗ. Вместе с этим лабораторная диагностика в амбулаторных условиях в России часто недоступна и осложнена возможностью получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Результатами этого нередко становятся рецидивирование респираторных симптомов верхних и нижних дыхательных путей, в частности длительный кашель у детей, и отсутствие рационального лечения. В то время как внебольничные инфекции у детей после 5 лет до 40% случаев могут быть этиологически обусловлены *M. pneumoniae*, терапия их начинается не с группы макролидов, а, в соответствии с клиническими рекомендациями, с бета-лактамов антибиотиков. Пациенты нередко получают несколько неэффективных курсов антибиотиков, что способствует формированию устойчивости бактерий к антибактериальным препаратам. Соответственно, необходимо расширение диагностической базы для своевременной диагностики инфекции, связанной с *M. pneumoniae*. С другой стороны, требуется продолжение исследований по созданию препаратов для специфической профилактики такой непростой инфекции, как респираторный микоплазмоз.

**Ключевые слова:** дети, респираторные инфекции, *Mycoplasma pneumoniae*, антибиотики, макролиды, азитромицин.

**Для цитирования:** Зайцева С.В., Застрожина А.К., Муртазаева О.А. Микоплазменная инфекция у детей (обзор литературы) // РМЖ. 2017. № 5. С. 327–334.

## ABSTRACT

*Mycoplasma pneumoniae* infection in children (literature review)

Zaitseva S.V., Zastrozhina A.K., Murtazaeva O.A.

Moscow State Medical Stomatological University named after A.I. Evdokimov

*Mycoplasma pneumoniae* is often the main etiological factor of acute respiratory infections (ARI) in children. The features of this causative agent determine its long-term persistence and its ability to escape the control of the host's immune system. Despite the fact that the effectiveness of the treatment of ARI, and especially mikoplazma infection, is closely related to the accuracy of etiological diagnosis, it seems almost an impossible in the practical health care. There are no specific clinical and radiological signs of the disease, which would allow a practical doctor to make a differential diagnosis of ARI. In addition to this, the outpatient laboratory diagnostics in Russia is often unavailable and complicated by the possibility of false positive and false negative results. It often results in a recurrence of respiratory symptoms of the upper and lower respiratory tract, in particular in a prolonged cough in children, and the lack of rational treatment. Despite the fact that up to 40% of the out-of-hospital infections in children aged 5 years and more are etiologicaly caused by *Mycoplasma pneumoniae*, in accordance with clinical recommendations the therapy of these infections begins with beta-lactam antibiotics, and not with a group of macrolides. Patients often receive several ineffective courses of antibiotics, thus contributing to the formation of resistance of bacteria to antibacterial drugs. That's why it is necessary to expand the diagnostic base for the timely diagnosis of infection associated with *Mycoplasma pneumoniae*. On the other hand, further researches are needed to develop drugs for specific prevention of such a complex infection as respiratory mycoplasmosis.

**Key words:** children, *Mycoplasma pneumoniae* respiratory infections, antibiotics, macrolides, azithromycin.

**For citation:** Zaitseva S.V., Zastrozhina A.K., Murtazaeva O.A. *Mycoplasma pneumoniae* infection in children (literature review) // RMJ. 2017. № 5. P. 327–334.

## Введение

Ежегодно в осенне-зимний период отмечается повышение заболеваемости острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ). В России ежегодно регистрируют от 27,3 до 41,2 млн заболевших гриппом и другими ОРВИ [1]. Наиболее часто от инфекций страдают дети, особенно в возрасте от 3 до 14 лет. Несмотря на то, что большинство детей способны справиться с инфекцией с помощью защитных сил собственного организма, они болеют чаще, чем взрослые, и имеют высокую вероятность развития осложнений.

Наиболее тяжелым проявлением ОРЗ является пневмония. В 2016 г. в Российской Федерации зарегистрировано на 23,8% больше случаев внебольничных пневмоний (ВП), чем в 2015 г. Средний по стране показатель заболеваемости составил 418,3 на 100 тыс. населения против 337,8 в 2015 г. [2].

Высокая распространенность пневмоний сочетается с высокой смертностью детей от этого заболевания во всем мире. Так, по данным ВОЗ, в 2015 г. от пневмонии умерли 920 136 детей в возрасте до 5 лет, что составляет 15% всех случаев смерти детей этого возраста [3]. Причин такой не-

благополучной статистики немало. Среди них можно выделить факторы, непосредственно определяющие тяжесть инфекционного процесса, и факторы, косвенно влияющие на течение заболевания. Так, особенности возбудителя, поздняя диагностика, повторные нерациональные курсы антимикробной терапии, состояние иммунной системы пациентов во многом определяют течение заболевания, в то время как воздействие внешних факторов (экологических, социальных) может способствовать возникновению рекуррентных инфекций и персистенции микроорганизмов.

### Этиология

Большое внимание в настоящее время уделяется изучению значения различных микроорганизмов при респираторных заболеваниях. Понимание их этиологической и патогенетической роли в возникновении патологических симптомов очень важно для своевременной диагностики и рациональной терапии ОРЗ. Особенно важно понимание вклада атипичных патогенов в структуру ОРЗ. К этой группе чаще всего относятся *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella spp.* (прежде всего *Legionella pneumophila*), *Chlamydophila (Chlamydia)*, *Coxiella burnetti* (возбудитель Q-лихорадки), респираторные вирусы (вирусы гриппа А и В, респираторный синцитиальный вирус), а также более редко встречающиеся микроорганизмы: возбудители туляремии (*Francisella tularensis*), лептоспироза (*Leptospira spp.*), хантавирусы, хламидиоподобный «возбудитель Z». В современной медицинской литературе более распространена лаконичная трактовка термина «атипичные возбудители», включающая только *M. pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* и *Legionella spp.* Наибольшее значение при ОРЗ у детей из данной группы патогенов имеет *M. pneumoniae*. Данный микроорганизм может вызывать воспаление как верхних, так и нижних дыхательных путей. В человеческой популяции респираторный микоплазмоз составляет 10–16% всех случаев ОРЗ. Эти цифры в период эпидемических вспышек могут достигать 30–40%. Согласно данным литературы, *M. pneumoniae* вызывает до 40% ВП у детей и около 18% инфекций у пациентов, нуждающихся в госпитализации [4]. Необходимо отметить возрастные особенности распространения данного патогена у детей. Наиболее часто *M. pneumoniae* выявляется у детей старше 5-летнего возраста. В ходе эпидемиологического исследования, проведенного в США в 2010–2012 гг. с целью определения этиологического фактора ВП у 2222 детей, *M. pneumoniae* была выявлена у 19% детей в возрасте старше 5 лет и у 3% детей младше 5 лет [5].

Таким образом, *M. pneumoniae* имеет большое значение в генезе ОРЗ и ВП в детском возрасте. Однако этиологическая диагностика, имеющая решающее значение для выбора рациональной терапии данной инфекции, является сложной задачей для практического здравоохранения и часто запаздывает на длительное время. Обусловлено это особенностями строения и жизнедеятельности микроорганизма, которые определяют своеобразную клиническую картину, течение заболевания и иммунный ответ пациента на данную инфекцию.

### Особенности *Mycoplasma pneumoniae*

Первые сведения о микоплазмах были опубликованы Nocard и Roux в 1898 г. Они выделили контагиозную культуру плевропневмонии крупного рогатого скота и стали изучать эту группу патогенов, объединенных однотипными

биологическими свойствами, назвав их «плевропневмониеподобные микроорганизмы». В 1929 г. Novac предложил назвать эту группу микроорганизмов «микоплазмой». С 1956 г. было установлено, что данные микроорганизмы являются фильтрующимися, не имеющими клеточной стенки. Изучение микоплазм как патогенов человеческого организма началось с 1942 г. Тогда из мокроты больного атипичной пневмонией человека M.D. Eaton впервые выделил возбудитель, который был отнесен к вирусам и длительное время назывался по имени исследователя – «агент Eaton» [6]. Главными особенностями этого агента были малые размеры, он свободно проходил через фильтры и был не способен расти на стандартных биологических средах. Изначально его рассматривали как вирус. Однако вирусная природа его была опровергнута в связи с губительным действием на него антибактериальных препаратов – хлортетрациклина и стрептомицина. Только в 1963 г. были окончательно определены свойства данного микроорганизма, и он был назван *Mycoplasma pneumoniae* [7, 8].

Согласно современной номенклатуре, микроорганизм *M. pneumoniae* относится к роду *Mycoplasma*, семейству *Mycoplasmataceae*, порядку *Mycoplasmatales*, классу *Mollicutes*. Среди семейства *Mycoplasmataceae* в патогенезе инфекций человека общепризнанной является роль 4-х основных видов микоплазм. К ним относятся *M. pneumoniae*, которая является частым возбудителем респираторных инфекций, *M. genitalium*, *M. hominis* и *U. urealyticum* вызывают инфекции мочеполового тракта. Последние два возбудителя также могут быть причиной инфекций у новорожденных [9, 10].

Согласно результатам ряда исследований, развитие и распространение микоплазменной инфекции носят эпидемический характер. Вспышки возникают с интервалами от 3 до 7 лет и продолжаются в течение 1–3 лет с пиками заболеваемости в осенний и зимний период. Предположительно этот факт обусловлен наличием как минимум 2-х основных подтипов *M. pneumoniae*, которые часто выделяют при клинических исследованиях [11]. Вместе с этим в последние годы все больше внимания уделяется внешним факторам (климатическим изменениям), влияющим на сезонность циркуляции *M. pneumoniae* в естественных условиях в различных географических зонах [12].

Многочисленными исследованиями установлено, что микоплазмы по своим структурным свойствам находятся как бы между вирусами и бактериями. С одной стороны, возможность расти на бесклеточной среде и чувствительность к некоторым антибиотикам приближают их к бактериям. С другой стороны, по размерам генома и склонности к внутриклеточному паразитизму они похожи на вирусы. Малые размеры данного микроорганизма позволяют ему широко распространяться воздушно-капельным путем. Хорошо известна способность этих патогенов преодолевать слизистые барьеры дыхательных путей, сливаться с клетками хозяина и выживать внутриклеточно. Нередко даже после лечения антибактериальными препаратами *M. pneumoniae* способны синтезировать собственную ДНК и размножаться, что приводит к латентному, хроническому течению микоплазменной инфекции [13, 14].

Точный механизм внутриклеточной жизнедеятельности данного патогена до настоящего времени неизвестен, однако потенциал для цитоплазматической секвестрации объясняет трудность полного устранения *M. pneumoniae*. Согласно данным литературы, некоторые пациенты могут

оставаться заразными в течение длительного времени, несмотря на исчезновение многих симптомов [15].

Характерной особенностью *M. pneumoniae* является отсутствие клеточной стенки, т. к. они не способны синтезировать жесткие пептидогликаны [7, 8]. Клетки микоплазмы окружены мембраной, покрытой снаружи капсулоподобным слоем. Мембрана содержит видоспецифический антиген. Отсутствием ригидной клеточной стенки обусловлена природная устойчивость *M. pneumoniae* к антибиотикам, действующим на мембрану бактериальной клетки. Эти микроорганизмы устойчивы ко всем бета-лактамам (антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам) и гликопептидам (ванкомицину), полимиксину, рифампицину, сульфаниламидам, триметоприму и налидиксовой кислоте.

Отсутствием клеточной стенки обусловлены невысокая выживаемость *M. pneumoniae* вне организма-хозяина и повышенная чувствительность к факторам внешней среды. В силу нестойкости в окружающей среде инфицирование происходит лишь при тесном контакте между людьми. Поэтому часто очаги респираторного микоплазмоза бывают в семьях и организованных коллективах [16, 17].

Таким образом, *M. pneumoniae* в силу своих структурных особенностей является мембранным паразитом. Промежуточное положение между вирусами и бактериями, способность паразитировать на мембране респираторного тракта, возможность саморепликации и длительной персистенции определяют патогенность *M. pneumoniae* для респираторного тракта человека и клиническую картину инфекции.

Заболевание начинается с попадания *M. pneumoniae* на слизистую респираторного тракта. Наиболее часто это происходит воздушно-капельным путем, через дыхательные пути. Уже через 24 ч после заражения [18] начинается прилипание *M. pneumoniae* к эпителию респираторного тракта при помощи белка P1 (антиген с молекулярной массой 169 кДа), который играет также большую роль в формировании иммунного ответа на патоген. Существование множественных вариаций белка P1 *M. pneumoniae* объясняет кратковременность постинфекционного иммунитета при данной инфекции [7, 8].

Как было указано ранее, *M. pneumoniae* является мембранным паразитом. После прикрепления к рецепторам и мембране эпителиоцитов дыхательных путей липидные компоненты мембраны микоплазмы диффундируют в клеточную мембрану хозяина, а стеролы клетки хозяина поступают в мембрану микоплазмы. В момент прикрепления клетка вытягивается и располагается между ресничками эпителиальных клеток, что позволяет микоплазмам колебаться вместе с ресничками и не выноситься с отгоняемой ресничками слизью. Расположение микоплазмы в инвагинатах клеточной мембраны и окружение ресничками эпителия защищают микоплазму от действия антител хозяина. После проникновения в клетки реснитчатого эпителия микоплазма размножается в их цитоплазме, образуя микроколонию. В фагоцитирующих клетках микоплазма может длительное время персистировать и заноситься в разные органы [7].

Перекись водорода и супероксид, вырабатываемые *M. pneumoniae*, повреждают эпителий и приводят к воспалению. В последнее десятилетие исследования по изучению патогенности *M. pneumoniae* позволили выделить уникальный для микроорганизмов, специфический CARDS-токсин (community acquired respiratory distress syndrome toxin), ко-

торый вызывает вакуолизацию клеток бронхиального эпителия и снижает двигательную активность ресничек. CARDS-токсин обладает прямым цитотоксическим действием на эпителий слизистой оболочки респираторного тракта и вызывает обширные зоны перибронхиального и периваскулярного воспаления. Была выявлена прямая зависимость между количеством CARDS-токсина, выделяемого *M. pneumoniae*, и тяжестью поражения легочной ткани. Анализ структуры указывает на то, что CARDS-токсин обладает сходством аминокислотной последовательности с экзотоксином *Bordetella* коклюша (коклюшный токсин) [19, 20]. Цитотоксическое действие *M. pneumoniae* проявляется клинически сухостью в носу, першением в горле и сухим, отрывистым кашлем, которые обычно ассоциируются с ранней микоплазменной инфекцией [4].

В ходе многих исследований было установлено, что воспалительный ответ при микоплазменной инфекции характеризуется низкой степенью инфильтрации нейтрофилов, что, вероятно, определяет хронический, а не острый характер заболевания, как при инфицировании легкого патогенами других видов [12]. Клинические симптомы: першение в горле, хрипы в легких, затрудненное дыхание развиваются постепенно и являются следствием медленного отмирания эпителия. Микоплазменную инфекцию нижних дыхательных путей – пневмонию называют «*walking pneumonia*», что можно условно перевести с английского языка как «никуда не торопящаяся» [14].

Однако тяжесть поражения легких, вызванного *M. pneumoniae*, зависит не только от биологических свойств возбудителя, но и от индивидуальных особенностей иммунного ответа макроорганизма на воздействие инфекционного агента. Так, в поздние сроки микоплазменной инфекции цитолиз эпителиальных клеток в нижних дыхательных путях может быть причиной развития гиалиновых мембран у детей раннего возраста. Отмечено, что в результате тяжелого респираторного микоплазмоза может развиваться хронический интерстициальный легочный фиброз [21]. Описаны случаи молниеносного течения микоплазменной инфекции с развитием тяжелой дыхательной недостаточности и респираторного дистресс-синдрома у маленьких детей и пожилых людей, которые ассоциируют с действием CARDS-токсина, продуцируемого *M. pneumoniae* [22, 23].

Все чаще обсуждается роль *M. pneumoniae* в патогенезе хронической бронхолегочной патологии. Особое внимание уделяется значению *M. pneumoniae* в патогенезе бронхиальной астмы (БА). Так, в экспериментах было показано, что рекомбинантный CARDS-токсин способствует развитию мощного аллергического воспаления в легких, продукции цитокинов Th2-типа и выраженной гиперреактивности дыхательных путей [24]. Также установлено, что взаимодействие между клетками респираторного эпителия и поверхностных липопротеидов *M. pneumoniae* может индуцировать через Toll-подобный рецептор макроорганизма (TLR) -2 [25] или TLR-4 [26] синтез внутриклеточной молекулы адгезии (ICAM) рецепторов.

Таким образом, установлено, что *M. pneumoniae* в течение длительного времени может быть причиной обострения БА [27]. Более того, в некоторых исследованиях были выделены бактерии с более высокой распространенностью среди пациентов с БА [28]. Другие исследования указывают на вероятность участия *M. pneumoniae* в развитии БА [29].

Несмотря на то, что многочисленными исследованиями подтверждена связь *M. pneumoniae* с пневмонией и БА, ме-

ханизм развития болезни остается изученным не до конца. Рассматриваются теории воспаления в дыхательных путях, связанного с Th2-направленным ответом иммунной системы. Так, установлено, что при респираторной инфекции, ассоциированной с *M. pneumoniae*, увеличивается высвобождение цитокинов 2-го типа, включая интерлейкины (IL) -4 и -5 [30]. Эти цитокины, в свою очередь, способствуют гиперпродукции иммуноглобулина (Ig) E, играющего основную роль в патогенезе БА у детей.

Таким образом, морфологические и физиологические особенности *M. pneumoniae* определяют клиническую картину микоплазменной инфекции. Внутриклеточная локализация возбудителя защищает его от иммунного ответа хозяина и позволяет длительно персистировать в его организме. Специфика патогенного действия микроорганизма на клетки реснитчатого эпителия определяет соответствующую клиническую картину заболевания, которая чаще не имеет манифестного начала и характеризуется длительным рецидивированием таких симптомов, как кашель. В то же время *M. pneumoniae* усугубляет течение неспецифической хронической бронхолегочной патологии, нередко являясь триггером обострения заболевания.

#### Клиника

Выраженность клинических проявлений микоплазменной инфекции весьма вариабельна и может характеризоваться как субклиническим, так и манифестным течением. *M. pneumoniae* может поражать как верхние, так и нижние дыхательные пути. Инкубационный период при микоплазменной инфекции составляет около 2–3 нед.

Поражение верхних дыхательных путей при микоплазменной инфекции может проявляться различными синдромами. Чаще ведущим клиническим вариантом инфекции является фарингит. Реже развиваются микоплазменные ринит, синусит, средний отит, мирингит (воспаление барабанной перегородки), который может быть буллезным, и ларингит. Следует отметить, что симптоматика поражения верхних дыхательных путей при микоплазменной инфекции имеет мало специфических черт и практически не отличается от таковой аналогичных заболеваний иной этиологии.

В педиатрической практике чаще наблюдается постепенное начало заболевания. В первые дни появляются жалобы на вялость, сонливость ребенка при нормальных цифрах температуры тела. Отмечаются катаральные явления: боль при глотании, заложенность носа и слизистое отделяемое из носа. Ребенка могут беспокоить болезненные ощущения в мышцах и области поясницы. Однако наиболее ярким клиническим симптомом при микоплазменной инфекции является сухой, приступообразный, интенсивный кашель. Нередко больные жалуются на боль за грудной во время кашля и рвоту в конце приступа. Такое проявление респираторного микоплазмоза по типу острой респираторной инфекции может продолжаться 2–4 нед., а иногда и дольше [16, 18, 31].

При манифестной форме микоплазменной инфекции респираторного тракта инфекция начинается остро, с подъема температуры тела до фебрильных цифр. В ряде случаев отмечаются головная боль и другие симптомы интоксикации. Возникают першение и боли в горле, чувство заложенности носа. Реже отмечаются насморк, боль в ушах и проявления конъюнктивита (чаще – «сухого»). Лихорадка, как правило, купируется в течение 3–5 дней, но

субфебрилитет может сохраняться еще на протяжении 1–2 нед. Катаральные симптомы заболевания в подавляющем большинстве случаев регрессируют в течение 7–10 дней, однако выделение возбудителя с носоглоточным секретом может отмечаться еще длительное время – до нескольких недель [16]. Согласно некоторым исследованиям, *M. pneumoniae* часто обнаруживается у детей школьного возраста с постоянным кашлем, особенно во время активных эпидемий [15], или одновременно с *Bordetella pertussis* [32]. В некоторых исследованиях сообщается об обнаружении *M. pneumoniae* у здоровых людей [33]. В исследовании Н.М. Фоу культуры *M. pneumoniae* были выявлены у пациентов даже через 4 мес. после болезни [34]. Эти пациенты могут выступать в качестве резервуара возбудителя инфекции.

Поражение нижних отделов респираторного тракта может протекать по типу бронхита или пневмонии. При этом наиболее частой клинической формой заболевания является бронхит. Однако при эпидемическом подъеме заболеваемости частота развития микоплазменных пневмоний значительно возрастает. Как уже отмечалось, в этот период до 40–60% всех пневмоний у детей школьного возраста имеют микоплазменную этиологию.

Для клинической картины микоплазменной пневмонии характерен «инфлюенцеподобный» синдром [35] с выраженной и длительной лихорадкой, ознобом, сильной болью в горле и кашлем. Может развиваться бронхообструктивный синдром. При этом симптомы интоксикации обычно не выражены, что является одним из немногих специфических признаков микоплазменной пневмонии. Кашель навязчивый, непродуктивный, без лечения может продолжаться несколько недель, иногда – месяцев. Возможны рецидивы кашля после выздоровления. В 20–30% случаев воспалительный процесс охватывает сразу оба легких. Пневмония чаще нетяжелая, хотя описаны случаи развития плеврита. В легких при этом могут выслушиваться рассеянные сухие и разнокалиберные влажные хрипы.

Примерно у 10% детей с микоплазменной пневмонией отмечают преходящую макулопапулезную сыпь. В подавляющем большинстве случаев заболевания протекает нетяжело, характеризуется гладким течением и отсутствием дыхательной недостаточности или слабой ее выраженностью. В то же время 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 [16].

#### Диагностика

Рентгенологически в легких выявляются очаги неомогенной инфильтрации, более плотные у корня, с неровными краями, часто тяжистые, «мохнатые». Эти изменения двусторонние, несимметричные и чаще наблюдаются в нижних отделах легких. У ряда пациентов изменения сегментарные. Плевральная реакция и плевриты с небольшим экссудатом наблюдаются у 1/4–1/3 больных, реакция часто ограничивается междолевой плеврой [18]. В случаях тяжелой пневмонии могут наблюдаться типичные инфильтративные изменения в легочной ткани. Однако это встречается редко и, по данным литературы, обусловлено коинфекцией *Streptococcus pneumoniae* или *Chlamydia pneumoniae* [18, 36]. Гематологические сдвиги при микоплазменной инфекции могут помочь в диагностике микро-

плазменной этиологии пневмонии – число лейкоцитов обычно нормальное, может быть умеренный лейкоцитоз. Однако общее количество лейкоцитов не превышает 15 000/мкл [18, 37].

Микоплазменная инфекция может быть ассоциирована, помимо респираторных, с другими проявлениями. Описаны случаи мультиформной эритемы или синдрома Стивенса – Джонса, поражения ЦНС (психозы, менингиты, менингеальные синдромы, менингоэнцефалиты, трансверзальные миелиты, синдром Гийена – Барре), поражения кожи и слизистых оболочек, крови (гемолитическая анемия, коагулопатия, тромбоэмболический феномен), поражения сердца (миокардиты, фокальные некрозы миокарда, перикардиты), функциональные нарушения органов пищеварения, поражения печени (гепатиты, фокальные некрозы), почек (нефрит), полиартрит [16, 37].

Таким образом, клиническая картина микоплазменной инфекции верхних и нижних дыхательных путей не имеет строго специфических признаков, на основании которых можно с высокой степенью достоверности диагностировать ее у постели больного. Однако наличие выраженной сухости слизистых в начале заболевания, приступообразный навязчивый кашель до рвоты, отсутствие явлений интоксикации и выраженных гематологических изменений могут свидетельствовать в пользу микоплазменной инфекции. Данные рентгенологического обследования при ВП могут также помочь в диагностике атипичных пневмоний.

С учетом отсутствия четких клинических, рентгенологических и гематологических критериев диагностики микоплазменной инфекции верификация диагноза может быть проведена только на основании лабораторных тестов. К методам выявления и идентификации *M. pneumoniae* относят культуральное исследование, иммунологические методы (выявление антигенов и специфических антител) и методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) [17, 37].

Классические микробиологические методы малоприменимы для выявления *M. pneumoniae* в силу их низкой чувствительности (световая микроскопия), что связано с очень малыми размерами возбудителя, или значительной продолжительности исследования – от 1 до 3–6 нед. (посев и культивирование на специально обогащенных средах), что не подходит для использования при диагностике острых форм заболевания.

Наиболее распространенным методом идентификации *M. pneumoniae* является серологический метод. Среди серологических (иммунологических) методов диагностики наиболее часто на современном этапе используется иммуноферментный анализ (ИФА). Для диагностики во время острой инфекции определяют IgM или IgA. IgM-антитела появляются в 1-ю нед. болезни и достигают своих самых высоких титров в течение 3-й нед. IgA-антитела также продуцируются на ранних стадиях заболевания. Поэтому выявление IgM-антител к *M. pneumoniae* в ИФА свидетельствует о текущей или недавно перенесенной инфекции. Наличие специфического инфекционного процесса подтверждается также 4-кратным и более нарастанием концентрации IgG-антител к *M. pneumoniae* при исследовании парных сывороток пациента, собранных с интервалом не менее 2–3 нед. При отсутствии парных сывороток, которые трудно получить у детей раннего возраста, признаком острой микоплазменной инфекции является диагностический титр специфических IgM-антител в значениях, указанных фирмой-производителем [16, 17, 38].

Однако необходимо учитывать, что, несмотря на универсальность, серологические методы не обладают высокой чувствительностью. При интерпретации результатов серологических методов исследования следует знать, что достаточно высокий уровень антител класса IgG к *M. pneumoniae* может сохраняться длительное время после перенесенной инфекции, нарастание титра IgG может быть отсроченным во времени, а IgM у взрослых могут вообще не выявляться. В ряде случаев положительные результаты ИФА на *M. pneumoniae* могут быть связаны с перекрестным реагированием на микоплазмы других видов (фальш-положительный результат). Нельзя исключить и фальш-негативные результаты ИФА. Кроме того, антитела к *M. pneumoniae* могут появляться только через 2 нед. после появления симптомов. Врачи должны также учитывать статус иммунной системы пациента. В частности, у части иммунокомпрометированных пациентов реакция на IgM может быть неспецифической или отсутствовать [17, 38].

Именно поэтому наибольшее значение в диагностике *M. pneumoniae* имеют МАНК, к которым относятся классическая полимеразная цепная реакция (ПЦР), «гнездная» ПЦР, ПЦР в реальном времени, мультиплексная ПЦР. «Гнездная» ПЦР характеризуется более высокой, по сравнению с классической ПЦР, чувствительностью; ПЦР в реальном времени позволяет выявлять уровень микробной нагрузки [37, 39]; мультиплексная ПЦР обеспечивает синхронное определение в исследуемом образце нескольких микроорганизмов. Необходимо отметить, что более высокая диагностическая ценность при выявлении *M. pneumoniae* у больных с ВП отмечается при исследовании мокроты по сравнению с орофарингеальными, назофарингеальными мазками или назофарингеальным аспиратом, что объясняется большей концентрацией возбудителя в нижних дыхательных путях. Поэтому у пациентов с ВП для культурального исследования и ПЦР следует использовать мокроту, и только при невозможности ее получения – образцы из верхних дыхательных путей [17, 37].

Таким образом, при лабораторной диагностике респираторного микоплазмоза необходимо использование комбинации методов, направленных на выявление в исследуемых материалах антигенов возбудителя методом ИФА или его генома при помощи ПЦР, с методами, характеризующими иммунный ответ пациента на *M. pneumoniae*, – определение специфических антител классов IgM, IgA и IgG при проведении ИФА.

## Лечение

Лечение респираторного микоплазмоза базируется на antimicrobial терапии. Выбор антибактериального препарата обусловлен биологическими свойствами возбудителя. С учетом структурных особенностей строения *M. pneumoniae* – отсутствия у него клеточной стенки в терапии микоплазмоза рекомендуется использовать antimicrobial препараты, блокирующие репликацию возбудителя на этапе синтеза ДНК, например хинолоны, или синтеза белка, такие как макролиды и тетрациклины. В педиатрической практике выбор лекарственного препарата определяется его профилем безопасности, поэтому в арсенале педиатра для лечения микоплазменной инфекции у детей до 8 лет основной группой antimicrobial препаратов являются макролиды [31, 38–41].

Макролиды – группа бактериостатических антибиотиков, химическая структура которых представлена макроциклическим лактонным кольцом [41]. В зависимости от числа ато-

мов углерода в лактонном кольце различают 3 основных подкласса макролидов: 14-, 15- и 16-членные макролидные антибиотики, а в зависимости от происхождения выделяют природные и полусинтетические препараты. Установлено, что микробиологическая эффективность макролидов по отношению к *M. pneumoniae* практически одинакова.

Одним из представителей группы макролидов, применяемых для лечения респираторных инфекций в педиатрической практике, является азитромицин (Сумамед®).

Азитромицин – полусинтетический антибиотик, представитель группы «новых» макролидов, который был синтезирован в 1983 г. путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо эритромицина. 15-членный азитромицин выделен в отдельную группу азалидов и по структуре молекулы существенно отличается от других макролидов. Азитромицин, как и другие макролиды, обладает высокой активностью в отношении многих грамположительных бактерий: стафилококков (метициллин-чувствительных), стрептококков (включая *Streptococcus pneumoniae*), *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*. Однако азитромицин отличается от других макролидов существенно большей активностью в отношении грамотрицательных бактерий. Он превосходит другие препараты группы по эффективности против *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria spp.*, *Bartonella spp.* и *Campylobacter jejuni*, что достаточно важно при лечении ВП у детей. Азитромицин в отличие от других макролидов в больших концентрациях способен подавлять рост многих бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* и др.). Препарат также проявляет активность в отношении *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*. Доказана его высокая эффективность в отношении внутриклеточных возбудителей: *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Legionella pneumophila* [40–42].

Для азитромицина характерен постантибиотический эффект, т. е. сохранение антимикробного действия препарата после его удаления из среды [39, 40, 43, 44]. Под действием азитромицина в концентрации даже ниже минимальной подавляющей (МПК) микроорганизмы, в т. ч. и резистентные к антибиотикам, становятся более чувствительными к факторам иммунной защиты – отмечается так называемый суб-МПК-постантибиотический эффект.

Азитромицин, как и другие макролиды, обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Существуют данные о том, что макролиды регулируют работу иммунной системы. Они влияют на окислительные реакции в фагоцитах и способствуют их дегрануляции, повышают продукцию противовоспалительного цитокина (IL-10) моноцитами, уменьшают выработку провоспалительных цитокинов моноцитами (IL-1, TNF $\alpha$ ) и лимфоцитами (IL-2), снижают образование медиаторов воспаления: простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов [40]. Макролиды повышают активность Т-киллеров и усиливают фагоцитарную активность и миграцию макрофагов в очаг воспаления. Наличие противовоспалительного эффекта у азитромицина успешно используется у пациентов с муковисцидозом, не отвечающих на стандартную терапию [45].

Азитромицин в большом количестве накапливается внутриклеточно, благодаря чему его концентрация во многих тканях организма в 10–200 раз превышает концентрацию в крови. Наиболее высокие концентрации препарата создаются в миндалинах, аденоидах, бронхиальном секрете, слизистой бронхов, жидкости, выстилающей эпителий

альвеол, экссудате среднего уха. Именно там они намного превышают МПК для большинства бактериальных возбудителей, вызывающих инфекции данной локализации. Накапливаясь в большом количестве в фагоцитах, азитромицин с помощью этих клеток транспортируется в очаг воспаления, где происходит постепенное высвобождение препарата. При вымывании из очага воспаления азитромицин вновь доставляется фагоцитами в очаг воспаления. В то же время азитромицин имеет очень большой период полувыведения – от 2 до 4 сут (в среднем 68 ч). Все это способствует тому, что эффективная концентрация препарата в тканях сохраняется в течение 5–7 дней [31, 42].

Азитромицин имеет высокий профиль безопасности. По данным большинства исследований, частота нежелательных явлений на фоне приема азитромицина составляет около 9%. При этом в большинстве случаев отмечаются умеренные реакции со стороны ЖКТ (боли в животе, тошнота, рвота, диарея и др.), которые, как правило, не требуют отмены препарата. Редко или очень редко наблюдаются изменения со стороны нервной системы (головная боль, головокружение, сонливость и др.), изменения лабораторных показателей (уровень печеночных ферментов и др.), аллергические реакции (кожная сыпь, отек Квинке и др.), развитие вагинального кандидоза и интерстициального нефрита [31, 39, 41, 46].

Необходимо отметить, что азитромицин не оказывает ингибирующего влияния на цитохром P-450, участвующий в биотрансформации многих лекарственных средств [42]. Соответственно, использование азитромицина не приводит к возникновению лекарственных взаимодействий препаратов, ассоциированных с этим ферментом. Азитромицин метаболизируется в небольшой степени, в связи с чем не влияет на метаболизм других лекарственных средств. 50% препарата выделяются с желчью в неизменном виде, около 6% – с мочой.

В России оригинальный препарат азитромицина – Сумамед® зарегистрирован в виде капсул в дозе 250 мг, таблеток, покрытых оболочкой, в дозе 125 и 500 мг, порошка для приготовления суспензии для приема внутрь в дозе 100 мг / 5 мл и 200 мг / 5 мл (Сумамед® форте), лиофилизата для приготовления раствора для инфузии в дозе 500 мг. Пероральные формы препарата не имеют возрастных ограничений, но рекомендуются для применения детьми старше 6 мес. в виде суспензии для приема внутрь и таблеток в дозе 125 мг. Необходимо отметить, что препарат в форме порошка для приготовления суспензии поставляется в комплекте с дозировочной 2-сторонней ложкой (на 2,5 и 5 мл) и дозировочным шприцем (на 5 мл), что обеспечивает удобство приема препарата.

Фармакокинетические свойства препарата дают основания применять его при большинстве инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов у детей 1 р./сут в виде коротких курсов (до 5 дней) в суммарной дозе от 30 до 60 мг/кг.

Длительность антибактериальной терапии определяется тяжестью и течением инфекции, а также наличием фоновых заболеваний. При ВП, вызванной типичными бактериями, длительность антибактериальной терапии обычно составляет 7–10 дней, атипичными бактериями – 10–14 дней. Согласно современным рекомендациям, антибактериальная терапия может быть завершена через 3–4 дня после стойкой нормализации температуры тела. В последние годы наблюдается тенденция к сокращению сроков использования антибактериальной терапии, даже



# СУМАМЕД®

## азитромицин

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

# МАЛЕНЬКИЙ КУРС БОЛЬШОЙ ЭФФЕКТ\*<sup>1</sup>



**ШИРОКИЙ СПЕКТР  
ДЕЙСТВИЯ:  
ТИПИЧНЫЕ И АТИПИЧНЫЕ  
ВОЗБУДИТЕЛИ<sup>2</sup>**

**98,1% ДЕТЕЙ БЕЗ  
РЕЦИДИВОВ  
БРОНХИТА\*\*<sup>4</sup>**

**ПОДАВЛЯЕТ СИНТЕЗ  
БАКТЕРИАЛЬНЫХ  
ТОКСИНОВ<sup>3</sup>**

Краткая информация из инструкции по применению препарата Сумамед®, Сумамед® форте

Сумамед®, Сумамед® Форте, Азитромицин (Azithromycin). **ФОРМА ВЫПУСКА:** порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 100мг/5мл, 200мг/5мл<sup>1</sup>, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг<sup>2</sup>, 500мг; капсулы 250мг<sup>3</sup>. **ПОКАЗАНИЯ:** инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (фарингит/тонзиллит, синусит, средний отит); инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита, пневмония, в т.ч. вызванные атипичными возбудителями). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь 1 раз/сут. за 1 ч до или через 2 ч после еды; максимальная суточная доза — 500 мг. При инфекциях ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей детям от 6 месяцев<sup>1</sup> / от 3 лет<sup>2,3</sup>: 10 мг/кг массы тела 1 раз/сут. в течение 3 дней, курсовая доза 30 мг/кг; детям старше 12 лет с массой тела более 45 кг<sup>3</sup>: 500 мг 1 раз/сут. в течение 3 дней, курсовая доза — 1,5 г. При фарингите /тонзиллите, вызванных Streptococcus pyogenes<sup>1,2</sup> — в дозе 20 мг/кг/сут. в течение 3 дней, курсовая доза — 60 мг/кг. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к азитромицину, эритромицину, другим макролидам или кетолидам или другим компонентам препарата; нарушения функции печени тяжелой степени; нарушение функции почек тяжелой степени (КК менее 40 мл/мин); дефицит сахаразы/изомальтазы<sup>1</sup>, непереносимость фруктозы<sup>1</sup>, глюкозо-галактозная мальабсорбция<sup>1</sup>; детский возраст до 6 мес<sup>1</sup>/3 лет<sup>2</sup>/12 лет<sup>3</sup>; одновременный прием эрготамина и дигидроэрготамина. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** миастения, нарушение функции печени и почек легкой и умеренной степени тяжести (КК более 40 мл/мин); у пациентов с наличием проаритмогенных факторов (особенно у пожилых пациентов); одновременное применение дигоксина, варфарина, циклоsporина; сахарный диабет<sup>1</sup>. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Со стороны нервной системы: головная боль. Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота, боль в животе. **ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ:** снижение количества лимфоцитов, повышение количества эозинофилов, базофилов, моноцитов, нейтрофилов, снижение концентрации бикарбонатов в плазме крови.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.



ООО «Тева»  
Россия, 115054, Москва  
улица Валуева, дом 35  
Тел.: +7 495 644-22-34  
Факс: +7 495 644-22-35  
www.teva.ru

\* Под «Большой эффект» подразумевается длительный эффект

\*\* Острого бактериального бронхита

1. Foulds G, Johnson RB, Selection of dose regimens of azithromycin, J Antimicrob Chemother, 1993 Jun; 31 (Suppl E):39-50.
2. Справочник по антимикробной терапии. Выпуск 3. Под редакцией Р.С.Козлова А.В. Дехнин, — Смоленск: МАКМАХ, 2013. 480 с.
3. Thomas R, Shryockye et al., Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1998) 41, pp. 505-512.
4. Lauvau DV1, Verbit L., J Int Med Res. 1997 Sep-Oct;25(5) pp.285-95.

при тяжелом варианте течения ВП. Однако в клинических рекомендациях «Внебольничная пневмония у детей» (2015 г.) указано, что эксперты считают, что продолжительность антибактериальной терапии при ВП должна составлять не менее 5 дней [46]. В то же время использование азитромицина позволяет сократить длительность курса терапии микоплазменной инфекции до 5–7 сут с учетом фармакокинетических особенностей препарата.

Таким образом, азитромицин, первый представитель 15-членных макролидных антибиотиков (азалидов), может рассматриваться как один из препаратов выбора для терапии внебольничных инфекций дыхательных путей у детей в том случае, если есть основания считать, что заболевание вызвано внутриклеточными возбудителями. По сравнению с другими макролидами азитромицин более активен в отношении грамотрицательной флоры (особенно *H. influenzae*). Он не разрушается в кислой среде желудка, создает более высокие и стабильные концентрации в тканях, имеет длительный период полувыведения (что делает возможным однократный прием препарата в день), используется коротким курсом (3 или 5 дней), редко вызывает нежелательные реакции и лекарственные взаимодействия.

В 2014 г. ВОЗ был опубликован «Глобальный отчет по надзору за резистентностью к антимикробным препаратам», согласно которому проблема устойчивости возбудителей к антибактериальным препаратам создает все большую угрозу для профилактики и лечения инфекционных заболеваний. Основной причиной резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам становится их избыточное потребление, связанное как с необоснованным назначением препаратов, так и с отсутствием своевременной этиологической диагностики инфекции. В то время как внебольничные инфекции у детей после 5 лет до 40% случаев могут быть обусловлены *M. pneumoniae*, отсутствие этиологической диагностики ведет к необоснованному назначению данной группе пациентов, в соответствии с клиническими рекомендациями, бета-лактамов антибиотиков. Пациенты нередко получают несколько неэффективных курсов антимикробных препаратов, что способствует формированию к ним устойчивости бактерий.

Однако недостаточное использование антимикробных препаратов также ведет к росту антибиотикорезистентности. Обусловлено это может быть неправильным выбором лечения, неверной дозировкой, незавершенным курсом терапии. Одной из причин сложившейся тенденции в отношении макролидов является широкое использование некачественных дженериков. Несколько исследований, проведенных в РФ, продемонстрировали наличие более низких концентраций активных субстанций в ряде псевдодженериков и их низкую биодоступность, что потенциально может приводить к росту резистентности [48].

С 2001 г. появились данные об устойчивости к макролидам *M. pneumoniae*, выделяемой при инфекциях дыхательных путей у детей и взрослых в странах Азии (Япония, Китай). Так, макролидоустойчивая *M. pneumoniae* впервые была зарегистрирована в Японии [49] в 2001 г., и с тех пор постоянно сообщается об увеличении процента ее выявления среди таких пациентов [50–52]. Однако распространенность макролидорезистентной пневмонии различается в разных странах. В Китае зарегистрировано 69% пациентов с респираторным микоплазмозом, не чувствительным к терапии макролидами, в то время как в Нидерландах с 1997 по 2008 г. не было обнаружено случаев резистентности к мак-

ролидам *M. pneumoniae* [53]. Данных о распространенности подобных штаммов в Российской Федерации нет.

Резистентность *M. pneumoniae* к макролидам обусловлена точечными мутациями в генах р-РНК 23S субъединицы рибосомы у макролидорезистентных штаммов *M. pneumoniae*, поэтому в терапевтической практике необходимо учитывать, что резистентность микроорганизма отмечается ко всем макролидам, линкозамидам и кетолидам [14, 54, 55].

Однако, согласно данным литературы, резистентность *M. pneumoniae* к антибиотикам не составляет проблемы – подавляющее большинство штаммов чувствительно к макролидам [37]. В настоящее время не описано клинических изолятов, имеющих резистентность к тетрациклинам и фторхинолонам, однако селективировать такие штаммы *in vitro* удавалось. Несмотря на распространенность макролидоустойчивых форм *M. pneumoniae* в мире, вопрос об изменении рекомендаций по терапии респираторного микоплазмоза в России, США и странах Европы не стоит [56].

В связи с распространенностью респираторных заболеваний, вызванных *M. pneumoniae*, участием данного патогена в развитии хронических бронхолегочных заболеваний все острее возникает вопрос о мерах специфической профилактики. С учетом того, что *M. pneumoniae* является вторым по частоте возбудителем ВП у детей старше 5 лет, в мире стоит цель создания действенной вакцины для борьбы с данным возбудителем. В 1960–1970-х гг. был проведен ряд исследований, посвященных иммуногенности и защитной эффективности нескольких вакцин. Метаанализ Linchevski et al. [57] показал, что общая эффективность профилактики пневмонии в этих исследованиях составила 41% (54% – для пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*). Исследования по созданию действенной вакцины продолжаются и в настоящее время [58]. Создание вакцины для лиц с высоким риском заболеваемости, таких как школьники, призывники и пожилые люди, поможет снизить заболеваемость от пневмонии и вторичных осложнений. Своевременная вакцинация может также снизить развитие резистентных к макролидам штаммов *M. pneumoniae*.

### Заключение

Таким образом, *M. pneumoniae* – достаточно распространенный возбудитель ОРЗ у детей. Он является вторым по значимости этиологическим фактором в развитии ВП у детей после 5 лет. Особенности данного возбудителя определяют возможность длительной персистенции микроорганизма и ускользание его из-под контроля иммунной системы хозяина, а также отсутствие стойкого постинфекционного иммунитета, что нередко способствует персистенции возбудителя и вызывает затяжное течение заболевания. Несмотря на то, что эффективность лечения ОРЗ и особенно микоплазменной инфекции тесно связана с точностью этиологической диагностики, эта задача пока не решена. Отсутствуют специфические клинические и рентгенологические признаки заболевания, которые позволили бы практически врачу с высокой степенью достоверности уточнить этиологическую диагностику ОРЗ. Вместе с этим лабораторные исследования с целью определения возбудителя в амбулаторных условиях в России часто недоступны и сложны. В этой связи наиболее перспективным является создание препаратов для специфической профилактики такой непростой инфекции, как респираторный микоплазмоз.

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

# Топическая антисептическая терапия в лечении воспаления аденоидных вегетаций в детском возрасте

Профессор А.И. Крюков<sup>1</sup>, профессор В.Я. Кунельская<sup>1</sup>, д.м.н. А.Ю. Ивойлов<sup>1,2</sup>, к.м.н. Г.Б. Шадрин<sup>1</sup>, к.м.н. А.И. Мачулин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗ Москвы

<sup>2</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского» ДЗ Москвы

## РЕЗЮМЕ

В статье освещены вопросы определения, эпидемиологии, этиологии, классификации, клиники, диагностики и лечения аденоидных вегетаций, острого аденоидита и обострений хронического аденоидита в детском возрасте. Представлен обзор литературных данных и результатов клинических исследований по изучению роли патогенной флоры в этиологии хронического аденоидита у детей. Представлены собственные результаты изучения эффективности применения топического антисептического средства – промышленного протеината серебра при лечении 64 детей с хроническим аденоидитом, вызванным грибково-бактериальными ассоциациями. Представлены собственные результаты экспериментальной работы изучения *in vitro* влияния протеината серебра на полирезистентный штамм *Candida tropicalis*, выделенный у ребенка с грибковым аденоидитом. Доказано, что выраженное антимикотическое действие протеината серебра сохраняется даже в минимальной подавляющей концентрации 0,1%, что и определило целесообразность его применения у детей с грибковым аденоидитом. Отмечено, что промышленный протеинат серебра в виде капель эффективен при топическом применении в терапии острого аденоидита и обострения хронического аденоидита различной этиологии у детей всех возрастных периодов и может быть рекомендован к использованию в детской оториноларингологической практике.

**Ключевые слова:** дети, аденоиды, острый аденоидит, хронический аденоидит, грибково-бактериальные ассоциации, микробиоценоз носоглотки, протеинат серебра.

**Для цитирования:** Крюков А.И., Кунельская В.Я., Ивойлов А.Ю. и др. Топическая антисептическая терапия в лечении воспаления аденоидных вегетаций в детском возрасте // РМЖ. 2017. № 5. С. 335–338.

## ABSTRACT

### Topical antiseptic therapy in the treatment of adenoids inflammation in children

Kryukov A.I.<sup>1</sup>, Kurilskaya V.Y.<sup>1</sup>, Ivoylov A.Y.<sup>1,2</sup>, Shadrin G.B.<sup>1</sup>, Machulin A.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology named after L.I. Sverzhovsky, Moscow

<sup>2</sup>Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky, Moscow

The article highlights the issues of definition, epidemiology, etiology, classification, clinical picture, diagnosis and treatment of adenoid vegetations, acute and exacerbations of chronic adenoiditis in children. It presents a literature review and the results of clinical studies investigating the role of pathogens in etiology of chronic adenoiditis in children. The article presents the own results of studying the effectiveness of the use of a topical antiseptic - an industrial silver proteinate in the treatment of 64 children with chronic adenoiditis caused by fungal-bacterial associations. The article also presents the results of own experimental work on studying *in vitro* effect of silver proteinate on polyresistant strain of *Candida tropicalis*, isolated from a child with a fungal adenoiditis. It is proved that a marked antimycotic action of silver proteinate is retained even in the minimum inhibitory concentration of 0.1%, which determines the feasibility of its use in children with fungal adenoiditis. It is noted that industrial Proteinate of silver in the form of droplets is effective for topical application in the treatment of acute and exacerbation of chronic adenoiditis of various etiology in different age periods and can be recommended for use in pediatric ENT practice.

**Key words:** children, adenoids, acute adenoiditis, chronic adenoiditis, fungal-bacterial associations, microbiocenosis of nasopharynx, proteinate of silver.

**For citation:** Kryukov A.I., Kurilskaya V.Y., Ivoylov A.Y. et al. Topical antiseptic therapy in the treatment of adenoids inflammation in children // RMJ. 2017. № 5. P. 335–338.

**А**деноиды (аденоидные вегетации (АВ), глоточная миндалина (ГМ), J 35.2) – скопление лимфоидной ткани (фолликулярной и диффузной) в своде носоглотки, входящей в состав лимфоглоточного кольца Вальдейера – Пирогова. Первое упоминание об АВ встречается в трудах Санторини (G. Santorini, 1681–1737), но впервые гипертрофия ГМ определена как нозологическая форма и подробно описана датским оториноларингологом Вильгельмом Майером в 1867 г. в статье «Аденоидные вегетации в полости носа,

случай заболевания, лечение и выздоровление». Им же впервые выполнена аденотомия у девушки 22 лет, страдавшей тугоухостью и гнусавостью, после безуспешного консервативного лечения. В России одной из первых работ, посвященных АВ, было исследование, проведенное В.В. Никитиным в 1882 г., – «Об аденоидных разрастаниях в носоглоточной полости».

Аденоиды являются частью лимфатической системы организма, покрыты эпителием респираторного типа и составляют единую систему лимфоидной ткани, ассоцииро-

ванную со слизистыми оболочками: систему мукозального иммунитета (MALT-mukosa associated lymphoid tissue) [1, 2]. Гипертрофия аденоидов обусловлена гиперплазией ее лимфоидной ткани. Наличие ГМ является особенностью детского возраста и физиологическая инволюция ее начинается с 10–12 лет, а к 15–18 годам наступает полная атрофия ГМ. Однако надо отметить, что в последнее десятилетие увеличилась частота диагностики АВ у подростков и лиц старшего возраста. Некоторые авторы связывают учащение выявления ГМ с внедрением новых технологий в диагностике ЛОР-патологии. Другие источники не отрицают связь всплеска данной патологии с изменениями условий окружающей среды (вредные выбросы, профессиональные вредности, продукты питания и т. д.) [3, 4].

Максимальное физиологическое увеличение объема ГМ происходит в третьем (1–3 года) и четвертом (5–7 лет) критических периодах дискретного созревания иммунной системы [5]. Проблема патологии АВ приобретает в последние годы большое медико-социальное значение не только в нашей стране, но и за рубежом, т. к. распространенность ее неуклонно растет: в 1950–1960-е гг. – у 4–16% детей, в 1970–1980-е – у 9,9–29,2%, в 1999-м – уже у 37–76% детей [6]. В России в структуре патологии ЛОР-органов у детей аденоиды составляют от 21 до 53,1% всех заболеваний, в зависимости от возрастной группы [7]. В структуре ЛОР-патологии в детских стационарах г. Москвы на долю больных с АВ приходится до 40% от всех госпитализированных детей, а в структуре заболеваемости верхних дыхательных путей – до 81% [8]. Традиционно различают 3 степени гипертрофии ГМ [9]: I степень – аденоидная ткань прикрывает только верхнюю треть сошника; II степень – аденоидная ткань прикрывает половину сошника; III степень – аденоидная ткань прикрывает сошник полностью, доходя до уровня заднего конца нижней носовой раковины. Однако более полная классификация была предложена В.Т. Пальчуном и А.И. Крюковым (2001) [10], которые выделили 4 степени аденоидных разрастаний: при I степени аденоиды прикрывают до 1/3 сошника, при II – до 1/2, при III – 2/3 сошника закрыты гипертрофированной миндалинной, и при IV степени хоаны закрыты полностью или почти полностью.

**Этиологические факторы** развития гипертрофии аденоидов отличаются разнообразием. У детей раннего возраста их увеличение можно отнести к физиологическому формированию защитной системы от проникновения микроорганизмов со струей воздуха в верхние дыхательные пути [11]. Предрасполагающими факторами могут быть: осложненное течение ante- и перинатального периода онтогенеза ребенка, частые острые респираторно-вирусные инфекции (часто болеющие дети), рецидивирующие воспалительные заболевания носоглотки (бактериальные, вирусные, грибковые аденоидиты), детские инфекционные болезни (корь, ветряная оспа, скарлатина и др.), аллергические процессы (пищевая аллергия, аллергический ринит, поллиноз и т. д.) [5], эндокринные нарушения, аномалии конституции (лимфатико-гипопластический диатез) [12], гиповитаминозы, кислотозависимые заболевания желудка (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) [13], неблагоприятные социально-бытовые условия жизни, экологическая обстановка [14] и другие факторы, блокирующие адекватный адаптивный ответ организма ребенка.

**Клиническая картина гипертрофии аденоидов** весьма полиморфна и включает в себя местную и общую симпто-

матику. К местным симптомам относятся: нарушение носового дыхания (обструкция носа и носоглотки), вынуждающее ребенка дышать через рот, затрудняющее прием пищи, особенно у детей младшей возрастной группы, ведущее к развитию храпа и синдрому обструктивного апноэ сна (СОАС); отделяемое из носа, вызывающее раздражение (иногда и экзематозное поражение) кожи преддверия носа и носогубной области; изменение формы лица («аденоидный» тип): отсутствующее выражение, полуоткрытый рот, отвисшая нижняя челюсть, расширенные и сглаженные носогубные складки; нарушение формирования костно-мышечных структур лицевого скелета, включающее развитие арковидного (готического) неба, возникающее в результате отсутствия давления со стороны языка на твердое небо, верхнюю челюсть и альвеолы, и аномального расположения зубов, нарушения их контакта и прикуса (нижнечелюстная прогнатия), а также гингивита; изменение тембра голоса («закрытая гнусавость»); снижение обоняния; кашель, возникающий при обострении хронического аденоидита, обычно в ночное время при горизонтальном положении ребенка; снижение слуха по звукопроводящему типу, обусловленное механическим давлением лимфоидной ткани на глоточное устье слуховых труб (дисфункция слуховых труб) или отеком слизистой оболочки носоглотки; регионарный лимфаденит (подчелюстной и шейный). Общая симптоматика проявляется многочисленными нарушениями соматического и психического состояния ребенка. Дети становятся раздражительны, плаксивы, апатичны. В результате хронической обструкции дыхательных путей и гипоксии во время сна, повышенного уровня  $CO_2$  в крови у них отмечаются рассеянность, ослабление памяти и внимания, повышенная утомляемость, недомогание, бледность кожных покровов, анемия, снижение аппетита, интеллекта и работоспособности, что отражается на развивающих занятиях в детском саду, успеваемости в школе. Происходит отставание в общем развитии, могут сформироваться аномальная грудная клетка («куриная грудь»), сутулые плечи. Дыхание через рот, наличие хронического очага инфекции в носоглотке, недостаточная работа бронхолегочного аппарата способствуют развитию хронического фарингита, тонзиллита, ларингита, трахеита, бронхита и пневмонии. Эпилептиформные припадки, хореоподобные движения мышц лица, навязчивый приступообразный кашель, ночное недержание мочи (энурез), ночные страхи являются результатом поражения отдельных участков ЦНС у этой категории больных. Гипертрофия ГМ становится одной из причин развития острой и хронической воспалительной патологии носа, околоносовых пазух и среднего уха.

**Диагноз гипертрофии АВ** устанавливают на основании жалоб ребенка или его родителей, совокупности данных анамнеза, объективного исследования, клинического течения заболевания и лабораторных данных. Жалобы на частые респираторно-вирусные заболевания, постоянное или периодическое (только во время сна) затруднение носового дыхания, дыхание через рот, храп, отделяемое из носа, нарушение общего состояния ребенка, периодическое или постоянное нарушение слуха на одно или оба уха являются достаточным основанием, чтобы предположить наличие у ребенка гипертрофии аденоидов. Размеры аденоидов определяют методами трансназальной эндоскопии, эндоскопической трансоральной эпифарингоскопии или задней риноскопии. При неадекватном психоэмоцио-

нальном поведении ребенка (в основном это дети младшей возрастной группы) используют рентгенографию носоглотки в боковой проекции. Пальцевое исследование носоглотки проводят для дифференциальной диагностики с опухолями, ювенильной ангиофибромой, хоанальным полипом, гипертрофией задних концов нижних носовых раковин, атрезией хоан. Данный вид исследования информативен (позволяет оценить величину, консистенцию, положение аденоидов, а также получить представление о форме и размерах самой носоглотки), однако он травматичен и вызывает у ребенка негативное отношение к последующим осмотрам, манипуляциям и к врачу. Лабораторные методы исследования включают: клинические анализы крови и мочи, бактериологический анализ отделяемого из носоглотки на микрофлору и чувствительность к антибиотикам. При наличии показаний дополнительно выполняют: риноманометрию, рентгенографию околоносовых пазух, КТ околоносовых пазух и носоглотки, аудиологическое обследование (акустическая импедансометрия, тональная пороговая аудиометрия), иммунологическое и вирусологическое обследование. Лечение патологии ГМ в детском возрасте подразделяется на консервативное и хирургическое.

Надо отметить, что различают истинную и ложную гипертрофию ГМ. Истинная гипертрофия обусловлена гиперплазией лимфоидной ткани. В этом случае ребенку показано хирургическое лечение – аденотомия. Ложная гипертрофия ГМ характеризуется отеком лимфоидной ткани носоглотки, угнетением мукоцилиарной системы респираторного тракта, активацией условно-патогенной флоры, т. е. развитием хронического аденоидита. При этом ГМ увеличена в размерах и ошибочно принимается оториноларингологами за истинную гипертрофию. При этом производится необоснованная аденотомия, тогда как можно сохранить этот иммунокомпетентный орган носоглотки, проведя курс консервативного лечения.

**Аденоидит** – воспаление ГМ лимфоидного кольца Вальдейера – Пирогова. Данная патология на сегодняшний день является наиболее распространенной оториноларингологической патологией в детском возрасте. Частота встречаемости в России составляет 50–55%, а в группе часто болеющих детей – до 70% [9, 15, 16].

По длительности течения процесса различают острый и хронический аденоидит. Острый аденоидит (ОА) (ретро-назальная ангина, острый эпифарингит) – острое воспаление ГМ, ассоциированное с острым воспалением ротоглотки или слизистой оболочки полости носа, длительность течения которого не превышает 1 мес., повторяющееся не чаще 3-х раз в году. Как правило, ОА является физиологической реакцией иммунной ткани ГМ на острый инфекционный процесс верхних дыхательных путей [17]. Хронический аденоидит (ХА) – хроническое полиэтиологическое заболевание, в основе которого лежит нарушение физиологических иммунных процессов ГМ [17]. По типу воспалительной реакции выделяют отечно-катаральную и гнойную формы аденоидита [17], по этиологическому компоненту – вирусный, бактериальный, аллергический [17] и грибковый [18]. ОА чаще всего развивается после перенесенной вирусной инфекции, тропной к лимфоидной ткани носоглотки: герпес 1, 2, 6-го типа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, ЕСНО-вирус, вирус Коксаки, вирус Эпштейна – Барр [19–21]. При поражении вирусом длительный контакт реснитчатого эпителия поверхности

ГМ с патогенными бактериями вызывает вторичное бактериальное инфицирование. Этиологические факторы ХА включают: персистирующую вирусную инфекцию, хроническую бактериальную и атипичную инфекцию, аллергию, гастроэзофагеальный рефлюкс, врожденную и приобретенную патологию полости носа и носоглотки, иммунодефицитные состояния [22]. По данным литературы, основными бактериальными возбудителями ХА являются *Staphylococcus aureus* (21,5–50%), *Haemophilus influenzae* (3,3–66,7%), *Moraxella catarrhalis* (6,7–35,6%), *Streptococcus pneumoniae* (3,3%) [23].

В отделе ЛОР-патологии детского возраста НИКИО им. Л.И. Свержевского на базе ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского с 2011 по 2013 г. с целью изучения особенностей микробиологического пейзажа отделяемого с поверхности ГМ проведено обследование 340 детей с обострением ХА. Микробиота у 276 (81,2%) детей была представлена 30 видами бактерий: *St. aureus* – у 134 (48,5%), *Str. pneumoniae* – у 85 (30,7%), *Str. viridans* – у 22 (7,9%), *Str. salivarius* – у 13 (4,7%). Доля остальных видов бактериальных штаммов не превышала 3,2%. У 5 детей роста микрофлоры не выявлено. У 64 (18,8%) больных отмечен рост дрожжеподобных грибов *Candida* в диагностически значимых количествах. При видовой идентификации обнаружены грибы: *C. albicans* – у 26 (40,6%) детей (что характеризует наибольшую патогенность данного гриба при грибковом аденоидите), *C. tropicalis* – у 11 (17,1%) детей. В единичном количестве выделены *C. famata* – у 3-х (4,6%) детей, *C. guilliermondii* – у 1 (1,5%) ребенка, *C. pseudotropicalis* – у 1 (1,5%) ребенка. У 22 (34,6%) детей выявлены *Candida spp.* У всех больных с грибковым аденоидитом диагностированы грибково-бактериальные ассоциации. Наиболее часто кандидозная флора ассоциировалась с *St. aureus* (68,7%), на втором месте по частоте встречаемости отмечен *Str. salivarius* (20,3%) и на третьем – *Str. viridans* (12,5%), остальная бактериальная флора (*Str. chromogenes*, *Str. intermedius*, *Str. agalactiae*, *Str. mutans*, *Str. anginosus*) выделена в единичных случаях.

#### Основные направления лечения аденоидита:

- системная и топическая антибактериальная терапия (с определением возбудителя и его чувствительности к антибактериальным препаратам);
- неспецифическая гипосенсибилизирующая терапия;
- ирригационная терапия (носовой душ, перемещение лекарственных средств, ретроназальный душ с физиологическим раствором, минеральной и морской водой);
- физиотерапия (лазерное облучение, магнитотерапия, ультрафиолетовое облучение, ультразвук, электрический ток малой силы);
- иммунокоррекция (лизаты бактерий, системные иммуномодулирующие препараты);
- топическая кортикостероидная терапия (топические интраназальные кортикостероиды);
- антимикотическая терапия (при высеивании патогенной грибковой флоры в диагностически значимых количествах);
- терапия средствами природного происхождения.

Особое место в воздействии на воспаление лимфоидной ткани носоглотки отводится топической антисептической терапии. В отечественной детской оториноларингологии на протяжении многих десятилетий эффективно используются топические антисептические препараты, и

прежде всего протеинат серебра. Протеинат серебра (*Argentum proteinate*) – коричнево-желтый или коричневый легкий аморфный порошок без запаха, слабогорького и слегка вяжущего вкуса. Слабогигроскопичен, изменяется при действии света. Растворим в воде, нерастворим в спирте, эфире, хлороформе. Содержит 7,8–8,3% серебра в пересчете на металл. Оказывает вяжущее, антисептическое и противовоспалительное действие. Ионы серебра препятствуют размножению бактерий на слизистых оболочках, связываясь с их ДНК. В основе противовоспалительного действия препарата лежит образование защитной пленки, возникающей за счет осаждения серебром белков. Она способствует уменьшению чувствительности слизистых оболочек и активирует сужение сосудов, что приводит к торможению воспалительных реакций [24]. В отличие от топической антибактериальной терапии протеинат серебра не оказывает влияния на непатогенную собственную флору организма и не нарушает обменные процессы. Готовый раствор изготавливается из сухого экстракта по рецепту в аптеках, имеющих свой производственный отдел. Срок действия – 30 сут, после чего вещество распадается. Это свойство препарата вызывает определенные трудности для родителей больных детей.

В 2013 г. российскими учеными создана и запатентована новая форма выпуска промышленного протеината серебра – в виде таблеток для приготовления 2% раствора. Преимуществами данного препарата являются возможность промышленного выпуска и длительный срок хранения (в неразведенном виде и герметичной упаковке препарат хранится 2 года). Форма выпуска включает: таблетку (200 мг протеината серебра), помещенную в блистер, растворитель (10 мл очищенной воды), флакон из темного стекла с крышкой-распылителем для детей. Процесс приготовления раствора согласно инструкции по применению несложен и занимает 8–10 мин. После каждого использования флакон необходимо плотно закрывать и хранить при комнатной температуре не более 30 сут. Препарат можно применять детям с рождения: до 1 года по 1 капле в каждую половину носа 3 р./сут, от 1 года до 3-х лет – по 2 капли 3 р./сут, после 3-х лет – 3–4 капли 3 р./сут. Курс лечения – 5–10 дней. Противопоказаниями к применению являются индивидуальная гиперчувствительность и беременность. Побочные эффекты практически отсутствуют. Некоторые родители отмечают, что во время закапывания препарата дети жалуются на небольшое жжение в носу, зуд, сухость.

Проведение клинических исследований антимикробной активности *in vitro* протеината серебра в виде 2% водного раствора (с применением таблетки 200 мг для приготовления раствора) в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (2014) показало, что данное средство обладает бактерицидным действием на все клинические штаммы в диагностически значимых количествах, вошедшие в исследование: *Staphylococcus spp.* (*S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, *S. cohnii*), *Streptococcus spp.* (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria spp.* (*Neisseria subflava*), *Burkholderia cenocepacia*. Многие из них являются основными значимыми микроорганизмами в этиологии аденоидита [25].

В отделе ЛОР-патологии детского возраста НИКИО им. Л.И. Свержевского было проведено изучение *in vitro* влияния местных антисептиков, в т. ч. протеината серебра, на

полирезистентный штамм *Candida tropicalis*, выделенный у ребенка с грибковым аденоидитом. В полученной субстанции (взвесь blastospores в дистиллированной воде) содержании грибковых клеток соответствовало  $5 \times 10^7$  КОЕ/мл. Раствор протеината серебра использовали в концентрациях: 2, 1, 0,5, 0,1 и 0,05%. При постановке эксперимента в стерильные пробирки вносили по 0,1 мл рабочей суспензии гриба, а затем добавляли по 1 мл раствора протеината серебра в различных концентрациях. Полученные смеси инкубировали в термостате при температуре 37° С в течение 30 мин. После инкубации суспензию засеивали «газоном» на чашках Петри со средой Сабуро. Чашки с посевами инкубировали в течение 240 ч при температуре 37° С. Результаты исследования продемонстрировали отсутствие роста *Candida tropicalis* при применении протеината серебра в концентрации от 0,1 до 2%. Единичный рост колоний определялся в концентрации 0,05%. Был сделан вывод о выраженном антимикотическом действии протеината серебра даже в минимальной подавляющей концентрации 0,1% и целесообразности применения его у детей с грибковым аденоидитом [18].

Таким образом, промышленный протеинат серебра в виде капель эффективен при топическом применении в терапии острого аденоидита и обострении хронического аденоидита различной этиологии у детей всех возрастных периодов и может быть рекомендован к использованию в детской оториноларингологической практике.

### Литература

1. Быкова В.П., Иванов А.А., Пакина В.Р. Морфофункциональная характеристика небных и глоточных миндалин // Архив патологии. 1996. № 6. С. 16–21 [Bykova V.P., Ivanov A.A., Pakina V.R. Morfofunkcional'naya harakteristika nyobnyh i glotochnyh mindalin // Arhiv patologii. 1996. № 6. S. 16–21 (in Russian)].
2. Brandzaeg P., Jahnsen F.I., Forstad I.N. Immune functions and immunopathology of the mucosa of upper respiratory pathway // Acta Otolaryngol. (Stochh.) 1996. 116. P. 149–159.
3. Протасевич Г.С., Яшан И.А., Яшан А.И. Аденоиды у взрослых // Вестник оториноларингологии. 1999. № 5. С. 11–13 [Protasevich G.S., Yashan I.A., Yashan A.I. Adenoidy u vzroslykh // Vestnik otorinolaringologii. 1999. № 5. S. 11–13 (in Russian)].
4. Кунельская Н.Л., Скрыбина Л.Ю. Особенности заболеваемости ЛОР-органов у лиц молодого возраста // Вестник оториноларингологии. 2011. № 3. С. 55–58 [Kunel'skaya N.L., Skryabina L.Y.U. Osobennosti zaboлеваemosti LOR-organov u lic molodogo vozrasta // Vestnik otorinolaringologii. 2011. № 3. S. 55–58 (in Russian)].
5. Гаращенко Т.И., Зеленкова И.В., Алфёрова М.В. Иммуномодуляторы топического применения в профилактике и лечении хронического аденоидита у детей // Вестник оториноларингологии. 2011. № 2. С. 62–65 [Garashchenko T.I., Zelenkova I.V., Alfeyrova M.V. Immunomodulatory topicheskogo primeneniya v profilaktike i lechenii hronicheskogo adenoidita u detej // Vestnik otorinolaringologii. 2011. № 2. S. 62–65 (in Russian)].
6. Levy F. What is your diagnosis? Adenoid hyperplasia with narrowing of the nasopharynx // Schweiz Rundsch Med Prax. 1999. Vol. 82. № 16. P. 467–468.
7. Борзов Н.В. Аденоиды // Детская оториноларингология: Руководство для врачей / под ред. М.Р. Богомилского, В.Р. Чистяковой. М.: Медицина. 2005. Т. 1. С. 296–308 [Borzov N.V. Adenoidy // Detskaya otorinolaringologiya: Rukovodstvo dlya vrachej / pod red. M.R. Bogomil'skogo, V.R. Chistyakovoj. - M.: Medicina. 2005. T. 1. S. 296–308 (in Russian)].
8. Крюков А.И., Ивойлов А.Ю., Захарова А.Ф. и др. Структура заболеваемости детей с госпитальной патологией ЛОР-органов по результатам мониторинга детских стационаров Москвы // Вестник оториноларингологии. 2015. Т. 80. № 4. С. 65–68 [Kryukov A.I., Ivojlov A.Y.U., Zaharova A.F. i dr. Struktura zaboлеваemosti detej s gospi'tal'noj patologiej LOR-organov po rezul'tatam monitoringa detskikh stacionarov Moskvy // Vestnik otorinolaringologii. 2015. T. 80. № 4. S. 65–68 (in Russian)].
9. Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология. М.: ГЭОТАР-Мед, 2001. 432 с. [Bogomil'skij M.R., Chistyakova V.R. Detskaya otorinolaringologiya. M.: GEOTAR-MED, 2001. 432 s. (in Russian)].
10. Пальчун В.Т., Крюков А.И. Оториноларингология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. 661 с. [Pal'chun V.T., Kryukov A.I. Otorinolaringologiya: Rukovodstvo dlya vrachej. M.: Medicina, 2001. 661 s. (in Russian)].

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

# АНАФЕРОН

## детский

### ПОМОЖЕТ ЗАЩИТИТЬ ОТ ОРВИ И ГРИППА

#### при контакте с больным



**ПРОФИЛАКТИКА и  
ЛЕЧЕНИЕ с 1 месяца**



P.N000372/01



ЛП-003928



Реклама

ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»  
Тел./факс (495) 684-43-33  
Россия, 127473, г. Москва, 3-й Самотечный пер., 9  
[www.materiamedica.ru](http://www.materiamedica.ru)



ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ!

# Назальная обструкция: причины и способы лечения

Профессор Е.Ю. Радциг<sup>1</sup>, Н.В. Злобина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «РНИМУ им.Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

<sup>2</sup>НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. НИ Пирогова» МЗ РФ, Москва

## РЕЗЮМЕ

Пациентам с воспалением глоточной миндалины, которое часто встречается в практике детского ЛОР-врача, обязательно назначаются препараты для элиминационно-ирригационной терапии (ЭИТ).

Целью нашего исследования стало сравнение эффективности различных концентраций растворов морской воды (изотонических и гипертонических), а также различных форм доставки раствора (струя, душ, пипетка) для промывания носоглотки у пациентов с аденоидитом. Также оценивалась эффективность применения различных препаратов ЭИТ в качестве монотерапии неосложненного аденоидита у детей.

**Материал и методы:** в исследование было включено 118 пациентов с диагнозом «аденоидит» в возрасте от года до 6 лет. Произвольным образом они были распределены на группы, в зависимости от выбора препарата ЭИТ (Аквалор беби/норм/форте или физиологический раствор). Проведено параллельное сравнение групп «Аквалор форте» и «Физиологический раствор», а также «Аквалор беби» и «Аквалор норм». Выраженность симптомов аденоидита оценивалась в баллах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). На основании первичных данных был рассчитан интегральный показатель: площадь под кривой значений выраженности симптомов, который рассчитывался методом трапеций, время между визитами принималось равным единице.

**Результаты:** Аквалор форте более эффективно уменьшал выраженность гиперемии и отека слизистой оболочки, количество секрета в полости носа и носоглотке, по сравнению с физраствором. Аквалор норм благодаря насадке, создающей распыление «струя», более эффективно уменьшает выраженность симптомов аденоидита, чем Аквалор беби. Назначение топического препарата с антимикробной активностью потребовалось 20,3% пациентов.

**Выводы:** препараты ЭИТ в 79,7% случаев эффективны в качестве монотерапии у пациентов с аденоидитом. Гипертонические растворы более эффективно купируют воспалительные изменения. Наиболее предпочтительно использование струйного распыления. Препараты ЭИТ способствуют удалению любых патогенов (вирусных, бактериальных, грибковых) со слизистой оболочки полости носа и носоглотки, не нарушая ее биоценоза.

**Ключевые слова:** элиминационно-ирригационная терапия, аденоидит, концентрация, форма доставки, гипертонический раствор, струя, биоценоз, Аквалор.

**Для цитирования:** Радциг Е.Ю., Злобина Н.В. Назальная обструкция: причины и способы лечения // PMЖ. 2017. № 5. С. 340–344.

## ABSTRACT

Nasal obstruction: causes and methods of treatment

Radzig E.Yu.<sup>1</sup>, Zlobina N.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

<sup>2</sup>Research Institute of Clinical Pediatrics named after Acad. Y.E. Veltischev of Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

Preparations of elimination-irrigation therapy (EIT) are necessarily prescribed to the patients with inflammation of the pharyngeal tonsil, which is often found in the practice of a children's ENT doctor.

The aim of our study was to compare the effectiveness of different concentrations of seawater solutions (isotonic and hypertonic), as well as various forms of solution delivery (jet, shower, pipette) for washing the nasopharynx in patients with adenoiditis. The effectiveness of the use of various EIT drugs as monotherapy of uncomplicated adenoiditis in children was also evaluated.

**Patients and methods.** The study included 118 patients at the age of one to six years with diagnosed adenoiditis. They were randomly divided into groups, depending on the choice of the EIT drug («Aqualor» baby / norm / forte or saline). There was made a parallel comparison of the groups «Aqualor forte» and «Saline solution», as well as «Aqualor baby» and «Aqualor norm». The adenoiditis symptoms were assessed in points on a visual analogue scale (VAS). The integral indicator was calculated based on the primary data: the area under the curve for the values of symptom severity, which was calculated by the trapezoid method, the time between visits was taken equal to the unit.

**Results.** In comparison to the saline solution, «Aqualor forte» is more effective in reducing the hyperemia and edema of the mucous membrane, the amount of secretion in the nasal cavity and nasopharynx.

«Aqualor norm» with the nozzle, creating a «jet» spray, reduces the adenoiditis symptoms more effectively than «Aqualor baby». A topical preparation with antimicrobial activity was appointed to 20.3% of patients.

**Conclusions.** EIT drugs are effective as a monotherapy in 79.7% of patients with adenoiditis. Hypertensive solutions stop the inflammatory changes more effectively. It is most preferable to use a jet spray. EIT drugs contribute to the removal of any pathogens (viral, bacterial, fungal) from the mucous membrane of the nasal cavity and nasopharynx, without violating its biocenosis.

**Key words:** elimination-irrigation therapy, adenoiditis, concentration, form of delivery, hypertonic solution, jet, biocenosis, Aqualor.

**For citation:** Radzig E.Yu., Zlobina N.V. Nasal obstruction: causes and methods of treatment // RMJ. 2017. № 5. P. 340–344.

Причины нарушения носового дыхания у ребенка разнообразны. Это могут быть и аномалии развития, например, атрезия хоан, и аллергическое или инфекционное воспаление слизистой оболочки полости носа или околоносовых пазух. В дошкольном и раннем школьном периоде встречается гипертрофия глоточной миндалины, в ряде случаев сопровождающаяся воспалением, в т. ч. хроническим. Возрастное распределение причин назальной обструкции представлено в таблице 1.

Наиболее часто в практике педиатра, детского оториноларинголога и аллерголога приходится проводить дифференциальную диагностику между патологией полости носа, околоносовых пазух и носоглотки. Незаменимым в данном случае является проведение эндоскопического исследования, позволяющего сразу оценить размер и состояние глоточной миндалины, а также полости носа. По результатам данного исследования сразу может быть назначено хирургическое вмешательство (аденотомия) или консервативное лечение. В зависимости от диагноза (аллергический или инфекционный ринит, синусит, аденоидит) назначаются различные лекарственные средства (системные или топические). Обязательно назначаются препараты элиминационно-ирригационной терапии (ЭИТ).

Особенно актуально это для пациентов с воспалением глоточной миндалины, т. к. анатомическое расположение затрудняет эвакуацию патологического секрета с ее поверхности. Следствием этого является и высокая контаминация различными патогенами (бактериальных, вирусных, грибковых) на лимфоидной ткани носоглотки. По нашим данным, поверхность воспаленной глоточной миндалины практически во всех случаях (96%) контаминирована различными патогенами (в 63,5% – бактериальными, в 75,8% – вирусными). Отмечается высокая (17%) частота выявления грибковой флоры у пациентов с аденоидитом. В связи с этим встает вопрос о злоупотреблении различными антимикробными средствами, применяемыми данной категорией пациентов, порой бесконтрольно и длительно.

На страницах медицинской литературы широко и неоднократно обсуждалась эффективность различных препаратов для ЭИТ ЛОР-патологии различного генеза [2–5]. Применительно к лечению патологии носоглотки желательнее сравнить не только различные формы таких препаратов (капли/мягкий душ/струя), но и их осмолярность. Поэтому целью нашего исследования стала оценка эффективности различных концентраций растворов морской воды (изотонические и гипертонические), а также различных форм доставки раствора (струя, душ, пипетка) для промывания но-

**Таблица 1. Причины нарушения носового дыхания в различные периоды детства (адаптировано по [1])**

Диагноз	Дошкольный возраст	Школьный возраст	Пубертатный возраст
Атрезия хоан	Обструкция одной или обеих половин носа без признаков инфекционного и аллергического ринита	–	–
Иммунодефицит	Периодическое слизисто-гнойное отделяемое из носа	–	–
Энцефалоцеле	Одностороннее образование в полости носа (односторонний «полип»)	–	–
Гипертрофия глоточной миндалины	Затруднение носового дыхания, дыхание через рот, храп, выделения из носа (или стекающие отделяемого по задней стенке глотки) при отсутствии других признаков ринита	–	–
Инородное тело	Выделения с запахом из одной половины полости носа	–	–
Бактериальный риносинусит	–	Минимум 3 симптома из нижеперечисленных [1]: • «обесцвеченные» выделения • тяжелые локальные боли (преимущественно односторонние) • лихорадка • ухудшение симптомов («вторая волна»)	
Кистозный фиброз	Двусторонний полипоз носа, неприятный запах, «легочные» симптомы, симптомы мальабсорбции, задержка роста и развития		
Первичная цилиарная дискинезия	Постоянное слизисто-гнойное отделяемое (без перерыва между эпизодами простуды), двусторонний застой слизи или отделяемого в полости носа, симптомы отмечаются с рождения		
Коагулопатия	Рецидивирующие кровотечения даже при незначительной (минимальной) травме		
Искривление носовой перегородки	–	Обструкция полости носа (одно- или двусторонняя) при отсутствии других симптомов ринита	

**Таблица 2. Динамика показателей тяжести течения заболевания в группе «Физиологический раствор»**

Симптом	Показатель выраженности симптома по ВАШ, медиана (межквартильный интервал), баллов				
	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Ринорея	9 (8–9)	8 (7–8)*	6 (5–6)*	4 (3–4)*	1 (1–2)*
Заложенность носа	10 (9–10)	8,5 (8–9)*	7 (6–8)*	5 (4–6)*	3 (1–4)*
Ночной и утренний кашель	8 (7–8)	7 (6–8)*	5 (5–6)*	3 (3–4)*	1 (0–2)*
Храп	7,5 (6–10)	7 (5–9)*	5 (4–7)*	3 (2–5)*	1 (0–3)*
Отек слизистой оболочки полости носа и носоглотки	8,5 (7–9)	7 (7–8)*	6 (5–6)*	3 (3–4)*	1 (0–2)*
Гиперемия слизистой оболочки полости носа и носоглотки	8 (7–9)	7 (6–8)*	5 (5–6)*	3 (2–4)*	1 (0–2)*
Выделения на поверхности аденоидных вегетаций	8 (8–9)	7 (7–8)*	6 (5–6)*	4 (3–5)*	2 (1–3)*
Сумма значений показателей	57,5 (54–63)	50,5 (46–56)*	40 (34–43)*	25 (20–30)*	11,5 (5–16)*

\*Различия по сравнению со значением на предыдущем визите статистически значимы ( $p < 0,001$ , критерий Вилкоксона для зависимых групп)

соглотки у пациентов с воспалением глоточной миндалины (аденоидитом). Планировалось также оценить эффективность применения различных препаратов для ЭИТ в качестве монотерапии неосложненного аденоидита у детей.

**Материал и методы**

В исследование было включено 118 пациентов с диагнозом «аденоидит» в возрасте от года до 6 лет. Произвольным образом они были распределены на группы, в зависимости от выбора препаратов для ЭИТ (Аквалор беби/норм/форте или физиологический раствор).

Аквалор форте представляет собой натуральную морскую воду гипертонической концентрации, помещенную в металлический баллон, конструкция которого обеспечивает стерильность раствора на всем протяжении использо-

вания. Аквалор форте имеет насадку, создающую распыление-душ с мелкодисперсным распределением раствора по всей поверхности слизистой оболочки полости носа и носоглотки. Аквалор форте разрешен к применению у детей с 1 года и взрослых.

Препараты Аквалор беби и Аквалор норм имеют одинаковую осмолярность, но разную форму распыления. Аквалор беби и Аквалор норм представляют собой натуральную морскую воду изотонической концентрации, помещенную в металлический баллон, конструкция которого обеспечивает стерильность раствора на всем протяжении использования. Аквалор беби имеет форму распыления «мягкий душ», обеспечивающую мелкодисперсное распределение раствора по всей поверхности слизистой оболочки полости носа и носоглотки. Аквалор беби разрешен к

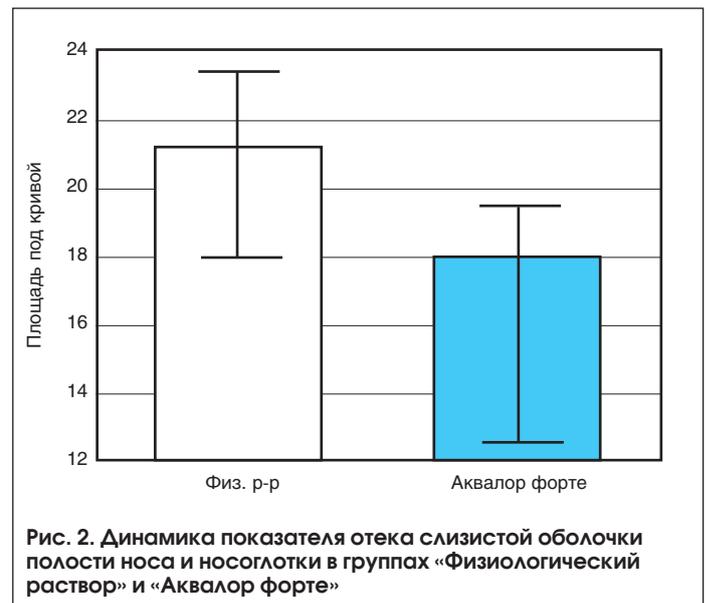
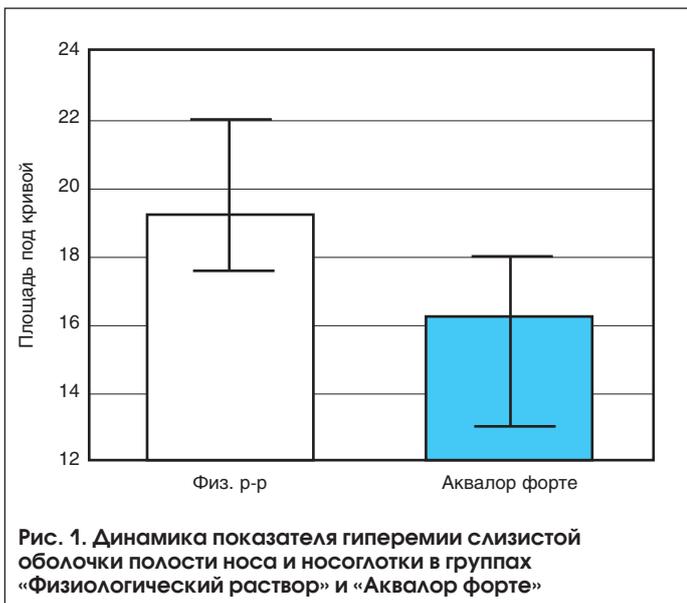


Рис. 1. Динамика показателя гиперемии слизистой оболочки полости носа и носоглотки в группах «Физиологический раствор» и «Аквалор форте»

Рис. 2. Динамика показателя отека слизистой оболочки полости носа и носоглотки в группах «Физиологический раствор» и «Аквалор форте»

**Таблица 3. Динамика показателей тяжести течения заболевания в группе «Аквалор форте»**

Симптом	Показатель выраженности симптома по ВАШ, медиана (межквартильный интервал), баллов				
	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Ринорея	8 (7–9)	7 (6–8)*	5 (4–6)*	3 (2–4)*	1 (0–1)*
Заложенность носа	10 (9–10)	9 (8–9)*	7 (6–8)*	5 (4–6)*	3 (2–4)*
Ночной и утренний кашель	8 (7–8)	7 (6–8)*	5 (5–6)*	4 (3–4)*	2 (1–2)*
Храп	9 (7–10)	8 (6–9)*	6,5 (5–7)*	4,5 (3–5)*	2,5 (1–3)*
Отек слизистой оболочки полости носа и носоглотки	7 (6–8)	6 (5–7)*	5 (4–5)*	3 (2–3)*	0 (0–1)*
Гиперемия слизистой оболочки полости носа и носоглотки	7 (6–8)	6 (5–7)*	4 (4–5)*	2 (2–3)*	0 (0–1)*
Выделения на поверхности аденоидных вегетаций	9 (8–9)	7 (7–8)*	6 (5–6)*	4 (3–4)*	2 (1–2)*
Сумма значений показателей	57 (54–60)	49 (46–53)*	38,5 (35–41)*	24,5 (21–28)*	10,5 (8–15)*

\*Различия по сравнению со значением на предыдущем визите статистически значимы (p<0,001, критерий Вилкоксона для зависимых групп)

**Таблица 4. Площади под кривой показателей тяжести течения заболевания в группах «Физиологический раствор» и «Аквалор форте»**

Симптом	Физиологический раствор	Аквалор форте
Ринорея	23,0 (19,0–23,0)	19,25 (16,0–22,0)*
Отек слизистой оболочки носа и носоглотки	21,5(18,5–23,5)	18,0 (13,0–19,5) ***
Гиперемия слизистой оболочки носа и носоглотки	19,5 (17,5–22,0)	16,75 (14,0–19,0) **

U-критерий Манна – Уитни в сравнении с таковым в группе «Физиологический раствор».  
\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001.

применению детям с рождения и взрослым. Аквалор норм имеет насадку, которая создает прямую струю средней интенсивности. Благодаря струйному распылению раствор направленно поступает в область глоточной миндалины, оказывая действие непосредственно в очаге воспаления при аденоидите. Аквалор норм разрешен к применению детям с 6 мес. и взрослым.

Физиологический раствор вводили в полость носа при помощи пипетки.

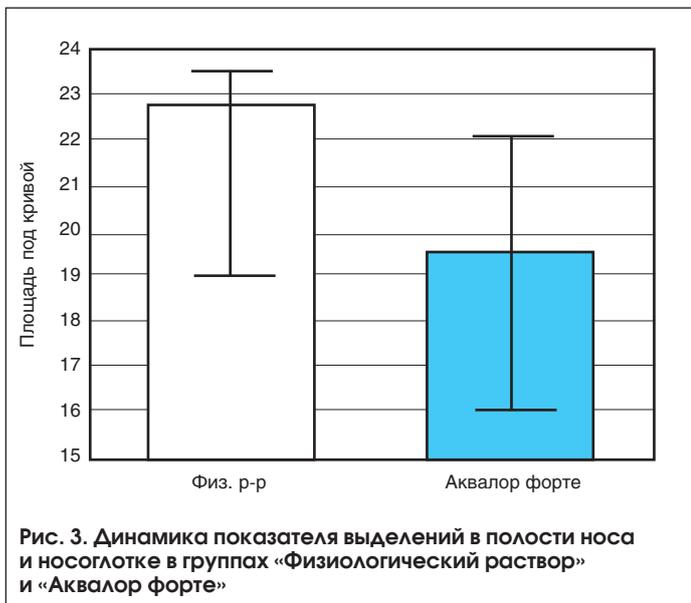


Рис. 3. Динамика показателя выделений в полости носа и носоглотке в группах «Физиологический раствор» и «Аквалор форте»

Проведено параллельное сравнение групп «Аквалор форте/физиологический раствор» и «Аквалор беби/Аквалор норм». Выраженность симптомов аденоидита оценивалась в баллах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (0 баллов – отсутствие симптома, 10 баллов – максимальная выраженность симптома). Состояние пациентов оценивалось на 1-м (до лечения), 2-м (3-й день от начала лечения), 3-м (5-й день), 4-м (7-й день), 5-м (10-й день) визитах. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту и выраженности симптомов, оцениваемых в баллах ВАШ.

На основании первичных данных был рассчитан интегральный показатель: площадь под кривой значений выраженности симптомов, который рассчитывался методом трапеций, время между визитами принималось равным

Таблица 7. Площади под кривой показателей тяжести течения заболевания в группах «Аквалор беби» и «Аквалор норм»

Симптом	Показатель выраженности симптома в группе	
	Аквалор беби	Аквалор норм
Отек слизистой оболочки носа и носоглотки	22,5 (20,0–23,5)	18,0 (15,5–19,5)*
Гиперемия слизистой оболочки носа и носоглотки	21,0 (19,5–23,0)	17,5 (14,0–18,5)*

Примечание. U-критерий Манна – Уитни по сравнению с таковым в группе «Аквалор беби». \* $p < 0,001$ .

Таблица 5. Динамика показателей тяжести течения заболевания в группе «Аквалор беби»

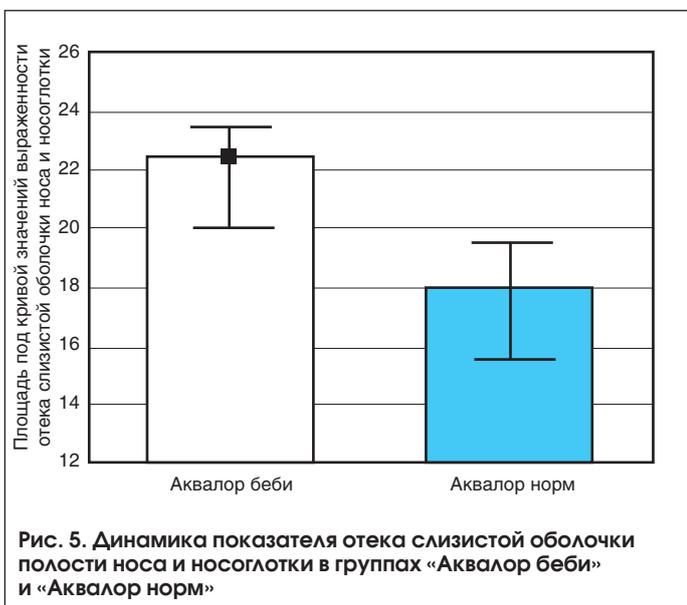
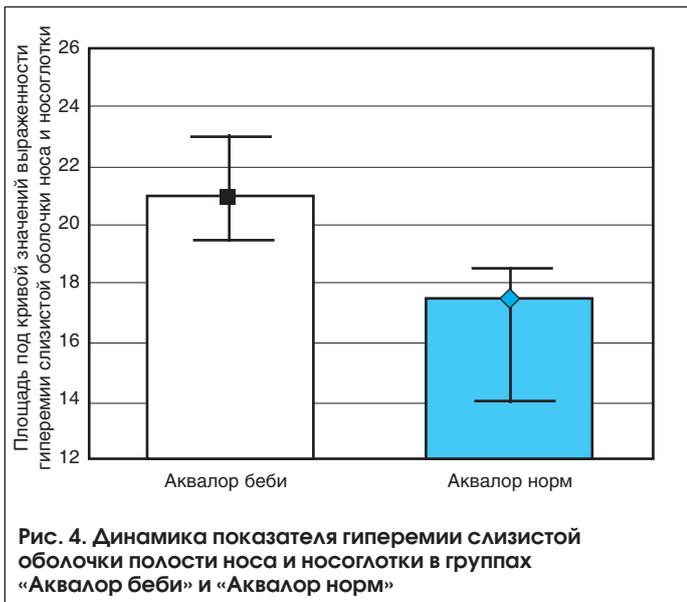
Симптом	Показатель выраженности симптома по ВАШ, медиана (межквартильный интервал), баллов				
	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Ринорея	9 (8–9)	8 (7–8)*	6 (5–6)*	3 (3–4)*	2 (1–2)*
Заложенность носа	9 (9–10)	8 (8–9)*	7 (6–7)*	4 (4–5)*	2 (1–2)*
Ночной и утренний кашель	7 (6–8)	6 (5–7)*	5 (4–5)*	3 (2–3)*	1 (0–1,5)*
Храп	6 (5–8)	6 (4–7)*	4 (3–5)*	2 (2–3)*	1 (0–1)*
Отек слизистой оболочки полости носа и носоглотки	9 (8–9)	8 (7–8)*	6 (5–6)*	4 (3–4)*	1 (1–2)*
Гиперемия слизистой оболочки полости носа и носоглотки	8 (8–9)	7 (7–8)*	6 (5–6)*	3 (3–4)*	1 (0–2)*
Выделения на поверхности аденоидных вегетаций	8(8–9)	7 (6–8)*	5 (5–6)*	3 (3–4)*	1 (1–2)*
Сумма значений показателей	57 (55–59)	49 (47–51)*	38 (36–40)*	24 (20–27)*	9 (3–12)*

\*Различия по сравнению со значением на предыдущем визите статистически значимы ( $p < 0,001$ , критерий Вилкоксона для зависимых групп)

Таблица 6. Динамика показателей тяжести течения заболевания в группе «Аквалор норм»

Симптом	Показатель выраженности симптома по ВАШ, медиана (межквартильный интервал), баллов				
	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Ринорея	9 (8–10)	7 (6–8)*	6 (5–6)*	3 (3–4)*	1 (0–2)*
Заложенность носа	10 (10–10)	9 (8–10)*	7 (6–8)*	5 (4–6)*	3 (2–4)*
Ночной и утренний кашель	8 (7–8)	7 (6–8)*	5 (4–6)*	3 (2–4)*	2 (1–2)*
Храп	9 (8–10)	8 (7–9)*	6 (5–8)*	5 (3–6)*	2 (1–4)*
Отек слизистой оболочки полости носа и носоглотки	7 (6–8)	6 (5–7)*	5 (4–5)*	3 (2–3)*	1 (0–1)*
Гиперемия слизистой оболочки полости носа и носоглотки	7 (6–8)	6 (5–7)*	5 (4–5)*	2 (2–3)*	0 (0–1)*
Выделения на поверхности аденоидных вегетаций	9(8–10)	8 (7–8)*	6 (5–7)*	4 (3–5)*	2 (1–2)*
Сумма значений показателей	61 (56–62)	51 (49–56)*	40 (33–43)*	25 (20–30)*	11 (7–15)*

\*Различия по сравнению со значением на предыдущем визите статистически значимы ( $p < 0,001$ , критерий Вилкоксона для зависимых групп)



единице, различия в производных показателях между группами рассчитывались с использованием U-критерия Манна – Уитни для независимых групп.

## Результаты

Динамика симптомов аденоидита при проведении ЭИТ физиологическим раствором и препаратом Аквалор форте представлена в таблицах 2–4 и на рисунках 1–3.

В обеих группах выявлена положительная динамика показателей тяжести течения заболевания, во всех случаях показатели на каждом последующем визите были ниже, чем на предыдущем.

В сравнении с физиологическим раствором Аквалор форте более эффективно уменьшал выраженность таких симптомов, как гиперемия и отек слизистой оболочки, количество секрета в полости носа и носоглотке.

Динамика оцениваемых показателей у пациентов, применявших Аквалор беби и Аквалор норм, представлена в таблицах 5–7 и на рисунках 4, 5.

В обеих группах выявлена положительная динамика показателей тяжести течения заболевания, во всех случаях показатели на каждом последующем визите были ниже, чем на предыдущем.

В ходе исследования выявлено, что Аквалор норм благодаря насадке, создающей распыление «струя», более эффективно уменьшает выраженность таких симптомов аденоидита, как отек и гиперемия слизистой оболочки полости носа и носоглотки, чем Аквалор беби.

Назначение топического препарата с антимикробной активностью потребовалось 24 пациентам из 118, включенных в исследование, что составило 20,3%.

## Выводы

1. Препараты для ЭИТ в 79,7% случаев были эффективны в качестве монотерапии у пациентов с аденоидитом.
2. Применение гипертонических растворов морской воды более эффективно купирует воспалительные изменения слизистой оболочки полости носа и носоглотки.
3. Для лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей важна форма выпуска раствора морской воды: при патологии носоглотки наиболее предпочтительно использование струйного распыления (по сравнению с капельным или «душевым» распылением).
4. Соблюдение правил применения растворов морской воды позволяет избежать нежелательных и побочных явлений (например, со стороны среднего уха).
5. Препараты для ЭИТ, входящие в состав стандартов ведения пациентов с воспалительной патологией полости носа и носоглотки, способствуют удалению любых патогенов (вирусных, бактериальных, грибковых) со слизистой оболочки полости носа и носоглотки, не нарушая биоценоза слизистой оболочки.

## Литература

1. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L.M. et al. Paediatricrhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy. 2013. Vol. 68. P. 1102–1116. doi:10.1111/all.12235
2. Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Карпычева И.Е. Безопасность элиминационно-ирригационной терапии полости носа при тубарной дисфункции у детей // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2012. № 1. С. 17–21 [Karpova E.P., Tulupov D.A., Karpicheva I.E. Bezopasnost' jeliminacionno-irrigacionnoj terapii polosti nosa pri tubarnoj disfunkcii u detej // Jefferktivnaja farmakoterapija. Pediatrija. 2012. № 1. S.17–21 (in Russian)].
3. Карпова Е.П., Вагина Е.Е. Элиминационно-ирригационная терапия при лечении аллергического ринита у детей // Consilium Medicum Ukraina. 2012. № 5. С. 18–20 [Karpova E.P., Vagina E.E. Jeliminacionno-irrigacionnaja terapija pri lechenii allergicheskogo rinita u detej // Consilium Medicum Ukraina. 2012. № 5. S.18–20 (in Russian)].
4. Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Острые респираторные вирусные инфекции: принципы рациональной терапии // PMЖ. 2014. № 26. С. 1897 [Svistushkin V.M., Mustafaev D.M. Ostrye respiratornye virusnye infekcii: principy racional'noj terapii // RMZh. 2014. № 26. S. 1897 (in Russian)].
5. Карпова Е.П., Заплатников А.Л., Вагина Е.Ю. Назальные деконгестанты и средства ирригационной терапии в комплексном лечении вирусно-бактериальных риносинуситов у детей // Педиатрия им. Сперанского. 2012. Т. 91. № 6. С. 117–122 [Karpova E.P., Zaplatnikov A.L., Vagina E.Ju. Nazal'nye dekonjestanty i sredstva irrigacionnoj terapii v kompleksnom lechenii virusno-bakterial'nyh rinosinusitov u detej // Pediatrija im. Speranskogo. 2012. T. 91. № 6. S.117–122 (in Russian)].

# аквалор®

Средство на основе морской воды  
№1 в России\*

СНЯТИЕ ЗАЛОЖЕННОСТИ И ОТЕКА

ГИПЕРТОНИЧЕСКИЕ РАСТВОРЫ NaCl: 19-23 Г/Л

при остром рините

## форте

с 1 года

душ 50 | 125 мл



при хронических ринитах  
и риносинуситах

## экстра форте

с 2 лет

струя 125 мл



ПРОМЫВАНИЕ И УВЛАЖНЕНИЕ ПОЛОСТИ НОСА

ИЗОТОНИЧЕСКИЕ РАСТВОРЫ NaCl: 8-11 Г/Л

для детей с рождения

## беби

с первых дней жизни

капли 15 мл

мягкий душ 125 мл



при сухости и аллергии

## софт

с 6 месяцев

душ 50 | 125 мл



при инфекционном рините

## норм

с 6 месяцев

струя 125 мл



\* Лидер по объему аптечных закупок в РФ среди средств от насморка (назальные средства на основе морской воды и назальные сосудосуживающие средства) в рублях по данным аудита IMS/DSM за 2016г. № РЗН 2014/1728 от 03.07.2014г, № РЗН 2014/1748 от 17.07.2014г, № РЗН 2014/1763 от 24.07.2014г, № РЗН 2014/1729 от 03.07.2014г, № РЗН 2014/1749 от 17.07.2014г, № РЗН 2014/1727 от 03.07.2014г, № РЗН 2014/1762 от 24.07.2014г, № РЗН 2014/1766 от 29.07.2014г, № РЗН 2014/1778 от 29.07.2014г, № РЗН 2014/1725 от 03.07.2014г. Медицинское изделие. Стерильный раствор морской воды. Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников. Имеются противопоказания, пожалуйста ознакомьтесь с полной инструкцией. АО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д.7. Реклама.

# Наружный отит: обоснование лечения и профилактики

Д.м.н. Г.Д. Тарасова

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва  
ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России

## РЕЗЮМЕ

*Наружный отит – полиэтиологическое заболевание, и в зависимости от причины, его вызвавшей, клиническая картина будет различной. Основные симптомы при острой форме заболевания: спонтанная, нередко сильная боль при надавливании на tragus (козелок) или дотрагивании до ушной раковины, локальное или распространенное покраснение кожи, сужение наружного слухового прохода, ощущение заложенности уха, наличие отделяемого из уха. Наиболее распространена инфекционная форма наружного отита, поэтому в диагностике определяющую роль играют результаты мазка из области воспаления на флору и грибы и их чувствительность к антибиотикам и антимикотикам. Лечение наружного отита основано на очищении пораженной поверхности наружного уха и нанесении на нее лекарственных средств с антимикробной направленностью (за исключением отомикозов) в виде растворов, капель, гелей, мазей и кремов. Препараты вводят на турунде в полость наружного слухового прохода или накладывают в виде повязок.*

*Основой профилактики наружного отита является правильное выполнение гигиены наружного уха.*

**Ключевые слова:** наружный отит, причины заболевания, ушные капли, мази, профилактика наружного отита.

**Для цитирования:** Тарасова Г.Д. Наружный отит: обоснование лечения и профилактики // PMЖ. 2017. № 5. С. 346–349.

## ABSTRACT

Otitis externa: the rationale for the treatment and prevention

Tarasova G.D.

*Russian Medical Academy Of Postgraduate Education, Moscow  
Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology, Moscow*

*Otitis externa can be caused by a range of different factors, which determine its clinical picture. The main symptoms in the acute form of the disease are spontaneous, often strong, pain when pressing on the tragus or touching the ear, local or widespread redness of the skin, narrowing of the external auditory canal, a feeling of ear congestion, and discharge from the ear. Infectious otitis is the most common form of external otitis, so the diagnosis should be based on the results of a smear from the inflammation area on the flora and fungi and their sensitivity to antibiotics and antimycotics. External otitis treatment is based on cleansing the affected surface of the external ear and applying the antimicrobial medicines (with the exception of otomycosis) in the form of solutions, drops, gels, ointments and creams. The drugs are introduced with turunda into the cavity of the external auditory canal or applied in the form of bandages.*

*The basis for the prevention of external otitis is the proper performance of external ear hygiene.*

**Key words:** otitis externa, causes of the disease, ear drops, ointments, prevention of external otitis.

**For citation:** Tarasova G.D. Otitis externa: the rationale for the treatment and prevention // RMJ. 2017. № 5. P. 346–349.

**Б**оль в ухе или одновременно в обоих ушах может быть обусловлена развитием воспаления в области наружного, а не среднего уха. Установить правильный диагноз может в этом случае лишь врач-оториноларинголог при диагностическом осмотре.

Распространенность воспалительных заболеваний наружного уха варьирует от 17 до 30% в структуре всей отитической патологии [1, 2].

Воспалительный процесс, локализующийся в области ушной раковины и наружного слухового прохода, принято объединять одним диагнозом – «наружный отит» (Н60 – согласно международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти 10-й редакции (МКБ-10)). До настоящего времени в России не существует общепринятой классификации этого заболевания вследствие его полиэтиологичности.

Это заболевание может протекать остро или хронически, а также приобретать злокачественное течение. Хроническое течение эта форма отита в 90% принимает на фоне сахарного диабета. По распространенности наружный отит

может быть ограниченным и диффузным. Кроме того, выделяют геморрагическую форму наружного отита, которую вызывают вирусы гриппа. Она возникает как осложнение. Вследствие нарушения проницаемости сосудистой стенки и образования транссудата на коже стенок наружного слухового прохода и барабанной перепонки появляются геморрагические пузырьки багрово-фиолетового цвета [3].

Описывают также острый наружный неинфекционный отит (химический, контактный, экзематозный, реактивный и БДУ). Наружный отит может проявляться также перихондритом ушной раковины.

Воспаление при наружном отите в 98% случаев вызывают бактерии – преимущественно *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, реже – *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcae*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, анаэробы; грибы (*Candida albicans* и рода *Aspergillus*), значительно реже – вирусы [2, 4–7].

К причинам возникновения наружного отита относят: неправильно выполняемые процедуры гигиены в этой области, травмы кожного покрова (ссадины, трещины или эрозии), попадание в уши инородных тел, укусы насекомых, ожоги, отморожения, воздействие хлорированной воды, нарушение образования серы, использование берушей и вкладышей при пользовании слуховым аппаратом или аудиоплеером, заболевания кожи, СПИД, нарушение миграции эпителия в наружном слуховом проходе. Наружный отит может развиваться на фоне химиотерапии, при приеме цитостатиков, иммунодепрессантов; во время лучевой терапии; при пересадке органов. Поражение наружного уха встречается при *Herpes Zoster*, роже, псориазе, микоплазмозе, лейшманиозе, демодекозе, красной волчанке, нолле, склероме и т. п. [7–9].

Снижение уровня защиты слухового прохода, за который отвечает ушная сера, также является определяющим фактором развития воспаления наружного уха. Сера обеспечивает кислую среду и выделение лизоцимов, которые уничтожают попадающие внутрь микроорганизмы. Если по какой-либо причине нарушается продукция серы либо меняется ее состав, это способно спровоцировать ослабление местного иммунитета. Кроме того, к системе защиты относятся эпителиальную миграцию в наружном слуховом проходе, которая обеспечивает механизм самоочищения, способствуя удалению не только пылевых частиц, попадающих из воздуха, но и самоудалению ушной серы [10, 11].

В обиходе люди с целью очищения наружного уха используют различные предметы, нередко с острыми краями, которые могут травмировать кожу наружного слухового прохода. Так как эти предметы предварительно не обрабатывают антисептическими средствами, то при травмировании одновременно происходит инфицирование. Требуется просвещение населения в отношении правильности выполнения гигиены наружного уха, в т. ч. объяснение опасности использования палочек с ватными кончиками [11–13].

Диффузный наружный отит развивается как осложнение хронического среднего отита при истечении гноя из полости среднего уха. При этом происходит инфицирование наружного слухового прохода вследствие раздражения его гнойным отделяемым, причем в процесс может вовлекаться костная часть наружного слухового прохода. Часто инфекция распространяется и на барабанную перепонку.

Злокачественный наружный отит, как правило, наблюдают у лиц пожилого возраста, страдающих сахарным диабетом. В месте внедрения инфекции образуется инфильтрат с вовлечением костной ткани и околоушной железы. Воспаление при этом протекает агрессивно, распространяясь на височную кость (вызывает остит и ретроградный мастоидит), шиловосцевидную область и околоушную железу, что приводит к параличу мышц, иннервируемых лицевым нервом. Распространение инфекции в череп может вызывать поражение черепных нервов, остеомиелит основания черепа, тромбоз бокового синуса и менингит с летальным исходом. Поэтому в этой ситуации так необходима своевременная антибактериальная терапия [14]. Возможно развитие грануляций, которые нарушают отток патологического отделяемого.

**Диагностика** наружного отита включает анализ жалоб больного, сбор данных анамнеза, общий осмотр, пальпацию околоушной области, при возможности осмотр наружного слухового прохода и отоскопию, мазок отделяе-

мого на флору и грибы и их чувствительность к антибиотикам и антимикотикам, аудиометрическое исследование, реже требуется КТ [4].

**Клиника** наружного отита зависит от формы заболевания и локализации воспалительного процесса. Основные симптомы при острой форме заболевания: спонтанная, нередко сильная боль при надавливании на *tragus* (козелок) или дотрагивании до ушной раковины, локальное или распространенное покраснение кожи, сужение наружного слухового прохода, ощущение заложенности уха, наличие отделяемого из уха, симптомы общей интоксикации (повышение температуры тела, слабость, утомляемость и т. п.) имеют место редко – как правило, при выраженной распространенности процесса. При выраженном процессе сужение наружного слухового прохода значительное, вплоть до невозможности осмотра барабанной перепонки. Выраженность симптомов носит различный характер. Возможно увеличение лимфоузлов в околоушной области.

При возможности осуществить отоскопию отмечают покраснение и отек кожи слухового прохода, кожа раздраженная, могут быть заметны участки нарушения ее целостности и мацерации.

Боль может иррадиировать в челюсть, шею и голову, усиливаться во время жевания и при открывании рта. При инфекционном воспалении (при фурункуле наружного уха) и адекватной терапии на 5–7-й день происходит его самопроизвольное вскрытие, истечение гноя, что сопровождается снижением интенсивности боли.

Клиника хондроперихондрита включает отек и гиперемия всей ушной раковины, исключая мочку уха. В дальнейшем возможны образование гнойного экссудата, флюктуации, расплавление хряща с отторжением некротизированных тканей и в последующем деформация ушной раковины [8, 9, 14].

При грибковом и смешанном поражении наружного уха к симптоматике присоединяются зуд в ухе, иногда шум, пленки, корки различной окраски и консистенции на стенках наружного слухового прохода. Отделяемого может быть немного, и оно нередко превращается в пленки. В ряде случаев оно имеет густую творожистую консистенцию разной окраски (в зависимости от рода гриба), а иногда бывает жидким и вытекает наружу. Наружный отомикоз может сопровождаться средним отомикозом с наличием перфорации барабанной перепонки.

При рожистом воспалении в ряде случаев на коже наружного уха имеют место пузырьки с прозрачным содержимым.

Осложнения наружного отита включают стеноз наружного слухового прохода, мирингит, перфорацию барабанной перепонки, региональную диссеминацию инфекции (аурикулярный целлюлит, перихондрит, паротит) и прогрессирование с переходом в злокачественный наружный отит, который может привести к фатальным последствиям.

### Лечение

Лечение наружного отита при отсутствии перфорации барабанной перепонки начинают с осторожного очищения слухового прохода путем промывания теплым раствором фурацилина 1:5000 или стерильным физиологическим раствором с последующим тщательным высушиванием с помощью фена или ватных турунд.

Для промывания широко применяют 2% раствор уксусной кислоты, а также раствор ацетата алюминия. Известно,

что наиболее благоприятный pH среды для развития *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* находится в диапазоне от 6,5 до 7,3. Перечисленные вещества, создавая кислую среду, препятствуют росту микроорганизмов, в т. ч. грибов. Слабый раствор уксусной кислоты или ацетата алюминия можно использовать для профилактики наружного отита [2].

Целью терапии является воздействие на патоген, вызвавший воспаление. В связи с этим стартовое эмпирическое лечение острого наружного отита заключается в назначении местных противовоспалительных препаратов широкого диапазона действия, исключая ототоксические антибиотики. Реализация этой цели может быть осуществлена путем выбора сложных ушных капель, зарегистрированных в России. Следует помнить о возрастных ограничениях, которые они имеют (табл. 1).

Капли более эффективны, если их вводить в наружный слуховой проход после его очищения с помощью ватника или турунды. Если больной проводит лечение в стационаре, то обычно пропитанную назначенным лекарственным веществом турунду в полость наружного слухового прохода вводит врач. В случаях, когда пациент осуществляет амбулаторное лечение, турунду ввинчивающим движением следует ввести в полость наружного слухового прохода и затем на нее накапать жидкое лекарственное средство или ушные капли.

Результаты отечественных исследователей доказывают эффективность имеющихся у нас в арсенале средств при различных формах и природе наружного отита. Следует упомянуть, что препарат офлоксацин высокоактивен в отношении *Pseudomonas aeruginosa* [15]. Диоксидин в виде раствора для внутрисполостного и наружного применения 10 мг/мл рационален при лечении больных с инфекционным наружным отитом [9]. Препарат цинка гиалуронат, улучшающий трофику и регенерацию тканей, с противомикробной активностью также рекомендован для наруж-

ного применения при наружном отите. Его выпускают в виде геля и раствора. Широким антибактериальным спектром обладают мазь и крем мупироцина. Особенно ценным представляется то, что препарат практически не активен против представителей нормальной микрофлоры кожи. Имеются данные об активности препарата в отношении некоторых грибов [16]. Некоторые авторы применяют различные антисептики (бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил]аммоний хлорид моногидрат, йод + [калия йодид + поливиниловый спирт]).

Одним из эффективных средств с антимикробной направленностью является препарат Повидон-йод, действие которого заключается в повреждении йодом клеточной стенки патогенных микроорганизмов. Препарат выпускается под торговым названием Бетадин и, что удобно для ЛОР-практики, имеет 2 формы: раствор и мазь. Концентрированный раствор препарата Бетадин применяется для обработки кожи наружного слухового прохода, а вот при обработке кожи ушной раковины вследствие ее нежности следует использовать лишь разведенные растворы. При вирусном поражении кожи наружного уха рационально использовать концентрированные растворы. При наличии экссудативного процесса в области наружного уха назначают раствор, а при инфильтративных процессах – мазь. Перед применением мази ухо деликатно очищают от скопившихся выделений. Как правило, средство наносится тонким слоем, либо используются пропитанные мазью турунды, что обеспечивает необходимую концентрацию вещества в ушной полости. Излишек мази всегда можно удалить с помощью ватного тампона.

Все лекарственные формы Повидон-йода обладают широким спектром антимикробного действия, а также воздействуют на грибы, спорообразующую флору, простейших, трепонем и некоторых вирусов [17]. Важными свойствами препарата являются отсутствие формирования устойчивости микроорганизмов даже при его доста-

**Таблица 1. Состав ушных капель, применяемых для лечения отита в России**

Препарат	Антибактериальный компонент	Противогрибковый компонент	Местный анестетик	Противовоспалительный компонент	Возрастные ограничения
Офлоксацин	Офлоксацин	–	–	–	С 1 года <sup>1</sup>
Норфлоксацин	Норфлоксацин				С 12 лет
Ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин				С 15 лет <sup>2</sup>
Ципрофлоксацин + дексаметазон	Ципрофлоксацин			Дексаметазон	С 18 лет
Бетаметазон + гентамицин	Гентамицин			Бетаметазон	С 8 лет
Грамицидин С + дексаметазон + фрамицетин	Фрамицетин + грамицидин			Дексаметазон	Нет
Комбинированный препарат, в 1 мл которого содержится: 10 мг клотримазола, 20 мг лидокаина гидрохлорида, 250 мкг беклометазона дипропионата и 50 мг хлорамфеникола	Хлорамфеникол	Клотримазол	Ксилокаин	Беклометазон	С 6 лет
Дексаметазон + неомицин + полимиксин В + фенилэфрин	Полимиксин В + неомицин			Дексаметазон	С 2,5 года
Лидокаин + неомицин + полимиксин В	Полимиксин В + неомицин		Ксилокаин		Нет
Лидокаин + феназон			Ксилокаин	Феназон	?
Холина салицилат				Холина салицилат	С 1 года
Офлоксацин	Офлоксацин				С 1 года
Рифамицин	Рифамицин				Нет

Примечание. ? – сведения о безопасности применения препарата в детском возрасте не приведены производителем; <sup>1</sup> – зарубежные аналоги разрешены при наружном отите с 6 мес., при среднем – с 12 лет, <sup>2</sup> – зарубежные аналоги разрешены с 6 мес.

точно длительном применении, а также высокий профиль безопасности. В двойном слепом рандомизированном исследовании, включившем 40 пациентов с хроническим гнойным средним отитом, было показано, что Повидон-йод не уступает по антибактериальной активности ципрофлоксацину, имея преимущество перед ним в отсутствии формирования резистентности [18]. Был описан клинический опыт применения мази и раствора Бетадина у пациента со злокачественным наружным отитом: на фоне терапии прекратились выделения, улучшился слух, воспалительный процесс кожи наружных слуховых проходов с обеих сторон регрессировал [19].

Ограничением для использования препарата является наличие у пациента гипертиреоза и аллергии на йод. Также он противопоказан при почечной недостаточности.

При осложнениях, которые чаще вызваны *P. aeruginosa*, при распространении воспаления за пределы наружного уха, а также у больных сахарным диабетом целесообразна системная антимикробная терапия (группы цефалоспоринов, фторхинолонов).

Возможно одновременно назначать физиотерапию в виде КУФ-облучения наружного слухового прохода ежедневно до 2-х биодоз в течение 5–6 дней; светолечения, излучения гелийнеонового лазера, УФО, низкочастотного магнитного поля, фонофореза лекарственных веществ.

### Профилактика

Знание причин развития наружного отита определяет профилактические мероприятия в этом отношении. Прежде всего необходимо правильно осуществлять гигиену наружного уха. С этой целью используют регулярные промывания изотоническим раствором морской воды и церуменолитики – средства для удаления скоплений ушной серы. Использование ватных палочек лишь с ограничителем при удалении ушной серы и воды из наружного слухового прохода также можно отнести к профилактическим мероприятиям.

Ни в коем случае нельзя самостоятельно пытаться удалить инородное тело уха, поскольку это часто приводит к травмированию кожи слухового прохода.

С целью профилактики наружного отита следует надевать плавательную шапочку при посещении бассейна с хлорированной водой, мыть уши чистой пресной водой после купания в бассейне, море и других водоемах, защищать уши от попадания в них раздражающих веществ (краски, лака для волос), обращаться к врачу при появлении первых признаков заболевания.

При рожистом воспалении пациента необходимо изолировать от здоровых людей с целью предотвращения распространения инфекции.

### Литература

1. Туровский А.Б., Крюков А.И. Острое воспаление наружного и среднего уха // Consilium Medicum. 2000. Т. 8. С. 323–325 [Turovskij A.B., Krjukov A.I. Ostroe vospalenie naruzhnogo i srednego uha // Consilium Medicum. 2000. T. 8. S. 323–325 (in Russian)].
2. Никифорова Г.Н., Старостина С.В. Наружный отит – этиология, патогенез, особенности фармакотерапии. Метод. рекоменд. М., 2014. 20 с. [Nikiforova G.N., Starostina S.V. Naruzhnyj otit – jetiologija, patogenez, osobennosti farmakoterapii. Metod. rekomend. M., 2014. 20 s. (in Russian)].
3. Вержбицкий Г.В. Геморрагический наружный отит как один из признаков сосудистого заболевания головного мозга // Российская оториноларингология. 2007. № 5(30). С. 36–38 [Verzhbickij G.V. Gemorragicheskij naruzhnyj otit kak odin iz priznakov sosudistogo zabolovanija golovnogo mozga // Rossijskaja otorinolaringologija. 2007. № 5 (30). S. 36–38 (in Russian)].

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

# Бетадин®

АНТИСЕПТИК НОМЕР ОДИН\*

№1



## Универсальный антисептик с широким спектром действия\*\*

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА БЕТАДИН®

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ:** раствор для местного и наружного применения 10%, мазь для наружного применения 10%. **ПОКАЗАНИЯ.** Лечение и профилактика раневых инфекций в хирургии, травматологии, комбустиологии, стоматологии; лечение бактериальных, грибковых и вирусных инфекций кожи, профилактика суперинфекции в дерматологической практике; обработка пролежней, трофических язв, диабетической стопы; дезинфекция кожи и слизистых пациентов при подготовке к оперативным вмешательствам, инвазивным исследованиям (пункции, биопсии, инъекции и т.д.); дезинфекция полости рта при стоматологических операциях. **Мазь:** Бактериальные и грибковые инфекции кожи, ожоги, трофические язвы, пролежни, инфекционные дерматиты, садины, раны. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к йоду и другим составляющим препарата; нарушение функции щитовидной железы (гипертиреоз); аденома щитовидной железы; герпетический дерматит Дюринга; одновременное применение радиоактивного йода; недоношенные и новорожденные дети. **С осторожностью:** беременность и период кормления грудью, хроническая почечная недостаточность. Применение Бетадина не рекомендуется с 3-го месяца беременности и во время лактации. При необходимости в этих случаях лечение возможно под индивидуальным медицинским контролем. **РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ.** **Раствор:** Для обработки кожи и слизистых применяют в неразбавленном виде для смазывания, промывания или в качестве влажного компресса. **Мазь:** Наружно, на пораженную поверхность мазь наносят тонким слоем 2-3 раза в сутки, можно использовать под окклюзионные повязки. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** При частом применении на большой площади раневой поверхности и слизистых оболочках, может произойти системная реабсорбция йода, что может отразиться на тестах функциональной активности щитовидной железы. Реакции повышенной чувствительности к препарату, возможно проявление аллергической реакции (гиперемия, жжение, зуд, отек, боль), что требует отмены препарата. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** В месте применения образуется окрашенная пленка, сохраняющаяся до высвобождения всего количества активного йода, её исчезновение означает прекращение действия препарата. Окраска на коже и тканях легко смывается водой. Не использовать при укусах насекомых, домашних и диких животных. Избегать попадания препарата (мази) в глаза.

\* Самый рекомендуемый хирургами местный антисептик на территории РФ в 2014 году. GfK. [www.gfk.com](http://www.gfk.com) (дата последнего доступа 02.11.2015г.)

\*\* Инструкция по применению препарата Бетадин®

Реклама ВПД\_0\_1\_16\_11

РУ № П N015282/02, П N015282/03

ЗАО «Фармацевтический завод «ЭГИС» (Венгрия).

Представительство в России: г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8.

Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31,

e-mail: [moscow@egis.ru](mailto:moscow@egis.ru), [www.egis.ru](http://www.egis.ru)



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

# Клиническая эффективность и переносимость препарата Тонзилгон® Н при лечении рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей у детей: неинтервенционное исследование в России

Профессор В.П. Вавилова<sup>1</sup>, Дмитрий Абрамов-Соммарива<sup>2</sup>, Губерт Стайнл<sup>2</sup>, Майнольф Воннеманн<sup>2</sup>, профессор Е.Г. Рыжова<sup>3</sup>, профессор Т.В. Русова<sup>4</sup>, профессор А.А. Лебеденко<sup>5</sup>, И.И. Кольченко<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ООО «Клиника современных медицинских технологий», Кемерово

<sup>2</sup>ООО «Бионорика» СЕ, Ноймаркт О. Пф., Германия

<sup>3</sup>Детская городская поликлиника № 1, ООО «Эльф Медикал Компани», Владимир

<sup>4</sup>Городская поликлиника «Соснево», Иваново

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» МЗ РФ

<sup>6</sup>ООО «Бионорика», Москва

## РЕЗЮМЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у детей отмечаются с высокой частотой и часто рецидивируют. Так как для лечения большинства ОРВИ применение антибиотиков не требуется, следует избегать их чрезмерного использования, а эффективным вариантом терапии могут служить растительные препараты. Цель исследования – продемонстрировать эффективность и переносимость комбинированного лекарственного растительного препарата Тонзилгон® Н у детей в возрасте 2–11 лет в России.

**Материал и методы:** в 14 российских исследовательских центрах в проспективное неинтервенционное исследование были включены 518 детей с ОРВИ (2013–2014 гг.). До включения в исследование у пациентов должно было быть зафиксировано не менее 2-х эпизодов ОРВИ за последние 6 мес. (день 1 = визит 1). Тонзилгон® Н назначали в виде драже или капель для приема внутрь в дозировках соответственно возрасту. Длительность лечения составляла приблизительно 14 дней (день 15 = визит 2) с последующим 30-дневным периодом наблюдения (день 45).

Эффективность терапии оценивали по объективным и субъективным симптомам, частоте положительного ответа на терапию. Оценивались время до исчезновения симптомов, комплаентность и прием сопутствующих препаратов, нежелательные реакции.

**Результаты:** распределение пациентов по возрасту и полу было схожим в обеих возрастных группах (2–5, 6–11 лет). Три самых распространенных диагноза при включении – ринофарингит, фарингит и тонзиллит. Для данных патологий объективные симптомы – гиперемия слизистой и отек миндалин полностью проходили к визиту 2 (93,4–97,9% пациентов). Большинство субъективных симптомов проходили в течение 4 дней по сравнению с 7 днями в ходе прошлых эпизодов ОРВИ.

В целом время до купирования симптомов сокращалось на 3 дня, 99,5% пациентов ответили на лечение, 97% имели хорошую или очень хорошую переносимость растительного препарата. Комплаентность была высокой (88,2%).

**Заключения:** Тонзилгон® Н – безопасный и эффективный препарат для лечения ОРВИ у детей (в возрасте 2–11 лет), позволяющий сократить продолжительность симптомов ОРВИ.

**Ключевые слова:** острые респираторные вирусные инфекции, дети, эффективность, неинтервенционное исследование, растительный препарат, переносимость, фитотерапия, рецидивирующие инфекции.

**Для цитирования:** Вавилова В.П., Абрамов-Соммарива Д., Стайнл Г. и др. Клиническая эффективность и переносимость препарата Тонзилгон® Н при лечении рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей у детей: неинтервенционное исследование в России // PMЖ. 2017. № 5. С. 350–358.

## ABSTRACT

Clinical effectiveness and tolerability of Tonsilgon® N in the treatment of recurrent upper respiratory tract infections in children: a non-interventional study in Russia

Vavilova V.P.<sup>1</sup>, Abramov-Sommariva Dimitri<sup>2</sup>, Steindl Hubert<sup>2</sup>, Wonnemann Meinolf<sup>2</sup>, Ryzhova E.G.<sup>3</sup>, Rusova T.V.<sup>4</sup>, Lebedenko A.A.<sup>5</sup>, Kolchenko I.I.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Modern Medical Technologies LLC, Kemerovo

<sup>2</sup>Bionorica SE, Neumarkt O.Pf., Germany

<sup>3</sup>Pediatric Municipal Polyclinic No.1, Elf Medical Company LLC, Vladimir

<sup>4</sup>Municipal Polyclinic Sosnevo, Ivanovo

<sup>5</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

<sup>6</sup>Bionorica LLC, Moscow

**Background:** Acute upper respiratory tract infections (ARI) in children are quite common and often recurrent. Overuse of antibiotics must be avoided, and thus herbal remedies are a useful therapeutic option.

**The aim** of this observational study was to demonstrate the effectiveness and tolerability of the herbal combination preparation Tonsilgon® N in Russian children aged 2–11 years in routine practice.

**Patients and Methods:** In a prospective, non-interventional study a total of 518 paediatric patients (boys and girls) with ARI were enrolled at 14 study sites in Russia (2013–2014). Patients must have had at least two episodes of ARI in the last 6 months prior to enrolment (day 1 = visit 1). Tonsilgon® N was given as coated tablets or oral drops in age-corresponding dosages. Treatment duration was approximately 14 days (day 15 = visit 2) with a subsequent 30-day follow-up period (to day 45). The effectiveness of the therapy was assessed on the basis of objective and subjective symptoms and responder rate. Further study parameters included time to symptom resolution, treatment compliance and concomitant medication intake. Adverse drug reactions were recorded to assess the tolerability.

**Results:** Patient distribution by age and gender was similar in both age groups (2–5; 6–11 years). The three most common inclusion diagnoses were nasopharyngitis, pharyngitis or tonsillitis. For these indications, the objective symptoms hyperemic mucosa and swollen tonsils nearly completely disappeared by visit 2 (range of relief: 93.4% to 97.9% of patients). Most subjective symptoms resolved within 4 days compared to 7 days in previous ARIs. Overall, a 3-day-shorter time to symptom resolution was achieved. 99.5% of the patients were treatment responders, and 97% tolerated the herbal medicine well or very well. Treatment compliance was very good (88.2%).

**Conclusions:** Tonsilgon® N is a safe and effective treatment of acute upper respiratory tract infections in young children (aged 2–11 years) and is likely to reduce the duration of symptoms of ARI.

**Key words:** Acute upper respiratory tract infections, Children, Effectiveness, Non-interventional study, Herbal medicine, Tolerability, Phytotherapy, Recurrent infections.

**For citation:** Vavilova V.P., Abramov-Sommariva D., Steindl H. et al. Clinical effectiveness and tolerability of Tonsilgon®N in the treatment of recurrent upper respiratory tract infections in children: a non-interventional study in Russia //RMJ. 2017. № 5. P. 350–358.

## Введение

Респираторные вирусные инфекции верхних дыхательных путей часто встречаются у детей. Подобные инфекции приводят к заболеваниям и обуславливают выраженную экономическую нагрузку на систему здравоохранения и общество в целом [1]. Поскольку большинство инфекций имеют вирусную этиологию, применение антибиотиков, согласно последним руководствам по респираторным инфекциям [2, 3], является неподходящим методом лечения, следует избегать их чрезмерного назначения. Растительные препараты являются альтернативой благодаря их высокой переносимости. Более 50 лет фитотерапевтический препарат Тонзилгон® Н применяется во всем мире для лечения острых и рецидивирующих инфекций дыхательных путей [4]. Тонзилгон® Н – водно-спиртовой экстракт 7 лекарственных растений: корня алтея (*Althaea radix*), цветков ромашки аптечной (*Matricariae flos*), травы тысячелистника (*Millefolii herba*), коры дуба (*Quercus cortex*), листьев грецкого ореха (*Juglandis folium*), травы хвоща (*Equiseti herba*) и травы одуванчика (*Taraxaci herba*). Данные лекарственных растения продемонстрировали высокую фармакологическую эффективность, т. к. обладают иммуномодулирующим, антисептическим, антибактериальным, противовоспалительным и противовоспалительным действием [4, 5].

Эпителий дыхательных путей является основными воротами инфекции. Механизмы комплексной защиты в тканях препятствуют колонизации и заражению. Исследования *in vitro* препарата Тонзилгон® Н на культуре клеток легочного эпителия A549 свидетельствуют о возможном потенциальном подавлении воспаления в дыхательных путях за счет снижения продукции ИЛ-8 и бета-дефензина-2 человека в эпителиальных клетках [4]. Кроме того, Pahl описал иммуномодуляторное влияние препарата Тонзилгон® Н на иммунные клетки у здоровых испытуемых *in vitro* [6], что говорит о благоприятном воздействии препарата на врожденные и адаптивные механизмы иммунной системы. Кроме того, исследовалось положительное влияние препарата на антиоксидантную защиту у детей с хроническим тонзиллитом [7]. На сегодняшний день клинические исследо-

вания у детей включали изучение консервативных и хирургических методов лечения острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей [8], оценку эффективности и профилактического потенциала лекарственных препаратов у детей с частыми простудами [9], а также лечение ОРВИ [10, 11]. Кроме того, Дрынов и др. [12] провели изучение препарата Тонзилгон® Н (капли) для профилактики ОРВИ и рецидивирующего тонзиллита у детей в России. Несколькими годами позже, в 2008 г. Berger описал эффективность и безопасность препарата Тонзилгон® Н (капли и драже) у детей в рамках клинического исследования, проведенного в Германии в 2006–2007 гг. [5]. Таким образом, опыт применения препарата при лечении инфекций верхних дыхательных путей в целом был положительным [13, 14]. Несмотря на отличные клинические и иммунологические результаты, полученные в данных исследованиях, а также несмотря на то, что применение данного препарата хорошо изучено, в научной литературе имеется мало сведений о его эмпирически обоснованной эффективности и безопасности при лечении ОРВИ.

В России утвержденные показания к применению лекарственного препарата Тонзилгон® Н включают острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, ларингит) и профилактическое лечение осложнений при респираторно-вирусных инфекциях, а также вспомогательное лечение в добавление к антибактериальной терапии при бактериальных инфекциях. **Цель** настоящего наблюдательного исследования – продемонстрировать эффективность и безопасность препарата Тонзилгон® Н у детей в России, страдающих рецидивирующими ОРВИ.

## Материал и методы

### Дизайн исследования

Проспективное неинтервенционное наблюдательное исследование было проведено в 14 исследовательских центрах (6 университетских больницах, 5 поликлиниках и 3 частных медицинских учреждениях) в России с марта 2013 по февраль 2014 г. В исследование были включены

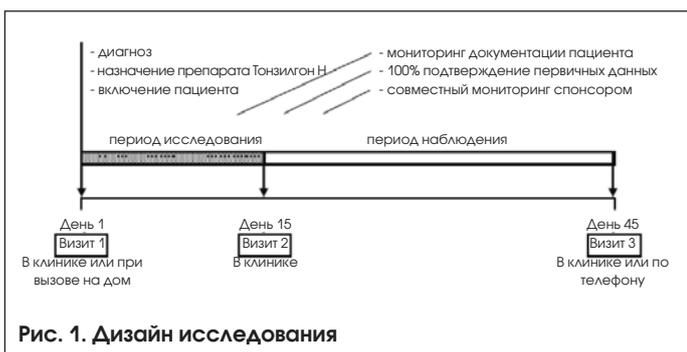
516 детей (мальчиков и девочек) в возрасте 2–11 лет (269 человек в возрастной группе 2–5 лет, 247 – в возрастной группе 6–11 лет, 2 вышли за диапазон) с диагнозом ОРВИ. Исследование было проведено в соответствии с применимыми стандартами надлежащей клинической практики (GCP), а также согласно Хельсинкской декларации в новейшей версии. Кроме того, согласно местным практикам, исследование было одобрено Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований и локальными комитетами по этике в исследовательских центрах, если таковые имелись. Родители или законные представители каждого ребенка давали письменное согласие на его участие в исследовании. Клинические центры мониторировались клинической контрактной исследовательской организацией.

**Критерии включения:** дети в возрасте 2–11 лет; ОРВИ; назначение врачом лечения препаратом Тонзилгон® Н; наличие информированного согласия (подписанного родителями или законными представителями). Диагнозы при включении были следующими: острый фарингит, острый тонзиллит, острый ларингит и трахеит, острый трахеит, острый ларинготрахеит, острый ларингофарингит как минимум с 2 эпизодами ОРВИ за последние 6 мес. до визита 1 (включение в исследование); предшествующие эпизоды ОРВИ должны были быть документированы в первичной медицинской документации пациента.

**Критерии исключения:** отсутствие информированного согласия; бактериальная инфекция верхних дыхательных путей; антибактериальная терапия на момент визита 1 (включения) или необходимость в антибиотиках; симптомы, отмечаемые более 3 дней.

#### Исследуемый препарат и дозы

Тонзилгон® Н капли: 10 капель 5–6 раз в день (для детей в возрасте 2–5 лет) и 15 капель 5–6 раз в день (для детей в возрасте 6–11 лет) либо Тонзилгон® Н драже: 1 драже 5–6 раз в день (для детей в возрасте 6–11 лет).



Режим дозирования: лечение исследуемым препаратом продолжалось около 14 дней (день 1 (визит 1) примерно до дня 15 (визит 2)), за которым следовал период наблюдения продолжительностью 30 дней (приблизительно до дня 45 (визит 3)) (рис. 1). Визит 1 проводился в исследовательском центре или при вызове на дом. Визит 2 проводился в исследовательском центре, а визит 3 – в исследовательском центре либо информацию получали по телефону.

#### Исследуемые показатели

Основные исследуемые показатели включали объективные и субъективные симптомы, время до купирования симптомов (по данным родителей / законных представителей в дневниках пациентов), прием сопутствующих препаратов, нежелательные лекарственные реакции (НЛР) и общие оценки эффективности (частота ответа на лечение) и переносимость.

#### Оценка эффективности

Терапевтическую эффективность оценивали исходя из 2-х объективных и 7 субъективных симптомов в динамике с визита 1 до визита 2. Объективные симптомы включали гиперемии слизистых оболочек и отек миндалин, которые оценивал врач. Субъективные симптомы включали недомогание/усталость, потерю аппетита, боль в горле, кашель, головную боль, осиплость голоса и боль в конечностях; родители оценивали и регистрировали субъективные симптомы в дневниках пациента. Симптомы классифицировали по категориям «отсутствуют», «слабовыраженные», «умеренные», «тяжелые» и «очень тяжелые».

Время до купирования симптомов: время купирования симптомов (в сутках) определяли для каждого симптома, исходя из записей в дневниках пациентов.

Отсутствие ответа на лечение (пациент «нереспондер») отмечалось, если имелся один из следующих показателей: необходимость в антибактериальной терапии ввиду недостаточной эффективности терапии исследуемым препаратом; усугубление симптомов; отсутствие изменений тяжести симптомов.

Наличие ответа на лечение (пациент «респондер») определяли как «отсутствие необходимости в антибактериальной терапии и облегчение симптомов».

Рассчитывали число «респондеров».

#### Комплаентность (приверженность назначенному лечению) и прием сопутствующих препаратов

Прием исследуемого препарата регистрировали в дневниках пациента. Также отмечали применение сопутствующих препаратов.

Таблица 1. Распределение пациентов и количество ОРВИ за последние 6 месяцев до включения в исследование

Возрастная группа	Пол	N	Не зарегистрировано	Количество острых респираторно-вирусных инфекций				
				1	2	3	4	5
2–5	женский	131	2	1	95	27	4	2
	мужской	138			101	28	7	2
6–11	женский	120			103	16	1	
	мужской	127			113	12	2	
	Всего	516	2	1	412	83	14	4
	Всего (%)	100,0	0,4	0,2	79,8	16,1	2,7	0,8

**Оценка переносимости**

Переносимость исследуемого препарата оценивали исходя из НЛР врачом на визите 2 и визите 3 и с учетом отметок родителей / законных представителей в дневниках пациента.

**Статистический анализ**

Настоящее исследование являлось неинтервенционным, поэтому оценка статистической гипотезы не проводилась. Применяли описательную статистику и рассчитывали частоты. Кроме того, для определения потенциальной зависимости рассчитывали модель пропорциональных рисков Кокса с факторами «пол», «возраст», «приверженность лечению» и «лекарственная форма» для показателя «время до купирования симптомов». Для проведения статистических анализов использовали программное обеспечение SAS/STAT (версия 9.2) [15].

**Результаты и обсуждение**

Распределение испытуемых и эпизодов ОРВИ за последние 6 мес. до включения в исследование представлено в таблице 1. Первоначально были включены 518 детей, однако в заключительный анализ вошли данные лишь 516 пациентов. Один мальчик не прошел скрининг (возраст – 1,8 года), ввиду отсутствия данных этого пациента он был исключен из заключительного анализа. Одна девочка 12 лет превышала возрастной предел, установленный протоколом. Данные на указанную пациентку имелись. Было принято решение указать ее данные, но не включать их в анализ.

Две группы пациентов – дети в возрасте 2–5 лет и 6–11 лет имели одинаковое распределение по полу в каждой возрастной группе. Общее количество девочек, данные которых были проанализированы, составило 131 (48,7%) в младшей группе (2–5 лет) и 120 (48,6%) – в старшей (6–11 лет). Мальчиков было 138 (51,3 %) и 127 (51,4 %) соответственно.

Младшая возрастная группа составила 52,1% от общей популяции исследования, старшая – 47,9% (табл. 1).

Что касается количества эпизодов ОРВИ, имевших место в предыдущие 6 мес., которые стали основанием для включения в данное исследование, то у большинства детей

имели место 2 эпизода за данный период (79,8% детей), а у 16,1% детей было 3 эпизода ОРВИ. У 3,5% пациентов было 4 либо 5 эпизодов (табл. 1).

**Нарушения протокола**

В общей сложности было зарегистрировано 96 существенных нарушений протокола. Они определялись следующим образом (количество соответствующих нарушений представлено в скобках): нарушения критериев включения: возраст >11 лет (n=1), возраст <2 лет (n=1); нарушение критериев исключения: применение антибактериальных препаратов на визите 1 (n=13); наличие менее чем 2 эпизодов респираторно-вирусных инфекций за последние 6 мес., предшествующих включению в исследование (n=1); несоблюдение режима дозирования (n=55), несоблюдение требования в отношении сопутствующего приема препаратов (n=23) или обоих (n=3).

Кроме того, у 2-х пациентов количество эпизодов ОРВИ до включения в исследование зарегистрировано не было. Они были включены в исследование, однако позднее согласие на их участие было отозвано; таким образом, данные исследования по этим пациентам отсутствовали.

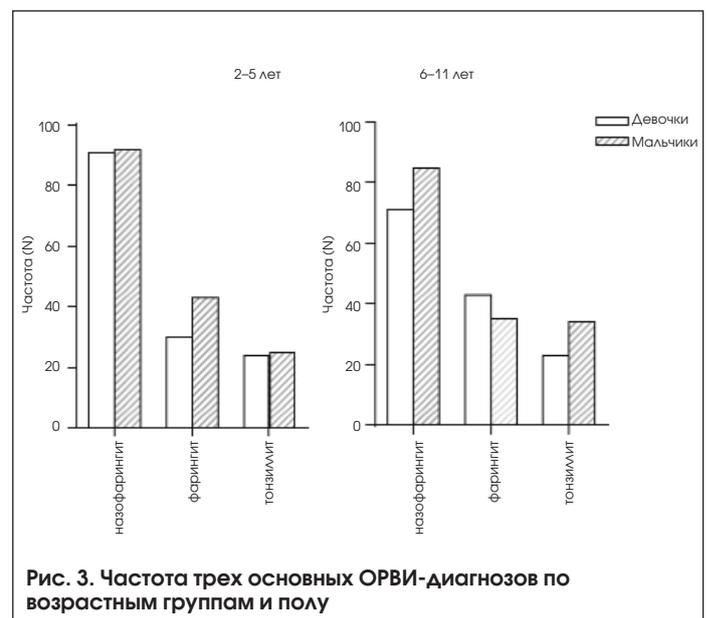
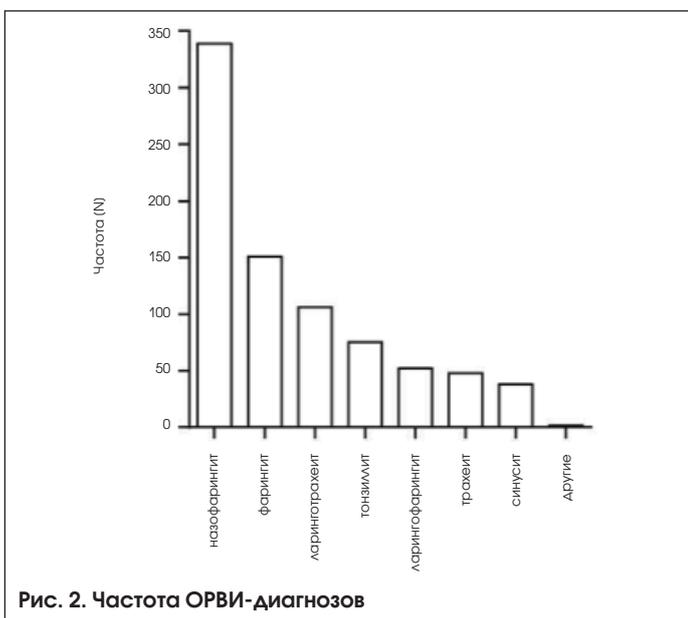
Как говорилось выше, 2 пациента не соответствовали возрастным критериям включения.

**Выборки для анализа**

Полная выборка для анализа (FAS) включала 516 пациентов (т. е. на 2 пациента меньше, чем количество включенных пациентов). Популяция анализа по протоколу (PPS) состояла из 422 испытуемых, т. е. всех пациентов, не имевших значимых отклонений от протокола. Если не указано иное, представленные в таблицах и на рисунках данные относятся к популяции FAS.

**Диагностика ОРВИ в момент включения (визит 1)**

Диагнозы исследуемых пациентов в момент включения – ринофарингит, фарингит, тонзиллит, ларинготрахеит, ларингофарингит, трахеит, синусит и пр. (рис. 2). У пациентов могло быть больше одного диагноза. Обе возрастные группы имели одинаковое распределение диагнозов ОРВИ при включении (рис. 3).



### Объективные симптомы

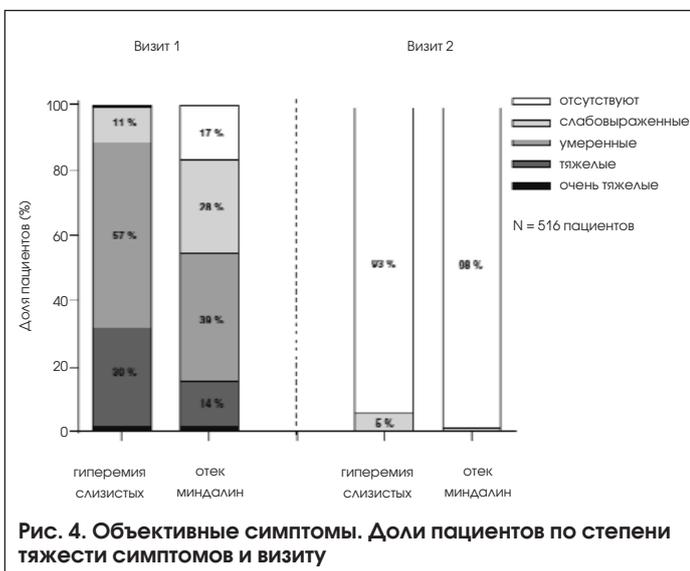
При обследовании испытуемых исследователи анализировали объективные симптомы «гиперемия слизистых оболочек» и «отек миндалин» на визитах 1 и 2. На визите 1 у 99% испытуемых наблюдалась гиперемия слизистых и у 83% – отек миндалин. 14-дневное лечение привело к значительному облегчению данных объективных симптомов. Гиперемия слизистых отсутствовала у 93% пациентов на визите 2, отек миндалин – у 98% детей (n=516) после лечения препаратом Тонзилгон® Н (рис. 4). Эти результаты четко свидетельствуют об эффективности данного растительного препарата.

Последующий анализ объективных симптомов (отек миндалин и гиперемия слизистых) на визитах 1 и 2 показал тенденцию к значительному облегчению симптомов у пациентов с ринофарингитом, фарингитом и тонзиллитом – самыми распространенными диагнозами в ходе данного исследования. Выраженность обоих объективных симптомов значительно снижалась к визиту 2 (табл. 2). Например, из числа детей с ринофарингитом и гиперемией слизистых на визите 1 у 339 детей симптомы были главным образом расценены как умеренные и тяжелые, к визиту 2 отсутствовали у 316 из них (93,2%). То же применимо и к отеку миндалин: на визите 1 у 282 пациентов из 339 (83%) отек миндалин носил слабовыраженный, умеренный, тяжелый или очень тяжелый характер. На визите 2 у 331 (97,6%) было зарегистрировано отсутствие данных симптомов.

Что касается пациентов с фарингитом (n=151), то объективные симптомы гиперемии слизистых и отека миндалин исчезали к визиту 2 у большинства пациентов. У 90,7% (n=137) к визиту 2 гиперемия слизистых исчезала полностью, отек миндалин – у 98,7% (n=149).

Наконец, аналогичная тенденция наблюдалась у пациентов с тонзиллитом (n=106): при визите 1 гиперемия слизистых отмечалась в 106 случаях (в основном умеренной тяжести), у 91 (85,8%) данный симптом полностью исчезал к визиту 2, отек миндалин (n=106 на визите 1) почти полностью прошел после 14 дней лечения исследуемым препаратом (n=103, или 97,2%).

Можно прийти к заключению, что при 3-х основных диагнозах – ринофарингите, фарингите и тонзиллите объективные симптомы гиперемии слизистых и отека миндалин почти полностью исчезали к визиту 2. Степень



облегчения данных симптомов варьировалась в пределах 93,2–98,7%.

### Субъективные симптомы

Для оценки субъективных симптомов требовались участие родителей / законных представителей ребенка и их анализ недомогания/слабости, потери аппетита, боли в горле, кашля, головной боли, осиплости голоса и боли в конечностях. Данные симптомы и их тяжесть регистрировали в дневниках пациента. Соответствующую степень тяжести описывали следующими терминами: «отсутствует», «слабовыраженная», «умеренная», «тяжелая» и «очень тяжелая».

На визите 1 субъективный симптом, отмечаемый у большинства пациентов (около 89%), был недомогание/слабость (рис. 5), за ним следовали потеря аппетита (около 86%) и боль в горле (около 85%). Кашель наблюдался в разной степени выраженности у 79% пациентов. Головная боль отмечалась менее чем у 60% испытуемых и носила в основном слабовыраженный и умеренный характер, у 4% пациентов она была тяжелой или очень тяжелой. Наименее часто встречались осиплость голоса (около 25%) и боль в конечностях (около 21%), лишь 1,4–3,3% пациентов жаловались на тяжелую и очень тяжелую осиплость голоса и боль в конечностях (рис. 5).

По окончании 14-дневного лечения исследуемым препаратом на визите 2 отмечалось значительное снижение числа пациентов с наличием субъективных симптомов (рис. 5). Лишь у небольшого числа пациентов сохранялись слабое недомогание/усталость и боль в горле (по 0,78% каждый), потеря аппетита (около 3%), кашель (слабовыраженный и умеренный, около 3% пациентов) и осиплость голоса (слабовыраженная и умеренная; около 0,4%). И наконец, головная боль и боль в конечностях полностью исчезали у всех 516 испытуемых (FAS) к визиту 2.

### Время до купирования симптомов

Оценка «времени до купирования» симптома была основана на данных в дневниках, сделанных пациентами/родителями. Поскольку непрерывное наблюдение с медицинской оценкой между 1 и 2 визитом не проводилось, представленная оценка отражает в большей степени впечатление пациентов/родителей и не должна быть превратно истолкована. Поскольку продолжительность предшествующих эпизодов оценивали ретроспективно, следует подходить к данным оценкам с осторожностью.

Анамнез пациентов показал, что среднее время до разрешения предыдущего ОРВИ составляло 7,65 дня (медиана – 7 дней) независимо от пола и возраста. Исходя из информации из дневников пациентов, большинство субъективных симптомов исчезали в течение 4 дней (медиана) по сравнению с 7 днями предшествующего эпизода ОРВИ. Исключения составляли субъективные симптомы: кашель (среднее время до исчезновения – 6 дней) и головная боль (среднее время до исчезновения – 3 дня). Данные о времени купирования субъективных симптомов подвергались многовариантному статистическому анализу с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, которая учитывала такие факторы, как пол, возраст, комплаентность и лекарственная форма. Данные факторы редко оказывали влияние на время до купирования симптомов – исключение составляла «боль в конечностях», которая зависела от пола (p=0,0363; т. е. симптом сохранялся дольше у

**Таблица 2. Тяжесть объективных симптомов на визите 1 и визите 2 (N)**

		данные (N)		Визит 2					
		Визит 1		Нет	Слабовыраженные	Умеренные	Тяжелые	Очень тяжелые	Отсутствуют
Назофарингит	Гиперемия слизистых	нет	1	1					
		слабовыраженные	37	36	1				
		умеренные	203	193	6	1			2
		тяжелые	97	85	10	1			1
		очень тяжелые	1	1					
		отсутствуют							
		всего	339	316	17	2			3
	Отек миндалин	нет	57	57					
		слабовыраженные	100	98	1				1
		умеренные	132	128	2	1			1
		тяжелые	47	45	1				
		очень тяжелые	3	3					
		отсутствуют							
		всего	339	331	4	1			2
Фарингит	Гиперемия слизистых	нет							
		слабовыраженные	8	7	1				
		умеренные	76	68	6	1	1		
		тяжелые	62	57	5				
		очень тяжелые	5	5					
		отсутствуют							
		всего	151	137	12	1	1		
	Отек миндалин	нет	18	18					
		слабовыраженные	39	38	1				
		умеренные	59	58		1			
		тяжелые	31	31					
		очень тяжелые	4	4					
		отсутствуют							
		всего	151	149	1	1			
Тонзиллит	Гиперемия слизистых	нет							
		слабовыраженные	12	11	1				
		умеренные	67	59	6	1	1		
		тяжелые	25	19	6				
		очень тяжелые	2	2					
		отсутствуют							
		всего	106	91	13	1	1		
	Отек миндалин	нет	1	1					
		слабовыраженные	36	35	1				
		умеренные	53	51	1	1			
		тяжелые	15	15					
		очень тяжелые	1	1					
		отсутствуют							
		всего	106	103	2	1			

**Таблица 3. COMPLAINT (приверженность пациентов назначенному лечению)**

Возрастная группа	Пол	COMPLAINT			Причины несоблюдения режима		Изменение дозы и нерегулярный прием
		Да	Нет	Не зарегистрировано	Изменение дозы	Нерегулярный прием	
2–5	женский	113	13	5	13	4	
	мужской	121	16	1	12		
6–11	женский	111	9		7		2
	мужской	110	17		16	1	
Всего	516	455	55	6	48	5	2
Всего (%)	100,0	88,2	10,7	1,2	9,3	1,0	0,4

мальчиков). Кроме того, время до исчезновения кашля ( $p=0,0038$ ) и потери аппетита ( $p=0,0024$ ) продемонстрировало зависимость от возраста: чем старше был ребенок, тем дольше сохранялся данный симптом.

**Комплаентность**

В ходе данного неинтервенционного исследования можно было наблюдать комплаентность в реальных условиях. Из общего количества 516 пациентов в полной популяции анализа 455, или 88,2% пациентов соблюдали режим лечения. Шесть пациентов не имели данных по комплаентности (табл. 3). У 55 пациентов причины, по которым они были указаны как не соблюдающие режим лечения, включали либо изменение дозы, либо нерегулярный прием препарата, либо оба нарушения, т. е. изменение дозы и нерегулярный прием препарата. В младшей возрастной группе (2–5 лет) нарушение комплаентности отмечалось с более высокой частотой. Из 55 пациентов, не соблюдавших режим лечения, находились в младшей возрастной группе (2–5 лет), 26 – в старшей возрастной группе (6–11 лет). Несмотря на отсутствие комплаентности у 10,7% из общего количества 516 пациентов, подавляющее большинство испытуемых соблюдали режим лечения. При уровне комплаентности 88,2% можно прийти к заключению, что общая комплаентность в данном исследовании была высокой. Кроме того, нельзя исключать тот факт, что по мере облегчения симптомов родители принимали решение о снижении частоты приема до 3 р./сут, согласно рекомендациям в инструкции по применению препарата. Таким образом, можно предположить, что фактическая комплаентность пациентов была даже выше.

**Сопутствующая терапия**

Сопутствующие препараты, согласно классификации ВОЗ/DDD, необходимо было регистрировать исследователю и родителям / законным представителям (в дневниках пациента).

Параллельно с приемом исследуемого препарата наиболее часто применяемые сопутствующие средства включали антигистаминные препараты, препараты для но-

са и горла, препараты для устранения обструкции дыхательных путей, а также противокашлевые и противовирусные препараты.

**Оценка общей эффективности**

Частота положительного ответа на лечение

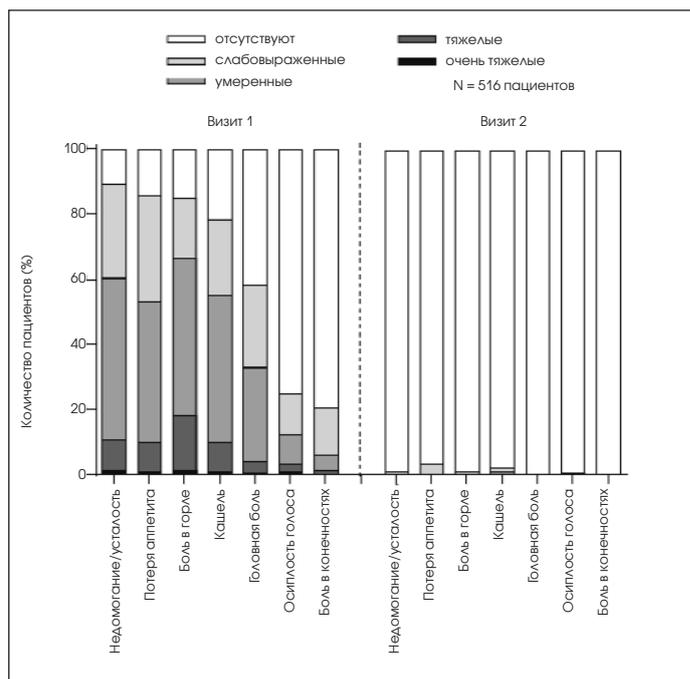
«Респондерами» считались пациенты, у которых симптомы исчезали полностью или ослаблялись. В случае отсутствия ответа («нереспондеры») симптомы пациентов не изменялись, усугублялись либо пациентам требовалась антибактериальная терапия. Согласно этим определениям, почти все пациенты (99,5%) выборки PPS независимо от возраста и пола были отнесены к категории «респондеров» (табл. 4). Двое пациентов, получавших капли, не ответили на фитотерапию. У 1 пациента отсутствовали изменения симптомов, а 4 больным потребовались антибиотики.

Оценка переносимости

Анализ результатов общей оценки переносимости исследователями и пациентами/родителями выявил, что лечение хорошо (переносимость оценили как «хорошую») или очень хорошо (переносимость оценили как «очень хорошую») большинством пациентов – как в FAS, так и в PPS популяциях (табл. 5). Такой оценки придерживались как исследователи, так и пациенты/родители. В целом серьезные НЛР отсутствовали, а у 1 пациента была

**Таблица 4. Положительный ответ на лечение**

PPS (N = 422)	Отвечили на лечение, N	Не отвечили на лечение, N	Всего, N	Отвечили на лечение [%]
Всего	420	2	422	99,5
Возрастная группа 2–5	204	2	206	99,0
Возрастная группа 6–11	216		216	100,0
Девочки	210	1	211	99,5
Мальчики	210	1	211	99,5



**Рис. 5. Субъективные симптомы. Распределение пациентов по степени тяжести симптомов и визиту**

**Таблица 5. Оценка переносимости**

	FAS (N = 516 а)				PPS (N = 422)			
	Пациент/родители		Исследователь		Пациент/родители		Исследователь	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Неудовлетворительная	1	0,2	1	0,2	0	0,0	0	0,0
Умеренная	2	0,4	13	2,5	1	0,2	9	2,1
Хорошая	262	50,8	262	50,8	227	53,8	223	52,8
Очень хорошая	246	47,7	235	45,5	194	46,0	190	45,0

\*N = 5 не зарегистрировано

зарегистрирована лишь одна несерьезная НЛР в виде крапивницы на конечностях. Было установлено, что у данного пациента имелась в анамнезе аллергия на ромашку аптечную. Лечение было приостановлено, и дополнительные меры не потребовались. Пациент полностью выздоровел. Кроме того, аллергия к комбинированному растительному препарату является известным противопоказанием к применению препарата Тонзилгон® Н, о чем указано в инструкции по применению препарата.

### Заключение

Следует отметить, что Тонзилгон® Н – известный растительный лекарственный препарат, традиционно применяемый для лечения респираторных инфекций верхних дыхательных путей. Полученные нами результаты согласуются с таковыми в научной литературе. Например, по данным Дрынова и др. [12], Тонзилгон® Н был эффективен для лечения ОРВИ и хронического рецидивирующего тонзиллита у 32 детей в возрасте 3–15 лет. 6-месячное лечение жидкой лекарственной формой (капли) приводило к значительному облегчению симптомов и ремиссии даже по прошествии 1 года после начала лечения. Кроме того, данные авторы установили явную корреляцию между клиническими данными и показателями IgG пациентов.

Дальнейшее подтверждение эффективности и переносимости растительного препарата основано на результатах, полученных в немецком наблюдательном исследовании препарата Тонзилгон® Н у детей с острыми респираторными заболеваниями, проведенном в 2006–2007 гг. [5]. Полученные нами результаты подтверждают данные, предоставленные Бергером, который продемонстрировал эффективность и безопасность препарата более чем у 1100 детей в возрасте 2–17 лет с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей. Бергер описывал иммуномодуляторные и антибактериальные свойства растительного комбинированного препарата, а также его эффективность в уменьшении симптомов воспаления.

В настоящем исследовании лечение препаратом Тонзилгон® Н приводило практически к полному разрешению симптомов и укорочению длительности заболевания на 3 дня по сравнению с продолжительностью предыдущих эпизодов ОРВИ, исходя из данных о предыдущих ОРВИ из медицинской документации пациентов. Исследуемый препарат продемонстрировал хорошую переносимость, а наличие лекарственной формы в виде драже и в жидкой форме (капли) упрощает его прием и применение у маленьких детей.

Комбинированный лекарственный растительный препарат Тонзилгон® Н является безопасным и эффективным для лечения респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей (в возрасте от 2 до 11 лет), способен сокращать продолжительность симптомов ОРВИ. Такой клинический исход желателен для пациентов и их семей, а также может позволить снизить временную и экономическую нагрузку на систему здравоохранения.

Перевод с английского.  
Оригинал статьи находится:  
[http://clinphytoscience.springeropen.com/  
articles/10.1186/s40816-016-0020-9](http://clinphytoscience.springeropen.com/articles/10.1186/s40816-016-0020-9)



Тонзиллиты? Частые простуды?

Лекарственный растительный препарат

# Тонзилгон® Н



Рег. уд. П № 014245/01; П № 014245/02



Природа. Наука. Здоровье.

- Устраняет воспаление и боль в горле
- Сокращает число рецидивов
- Повышает иммунитет

[www.bionorica.ru](http://www.bionorica.ru)



\*Тонзилгон® Н капли - для взрослых и детей от 1 года  
Тонзилгон® Н драже - для взрослых и детей старше 6 лет

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.  
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

РЕКЛАМА

**Литература**

- West J.V. Acute upper airway infections. *Childhood respiratory infections* // Br Med Bull. 2002. Vol. 61(1). P. 215–230.
- Wong D.O., Blumberg D.A., Lowe L.G. Guidelines for the use of antibiotics in acute upper respiratory tract infections // *Am Fam Physician*. 2006. Vol. 74(6). P. 956–966.
- Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 // *Rhinology*. 2012. Vol. 2012. P. 1–229.
- Hostanska K., Melzer J., Amon A., Saller R. Suppression of interleukin (IL)-8 and human beta defensin-2 secretion in LPS-and/or IL-1-stimulated airway epithelial A549 cells by a herbal formulation against respiratory infections (BNO 1030) // *J Ethnopharmacol*. 2011. Vol. 134. P. 228–233.
- Berger T. Verträglichkeit und Wirksamkeit eines pflanzlichen Kombinationspräparats // *MMW-Fortschr Med*. 2008. Vol. 150. P. 85–90.
- Pahl A. Imupret modulates the innate and adaptive immune system parameters in vitro // *Planta Med*. 2009. Vol. 75. P. 200.
- Feyzullayev E.F., Karpova Ye.P., Baykova V.N. Peculiarities of the antioxidant defense system and its correction in children with chronic tonsillitis // *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* (Russian Medical Journal). 2009. Vol. 17 (4). P. 303–307.
- Mitin Yu.V., Naumenko A.N., Deyeva Yu.V. Tonsilgon N in the conservative and surgical treatment of acute and chronic diseases of the upper respiratory tract // *J Ear Nose Throat Dis*. 2004. Vol. 2. P. 77–82.
- Bovbel I.E., Malyugin V.Y. Clinical effectiveness of preparation Tonsilgon N preventive action in children with frequent colds // *Retsept*. 2005. Vol. 5(43). P. 11–114.
- Nagornaya N.V., Baeshko G.I., Limarenko M.P. et al. Expertise of the preparation Tonsilgon N usage for ARVI prophylaxis and treatment in children // *Health Ukr*. 2004. Vol. 19(104). P. 27.
- Prokhorov E.V., Tolstikova E.A., Pedenko A.V., Burbelo E.N. Immunological resistance and effectiveness of acute respiratory virus infection (ARVI) complications prophylaxis and treatment in children // *Zdorovye Ukrainy* (Health of Ukraine). 2004. Vol. 3(88). <http://www.health-ua.org/archives/health/560.html>.
- Drynov G.I., Ivanjushina O.K., Djakova F.N. Results of therapy for chronic tonsillitis in children using Tonsilgon // *Detskij Doktor*. 2001. Vol. 1. P. 67–69.
- Ryazantsev S.V., Zakharova G.P., Drozdova M.V. Experience of the preparation Tonsilgon N usage // *News Otorinolaryngol Logopathol*. 2001. Vol. 3(27). P. 116–118.
- Aryaev N.L., Starikova A.A., Poplavskaya L.L. The results of the clinical use of phytopreparation Tonsilgon N in the complex therapy of respiratory system diseases in children // *Zdorovye Ukrainy* (Health of Ukraine). 2005. Vol. 4. Special issue.
- SAS Institute Inc., 2002–2008. SAS/STAT 9.2 SAS User's Guide. SAS, Cary, North Carolina, USA.

**Благодарности**

Мы хотим выразить благодарность руководству всех клинических центров за их профессионализм и успешное проведение исследования:

Проф. Вавилова В.П., г. Кемерово, ООО «Клиника современных медицинских технологий»,

Проф. Рыжова Е.Г., г. Владимир, детская городская поликлиника № 1, ООО «Эльф Медикал Компани»,

Проф. Лебеденко А.А., г. Ростов-на-Дону, Государственный медицинский университет, кафедра детских болезней № 2,

Проф. Русова Т.В., г. Иваново, городская поликлиника «Соснево»,

Проф. Таранушенко Т.Е., Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого,

Проф. Лукушкина Е.Ф., Нижегородская государственная медицинская академия,

Тютеева Е.Ю., канд. мед. наук, г. Томск, Сибирский государственный медицинский университет, детская городская больница № 1,

Венедиктова И.С., канд. мед. наук, г. Нижний Новгород, детская городская больница № 48,

Плахина К.В., г. Пермь, ООО «Первый медицинский»,

Проф. Шахова Е.Г., Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградская региональная клиническая больница № 1,

Проф. Вахлова И.В., г. Екатеринбург, Уральская государственная медицинская академия, поликлиника № 1 детской городской больницы № 5,

Ярцев А.И., канд. мед. наук, г. Липецк, ООО «Клиника на Меркулова»,

Ткаченко Т.Г., канд. мед. наук, Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, детская городская больница № 5.

Каждый из авторов принимал участие в составлении статьи, ознакомился с ее содержанием и утвердил его. Авторы хотят выразить благодарность Чилле Бройтигам и Патрику Дубови за их содействие в биометрических расчетах в ходе подготовки данной статьи. Мы также хотим поблагодарить д-ра Риту А. Клим (Мюнхен, Германия), которая оказывала нам услуги по медицинскому написанию статьи от лица компании ООО «Бионорика» СЕ.

## Оценка функционального состояния кардиоваскулярной системы мальчиков-подростков предпривычного возраста с помощью тредмил-теста

К.М.Н. Е.В. Пшеничная, к.м.н. Н.А. Тонких, к.м.н. А.В. Дубовая

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

**РЕЗЮМЕ**

Выявление скрытой жизнеугрожающей кардиальной патологии – одна из важных задач современной медицины. Усиленные тренировки, стресс могут способствовать проявлению генетической или латентно текущей патологии. В связи с этим обследование подростков перед поступлением в учебные заведения с высоким уровнем физической активности должно быть определяющим фактором в сохранении их здоровья.

**Цель исследования:** изучить толерантность к физической нагрузке (ТФН) у здоровых подростков, желающих поступать в учебные заведения с высоким уровнем физической активности.

**Материал и методы:** толерантность к физической нагрузке оценивали с помощью тредмил-теста (ТТ) по протоколу Брюса у 90 здоровых мальчиков-подростков в возрасте 16–18 лет. Перед ТТ оценивали вегетативный гомеостаз: исходный вегетативный тонус по индексу напряжения, вегетативную реактивность (ВР), вегетативное обеспечение деятельности (ВОД) по реакции гемодинамики во время ортостатической пробы.

**Результаты:** высокий уровень ТФН выявлен у 78 (86,7%) обследованных, выше среднего – у 9 (10%), средний – у 3-х (3,3%). У 34 (37,8%) обследованных подростков диагностирована асимпатикотоническая ВР, у 39 (43,3%) – астеносимпатическое и гипердиастилическое ВОД. Нормальная реакция гемодинамики на физическую нагрузку констатирована у 55 (61,1%) подростков, гипотоническая реакция – у 11 (12,2%), гипертоническая – у 14 (15,6%), дистоническая – у 10 (11,1%). Замедленное восстановление ЧСС регистрировалось у 27 (30,0%) обследуемых, артериального дав-

ления – у 10 (11,1%). ЭКГ-особенности, в т. ч. нарушения ритма и проводимости сердца, впервые были выявлены у 28 (31,1%) подростков: у 23 (25,6%) – синусовая брадикардия, у 9 (10,0%) – синдром ранней реполяризации миокарда, у 6 (6,7%) – бессимптомная элевация сегмента ST выше изолинии на 5 мм, у 5 (5,6%) – атриовентрикулярная блокада I степени. Значительно реже выявляли лабильную экстрасистолию напряжения (1,1%) и WPW-феномен (1,1%).

**Выводы:** ТТ позволил оценить толерантность подростков к физической нагрузке (выше средней и высокая у 96,3% обследованных), резервные возможности гемодинамики; выявил напряжение адаптации сердечно-сосудистой системы (у 43,3%), нарушения ритма сердца и проводимости (у 31,1%). Полученные результаты помогают составить индивидуальные рекомендации по дальнейшему обследованию, оптимизации физической активности и выбору будущей профессии.

**Ключевые слова:** тредмил-тест, адаптационные резервы, сердечно-сосудистая система, подростки.

**Для цитирования:** Пшеничная Е.В., Тонких Н.А., Дубовая А.В. Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы мальчиков-подростков предпризывного возраста с помощью тредмил-теста // РМЖ. 2017. № 5. С. 358–361.

## ABSTRACT

### Evaluation of the cardiovascular system of adolescent boys using treadmill-test

Pshenichnaya Ye.V., Tonkykh N.A., Dubovaya A.V.

M. Gorky Donetsk National Medical University, Ukraine

*Revealing the hidden life-threatening cardiac disease – one of the most important problems of modern medicine. Reinforced exercise, stress can contribute to the manifestation of genetic or latent current pathology. In connection with this, a survey of children before entering the schools with a high level of physical activity should be the determining factor in maintaining their health.*

**Objective:** to study the exercise tolerance of healthy adolescents before entering the military lyceum.

**Patients and Methods:** the response to physical activity was assessed by treadmill-test (TT) by Bruce protocol for 90 healthy adolescent boys aged 16–18 years. Before TT evaluated vegetative homeostasis: the initial vegetative tone largest stress index (SI), vegetative reactivity (VR), vegetative maintenance of activity (VMA) on hemodynamic responses during orthostatic test.

**Results:** in 34 (37.8%) children asympatitotonic VR are identified. In 39 (43.3%) patients asympatitotonic and vagus reactions were. In 35 (38.9%) children's reaction to the physical activity was hypotonic, dystonic, hypertension. Slow recovery of heart rate recovery period was recorded in 27 (30.0%) persons, blood pressure – in 14 (15.6%) persons. Also following cardiac arrhythmias and conduction have been identified: sinus bradycardia in 23 (25.6%) persons, violation of intraventricular conduction – in 11 (12.2%) persons, the syndrome of early ventricular repolarization – in 9 (10.0%) pers., atrioventricular block I st. – in 5 (7.8%) persons, which required further investigation.

**Conclusions:** the treadmill-test is it possible to assess the tolerance of children to physical activity (high in 100% of patients), reserve opportunities, hemodynamic stress identified adaptation of the cardiovascular system (43.3% of children), a variety of cardiac arrhythmias and conduction at 31.1% examined, which allowed to make individual recommendations for further evaluation and optimization of physical activity and choice of future profession.

**Key words:** treadmill-test, exercise, adaptation reserves, cardiovascular system, teenagers.

**For citation:** Pshenichnaya Ye.V., Tonkykh N.A., Dubovaya A.V. Evaluation of the cardiovascular system of adolescent boys using treadmill-test // RMJ. 2017. № 5. P. 358–361.

Спортивная тренировка является целенаправленным испытанием функциональных возможностей организма. Доказано, что тренировочный процесс необходимо рассматривать как мощный стрессорный фактор, способствующий, с одной стороны, активизации психофизических ресурсов спортсмена, а с другой – изменению показателей гомеостаза в пределах нормальных значений, увеличивая напряжение регуляторных систем, прежде всего сердечно-сосудистой системы (ССС) [1–4].

При этом не всегда лица, желающие обучаться в специализированном учебном заведении с усиленными физическими нагрузками, достаточно обследованы в учреждениях врачебно-физкультурного и общемедицинского профиля.

Известно, что даже древние греки, для которых спорт, здоровое красивое тело являлись культом, не считали профессиональных спортсменов здоровыми людьми. Так, Гиппократ говорил, что «организм атлета нельзя считать естественным», Клавдий Гален отмечал: «Жизнь атлета полностью противоположна тому, что предписывает гигиена, спортсмены никогда не достигают преклонного возраста».

В 490 г. до н. э. молодой греческий воин по имени Фидиппид пробежал 26,2 мили (около 42 км) из Марафона

в Афины, чтобы сообщить новость о победе греков над персами, после чего упал и умер. Вероятно, это был первый известный истории случай внезапной смерти у спортсмена.

В настоящее время внезапная сердечная смерть (ВСС) у молодых спортсменов – одна из актуальных проблем клинической и спортивной кардиологии.

ВСС у спортсменов 14–35 лет, согласно данным В.А. Курашвили [5], M.J. Mitten et al. [6], Л.А. Бокерии и соавт. [7] и др., встречается с частотой 1:50 000. При этом в 90% случаев ВСС наступает на фоне или сразу после физической нагрузки. Средний возраст внезапно умерших – 23 года. Среди этих случаев 40% приходится на лиц в возрасте до 18 лет. Установлено, что у мужчин ВСС развивается в 9 раз чаще [6–8].

Ребенок с действительно здоровым сердцем не имеет риска наступления ВСС, поэтому важной задачей является идентификация детей, которые внешне здоровы, но имеют патологические изменения в сердце (структурные и функциональные), требующие включения их в группу риска по ВСС.

В 1936 г. Г.Ф. Ланг ввел понятия «физиологическое сердце» и «патологическое спортивное сердце». «Спортивное сердце» формируется не менее чем за 2 года регуляр-

ных интенсивных занятий спортом (4–5 тренировок в неделю по 2 ч).

Выделяют 2 типа реакций сердца на нагрузку: «сердце стайера» (дилатация полости и умеренная гипертрофия) и «сердце спринтера» (преимущественно гипертрофия) [9].

Гипертрофия миокарда у спортсменов – следствие неполноценности адаптационных механизмов к повышенным требованиям спортивной деятельности, и если не собственно патология, то по крайней мере условие для развития морфологических и функциональных изменений в миокарде.

На юношеском этапе жизни наблюдается значительная перестройка соотношений роста сердца и сосудов, в связи с чем возникают особенности кровообращения [10, 11]. Кроме того, подростковый возраст – период онтогенеза, в котором происходят разнообразные морфологические и функциональные изменения органов и систем, что обуславливает в этот период определенную уязвимость организма перед рядом заболеваний [2, 11].

Таким образом, изучение динамики электрофизиологических процессов, протекающих в миокарде в ответ на физическую нагрузку, выявление скрытой кардиальной патологии и оценка риска ВСС приобретают особую актуальность при медицинском обслуживании детей, занимающихся профессиональным спортом.

Согласно определению В.П. Петленко, адаптационный резерв – это возможность клеток, тканей, органов, систем органов и организма в целом противостоять воздействию различного вида нагрузок, минимизируя их воздействие на организм и обеспечивая должный уровень эффективности деятельности человека. Это функциональные возможности, используемые для поддержания баланса между внешней средой и организмом, по существу, это критерий физического здоровья [12]. Чем стабильнее адаптационные резервы, тем меньше напряженность механизмов, необходимая для приспособления.

При динамической нагрузке потребление кислорода легкими быстро повышается. Максимальное потребление кислорода (МПК) – это наибольшее количество потребляемого пациентом кислорода при выполнении динамической нагрузки, включающей в работу основную часть общей мышечной массы [9, 13].

МПК эквивалентно максимальному минутному объему кровотока (МОК), умноженному на максимальную артериовенозную разницу по кислороду. Поскольку МОК находится в прямой зависимости от ударного объема и ЧСС, потребление кислорода прямо связано с ЧСС. При максимальных нагрузках артериовенозная разница по кислороду не превышает 15–17 объемных процентов, следовательно, МПК является неинвазивным методом оценки МОК. МПК зависит от возраста, пола, массы тела, уровня тренированности, наследственности, исходного состояния ССС [9, 13].

Метаболический эквивалент (МЕТ) – это потребляемое организмом количество кислорода в состоянии покоя, равное 3,5 мл на 1 кг массы тела в минуту. В действительности каждый человек в состоянии покоя потребляет в минуту индивидуальное количество кислорода, и МЕТ является усредненной величиной [13].

Нормальная продолжительность достижения субмаксимальной ЧСС – от 9 до 12 мин. Более раннее достижение является одним из признаков снижения ТФН, более позднее – неспособности ЧСС увеличиваться адекватно возрастающей нагрузке.

**Цель данного исследования** – определение адаптационных резервов сердечно-сосудистой системы подростков, желающих обучаться в учебных заведениях с высоким уровнем физической нагрузки.

#### Материал и методы

Степень физической тренированности обследуемого и его способность переносить нагрузку отражают толерантность к физической нагрузке (ТФН), которую мы оценивали с помощью тредмил-теста (ТТ) по протоколу Bruce у 90 здоровых мальчиков-подростков в возрасте 16–18 лет перед поступлением в военный лицей.

Уровень ТФН, по которому судили о функциональной активности кардиореспираторной системы, мы определяли согласно критериям Т.В. Тавровской: ниже среднего – 8,6 МЕТ, средний – 10,2 МЕТ, выше среднего – 11,5 МЕТ, высокий – 13,3 МЕТ [14].

Перед ТТ оценивали вегетативный гомеостаз: исходный вегетативный тонус по величине показателя индекса напряжения, вегетативную реактивность (ВР), вегетативное обеспечение деятельности (ВОД) по реакции гемодинамики во время ортостатической пробы.

В ходе проведения нагрузочного тестирования непрерывно проводили мониторинг и оценку динамики ЧСС. На показатель ЧСС ориентировались при принятии решения о прекращении нагрузки, если отсутствовали клинические или ЭКГ-изменения. Еще до начала исследования вычисляли максимальную ЧСС для обследуемого, на основе которой рассчитывали субмаксимальную (пиковую или целевую) ЧСС, которую испытуемый должен достичь в ходе теста.

Для оценки функционального состояния сердца изучали особенности хронотропной реакции сердца после выполнения мышечной нагрузки.

#### Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам высокий уровень ТФН зафиксирован у 78 (86,7%) обследованных, выше среднего – у 9 (10%), средний – у 3-х (3,3%).

У 34 (37,8%) подростков констатирована асимпатикотоническая ВР. Астеносимпатическое и гипердиастолическое ВОД имели 39 (43,3%) подростков.

Одним из главных показателей ТТ является тип реакции гемодинамики на физическую нагрузку. Нормальную реакцию мы выявили у 55 (61,1%) подростков, гипотоническую реакцию – у 11 (12,2%), гипертоническую – у 14 (15,6%), дистоническую – у 10 (11,1%).

Нормотонический тип реакции является наиболее благоприятным и отражает хорошую приспособляемость к физической нагрузке. Гипертонический тип реакции свидетельствует о нарушении регуляторных механизмов, которые способствуют экономичному функционированию сердца. Он наблюдается при хроническом перенапряжении ЦНС или ССС. Дистонический тип реакции является вариантом нормы при возвращении диастолического артериального давления (АД) к исходным величинам на 1–3-й минуте восстановления. Гипотонический тип является наименее благоприятным, т. к. косвенно свидетельствует об инотропной недостаточности.

Частотная характеристика сердца не без оснований рассматривается как важнейший показатель функционального состояния ССС, меняющийся в зависимости от силы влияния на сердце различных внутренних и внешних фак-

торов. Для удовлетворения потребности работающих мышц в питательных веществах и кислороде в условиях малого ударного объема сердце вынуждено чаще сокращаться, что считается неэкономной работой. Высокая частота сердцебиений у здоровых подростков в состоянии относительного покоя указывает на запаздывание становления холинергических истоков гомеостаза [11], т. е. на недостаточную зрелость вегетативной нервной системы.

Существенную информацию ЧСС несет при характеристике переходных процессов – от состояния покоя к нагрузке, от одной нагрузки к другой и т. д. [15, 16]. Анализ ЧСС явился традиционным при рассмотрении периода вработывания, устойчивого состояния и восстановления после выполнения работы. Изменение ЧСС при выполнении физической нагрузки зависит от уровня адаптированности сердца к мышечным нагрузкам [5, 10].

Проведенный анализ выявил, что 11 (12,2%) обследуемых преждевременно достигли субмаксимальной ЧСС, 67 (74,4%) – соответственно нормативным показателям, у 12 (13,3%) обследуемых субмаксимальная ЧСС была достигнута после 12 мин нагрузочного тестирования.

Хронотропный индекс (ХИ) характеризует прирост ЧСС по сравнению с ее исходным уровнем. Снижение ХИ встречается в норме у тренированных спортсменов. Сердце расходует меньше энергии, если сокращается реже, но с большей силой, что позволяет увеличить ударный объем и оптимизировать энергозатраты. Благодаря этому в кровотоке поступает максимальное количество оксигенированной крови без дополнительного расхода энергии.

У 72 (80,0%) подростков ХИ был нормальным, у 18 (20,0%) – сниженным. Вывод о том, что снижение ХИ является патологией, можно делать только по совокупности всех клинических данных.

Физиологические процессы, обеспечивающие восстановление измененных при работе функций организма, называются восстановительными, а время, в течение которого происходит восстановление, – восстановительным периодом [13]. Изменения показателей ЧСС в восстановительном периоде свидетельствуют о важнейших регуляторных перестройках в организме [5, 17].

В период восстановления, после окончания работы, нормализуется внутренняя среда организма, удаляются продукты метаболизма, восстанавливаются энергетические ресурсы, пластические вещества и ферменты, израсходованные за время работы. В этот период происходит сложная перестройка морфологических структур, функциональных свойств и регуляторных механизмов, что обеспечивает повышение общей и специальной работоспособности. Характер изменений сердечной деятельности в восстановительном периоде позволяет судить о степени утомления и является значимым индикатором для адекватного дозирования физических нагрузок и продолжительности необходимого отдыха. В исследованиях М.И. Рахимова и соавт. [18] достоверное снижение показателей ЧСС происходило у подростков на 1-й минуте восстановительного периода. Завышенные показатели ЧСС на 5-й минуте восстановления говорят о необходимости продления времени восстановительного периода после выполнения нагрузки большой мощности.

Согласно полученным нами результатам, замедленное восстановление ЧСС регистрировалось у 27 (30,0%) обследуемых, АД – у 10 (11,1%), что свидетельствовало об их недостаточной тренированности и снижении у них адаптационных резервов.

ЭКГ-особенности, в т. ч. нарушения ритма и проводимости сердца, впервые были выявлены у 28 (31,1%) подростков: у 23 (25,6%) – синусовая брадикардия, у 9 (10,0%) – синдром ранней реполяризации миокарда, у 6 (6,7%) – бессимптомная элевация сегмента ST выше изолинии на 5 мм, у 5 (5,6%) – атриовентрикулярная блокада I степени. Значительно реже выявляли лабильную экстрасистолию напряжения (1,1%) и WPW-феномен (1,1%).

В своем интервью на XVI конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии в Казани (2015) проф. Л.М. Макаров сказал: «У спортсменов, как правило, при исследовании обнаруживается «рабочее», «большое» сердце. И точно дифференцировать, где заканчивается физиология и начинается патология, – задача довольно сложная... Известно, что у высококвалифицированных спортсменов ЧСС значительно ниже, чем должна быть у стандартного человека в соответствии с возрастными нормами». Потому вышеуказанные изменения, выявленные нами у здоровых подростков, потребовали дообследования.

### Выводы

Высокая ТФН имела неодинаковую «физиологическую стоимость» у обследованных детей. Напряжение адаптации ССС выявлено у 43,3% обследованных, при этом у 38,9% – патологическая реакция гемодинамики (гипотоническая, дистоническая, гипертоническая), у 20,0% – низкий хронотропный индекс; у 30,0% – замедленное восстановление ЧСС, у 11,1% – замедленное восстановление АД; у 31% – различные нарушения ритма сердца и проводимости; у 6,7% – бессимптомная элевация сегмента ST выше изолинии на 5 мм.

ТФН должна определяться не только количеством выполненной работы, выраженной в метаболических эквивалентах, но и степенью напряжения адаптационных систем организма, являющейся «физиологической стоимостью» высокой толерантности. Чем выше цена, тем больше вероятность срыва адаптации и развития патологических процессов.

Таким образом, тредмил-тест позволил: оценить толерантность здоровых подростков к физической нагрузке; определить риск развития неблагоприятных реакций сердечно-сосудистой системы во время физической нагрузки; выявить латентное нарушение ритма сердца и проводимости; составить индивидуальные рекомендации по оптимизации физической активности (тип, плотность тренировок, допустимая ЧСС, виды спортивных занятий) и выбору дальнейшей профессии.

### Литература

1. Школьников М.А. Сердечные аритмии и спорт – грань риска // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010. № 2. С. 4–6 [Shkol'nikova M.A. Serdechnye aritmii i sport – gran' riska // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2010. № 2. S. 4–6 (in Russian)].
2. Александров А.А., Зволинская Е.Ю. Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста // Кардиология. 2010. № 8. С. 37–47 [Aleksandrov A.A., Zvolinskaja E.Ju. Ocenka riska razvitija serdechno-sosudistyh zabolovanij u lic mladogo vozrasta // Kardiologija. 2010. № 8. S. 37–47 (in Russian)].
3. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы: рук-во для врачей. М.: Медицина, 1991. 623 с. [Vejn A.M. Zabolevanija vegetativnoj nervnoj sistemy: ruk-vo dlja vrachej. M.: Medicina, 1991. 623 s. (in Russian)].
4. Гаврилова Е.А. Спортивное сердце: стрессорная кардиопатия. М.: Советский спорт, 2007. 200 с. [Gavrilova E.A. Sportivnoe serdce: stressornaja kardiopatija. M.: Sovetskij sport, 2007. 200 s. (in Russian)].

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

# Коррекция дисбиотических нарушений, развивающихся при острых кишечных инфекциях у детей

Д.м.н. Т.А. Руженцова, к.м.н. А.А. Плоскирева, профессор А.В. Горелов

ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

## РЕЗЮМЕ

В статье представлены данные о генезе дисбиотических нарушений, развивающихся при острых кишечных инфекциях (ОКИ) различной этиологии у детей. Рассмотрены их последствия и пути коррекции. Особое внимание уделено составляющим компонентам и механизмам действия метабиотиков. Представлены результаты собственного открытого рандомизированного исследования.

**Цель:** определение эффективности и безопасности назначения Хилак форте у детей раннего и дошкольного возраста, больных ОКИ различной этиологии.

**Материал и методы:** под наблюдением находились 90 пациентов в возрасте от 1 мес. до 7 лет, больных ОКИ различной этиологии. В группу I вошли 30 детей, получавших в дополнение к базисной терапии Хилак форте. В группу II включено 30 больных, не получавших никаких пре-, мета- или пробиотических составов. В группе III 30 детей получали пробиотики, содержащие живые лакто- или бифидобактерии. Сравнимые группы были полностью сопоставимы между собой по характеристикам.

**Результаты:** у детей, получавших Хилак форте или различные пробиотики, продолжительность рвоты и диареи была достоверно меньше, аллергические реакции развивались реже, чем у детей группы II. Длительность лихорадки и выраженность интоксикационного синдрома существенного изменения не претерпели.

**Выводы:** ОКИ у детей закономерно сопровождаются снижением численности представителей нормофлоры, что способствует росту патогенных и условно-патогенных возбудителей, задерживает восстановление поврежденных патологическим процессом структур и вызывает нарушения обмена веществ в организме ребенка. Метабиотики не содержат целых бактерий, но имеют в своем составе их продукты обмена, оказывающие те же эффекты, что и живые микроорганизмы. Хилак форте – лекарственный препарат с уникальным составом (ГРЛС: рег. номер П N014917/01 от 18.04.2016, дата обращения 16.03.2017), в который входят метаболиты основных представителей нормальной микрофлоры человека. Назначение детям дополнительно к базисной терапии ОКИ любой этиологии Хилак форте снижает продолжительность основных симптомов – рвоты и диареи и вместе с тем уменьшает риск развития аллергических реакций.

**Ключевые слова:** диарея, метабиотики, острая кишечная инфекция, пробиотики, рвота, Хилак форте.

**Для цитирования:** Руженцова Т.А., Плоскирева А.А., Горелов А.В. Коррекция дисбиотических нарушений, развивающихся при острых кишечных инфекциях у детей // РМЖ. 2017. № 15. С. 362–366.

## ABSTRACT

### Correction of dysbiotic disorders developing in acute enteric infections in children

Ruzhentsova T.A., Ploskireva A.A., Gorelov A.V.

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

The article presents data on the development of dysbiotic disorders in acute enteric infections (AEI) of various etiologies in children. The consequences and methods of correction of AEI are considered. Particular attention is paid to the constituent components and mechanisms of action of metabiotics. The results of the own open randomized study are presented.

**The aim** is to determine the efficacy and safety of the appointment of Hylak forte in children of early and preschool age, and the patients with AEI of different etiology.

**Patients and methods.** There were 90 patients aged from 1 month to 7 years, who had AEI of different etiology. Group I included 30 children who received, in addition to the basic therapy, Hylak forte. Group II included 30 patients who did not receive any pre-, meta- or probiotic formulations. In Group III, 30 children received probiotics containing live Lacto- or Bifidobacteria. The groups were completely comparable.

**Results.** The children who received Hylak forte or various probiotics, had a significantly shorter duration of vomiting and diarrhea, and less frequent allergic reactions, than the children in group II. No significant effect on the duration of the fever and intoxication syndromewas observed.

**Conclusions.** The children with AEI have a reduced number of the members of the normal flora, which promotes the growth of pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms, delays the recovery of the structures damaged by pathological process and causes metabolic disorders. Metabiotics do not contain intact bacteria, but are composed of the products of their metabolism, offering the same effects as live microorganisms. Hylak forte is a medicinal product with a unique composition, which includes the metabolites of the main representatives of normal human microflora. Hylak forte reduces duration of the main symptoms: vomiting and diarrhea in children and reduces the risk of allergic reactions when prescribed in addition to the basic treatment of the AEI.

**Key words:** diarrhea, metabiotic, acute enteric infection, probiotics, vomiting, Hylak forte

**For citation:** Ruzhentsova T.A., Ploskireva A.A., Gorelov A.V. Correction of dysbiotic disorders developing in acute enteric infections in children // RMJ. 2017. № 5. P. 362–366.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) на сегодняшний день остаются частой патологией детского возраста. С ними связано значительное число осложнений и летальных исходов [1–3]. Неадекватная терапия способствует пролонгированию как острого периода, так и этапа реконвалесценции. У некоторых детей может развиваться хроническая патология [4].

Лечение диареи, независимо от ее этиологии, начинается с обязательного назначения энтеросорбентов и регидратационной терапии [5–7]. Вместе с этим решается вопрос о необходимости дополнительной антибактериальной и/или противовирусной терапии. Следует отметить, что за счет своего сорбирующего действия энтеросорбенты способны снижать численность возбудителей и выводить их из организма, тем самым оказывая этиотропное действие при лечении ОКИ любой этиологии.

Антибактериальные препараты, неоправданно часто назначаемые педиатрами, показаны далеко не при каждом случае инфекционной диареи. На сегодняшний день, по данным исследователей, у большинства (от 60 до 75%) пациентов ОКИ вызваны вирусами [8]. Вирусную диарею можно заподозрить по клиническим симптомам: для нее характерен «секреторный» тип с водянистым стулом без примесей. Таким пациентам возможно назначить некоторые из противовирусных препаратов, например: умифеновир, анаферон, комплексный иммуноглобулиновый препарат, ректальные интерфероны. Антибиотики в таких ситуациях не оказывают никакого этиотропного действия на возбудителей, но вызываемые ими нежелательные явления могут существенно ухудшить состояние ребенка. Среди них наиболее часто встречается антибиотик-ассоциированная диарея, связанная с угнетением собственной и избыточным ростом резистентной условно-патогенной микрофлоры, усилением перистальтики и нарушением метаболизма желчных кислот и углеводов [9]. Выраженность нарушений может быть от минимальной до крайне тяжелой, связанной с развитием псевдомембранозного колита с некротическими изменениями. Клиническая симптоматика характеризуется частым стулом с примесью крови, гноя и слизи, вздутием и умеренной болезненностью живота, нарастанием интоксикации, повышением температуры тела. В целом нередко врачами эта картина ошибочно расценивается как прогрессирование основного инфекционного заболевания, и активизируется терапия с использованием высоких доз двух и более антибактериальных препаратов широкого спектра действия, что только ухудшает состояние пациента. Выраженные дисбиотические нарушения с активным размножением бактерии *Clostridium difficile*, характерным для псевдомембранозного колита, могут приводить к кровотечениям, перфорации кишечника и перитониту.

В настоящее время четко определены ситуации, когда назначение антибиотиков оправданно. Основными общепризнанными показаниями считаются шигеллез, амебиаз, холера и брюшной тиф [7]. Однако на практике в большинстве случаев приходится начинать терапию в отсутствие лабораторных данных о возбудителе. При этом следует учитывать особенности возбудителей, циркулирующих в определенном регионе, а также возможности защитной реакции иммунитета и естественной микрофлоры самого организма заболевшего. То есть помимо этиологических показаний при назначении антибиотика при ОКИ следует

учитывать и клинические. Антибактериальный препарат необходимо назначать при признаках «инвазивной» диареи (с гемоколитом, примесью зелени и слизи в кале, схваткообразными болями и тенезмами) тяжелого или средне-тяжелого течения, а у детей с серьезной хронической патологией или иммунодефицитом, а также в возрасте до 1 года – независимо от степени тяжести [10–13]. Антибиотик будет показан при развитии вторичных бактериальных осложнений и в случае отсутствия эффекта от нее спустя 2–3 сут, особенно при лейкоцитозе в клиническом анализе крови, увеличении СОЭ, повышении уровня С-реактивного белка в крови, повышении уровня лейкоцитов в копрограмме. Однако даже если антибактериальный препарат назначен в соответствии с показаниями, он может стать причиной нежелательных явлений, в первую очередь антибиотик-ассоциированной диареи.

В настоящее время имеются убедительные данные о том, что функционирование кишечника напрямую зависит от состава микрофлоры. Многолетнее изучение свойств бактерий, присутствующих в организме здорового человека, показало, что они подавляют рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, оказывают иммуномодулирующее действие, непосредственно участвуют в обмене питательных веществ и витаминов, нормализуют моторику, обладают антимуtagenным и антиканцерогенным действием [14, 15]. Антагонистический эффект в отношении различных возбудителей осуществляется за счет формирования кислой среды путем выработки короткоцепочечных жирных кислот, молочной, уксусной и янтарной кислот, антибиотикоподобных веществ, конкуренции за питательные вещества и рецепторы [16]. Очень важно поддерживающее влияние естественной микрофлоры на муциновый слой – коллоидную пленку, покрывающую эпителий кишечника [17–19].

При ОКИ закономерно происходят снижение численности и нарушение баланса видового состава микроорганизмов. Это наиболее выражено при лечении антибактериальными препаратами, диареях бактериальной этиологии, когда патогенная или условно-патогенная флора становится преобладающей, вытесняя за счет активного размножения и метаболизма представителей нормофлоры. При вирусных процессах превалирует цитотоксическое действие на эпителий кишечника. Нарушение состава микрофлоры происходит вторично за счет дисфункции эпителия, разрушения муцинового слоя, усиленной моторики и необоснованного назначения антибактериальных препаратов. Исходя из этого становится очевидно, что коррекция дисбиотических нарушений требуется при любых ОКИ.

В настоящее время в целях восстановления баланса кишечной флоры используются пробиотики, пребиотики, синбиотики и метабиотики. В ходе изучения для них были сформулированы разные определения. В настоящее время общепринятыми считаются следующие. Пробиотики – это составы из живых микроорганизмов, которые при применении в адекватных количествах оказывают оздоровительный эффект на организм человека [20]. Пребиотики – вещества немикробного происхождения, способные оказывать позитивный эффект на организм посредством стимуляции роста или метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника. Синбиотики – комплексы, состоящие из рациональной комбинации пробиотиков с пребиотиками. Метабиотики – структурные компоненты пробиотических микроорганизмов и/или их метаболитов,

способные оптимизировать специфические физиологические функции, метаболизм и реакции взаимодействия микрофлоры и макроорганизма [21]. Отсутствие в них живых неизменных бактерий обеспечивает более высокую степень безопасности, что особенно важно в детской практике. В проведенных исследованиях было показано, что пробиотические штаммы участвуют в метаболических, иммунных и нервно-рефлекторных реакциях организма с помощью выделяемых ими продуктов обмена веществ. К ним относятся бактериоцины и другие антимикробные молекулы, короткоцепочечные жирные кислоты, различные другие органические кислоты, биогенные поверхностно-активные вещества, полисахариды, пептидогликаны, тейхоевые кислоты, липо- и гликопротеины, витамины, антиоксиданты, нуклеиновые кислоты, различные белки, включая ферменты [22].

Бактериоцины – вещества белковой природы, угнетающие развитие родственных микроорганизмов. В настоящее время известно более 20 видов бактериоцинов. Антимикробный эффект их был известен давно и широко использовался на протяжении всей истории человечества при приготовлении кисломолочных продуктов для продления их срока годности [23]. Бактериоцины подавляют рост и развитие патогенных и условно-патогенных бактерий, а также дрожжевых грибов, что целесообразно использовать при лечении ОКИ. Антимикробный эффект связан с повреждением цитоплазматической мембраны за счет индукции автолиза и деградации пептидогликана, а также с непосредственным подавлением синтеза белков, ДНК или РНК патогенного или условно-патогенного микроорганизма. Принципиально важным свойством бактериоцинов является избирательность их действия, которое не распространяется на компоненты нормальной микрофлоры.

Короткоцепочечные жирные кислоты – это основной продукт микробной ферментации углеводов, жиров и белков. Наибольшее значение имеют уксусная, пропионовая и масляная кислоты. Они относятся к энергетическим субстратам для клеток всех тканей и органов. Это очень важно для восстановления поврежденных клеток и наиболее выражено на фоне ОКИ вирусной этиологии. Кислоты регулируют водно-солевой и кислотно-щелочной баланс, нарушение которого регистрируется при инфекционных диареях любой этиологии. Повышая кислотность, они препятствуют адгезии патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и создают оптимальные условия для жизнедеятельности представителей нормальной флоры [24, 25]. Короткоцепочечные жирные кислоты участвуют во многих процессах обмена веществ: усвоении кислорода, глюконеогенезе, синтезе биогенных аминов, а также некоторых гормонов и нейромедиаторов (серотонина, эндорфинов).

Другим важнейшим продуктом метаболизма пробиотических микроорганизмов являются полисахариды. Они потенцируют рост бифидо- и лактобактерий, подавляя условно-патогенную флору, регулируют фагоцитарную активность макрофагов и продукцию провоспалительных цитокинов, участвуют в энергетическом обмене. Наиболее изучен из них инулин.

Одним из зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств, относящихся к хорошо изученным метабиотикам, является Хилак форте, имеющий уникальный состав (ГРЛС: рег. номер П N014917/01 от 18.04.2016, дата обращения 16.03.2017). Он представляет собой стерильный раствор метаболитов представителей

нормальной микрофлоры человека: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus*, *Escherichia coli* и *Streptococcus faecalis*. Отсутствие живых микроорганизмов обеспечивает стабильный в течение всего срока годности состав и предсказуемое действие, что важно для детей с выраженными дисбиотическими нарушениями, незрелостью иммунной системы и несостоятельностью барьерной функции кишечника. Поэтому препарат можно применять детям раннего возраста с рождения, в т. ч. недоношенным.

В исследованиях показано, что компоненты Хилака форте обеспечивают все те механизмы действия, которые свойственны пробиотикам. Препарат оказывает антагонистическое действие на патогенную и условно-патогенную флору, что имеет наибольшее значение при бактериальной и антибиотик-ассоциированной диарее. В период реконвалесценции составляющие препарата участвуют в процессах репарации поврежденных клеток кишечника, тем самым обеспечивая восстановление нормальной функции желудочно-кишечного тракта, что важно в первую очередь при вирусной этиологии ОКИ. Стабилизация кислотности на оптимальном уровне и обеспечение условий для роста бифидо- и лактобактерий при использовании Хилака форте способствуют восстановлению защитной функции собственной нормальной микрофлоры организма.

Проведенные ранее многочисленные исследования убедительно показали высокую эффективность Хилака форте в терапии ОКИ: достоверное сокращение периода интоксикации, диспепсии, дисбиотических нарушений, воспалительных изменений в слизистой оболочке толстой кишки [26, 27]. Однако симптоматика инфекционной диареи зависит от особенностей циркулирующих в конкретный период в определенном регионе возбудителей, от варибельности иммунного ответа и дисбиотических нарушений у заболевших. Это диктует необходимость регулярной оценки результатов применения того или иного препарата среди разного контингента пациентов.

С целью определения эффективности и безопасности назначения Хилака форте у детей раннего и дошкольного возраста, больных ОКИ различной этиологии, нами было проведено открытое рандомизированное исследование.

## Материал и методы

Под наблюдением находились 90 детей в возрасте от 1 мес. до 7 лет, больных ОКИ. Критериями включения пациентов в исследование были установленный диагноз ОКИ, первые 72 ч от начала заболевания и подписание родителями добровольного информированного согласия. Пациенты с хроническими заболеваниями центральной нервной, сердечно-сосудистой, бронхолегочной, эндокринной, иммунной, мочевыводящей систем в исследовании не участвовали. Выборка пациентов осуществлялась методом сплошного скрининга среди пациентов, имевших типичные для ОКИ клинические симптомы: температура тела более 37,5° С, частый жидкий стул, рвоту, боли в животе, урчание по ходу кишечника. Рандомизация всех пациентов осуществлялась с помощью рандомизационных таблиц.

В группу I вошли 30 детей, которым в схему лечения к базисной терапии был добавлен Хилак форте в стандартных дозах, согласно инструкции. Препарат назначался до или во время приема пищи 3 р./сут по 20–40 капель, а детям первого года жизни – по 15–30 капель. Капли разбавляли небольшим количеством жидкости (за исключением молока).

# Удобно брать, удобно принимать

Теперь в саше с индивидуальной  
дозой для детей и взрослых

НОВАЯ  
УПАКОВКА



## Хилак форте способствует устранению дисбактериоза, диареи и вздутия\*

Способствует восстановлению до 500 видов собственных бактерий кишечника\*\*

Регистрационный номер: П N014917/01. Торговое название: Хилак форте. МНН: нет. Лекарственная форма: капли для приема внутрь. Фармакотерапевтическая группа: Противодиарейное средство. Показания к применению: нарушение физиологической флоры тонкого и толстого кишечника (во время и после лечения антибиотиками или сульфаниламидами, лучевой терапии); синдром недостаточности пищеварения, диспепсии; диарея, метеоризм, запоры; гастроэнтерит, колит; синдром старческого кишечника (хронические, атрофические гастроэнтериты); расстройство со стороны желудочно-кишечного тракта, вызванные сменой климата; гипо- и анацидные состояния; энтерогенные заболевания желчного пузыря и печени; аллергические кожные заболевания (крапивница, эндогенно обусловленная хроническая экзема); сальмонеллез в стадии реконвалесценции. Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата. Способ применения и дозы: Хилак форте принимают внутрь до или во время приема пищи, разбавляя небольшим количеством жидкости (исключая молоко). Препарат назначают 3 раза в сутки: взрослым по 40–60 капель или 2,2–3,3 мл на приём, детям по 20–40 капель или 1,1–2,2 мл на приём, младенцам по 15–30 капель на приём. Младенцам рекомендуется использовать препарат во флаконах. После улучшения состояния суточная доза может быть уменьшена наполовину. Побочные эффекты: Хилак форте хорошо переносится больными любого возраста. Побочные действия до настоящего времени не наблюдались. Возможны аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, крапивница); запор, диарея. Срок годности: Флаконы — 4 года. После вскрытия флакона — 6 недель. Саше — 2 года. Не применять после истечения срока годности! Условия отпуска из аптек: Без рецепта. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

\* Инструкция по медицинскому применению препарата Хилак форте. \*\* Щербаков П.Л., РМЖ. 2003; 11 (3): 107-12. Хилак форте. Регулятор равновесия кишечной микрофлоры. За дополнительной информацией обращаться: общество с ограниченной ответственностью «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, 35, БЦ WallStreet. Тел.: +7 495 644 22 34. Факс: +7 495 644 22 35/36. info@teva.ru. www.teva.ru

HLKF-RU-00175-Doc

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО  
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

В группу II вошли 30 детей, которым не назначали никаких пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков или метабиотиков.

Группу III составили 30 пациентов, которым в схему лечения были включены различные пробиотики, содержащие живые лакто- и бифидобактерии в возрастных дозировках.

Сравниваемые группы были полностью сопоставимы по возрасту, полу, этиологии и тяжести ОКИ. Большинство детей были в возрасте от 1 мес. до 3-х лет (75%), со среднетяжелым течением заболевания (87%), неуточненной этиологией (в 62%). Всем пациентам назначалась стандартная общепринятая терапия: энтеросорбенты, растворы для пероральной регидратации, по показаниям: парентеральная регидратация, антибактериальные препараты и симптоматические средства.

Статистическая обработка всех полученных данных осуществлялась на персональном компьютере с использованием программы Statistica, версия 6.1. Различия между рассчитанными показателями в группах оценивались по двустороннему Z-критерию и t-критерию Стьюдента. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При добавлении к базисной терапии ОКИ Хилака форте или пробиотиков, содержащих живые лакто- и бифидобактерии, длительность основных симптомов – рвоты и диареи достоверно сокращалась, как показано на рисунке 1. Снижение продолжительности острой симптоматики закономерно сопровождается уменьшением выраженности изменений желудочно-кишечного тракта и сроков восстановления нормальной функции кишечника, что важно для растущего и развивающегося организма ребенка, в особенности первых лет жизни. Длительность повышения температуры тела и проявлений интоксикации (вялости, снижения аппетита, у детей старше 2–3-х лет – головной боли и ломоты в мышцах) не имела достоверных различий в сравниваемых группах.

При оценке эффективности терапии было обращено внимание на то, что частота развития аллергических реакций (уртикарной сыпи) была достоверно выше ( $p < 0,05$ ) у пациентов, в терапии которых Хилак форте и другие пробиотики не использовались (11% в группе II по сравнению

с 3,7% в группе I и 4,5% в группе III). Других нежелательных явлений, связанных с приемом назначенных дополнительных препаратов, не зарегистрировано.

### Выводы

Острые кишечные инфекции у детей закономерно сопровождаются снижением численности представителей нормофлоры, что способствует росту патогенных и условно-патогенных возбудителей, задерживает восстановление поврежденных патологическим процессом структур и вызывает нарушения обмена веществ в организме ребенка. Метабиотики не содержат целых бактерий, но имеют в своем составе их продукты обмена, оказывающие те же эффекты, что и живые микроорганизмы. Хилак форте – лекарственный препарат с уникальным составом (ГРЛС: рег. номер П N014917/01 от 18.04.2016, дата обращения 16.03.2017), в который входят метаболиты основных представителей нормальной микрофлоры человека. Проведенное нами исследование продемонстрировало, что назначение дополнительно к базисной терапии ОКИ любой этиологии Хилака форте снижает продолжительность основных симптомов – рвоты и диареи у детей, а вместе с тем уменьшает риск развития аллергических реакций. ▲

### Литература

- Liu L., Johnson H.L. et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000 // Lancet. 2012. Vol. 379. P. 2151–2161. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60560-1.
- Руженцова Т.А., Плоскирева А.А., Горелов А.В. Осложнения ротавирусной инфекции у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016. № 2(95). С. 38–43 [Ruzhencova T.A., Ploskireva A.A., Gorelov A.V. Oslozhneniyarotavirusnoj infekcii u detej // Peditriya. Jurnalim. G.N. Speranskogo. 2016. № 2(95). S. 38–43 (in Russian)].
- Rotavirus Infections: Epidemiology, Clinical Characteristics and Treatment Options. Ed. C.D. Zeni. New York: Nova Science Publishers Inc, 2014. 188 p.
- Горелов А.В., Григорович М.С. Острые кишечные инфекции у детей: отдаленные исходы, факторы, их определяющие. Оптимизация путей реабилитации. Киров: Веси, 2012. 206 с. [Gorelov A.V., Grigorovich M.S. Ostrye kishhechnye infekcii u detej otдалennyye iskhody, factory ih opredelyayushchie. Optimizatsiya putej rehabilitatsii. Kirov: Vesi. 2012. 206 s. (in Russian)].
- Руженцова Т.А., Горелов А.В., Плоскирева А.А. Выбор адекватной схемы терапии острой кишечной инфекции у детей: результаты рандомизированного исследования // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016. № 4. С. 70–74 [Ruzhencova T.A., Gorelov A.V., Ploskireva A.A. Vybory adekvatnoj skhemy terapii ostroj kishhechno jnfekcii u detej: rezultaty randomizirovannogo issledovaniya // Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktualnyye voprosy. 2016. № 4. S. 70–74 (in Russian)].
- Руженцова Т.А., Горелов А.В., Плоскирева А.А., Усенко Д.В. Стартовая терапия острой диареи у детей // PMЖ. 2015. № 14. С. 830–833 [Ruzhencova T.A., Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Usenko D.V. Startovaya terapiya ostroj diarei u detej // RMJ. 2015. № 14. S. 830–833 (in Russian)].
- Guarino A., Albano F., Ashkenazi S. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008. Vol. 46(2). P. 81–122.
- Усенко Д.В., Плоскирева А.А., Горелов А.В. Острые кишечные инфекции у детей в практике педиатра: возможности диагностики и терапии // Вопросы современной педиатрии. 2014. № 13(3). С. 12–20 [Usenko D.V., Ploskireva A.A., Gorelov A.V. Ostrye kishhechnye infekcii u detej v praktike peditra: vozmozhnosti diagnostiki i terapii // Voprosy sovremennoj peditrii. 2014. № 13(3). S. 12–20 (in Russian)].
- Захарова И.Н., Бережная И.В., Дмитриева Ю.А., Сугян Н.Г. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: что нового? // PMЖ. 2015. № 3. С. 128 [Zaharova I.N., Berzhnaya I.V., Dmitrieva Yu.A., Sugyan N.G. Antibiotik-associrovannyye diarei u detej: chto novogo? // RMJ. 2015. № 3. S. 128 (in Russian)].

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

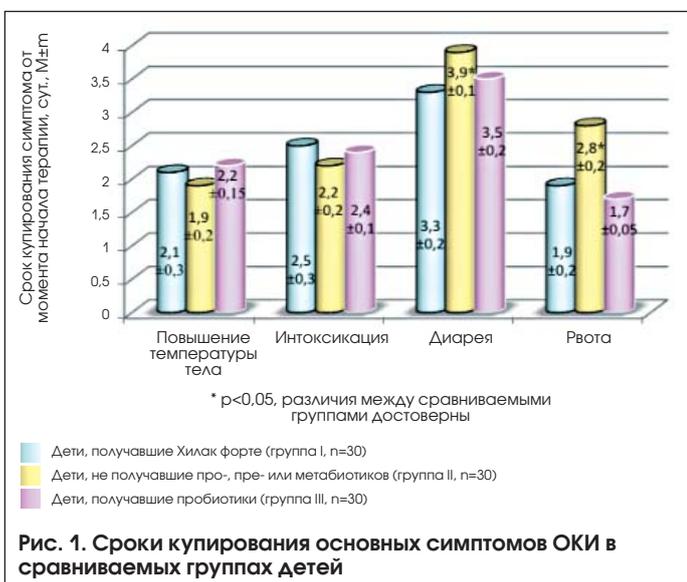


Рис. 1. Сроки купирования основных симптомов ОКИ в сравниваемых группах детей

Статья подготовлена при поддержке ООО «Тева», 115054, Россия, Москва, ул. Валовая, 35, тел. +74956442234, факс +74956442235, HYPERLINK <<http://www.teva.ru/>>www.teva.ru  
 На правах рекламы  
 На основании одобренного материала HLKF-RU-00196-Doc



# Адвантан

0,1 % метилпреднизолона ацепонат



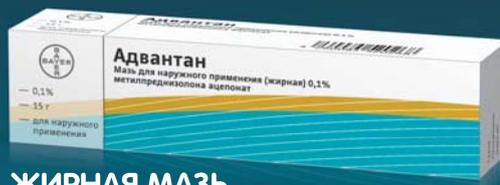
- Оказывает заметный эффект уже к 3 дню лечения<sup>1</sup>**
- Обладает высоким профилем безопасности<sup>2</sup>**
- Правильный выбор формы ускоряет выздоровление<sup>3</sup>**
- Применяется 1 раз в сутки**

## Быстро\* облегчает зуд и воспаление при дерматитах и экземе<sup>1</sup>



### МАЗЬ

Подострый / хронический процесс



### ЖИРНАЯ МАЗЬ

Длительный хронический процесс



### ЭМУЛЬСИЯ

Острый процесс с мокнутием



### КРЕМ

Острый / подострый процесс без мокнутия

**Адвантан®.** Мазь/мазь жирная/крем для наружного применения/эмульсия для наружного применения.

**МНН или группировочное название:** метилпреднизолона ацепонат.

**Показания к применению:** воспалительные заболевания кожи: атопический дерматит, нейродермит, детская экзема; истинная экзема; микробная экзема; профессиональная экзема; простой контактный дерматит; аллергический (контактный) дерматит; дисгидротическая экзема. Для эмульсии – себорейный дерматит/экзема; фотодерматит, солнечный ожог.

**Способ применения и дозы:** наносят 1 раз в сутки на пораженные участки кожи, взрослым и детям с 4-х месячного возраста. Мазь/мазь жирная/крем для наружного применения - не рекомендуется использовать более 12 недель для взрослых и 4 недель для детей. Эмульсию - 1 раз в сутки (для лечения солнечных ожогов 1-2 раза в день); курс лечения не должен превышать 2 недели. При подостром и остром воспалении без выраженного мокнутия (на гладкой коже и на коже волосистой части головы, в том числе, на коже, склонной к жирности) рекомендуется использовать в форме крема. При сухости кожных покровов необходимо использовать формы с высоким содержанием жира (мазь или жирная мазь). При хронических воспалительных кожных процессах при очень сухой коже рекомендуется использовать в форме жирной мази, обеспечивающей выраженное лечебное воздействие при значительной лихенификации и инфильтрации.

**Противопоказания:** туберкулезный или сифилитический процессы в области нанесения препарата; вирусные заболевания (например, ветряная оспа, опоясывающий лишай); розацеа, периоральный дерматит; детский возраст до 4-х

месяцев; участки кожи с проявлениями реакции на вакцинацию; гиперчувствительность к компонентам препарата.

**Беременность и лактация:** следует взвешивать потенциальный риск для плода и ожидаемую пользу лечения для матери, не рекомендуется длительное применение препарата на обширных поверхностях кожи. Кормящим матерям не наносить препарат на молочные железы.

**Побочное действие:** очень редко местные реакции - зуд, жжение, эритема, образование везикулезной сыпи. При длительном применении (более 4-х недель) и/или на обширных участках (10 % и более поверхности тела) могут возникнуть: атрофия кожи, телеангиэктазии, стрии, акнеформные изменения кожи, системные эффекты, обусловленные абсорбцией кортикостероида. Редко - фолликулит, гипертрихоз, периоральный дерматит, депигментация кожи, аллергические реакции.

**Особые указания:** при проявлении атрофии следует отменить. При бактериальных осложнениях и/или дерматомикозах в дополнение необходимо проводить специфическое антибактериальное или антимикотическое лечение. При применении больших доз, очень длительном применении окклюзионных повязок и нанесении на кожу вокруг глаз может развиться глаукома. Рег. номер крем: П N013563/01, мазь для наружного применения (жирная): П N13563/04, эмульсия: П N013563/02, инструкция по применению от 01.06.2016. Рег. номер мазь: П N013563/03, инструкция по применению от 27.05.2016. Полную информацию смотрите в инструкции по применению.

АО «БАЙЕР», 107113, г. Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00. Факс: 8 (495) 231-12-02.

\*По данным эксперимента у 16 добровольцев среднее время уменьшения зуда (определяемое как снижение на 30% от исходной оценки по ВАШ) составило 1,0 день. Curto L., Carnero L., López-Aventin D., Traveria G., Roura G., Giménez-Arnau AM. Fast itch relief in an experimental model for methylprednisolone aceponate topical corticosteroid activity, based on allergic contact eczema to nickel sulphate. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Oct;28(10):1355-62.

1. По данным исследования 558 детей с атопическим дерматитом или другими воспалительными дерматозами заметное улучшение симптомов (эритема, инфильтрация, мокнутие / образование корок, зуд и жжение) наблюдалось у более чем 65% пациентов в первые 3 дня терапии. Niedner R.-P., Zaumseil Advantan® Milk/Cream/Ointment in Children with Atopic Eczema and other Dermatoses - An Observational Study in 558 Children. Akt Dermatol 2004; 30(6): 200-203.

2. При применении различных форм препарата Адвантан у пациентов с контактным дерматитом (n = 755) в возрасте от 10 до 79 лет в течение 5-17 дней побочных эффектов не было зарегистрировано. Парламенту Ю.Н., Ольховская К.Б. и группа исследователей Результаты всероссийского многоцентрового открытого наблюдательного исследования "Аккорд" по определению эффективности, безопасности и переносимости различных форм адвантана при лечении больших контактных дерматитами // Клиническая дерматология и венерология. - 2009. № 4. - с.72-79.

3. Клеменова И.А., Есенин С.А. Эффекция применения глюкокортикостероидных препаратов для местного лечения в дерматологической практике // Клиническая дерматология и венерология. - 2011. - №5. - с.46-50.

# Пеленочный дерматит: факторы риска, особенности течения, лечения и профилактики

К.м.н. Е.И. Касихина

ФГБУ ДПО ЦГМА УДП РФ, Москва

## РЕЗЮМЕ

В обзорной статье представлен анализ возрастных особенностей кожи грудных детей и факторов риска, влияющих на развитие пеленочного дерматита (ПД). ПД является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи в грудном и раннем детском возрасте. Это простой контактный (ирритантный) дерматит, вызванный взаимодействием нескольких причинных факторов: кожа интертригинозных областей под подгузником подвергается повышенному трению и гидратации, имеет более высокий pH и неоднократно загрязняется фекалиями, которые содержат ферменты, раздражающие ее. ПД может клинически различаться по степени тяжести и течению. В лечении ПД наиболее важными факторами являются частая смена подгузников и адекватный уход за кожей. Соответствующий уход может помочь предотвратить возникновение ПД и ускорить заживление пораженных участков. Он включает в себя частую смену подгузника и аэрацию, аккуратное очищение кожи и использование защитных кремов. Для лечения ПД выбирают средства в зависимости от степени тяжести и наличия осложнений. Для профилактики ПД и лечения его легких, неосложненных форм эффективно используют средства, содержащие 5% декспантенол.

**Ключевые слова:** пеленочный дерматит, особенности физиологии кожи в грудном возрасте, факторы риска, лечение, профилактика, декспантенол.

**Для цитирования:** Касихина Е.И. Пеленочный дерматит: факторы риска, особенности течения, лечения и профилактики // РМЖ. 2017. № 5. С. 368–372.

## ABSTRACT

Diaper dermatitis: risk factors, disease course features, treatment and prevention

Kasikhina E.I.

Central State Medical Academy of the Facilities and Property Management Office under the RF President, Moscow

The article presents an analysis of age-sensitive skin of the infants and the risk factors affecting the development of diaper dermatitis. Diaper dermatitis is one of the most common skin diseases in infants and young children. Diaper rash is a simple contact (irritant) dermatitis caused by the interaction of several factors: the intertriginous skin area under the diaper suffers from an increased friction and hydration, it has a high pH and is repeatedly contaminated with feces which contain irritating enzymes. Diaper dermatitis may vary in clinical severity and course. In the treatment of diaper dermatitis the most important factors are frequent diaper changes and adequate skin care. Appropriate skin care can help to prevent nappy rash and accelerate the healing of affected skin. The skin care includes frequent diaper changes and aeration, gentle cleansing, and use of protective creams. The means for the diaper dermatitis treatment are chosen according to the severity of the disease and the presence of complications. For the prevention and treatment of mild uncomplicated forms of diaper dermatitis it is effective to use products containing 5% dexpanthenol.

**Key words:** diaper dermatitis, features of the physiology of the skin in infancy, risk factors, treatment, prevention, dexpanthenol.

**For citation:** Kasikhina E.I. Diaper dermatitis: risk factors, disease course features, treatment and prevention // RMJ. 2017. № 5. P. 368–372.

**П**еленочный дерматит (ПД) (определённость новорожденных, nappin dermatitis, diaper dermatitis) – это неспецифический термин, применяющийся для обозначения воспалительных изменений кожных покровов в пеленочной зоне у детей младенческого возраста. Термин появился в 1960-х гг., совпав с началом использования одноразовых подгузников. Несмотря на значительные достижения в технологии производства подгузников, поддержание состояния здоровой кожи остается сложной задачей для врачей и родителей [1].

**Эпидемиологические данные**, отражающие частоту ПД в популяции, значительно варьируют. По данным клинических исследований в США, Японии, Италии и Иране, распространенность ПД среди грудных детей составила 75, 87, 15 и 34,9% соответственно [2]. Частота встречаемости ПД в амбулаторной практике детского дерматолога составляет в среднем 15% от всего приема детей грудного возраста, нередко связана с осложненным течением заболевания и сложностью решения данной проблемы в рамках педиатрического приема [3]. ПД

дебютирует в интервале от 3 до 12 нед., а пик заболеваемости приходится на возраст 6–12 мес. [4]. Несовершенство естественного иммунитета у новорожденных, который связан в значительной степени с физиологической гипогаммаглобулинемией в раннем (3–6 мес.) возрасте, оказывает непосредственное влияние и на защитные свойства кожи. В младенческом периоде отмечается тенденция к увеличению числа детей с вялотекущими формами стрептодермий, проявляющимися зудящими эритематозно-сквамозными очагами, поражением крупных и мелких складок с явлениями гиперемии, мацерации или мокнутия кожи перианальной области. Ошибочная трактовка клинических проявлений инфекционного процесса как проявлений аллергии приводит к назначению топических глюкокортикостероидных препаратов и, как правило, ухудшению течения заболевания [5].

## Этиология и патогенез

Основной этиологический фактор ПД до настоящего времени не уточнен. Существует мнение, что ПД является

простым контактным (ирритантным) дерматитом, вызванным взаимодействием нескольких причинных факторов – в частности, длительным контактом кожи с мочой и калом, что приводит к нарушению барьерной функции кожи интертригинозных областей и повышает риск развития воспаления при окклюзии и трении подгузником [1, 5]. Появление высыпаний провоцируют нарушение аэрации кожи пеленочной зоны, недостаток водных процедур, прием антибиотиков, ферментопатии, сопровождающиеся диареей (например, лактазная недостаточность), климатические факторы. У девочек заболевание диагностируется чаще. К ПД предрасположены дети с повышенной чувствительностью к аллергенам (включая пациентов с атопическим дерматитом, младенческим себорейным дерматитом), что объясняется развитием у них экссудативных явлений и диспепсии. Частота ПД ниже среди младенцев, находящихся на грудном вскармливании, т. к. их кал имеет низкую ферментативную активность. Таким образом, **факторами риска** развития пеленочного дерматита у детей грудного и раннего детского возраста являются:

- анатомо-физиологические особенности;
- повышенная травматизация и гидратация пеленочной зоны;
- высокий pH кожи в складках;
- неоднократное загрязнение кожи фекалиями.

Исследованиями показано, что полноценно зрелая кожа характеризуется наличием водно-липидной мантии и физиологическими значениями pH 4,5–6,0 [6, 7]. Такой уровень pH необходим для эффективного функционирования ферментов в роговом слое (в частности, мирамидазы), компонентов врожденной иммунной системы (лизоцима и лактоферрина), обеспечивает адекватную защитную функцию рогового слоя и подавляет колонизацию патогенов (например, *S. aureus*). В ряде исследований показано, что ферменты верхних слоев эпидермиса оптимально функционируют при уровне pH 5,6. У новорожденных и грудных детей значения pH кожи выше (особенно в интертригинозных и себорейных областях) по сравнению со старшими детьми и взрослыми, что связано с возрастными особенностями химического состава липидов поверхности кожи [8]. Созревание и стабильность физиологической кислотности мантии зависят от уровня молочной кислоты, свободных аминокислот и жирных кислот в составе кожного сала и пота [9].

Необходимо учитывать, что при рождении кожа ребенка после комфортного состояния, связанного с непрерывным пребыванием в водном растворе, подвергается воздействию относительно низкой влажности окружающего воздуха. Следовательно, поддержание адекватной гидратации кожи имеет решающее значение для реализации ее защитной функции (контроль за десквамативными процессами в эпидермисе, регенерацией, пластичностью). У новорожденных кожа компенсаторно реагирует значительным снижением гидратации при рождении. Увлажнение кожи постепенно увеличивается в течение 90 дней после рождения благодаря созреванию экзокринных желез. Показатели гидратации кожи продолжают нарастать в течение грудного периода и после 1 года стабилизируются до уровня гидратации кожи взрослых людей. В норме трансэпидермальная потеря воды у ребенка ниже, чем у взрослого. Длительное пребывание ребенка в памперсах или подгузниках ведет к избыточному увлажнению кожи, мацерации рогового слоя и воспалению [10]. J. Nikolovski et

al. (2008) показали, что при развитии ПД у младенцев трансэпидермальная потеря воды резко увеличивается и составляет 25 г/м<sup>2</sup>/ч по сравнению с 7 г/м<sup>2</sup>/ч у взрослых ( $p < 0,0005$ ) [6]. Для уменьшения трансэпидермальной потери воды на современном этапе рекомендуется профилактическое применение препаратов, содержащих 5% декспантенол (крем Д-Пантенол).

### Клиника

В большинстве случаев своевременного устранения факторов риска, вызывающих ПД, достаточно, чтобы сохранить хрупкое равновесие. Однако когда влажность и окклюзия сохраняются и не проводится адекватный уход, происходит нарушение барьерной функции кожи, является ее покраснение в перигенитальных, перианальных складках (в литературе при описании данных проявлений часто используют термин «опрелости»). Обычно такой дерматит не переходит границ участков, непосредственно подвергающихся внешнему раздражению, и исчезает, не оставляя следов, при улучшении ухода за ребенком. В случае продолжения трения, окклюзии и мацерации первичное асептическое воспаление кожи превращается в интертригинозный дерматит. При этом опрелость переходит границы механического раздражения, а на периферии диффузно покрасневших областей обнаруживаются нередко типичные высыпные элементы инфекционного процесса (пузырьки, мелкие пустулы, импетигинозные корки). У недоношенных и ослабленных детей процесс может распространяться на другие области: складки подмышечные, шейные, за ушами, пупок, часто комбинируясь с *crusta lactea* на волосистой части головы и лице. В ряде случаев эти явления могут оказаться проявлением начинающейся десквамативной эритродермии Лейнера – Муссу [11].

Осложненное течение ПД требует комплексной терапии и наблюдения ребенка у дерматолога и педиатра. К утяжелению состояния может привести повышение уровня микробной колонизации кожи, особенно золотистым стафилококком и *Candida spp.* [12]. Кандидозный ПД может развиваться как побочный эффект при приеме антибиотиков внутрь, а также при кандидоносительстве в желудочно-кишечном тракте. Вероятность появления сыпи в 3–4 раза выше, если в течение предыдущих 2-х сут наблюдалась диарея. Это можно объяснить исчезновением нормальной лактобациллярной микрофлоры, препятствующей адгезии стафилококков и *Candida spp.*, в т. ч. и к материалу подгузника [12, 13]. Очевидно, что степень колонизации *Candida spp.* может коррелировать с выраженностью сыпи при ПД. Грибы рода *Candida* были обнаружены в 52,5% случаев дерматита и анамнестически связаны с использованием хлопковых подгузников с синтетическим покрытием, искусственным вскармливанием, количественным и качественным сдвигом в показателях микрофлоры кишечника [14].

Следует помнить, что инфекции не являются основной причиной ПД, хотя в литературе достаточно часто встречаются описания грибкового ПД. Кроме того, некоторые исследования показали, что отсутствует существенная разница в составе бактериальной флоры кожи между пациентами с ПД и пациентами без него [14]. Вместе с тем проникновению бактерий способствуют истончение и тем более повреждение рогового слоя эпидермиса. Например, у детей с атопическим дерматитом течение ПД усугубляется повышенной колонизацией пеленочной зоны золотистым

стафилококком [15]. В литературе обсуждается возможная роль цитомегаловируса, герпетической инфекции и дерматофитов в развитии ПД [16].

Шкала оценки тяжести ПД по F. Hermoso (1998) представлена в таблице 1 [17, 18]. При тяжелых формах ПД требуется оказание медицинской помощи, потому что ПД может быть признаком основного заболевания, например дефицита питательных веществ, синдрома кишечной мальабсорбции, врожденных аномалий мочевых путей или кишечника.

**Лечение**

Наиболее эффективные мероприятия по предотвращению ПД включают частую смену подгузников для снижения воздействия мочи и кала на кожу, как можно более длительный контакт кожи с воздухом (сокращение времени прямого контакта кожи с влажной поверхностью ткани) и уменьшение трения. Для новорожденных смена подгузника должна осуществляться в идеальном варианте примерно каждые 2 ч, для детей старше 1 мес. – каждые 3–4 ч. Регулярное купание младенцев должно проводиться в теплой воде (37–40° С) с небольшим количеством мягкого, не раздражающего моющего средства (рН – от слегка кислого до нейтрального) [19]. Существуют данные о профилактической роли грудного

вскармливания в отношении развития ПД, что может быть связано со снижением раздражающего действия фекалий, которые при исключительно грудном вскармливании имеют значительно более низкий рН, содержат меньше протеаз, липаз, уреазы, чем в случае искусственного вскармливания ребенка [20].

При тяжелых формах ПД используют медикаментозное комплексное лечение: топические глюкокортикоиды, противогрибковые препараты, а также антибактериальные средства (при вторичном бактериальном инфицировании), разрешенные в грудном и раннем детском возрасте.

Одним из важных направлений профилактики ПД является использование препаратов, обладающих барьерными свойствами, способствующих сохранению нормальной гидратации рогового слоя и поддержанию системы местного иммунитета. Приоритетным и безопасным средством, рекомендованным для применения в грудном возрасте, является 5% декспантенол, входящий в состав мази и крема Д-Пантенол. Оптимальная молекулярная масса, низкая полярность обеспечивают быстрое трансэпидермальное проникновение декспантенола в кожу. В настоящее время препараты декспантенола считаются средствами выбора для лечения и профилактики ПД [21, 22].

Основу мази Д-Пантенол составляют: безводный ланолин, белый вазелин, жидкий парафин и очищенная вода, т. е. наиболее нейтральные компоненты без ароматизаторов, токсических и раздражающих веществ, что делает препарат безопасным для применения.

Мазь Д-Пантенол формирует защитный барьер против внешних раздражителей (моча, фекалии), предотвращает трансэпидермальную потерю воды с поверхности кожи грудных детей [20], а ланолиновая основа мази не блокирует процессы кожного дыхания у младенцев. Применение мази Д-Пантенол при каждой смене подгузника рекомендовано в качестве дополнительного защитного средства для профилактики и лечения пеленочного дерматита легкой и умеренной степени тяжести.

Крем Д-Пантенол обеспечивает глубокое проникновение декспантенола в кожу и продление его действия. Следовательно, для сухой кожи предпочтительнее использовать такую лекарственную форму, как крем, т. к. он обеспечивает гидратацию кожи. Практика показала, что крем 5% декспантенола популярен в комплексной терапии атопического дерматита наряду с эмолентами. Крем рекомендуется для восстановления кожи после перенесенных бактериальных и грибковых инфекций, а также для профилактики реинфекции.

Декспантенол легко проникает в кожу, превращаясь в пантотеновую кислоту, активизирует синтез АТФ и размножение фибробластов, способствует восстановлению эпидермального барьера, оказывает противовоспалительное действие, увеличивает прочность коллагеновых волокон. Это свойство особенно важно для кожи, подвергнувшейся солнечному облучению. Применение в этом случае солнцезащитных средств с SPF-30 и кремов на основе декспантенола просто обязательно. Крем Д-Пантенол уменьшает сухость кожи, возникающую после загара, питает и смягчает кожу, предотвращает появление дисхромий у пациентов с атопическим дерматитом. Препарат показал способность защищать кожу от повреждающего действия УФО [23]. Также Д-Пантенол выпускается в виде спрея, что удобно для бесконтактного нанесения на раздраженную солнцем кожу.

**Таблица 1. Клиническая шкала оценки тяжести пеленочного дерматита**

Баллы	Степень	Характеристики
0	Отсутствует	Кожа чистая (могут быть небольшая сухость и/или единичные папулы, но не эритема)
0,5	Легкая	Незначительное покраснение на очень небольшой площади (< 2%), также могут встречаться единичные папулы и/или легкая сухость
1,0	Умеренно легкая	Слабое покраснение на небольшом участке (2–10%) или выраженное покраснение на небольшой площади (< 2%), и/или рассеянные папулы, и/или небольшая сухость
1,5	Умеренная	Слабое покраснение на большей площади (10%) или выраженное покраснение на небольшой площади (2–10%), или очень интенсивное покраснение на небольшой площади
2,0	Средняя	Выраженное покраснение на большей площади (10–50%) или очень интенсивное покраснение на небольшой площади (< 2%), и/или от одной до нескольких областей папул (10–50%) с 5 или меньшим числом гнойничков, может отмечаться небольшое шелушение или отек
2,5	Умеренно тяжелая	Выраженное покраснение на большой площади (>50%) или очень интенсивное покраснение на небольшой площади (2–10%) без отека, и/или большие площади (>50%) с несколькими папулами и/или пустулами; может иметь место умеренное шелушение и/или отек
3,0	Тяжелая	Очень интенсивная краснота на большой площади (>10%) и/или сильное шелушение, сильный отек, эрозии и язвы; могут встречаться большие площади сливающихся папул или многочисленных гнойничков/пузырьков

Применение защитных мазей, содержащих 5% декспантенол, при каждой смене подгузника рекомендовано в качестве дополнительного защитного средства для профилактики и лечения ПД легкой и умеренной степени тяжести. Мази образуют липидную пленку на поверхности кожи и защищают ее от контакта с влагой и раздражителями. Большинство продуктов в качестве активных ингредиентов содержат ланолин, оксид цинка, вазелин. Положительный эффект может быть также связан со снижением гидратации кожи после применения защитной мази [20].

Препарат проверен в ходе более 100 клинических исследований в странах Европы и в России [23]. В РФ было проведено мультицентровое исследование эффективности мази Д-Пантенол в терапии ПД. Лечение 103 детей грудного возраста этим препаратом показало его высокую эффективность. У 86,4% пациентов наступило полное выздоровление, у 10,7% – улучшение. Менее чем у 1% пациентов эффект отсутствовал. Мазь хорошо переносилась во всех случаях [24]. Существует несколько зарубежных исследований, которые также подтверждают высокую эффективность препаратов 5% декспантенола для лечения ПД. Более того, другие наружные средства для лечения ПД сравнивают с декспантенолом, который является «золотым стандартом» терапии этого состояния. Так, тайландские исследователи продемонстрировали хороший результат лечения декспантенолом 46 детей с длительной диареей и дерматитом в результате частого загрязнения кожи и показали сравнимую эффективность с препаратами, содержащими оксид цинка [25].

G. Putet et al. было проведено открытое сравнительное пилотное рандомизированное параллельное исследование эффективности декспантенола при проведении профилактики ПД у недоношенных и доношенных детей. После завершения исследования фотографии кожи оценивали двойным слепым методом. Результаты, полученные у 54 новорожденных, показали профилактический эффект средства, содержащего декспантенол (ПД развился у 57% нелеченных детей и 31% детей, которые получали лечение). Кроме того, эффективность декспантенола оценивали в этом исследовании путем анализа результатов лечения 12 пар близнецов (ПД развился у 58% в контрольной группе, у 17% – в основной группе) [26].

Крупное исследование по использованию декспантенола было проведено в Центре коррекции развития детей раннего возраста Московского НИИ педиатрии и детской хирургии. Было изучено применение мази Д-Пантенол у 300 детей раннего возраста (от 1 мес. до 2 лет). Более 50% данной группы составляли дети с разной степенью недоношенности, т. е. дети с неполноценной и легко ранимой, истонченной кожей и высокой частотой централизации кровотока при неблагоприятных воздействиях, что способствует нарушению питания кожи. Атопическим дерматитом (с разной тяжестью и остротой процесса) страдали 22% детей, у 56% детей отмечали проявления ПД, потертости или опрелости. Установлено, что при соблюдении правил нанесения мази с декспантенолом и использовании ее строго по показаниям в зависимости от вида повреждения можно достичь почти 100% эффективности в виде хорошей регенерации эпидермиса, исчезновения гиперемии, сухости кожи и зуда, т. е. практически полного заживления [27]. В другом плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировано превосходство препарата с 5% декспантенолом над препаратом-основой без декспантенола по спо-

# Д-Пантенол

## Здоровая кожа с пелёнок



## Д-Пантенол – линейка средств для ежедневного ухода за кожей малышей и их мам

ФОРМА ВЫПУСКА:

мазь  
25 и 50 г

крем  
25 и 50 г

### ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Д-ПАНТЕНОЛ КРЕМ

**ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** Д-Пантенол. **МНН:** декспантенол. **ПОКАЗАНИЯ.** Повреждения кожи легкой степени, вызванные механическими, химическими, температурными и другими факторами; царапины, ссадины; раздражения после воздействия ультрафиолетового (в т.ч. солнечного) и рентгеновского излучения; ожоги различного происхождения (в т.ч. солнечные); дерматиты; профилактика и лечение пеленочного дерматита легкой степени; профилактика и лечение трещин сосков молочных желез. Защита кожи от воздействия неблагоприятных климатических факторов (обветривания и обморожения). Профилактика и лечение опрелостей легкой степени у детей и взрослых. Обработка кожи вокруг трахеостом, гастростом и колостом. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Препарат хорошо переносится. Побочные явления развиваются исключительно редко. Возможны незначительные аллергические реакции. **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Только для наружного применения. Не наносить на мокнущие раны. **РН:** ПС-001251

### ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Д-ПАНТЕНОЛ МАЗЬ

**ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** Д-Пантенол. **МНН:** декспантенол. **ПОКАЗАНИЯ.** Сухость кожи; раны и ожоги различного происхождения (в т.ч. солнечные), царапины, ссадины; пролежни, плохо приживающиеся кожные трансплантаты, асептические послеоперационные раны, уход за кожей вокруг трахеостом, гастростом и колостом; дерматиты, фурункулы после вскрытия и санации, трофические язвы нижних конечностей; лечение и профилактика трещин и воспаления сосков молочной железы во время лактации; лечение и профилактика последствий неблагоприятного воздействия на кожу факторов внешней среды (холода, ветра, сырости); профилактика и лечение опрелостей у грудных детей; активизация процесса заживления кожи при мелких повреждениях, пеленочном дерматите, зритеме от пеленок, царапинах и незначительном раздражении после воздействия солнца, ультрафиолетового и рентгеновского излучения. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Побочные явления развиваются исключительно редко. Возможны незначительно выраженные аллергические реакции. **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Лечение трофических язв и плохо заживающих кожных трансплантатов должно проводиться под наблюдением лечащего врача. Не наносить на мокнущие раны. **РН:** П N011108

Компания, принимающая претензии потребителей:  
000 «ЗГИС-РУС»  
121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.  
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31.  
E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

способности сохранять воду в роговом слое [28]. Также была показана способность декспантенола предотвращать воспаление. Противовоспалительная активность декспантенола соответствовала таковой мази с гидрокортизоном [29].

Таким образом, можно отметить высокую эффективность и безопасность мази, содержащей декспантенол, применяющейся для лечения и профилактики ПД у детей грудного возраста, по сравнению с другими наружными средствами.

**Выводы:**

1. Кожа ребенка при рождении является анатомически зрелой, но продолжает достигать функциональной зрелости в течение 1-го года жизни.
2. В отличие от взрослых у детей постоянно изменяются показатели уровня трансэпидермальной потери воды, гидратации, содержания липидов и кислотности кожи.
3. Барьерная функция кожи имеет решающее значение для поддержания терморегуляции, гидратации и защиты от инфекции.
4. Применение мази, содержащей 5 % декспантенол (Д-Пантенол), является надежным средством для профилактики нарушения барьерной функции кожи и ПД.

**Литература**

1. Folster-Holst R., Buchner M., Proksch E. Diaper dermatitis // Hautarzt. 2011. Vol. 62(9). P. 699–708.
2. Nourbakhsh S.M.-K. et al. Effect of Topical Application of the Cream Containing

- Magnesium 2% on Treatment of Diaper Dermatitis and Diaper Rash in Children A Clinical Trial Study // Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2016. Vol. 10(1). P. 04–06.
3. Atherton D.J. A review of the pathophysiology, prevention and treatment of irritant diaper dermatitis // Current medical research and opinion. 2004. 20. P. 645–649.
4. Blume-Peytavi U., Hauser M., Lnmemann L. et al. Prevention of diaper dermatitis in infants (A literature review) // Pedi dermatol. 2014. Vol. 31(4). P. 413–429.
5. Суворова К.Н., Касихина Е.И., Гришко Т.Н., Басце Ф.Б. Современные особенности течения дерматозов у детей первого года жизни: Тезисы докладов I Московского форума «Дерматовенерология и косметология: наука и практика», 11–12.10.2011. С. 102–103.
6. Nikolovski J., Stamatas G., Kollias N., Wiegand B. Barrier Function and Water-Holding and Transport Properties of Infant Stratum Corneum are different from adults and continue to develop through the first year of life // J. Investig. Dermatol. 2008. Vol. 128. P. 1728–1736.
7. Giusti F., Martella A., Bertoni L. et al. Skin barrier, hydration, and pH of the skin of infants under 2 years of age // Pediatr Dermatol. 2001. Vol. 18. P. 93–96.
8. Leung A., Balaji S., Keswani S.G. Biology and Function of Fetal and Pediatric Skin // Facial Plast. Surg. Clin. North. 2013. Vol. 21(1). P. 1–6.
9. Fluhr J.W., Darlenski R., Lachmann N. et al. Infant epidermal skin physiology: adaptation after birth // Br. J. Dermatol. 2012. Vol. 166. P. 483–490.
10. Yosipovitch G., Maayan-Metzger A., Merlob P. et al. Skin barrier properties in different body areas in neonates // Pediatrics. 2000. Vol. 106. P. 105–108.
11. Korner A., Dinten-Schmid B., Stoffel L. et al. Skin care and skin protection in preterm babies // Pflege. 2009. Vol. 22 (4). P. 266–276.
12. Ferrazzini G., Kaiser R.R., Hirsig-Cheng S.K. et al. Microbiological aspects of diaper dermatitis // Dermatology. 2003. Vol. 206. P. 136–141.
13. Bonifaz A., Tirado-Sánchez A., Graniel M.J. et al. The Efficacy and Safety of Sertaconazole Cream (2%) in Diaper Dermatitis Candidiasis // Mycopathologia. Apr 2013. Vol. 175(3-4). P. 249–254.
14. Paige D.G., Gemery A.R., Cant A.J. The Neonate. In: Rook's Textbook of Dermatology. Eds. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths. 8th Ed. Oxford: Blackwell Publ. Ltd. 2010. 30 p.
15. Klunk C., Domingues E., Wiss K. An update on diaper dermatitis // Clin Dermatol. 2014. Vol. 32(4). P. 477–487.

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



**XVIII** ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ **Мать и Дитя**

г. Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

**27–29**  
СЕНТЯБРЯ  
**2017**

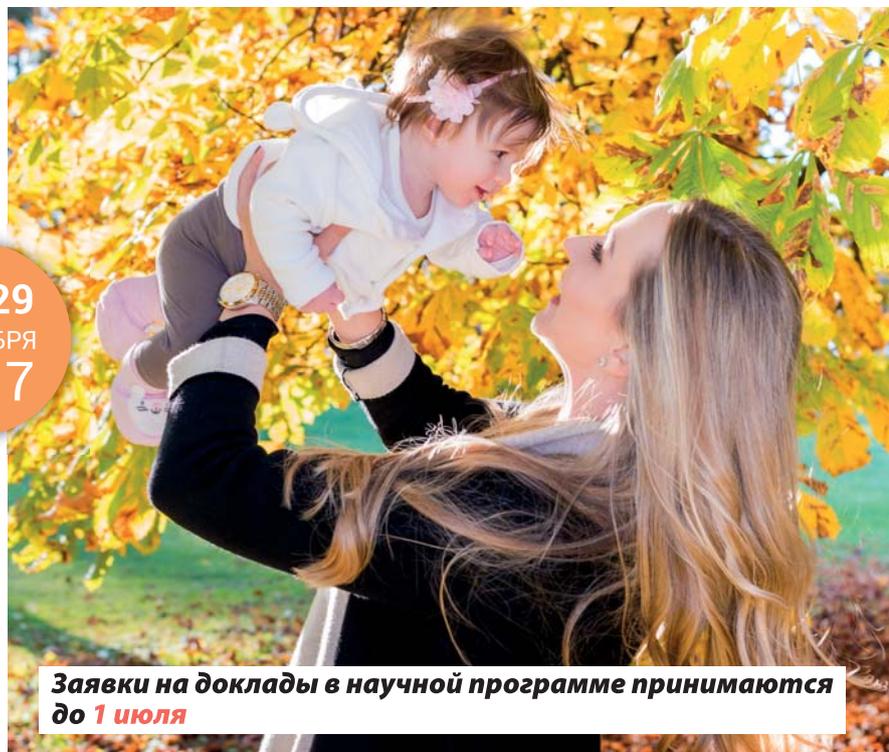
**В РАМКАХ ФОРУМА:**

**УЛЬТРАЗВУКОВАЯ И ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ**  
Всероссийский научно-образовательный конгресс

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

**ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2017**  
XIX Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии

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



**Заявки на доклады в научной программе принимаются до 1 июля**

**Организаторы:**

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



**Контактная информация:**

**Участие в научной программе**  
Игорь Иванович Баранов  
тел.: +7 (495) 438-94-92  
тел.: +7 (495) 438-77-44  
e-mail: [i\\_baranov@oparina4.ru](mailto:i_baranov@oparina4.ru)

**Регистрация делегатов**  
Мария Сизова  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)  
моб.: +7 (929) 646-51-66  
e-mail: [reg@mediexpo.ru](mailto:reg@mediexpo.ru)

**Менеджер проекта**  
Ранская Светлана  
e-mail: [svetlana@mediexpo.ru](mailto:svetlana@mediexpo.ru)  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 108)  
моб.: +7 (926) 610-23-74

**Бронирование гостиниц, авиа и ж/д билетов**  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (105)  
моб.: +7 (926) 095-29-02  
e-mail: [hotel@mediexpo.ru](mailto:hotel@mediexpo.ru)

**Регистрация и подача тезисов осуществляется через личный кабинет на сайте [www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)**

# Роль современных средств ухода за кожей в лечении и профилактике атопического дерматита

К.м.н. Н.Б. Мигачева

ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» МЗ РФ

## РЕЗЮМЕ

Атопический дерматит (АтД), будучи самым частым аллергическим заболеванием у детей, представляет собой серьезную проблему современной медицины в связи с хроническим рецидивирующим течением, многообразием и тяжестью клинических проявлений, негативным влиянием на качество жизни пациентов, а также отсутствием радикальных методов лечения. В связи с этим, наряду с усовершенствованием методов лечения заболевания, важнейшей задачей специалистов является поиск новых эффективных подходов к его профилактике. С углублением знаний о механизмах патогенеза АтД и роли нарушения кожного барьера в его формировании и поддержании хронического воспалительного процесса в коже стало очевидным, что топические средства, способные влиять на восстановление функций рогового слоя, должны являться основой базисной терапии пациентов. Более того, в последние годы появились данные, открывающие перспективы использования таких продуктов с целью первичной профилактики АтД. В настоящем обзоре рассматриваются вопросы роли дисфункции эпидермального барьера в иммунопатогенезе заболевания, а также место современных средств ухода за кожей в его лечении и профилактике.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, уход за кожей, эмоллиенты, лечение, профилактика.

**Для цитирования:** Мигачева Н.Б. Роль современных средств ухода за кожей в лечении и профилактике атопического дерматита // РМЖ. 2017. № 5. С. 373–380.

## ABSTRACT

Modern skin care products for the prevention and treatment of atopic dermatitis  
Migacheva N.B.

Samara State Medical University

Atopic dermatitis, the most common allergic disorder in children, is an important medical issue due to its chronic recurrent nature, diversity and severity of clinical manifestations, negative impact on the quality of life, and the lack of curative treatment. Considering this, the major goals are the improvement of treatment approaches and the development of effective preventive measures. As we extend our knowledge on the pathogenic mechanisms of atopic dermatitis and the role of compromised skin barrier in the development and maintenance of chronic skin inflammation, it becomes clear that topical agents promoting corneal layer reparation should be the heart of basic therapy. Moreover, recent data demonstrate that these agents are potentially effective for primary prevention of atopic dermatitis. This paper reviews pathogenic role of epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis as well as the importance of skin care products for the prevention and treatment of this disorder.

**Key words:** atopic dermatitis, skin care, emollients, treatment, prevention.

**For citation:** Migacheva N.B. Modern skin care products for the prevention and treatment of atopic dermatitis // RMJ. 2017. № 5. P. 373–380.

Одной из наиболее значимых тенденций наступившего тысячелетия, по мнению экспертов ВОЗ, стал неуклонный рост распространенности хронических неинфекционных заболеваний, среди которых особое место занимают аллергические болезни [1]. При этом сегодня мы имеем дело с так называемой второй волной эпидемии – резким скачком распространенности пищевой аллергии и атопического дерматита (АтД) [2].

Именно АтД является самым частым из хронических заболеваний кожи вообще [3] и одним из первых проявлений аллергии у детей, дебютирует в раннем возрасте (в подавляющем большинстве случаев – до 1 года), характеризуется хроническим рецидивирующим течением, многообразием и тяжестью клинических проявлений, в связи с чем представляет собой серьезную проблему современной педиатрии [4]. Все больше данных свидетельствуют о том, что АтД оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов и их семей, а также является причиной значительного эко-

номического бремени как на семейном, так и на государственном уровне [5]. Более того, АтД почти у половины детей становится первым шагом на пути реализации атопического марша, характеризующегося последующим развитием симптомов респираторной аллергии в виде аллергического ринита и/или бронхиальной астмы [6].

Именно поэтому внимание специалистов в области аллергологии-иммунологии, дерматологии, педиатрии сегодня приковано к изучению механизмов формирования аллергической сенсibilизации при АтД и созданию новых эффективных стратегий лечения и профилактики этого заболевания. Ключевым звеном в этом поиске становятся новые данные о патофизиологии АтД и понимании роли дисфункции кожного барьера в формировании и поддержании хронического воспалительного процесса в коже [7], а также доказательства эффективности воздействия на эти механизмы с помощью современных увлажняющих и смягчающих косметических средств.

Целью настоящего обзора является систематизация накопленных к настоящему времени данных о значении дисфункции кожного барьера в патогенезе АтД и формировании аллергической сенсibilизации, о роли современных средств ухода за кожей в программах лечения заболевания, а также о новых перспективах их использования с целью первичной профилактики АтД и других аллергических болезней.

### Дисфункция кожного барьера при АтД

Серьезный прогресс в понимании патогенеза АтД в последние годы связан в первую очередь с пересмотром роли барьерной функции кожи и ее нарушения у пациентов-атопиков. Безусловно, АтД является мультифакториальным заболеванием, в развитии которого имеют значение как генетические, так и средовые факторы [8]. Однако большинство проведенных в настоящее время исследований подтверждают, что именно дисфункция эпидермального барьера на фоне измененного иммунного ответа играет важнейшую роль как в развитии АтД [7], так и в последующем формировании чрескожной сенсibilизации и реализации atopического марша [9].

В сложный патогенетический процесс вовлечены все виды кожного барьера: физический (роговой слой, десмосомы, плотные межклеточные контакты), биохимический (липиды, органические кислоты, лизосомы, антимикробные пептиды), иммунный (лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, клетки Лангерганса). В результате нарушения их функций при АтД происходят, с одной стороны, **увеличение трансэпидермальной потери влаги** (TEWL – transepidermal water loss) и снижение способности связывания влаги кожей больного, а с другой стороны – **усиление проницаемости кожного барьера** для внешних неблагоприятных агентов (микробных и химических антигенов, токсинов, аллергенов) [10].

Основные события, приводящие к нарушению барьерной функции кожи, разворачиваются в самом поверхностном – роговом – слое (Stratum Corneum), дефекты функционирования которого обусловлены множеством врожденных и приобретенных механизмов [11]. Одним из наиболее хорошо изученных факторов, принимающих участие в этом процессе, является **дефект гена филаггрина** – структурного белка кожи, без которого не может осуществляться процесс дифференцировки клеток эпидермиса [12]. Филаггрин образуется из профилаггрина в зернистом слое эпидермиса и распадается на аминокислоты в верхней части рогового слоя, где продукты его метаболизма участвуют в поддержании оптимального значения pH кожи и обеспечивают необходимую влажность рогового слоя [13]. Показано, что носительство мутации гена филаггрина, приводящее к его отсутствию или недостаточной продукции, достоверно коррелирует с недостаточной увлажненностью кожи и высокой трансэпидермальной потерей влаги [14], что, в свою очередь, ассоциировано с риском пищевой сенсibilизации и более тяжелым течением АтД [15]. В то же время мутации гена филаггрина обнаруживаются у 3–55% пациентов с АтД и не являются единственным и/или обязательным условием для его формирования, вероятно, лишь способствуя развитию заболевания при наличии у индивидуума других генетических и эпигенетических предпосылок [16].

К таким предпосылкам относится **изменение pH кожного покрова** в сторону повышения, приводящее к уве-

личению его проницаемости [17], что связано с деградацией липид-процессируемых энзимов, необходимых для образования натурального увлажняющего фактора из молекул филаггрина [18]. Кроме того, повышение pH кожи у пациентов с АтД и мутациями гена филаггрина является одной из предпосылок, поддерживающих рост инфекционных агентов, в частности *S. aureus* [19]. Недавние исследования на мышинных моделях показали возможность частично предотвращать формирование дисфункции кожного барьера и подавлять иммунные нарушения при АтД за счет повышения кислотности рогового слоя [20], что может послужить основой для создания новых направлений лечения и профилактики этого заболевания.

Еще одним фактором, необходимым для обеспечения адекватного функционирования кожного барьера, являются **плотные межклеточные контакты**, которые играют основную роль в ограничении и регуляции парацеллюлярной диффузии и миграции клеток воспаления, а также в процессах пролиферации, поляризации и дифференцировки эпителиальных клеток [21]. Накоплено множество доказательств наличия у пациентов с АтД композиционного и функционального дефекта плотных контактов [22, 23], что способствует повышению проницаемости кожного барьера. Более того, в исследованиях на животных показано, что блокирование продукции клаудина – основного белка плотных контактов – приводит к нарушению формирования у мышей рогового слоя, значительному повышению трансэпидермальной потери влаги и гибели животных [24]. Наконец, было продемонстрировано снижение в очагах поражения кожи у пациентов с АтД активации Toll-подобных рецепторов (TLR2), необходимой как для обеспечения адекватного функционирования плотных контактов в кератиноцитах [25], так и для распознавания различных микробных антигенов и регуляции активности антимикробных пептидов, в частности бета-дефензина [26].

**Антимикробные пептиды (AMPs)**, являясь важнейшим компонентом врожденной иммунной защиты кожи против различных инфекционных агентов и опухолевых антигенов, обладают также способностью влиять на воспалительный ответ и процессы регенерации и репарации в коже [27]. У пациентов с АтД описано снижение продукции AMPs и локальной бактерицидной активности [28, 29], что является главной причиной инфицирования и колонизации кожи больных бактериальными (*S. aureus*) и грибковыми агентами и одной из важнейших проблем лечения заболевания, поскольку именно стафилококковые суперантигены способны индуцировать гиперпродукцию IgE и поддерживать воспаление при АтД [30].

Значительную роль в нарушении защитных свойств кожного барьера играют и **изменения в составе липидов** рогового слоя, основными из которых являются керамиды, жирные кислоты и холестерол [31]. Показано селективное снижение уровня керамидов (в частности, керамид 1) у пациентов с АтД, что связано как с подавлением на фоне нейтральной pH активности энзимов, обеспечивающих процессинг липидов, так и с повышенной кислотной керамидазной активностью [32]. Дефект липидного барьера усугубляет подверженность больных АтД колонизации *S. aureus*, поскольку нарушенный метаболизм керамидов приводит к снижению уровня в роговом слое сфингозина, обладающего высокой антимикробной активностью [33].

Регуляция метаболизма липидов, а также процесса эпидермальной дифференцировки в значительной степени

определяется активностью особых классов рецепторов, экспрессируемых клетками кожи, – **рецепторов, активируемых протеиназами (PAR)**, и **рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPARs)**. Они принимают участие в контроле процессов клеточной пролиферации и дифференцировки, проницаемости кожного барьера и регуляции воспалительного ответа в коже [34]. Доказано, что клетки кожи, вовлеченные в воспалительный процесс, экспрессируют более высокий уровень PAR-2, активация которого имеет важнейшее значение в развитии зуда при АтД [35]. Напротив, более низкая экспрессия PPARs, выявляемая в очагах поражения у пациентов с АтД, является одним из механизмов нарушения целостности эпидермального барьера и формирования аллергического воспаления [36]. Результаты современных исследований дают серьезные основания полагать, что использование антагонистов PAR-2 и активаторов PPARs, в т. ч. топических, может стать одним из новых направлений лечения АтД [37–39].

Немаловажное значение в поддержании воспалительного процесса в коже при АтД имеет и **механическое повреждение кожного барьера**. Зуд, являясь одной из важнейших проблем у взрослых и детей с АтД, часто сопровождается расчесыванием и последующим повреждением кожи с разрушением эпителиальных и эндотелиальных клеток [40], что способствует выбросу из них **аларминов** (ассоциированных с повреждением молекулярных частиц), к которым относятся гистамин, эозинофильный нейротоксин, интерлейкин-33 и др. [41]. Они, в свою очередь, активируют различные типы клеток, участвующих в развитии аллергического воспаления: мастоциты, резидуальные тканевые клетки, врожденные лимфоидные клетки 2 типа [42]. Именно поэтому поиск средств, эффективно подавляющих зуд, является одной из приоритетных задач в лечении пациентов с АтД.

### Роль нарушения функции кожного барьера в формировании аллергической сенсибилизации

В течение длительного времени не вызвала сомнений идея о том, что кожа является эффективным барьером на пути проникновения извне различных антигенов и препятствует развитию патологического иммунного ответа, в т. ч. сенсибилизации к поверхностно воздействующим алер-

генам [13]. Предполагалось, что белки с высоким молекулярным весом не абсорбируются через кожу. Однако в последующем выяснилось, что такие высокомолекулярные протеины могут захватываться дендритными клетками, что приводит к реализации иммунного ответа, в т. ч. патологического [43]. Так, анализ результатов проспективного когортного исследования почти 1500 дошкольников в Великобритании в 2003 г. обнаружил ассоциацию между наличием у детей аллергии на арахис и использованием в раннем возрасте средств для ухода за кожей, содержащих арахисовое масло [44]. В то же время было доказано, что кожа может способствовать формированию толерантности при эпикутанном контакте с аллергеном, что и было продемонстрировано у пациентов с пищевой и пылевой аллергией, а также на мышинных моделях [45, 46].

Ответ на вопрос, в каких случаях воздействие антигена на кожу приводит к развитию сенсибилизации, а в каких – к толерантности, стал проясняться после доказательства индукции Th2-опосредованного иммунного ответа и экспрессии тимического стромального лимфопоэтина (TSLP) у пациентов с АтД на фоне механического повреждения кожи [47]. В последующем исследовании на моделях животных показали, что именно интактная (неповрежденная) кожа является обязательным фактором безопасности и эффективности эпикутанной иммунотерапии [48]. А в проспективных когортных исследованиях подтвердили, что атопический дерматит является достоверным фактором риска развития сенсибилизации к яйцу [49] и арахису [44], а экзема рук – к латексу [50].

Накопившиеся данные послужили основанием для появления и широкого распространения в научной среде гипотезы «двойной аллергенной экспозиции», согласно которой энтеральное поступление пищевых антигенов в организм приводит к формированию пищевой толерантности, а их накожная экспозиция при АтД – к пищевой сенсибилизации [51]. В настоящее время имеется достаточное количество подтверждений данной гипотезы, в т. ч. и доказанная ассоциация дефекта гена филаггрина с аллергией на арахис и развитием респираторных аллергических заболеваний, несмотря на отсутствие экспрессии филаггрина в кишечной стенке и бронхиальном эпителии [12, 52]. А опубликованный недавно систематический обзор 66 ис-



**УЛУЧШАЕТ СОСТОЯНИЕ КОЖИ И САМОЧУВСТВИЕ МАЛЫША**

- Полноценный уход за кожей при атопическом дерматите
- Самые необходимые средства
- Доказанные эффективность и безопасность<sup>1</sup>
- Для детей с грудного возраста



<sup>1</sup>Отчеты о результатах клинических испытаний косметических средств «Атопис крем для базового ухода», «Атопис крем для ежедневного ухода», «Атопис крем успокаивающий», «Атопис крем-стик увлажняющий». Научно-исследовательский клинический институт педиатрии РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Центр коррекции развития детей раннего возраста, Москва, 2015; Кафедра дерматологии Кубанского Государственного Медицинского Университета Минздрава России, Детское отделение ГБУЗ ККВД, Краснодар, 2015

РЕКЛАМА

Не являются лекарственными средствами

[www.atopicbaby.ru](http://www.atopicbaby.ru)

следований, изучавших взаимосвязь между АтД и пищевой аллергией, показал, что АтД, действительно, часто способствует развитию пищевой сенсибилизации [53].

Кроме того, имеются основания предполагать, что чрескожной пенетрации аллергенов, в т. ч. антигена клеща домашней пыли, способствуют механические повреждения кожи, изменение ее pH и состава плотных межклеточных контактов, воздействие протеазных антигенов, что увеличивает возможность реализации системного аллергического процесса и является одним из механизмов развития атопического марша [23]. Интересно, однако, что проспективное наблюдение за детьми с различными типами дерматозов в первые месяцы жизни (экзема, себорейный дерматит, интертриго и пеленочный дерматит) выявило более высокую частоту реализации АтД и свистящего дыхания в возрасте 2 лет именно в группе младенцев с экземой [54].

Таким образом, современные данные подтверждают, что нарушение функции эпидермального барьера на фоне измененного иммунного ответа не только играет важнейшую роль в патогенезе АтД (рис. 1), но и способствует формированию эпикутанной аллергической сенсибилизации и последующей реализации атопического марша [9]. А это, в свою очередь, дает возможность переосмыслить роль средств ухода за кожей в программах лечения пациентов с АтД, а также их использование для профилактики аллергических заболеваний.

#### Современные средства ухода за кожей в лечении АтД

Значительное улучшение понимания патофизиологии АтД в последние десятилетия внесло серьезные коррективы в подходы к ведению пациентов. Поскольку дисфункция кожного барьера в настоящее время рассматривается в качестве ключевого механизма патогенеза этого хронического заболевания, одним из важнейших направлений его лечения стало обязательное использование пациентами специальных средств ухода за кожей, что определяется всеми современными международными и отечественными

согласительными документами как базовая терапия АтД [3, 55, 56]. Главными целями такого базового ухода являются увлажнение кожи и нормализация основных функций эпидермального барьера, в т. ч. снижение трансэпидермальной потери влаги, а также чрескожной пенетрации аллергенов и инфекционных агентов [57], что достигается путем использования топических смягчающих и увлажняющих средств.

Интересно, что в настоящее время не существует официального консенсуса в отношении определения увлажняющих и смягчающих средств ухода за кожей [58], так же как нет доказательств преимуществ использования конкретных их классов при определенных фенотипах АтД [59]. Термин «увлажнители» (“moisturizers”) впервые был предложен в конце прошлого века американскими маркетологами, хотя желание нанести на сухую кожу смягчающие маслянистые вещества можно считать столь же старым, как само человечество [60]. В зависимости от механизма



Рис. 1. Дисфункция кожного барьера у пациентов с АтД (адаптировано из Kabashima K. J Dermatol Sci 2013;70:3-11). ТСЛП – тимический стромальный лимфопоэтин, Th-2 – Т-хелперы 2 типа, PAR-2 – рецепторы, активируемые протеиназами 2 типа

Таблица 1. Классы увлажняющих и смягчающих топических средств

Класс	Эмоленты	Хумектанты	Окклюзивные средства	Восстановители белка
Механизм действия	Насыщенные и ненасыщенные углеводороды переменной длины, способные восстанавливать барьерную функцию за счет заполнения дефектов рогового слоя, подвижности мембран и клеточной сигнализации, что приводит к смягчению кожи. Часто используются в комбинации с эмульгаторами	Преимущественно низкомолекулярные соединения, обладающие способностью притягивать воду в роговой слой. Используются одновременно с другими компонентами для удержания влаги в коже	Масла и воски, образующие на поверхности кожи защитную пленку и препятствующие трансэпидермальной потере влаги	Белки низкой молекулярной массы, способствующие омоложению кожи за счет пополнения эссенциальных протеинов
Показания	Сухость кожи, шершавость, папулосквамозные изменения, рутинный уход за кожей	Ксероз, ихтиоз	Ксероз, АтД, профилактика контактного дерматита	Омоложение кожи, фотодерматит
Побочные эффекты	Очень редко – контактное раздражение	Раздражение (мочевина, молочная кислота)	Дискомфорт при использовании, фолликулит (минеральные масла), угревая сыпь, контактный дерматит (ланолин)	Контактный дерматит
Примеры	Холестерин, сквален, жирные кислоты, жирные спирты, псевдоцерамиды	Глицерол, пропиленгликоль, сорбитол, мочевина, гиалуроновая кислота	Ланолин, пчелиный воск, вазелин, силиконы, оксид цинка	Коллаген, эластин, кератин

действия все увлажняющие и смягчающие косметические средства можно разделить на 4 основных класса [61]: эмульенты, хумектанты, окклюзивные вещества и восстановители белка. При этом у пациентов с АтД используются преимущественно продукты первых 3 классов (табл. 1).

При обсуждении вопросов, связанных с базовой терапией АтД, все средства ухода за кожей часто объединяют термином «**эмульенты**». Это, действительно, один из самых необходимых для пациентов с АтД классов косметических средств, включающий компоненты (чаще всего липиды и масла), подобные натуральным липидам рогового слоя и себума, способные придавать коже мягкость и эластичность [62]. Холестерин, керамиды или псевдоцерамиды, длинноцепочечные насыщенные жирные кислоты (линолевая, линоленовая, олеиновая и др.) восстанавливают эпидермальный барьер, встраиваясь в естественную архитектуру липидного матрикса кожи [63]. Так, было показано, что использование крема на основе псевдоцерамидов у пациентов с АтД хотя и не влияло на тяжесть течения заболевания, однако значительно улучшало влажность кожи, а также снижало потребность пациентов в применении топических кортикостероидов [64]. Сквален, являясь одним из важных липидов, продуцируемых клетками кожи человека, и компонентом кожного сала, также широко используется в составе эмульентов, обладая дополнительной способностью защищать поверхность кожи от перекисного окисления липидов в результате воздействия ультрафиолетового и других источников ионизирующего излучения [61].

**Хумектанты** (собственно увлажняющие средства) – гигроскопические соединения, способные привлекать молекулы воды в эпидермис как из дермы, так и из окружающей среды при соответствующих условиях. Многие хумектанты обладают одновременно и качествами эмульентов [63]. Так, натуральный увлажняющий фактор, состоящий из смеси низкомолекулярных гигроскопических соединений (молочная кислота, пирролидон карбоновой кислоты, аминокислоты), является «важнейшим игроком на арене поддержания высокой влажности кожи» [63]. Наиболее часто используемыми ингредиентами из этой группы являются глицерин, мочевины, пропиленгликоль. Однако в связи с возможностью раздражающего действия средства, содержащие мочевины и пропиленгликоль, не рекомендуются для применения у детей раннего возраста [65, 66]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании был показан положительный эффект увлажняющего средства на основе глицерина на состояние кожи у пациентов с АтД, сопровождавшийся значительным повышением влажности рогового слоя [67].

**Окклюзивные компоненты**, среди которых наиболее часто используются вазелин, ланолин, минеральное масло и силиконы, представляют собой вещества, физически блокирующие трансэпидермальную потерю влаги за счет создания на поверхности кожи гидрофобного барьера. Показано, что вазелин обладает наиболее мощным влагосберегающим эффектом, в минимальной концентрации 5% снижая показатель TEWL более чем на 98% [68]. Тем не менее применение средств этой группы может быть несколько ограничено в связи с наличием запаха, ощущения жирности кожи после их использования и потенциальной аллергенности.

Современные средства ухода за кожей пациентов с АтД содержат, как правило, комплекс ингредиентов, обладающих различными механизмами действия, что значительно

повышает их эффективность. Кроме того, в последние годы появляется все больше продуктов для ухода, содержащих в своем составе **дополнительные компоненты**, к которым относятся различные растительные субстанции (алоэ, аллантоин, бисабол, экстракты овса, ячменя, масло ши и др.), витамины (Д-пантенол, ниацинамид, альфа-токоферол и пр.), соли магния и цинка, а также лизаты бактерий и пребиотиков [61, 69]. Помимо дополнительного смягчающего, увлажняющего и антиоксидантного действия такие ингредиенты способны оказывать **противовоспалительный, противозудный и антимикробный эффект**. Так, в клинических исследованиях подтверждены более высокая эффективность у пациентов с АтД средств ухода за кожей, содержащих масло ши, по сравнению с обычным эмульентом на основе керамидов [70], а также значительное улучшение кожной гидратации при использовании увлажняющих средств с аргановым маслом [71].

Одним из таких примеров является новая разработка российской компании «Аванта» (Краснодар) – линия специализированных косметических средств atopic® для детей с АтД, которые в качестве основного ингредиента содержат патентованную формулу на основе масла ши, арганового масла и воска ячменного зерна (торговая марка Stimu-Tex® AS, Pentapharm, Швейцария). Открытое неслепое наблюдение пациентов с АтД, получавших в качестве средств ухода за кожей atopic®, подтвердило клиническую эффективность продуктов серии [72]. Показано, что они достоверно улучшают состояние кожи у детей с АтД, не оказывают раздражающего и сенсибилизирующего действия. При регулярном использовании Крем для ежедневного ухода atopic® улучшает показатель увлажненности кожи и снижает значение показателя трансэпидермальной потери влаги. Применение Крема успокаивающего atopic® приводило к значительному снижению индекса SCORAD за 14 дней применения, при этом резко уменьшались субъективные симптомы, такие как зуд и нарушения сна у детей.

Результаты других исследований продемонстрировали, что пребиотик Биолин в составе эмульентов способствует повышению влажности кожи, увеличивает продукцию кожного сала и снижает TEWL [73], а эмульент на основе термальной воды с входящим в состав крема экстрактом *Aquaphilus dolomiae* обладает положительным действием на состав кожной микрофлоры [74]. Наконец, доказано, что некоторые дополнительные компоненты увлажняющих средств (флавоноиды, агонисты PPARs) способны подавлять продукцию провоспалительных цитокинов и оказывать значительный клинический эффект в отношении не только признаков воспаления и сухости кожи, но и интенсивности зуда [75–77].

Завершая обсуждение роли современных средств ухода за кожей в программах лечения пациентов с АтД, можно выделить их **основные эффекты**, к которым относятся:

- Увлажняющее и смягчающее действие – гидратация, обеспечивающая повышение содержания влаги в роговом слое, и восстановление липидного матрикса кожи [60, 63, 68].
- Противовоспалительное действие: некоторые ингредиенты современных увлажняющих средств подавляют выработку провоспалительных цитокинов путем блокирования активности циклооксигеназы, оказывая таким образом успокаивающее действие на воспаленную кожу [65, 75, 78].

- Противозудное действие: многие из эмоленов способны подавлять зуд за счет торможения продукции цитокинов. Кроме того, использование увлажняющих средств на водной основе сопровождается испарением воды с поверхности кожи, что приводит к развитию охлаждающего эффекта [61, 75, 77].
- Антимикробное действие: подавляют активность микроорганизмов на поверхности кожи, что имеет большое значение в поддержании контроля за бактериальной и грибковой контаминацией у пациентов с АтД [80, 81].
- Репаративное действие: гиалуроновая кислота и некоторые другие компоненты могут оказывать положительный эффект на процесс заживления ран, расчесов и трещин кожи [61, 63].

В совокупности все перечисленные эффекты приводят к улучшению клинического течения АтД: уменьшению частоты обострений и их выраженности [59, 63, 82, 83], снижению потребности в ТКС [64, 84, 85], положительно влияют на микробиоту кожи больных, что способствует снижению риска вторичного инфицирования [79, 80, 86], а также улучшают качество жизни пациентов и их семей [59, 87].

Как видим, необходимость использования средств ухода за кожей у взрослых и детей с АтД не вызывает сомнений, однако пациентам зачастую непросто сделать конкретный выбор. В первую очередь это связано с тем, что до настоящего времени масштабные сравнительные исследования эффективности различных классов и типов топических увлажняющих и смягчающих средств в мире не проводились [58, 79]. Поэтому существующие согласительные документы и клинические рекомендации по лечению АтД предлагают осуществлять такой выбор пациенту совместно с лечащим врачом, индивидуально, в зависимости от формы и тяжести заболевания, его стадии (обострение или ремиссия), сезонных и климатических условий, специфического статуса больного и даже его финансовых возможностей [3, 55, 56, 65, 89]. Немаловажную роль в этом выборе играет **форма выпуска средства ухода за кожей** (табл. 2). При этом необходимо принимать во внимание, что жидкие формы (лосьоны и эмульсии) и гели рекомендуются для использования в острый период заболевания, при процессах, сопровождающихся мокнутием, а также в кожных складках и волосистых частях тела. Легкие кремы с высоким содержанием воды применяются преимущественно у детей раннего возраста, а также у пациентов с сухой кожей в области лица, особенно в летний период. Наконец, мази (особенно жирная мазь, не содержащая в своем составе воды) обладают наиболее выраженным окклюзионным эффектом, что обеспечивает их высокую эффективность у пациентов с более тяжелым течением заболевания, выраженным ксерозом, преимущественно в холодное время года, но делает неприемлемым их нанесение на участки мокнутия и кожные складки [55, 59, 65, 88].

Важно помнить, что использование эмоленов, составляющее основу базовой терапии АтД, должно проводиться в соответствии с определенными **правилами ухода за кожей**, представленными на рисунке 2. Результаты многочисленных исследований показали, что клиническая эффективность такого базового ухода в значительной мере зависит от продолжительности применения топических средств, кратности их нанесения и количества используемого продукта [63, 67, 90, 91]. Кроме того, продемонстри-

ровано значительное улучшение течения АтД и удовлетворенности пациентов результатами его лечения после проведения образовательных мероприятий, организованных с участием специально подготовленного персонала [92, 93]. Наконец, в некоторых исследованиях была подтверждена и экономическая эффективность рационального ухода за кожей [94, 95]. Следовательно, обучение больных и поддержание высокого уровня комплаентности пациента (или родителей больного ребенка) являются основой достижения контроля над таким хроническим заболеванием кожи, как АтД, и должны стать приоритетными направлениями в программах его лечения.

### Перспективы использования специальных средств ухода за кожей с целью первичной профилактики АтД

В связи с углублением знаний о роли нарушения защитных функций кожи в патогенезе АтД и последующем развитии атопического марша место средств ухода за кожей, способных восстанавливать эпидермальный барьер, в стратегиях ведения пациентов с АтД было серьезно переоценено [96]. Стало очевидным, что длительное регулярное применение эмоленов больными в качестве базового ухода фактически является основной мерой вторичной профилактики заболевания, способствующей снижению частоты и тяжести обострений, риска развития инфекционных осложнений и, вероятно, возможности формирования аллергической сенсibilизации и реализации симптомов респираторной аллергии [97]. Более того, результаты недавних исследований создали серьезные предпосылки для появления новых подходов к решению проблемы первичной профилактики АтД, что еще до недавнего времени не представлялось реальным [98].

Идея новой концепции заключается в использовании специальных средств ухода за кожей младенцев с самого раннего возраста, до появления симптомов АтД, с целью

- Регулярное использование увлажняющих и смягчающих средств (эмоленов) предполагает частое их нанесение (не менее 3-4 раз в день) в достаточных количествах
- Эмоленовы могут использоваться как самостоятельно, так и после водных процедур по принципу «намочить-намазать»: ежедневные ванны с теплой водой (27-30 °С) в течение 5 мин с добавлением масла для ванн (за 2 мин до окончания водных процедур) с последующим нанесением на влажную кожу смягчающего препарата (после водных процедур кожу необходимо вытирать промокающими движениями, избегая трения)
- Наиболее выраженный эффект эмоленов наблюдается при их постоянном использовании в виде крема, мази, масла для ванны и заменителей мыла. В зимнее время предпочтительно использовать более жирные ингредиенты. Для достижения клинического эффекта необходимо использовать достаточный объем смягчающих препаратов (у взрослого с распространенным поражением кожи расходуется до 600 г в неделю, у ребенка — до 250 г в неделю)
- Эмоленов в форме крема следует наносить за 15 мин до использования противовоспалительного препарата, в случае более жирной основы эмоленова — через 15 мин после него
- После нанесения топических глюкокортикостероидов на очаги поражения средства базовой терапии (увлажняющие, смягчающие средства) могут использоваться не ранее чем через 30 мин. Объем применяемых средств ухода должен превышать объем используемых топических глюкокортикостероидов примерно в 10 раз
- В случае использования топических ингибиторов кальциневрина эмоленовы рекомендуются наносить через 2 ч после лечебного препарата, а после водных процедур их следует применять перед нанесением блокаторов кальциневрина

Рис. 2. Основные правила использования смягчающих и увлажняющих средств при АтД (в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями «Дерматовенерология 2015: Болезни кожи»)

**Таблица 2. Различные формы выпуска средств ухода за кожей**

Форма	Лосьон эмульсионный	Крем жировой или эмульсионный	Мазь гомогенная или гетерогенная (на эмульсионной основе)	Гель
Тип эмульсии	Масло в воде (м/в)	Жировой – не содержит водной фазы. Эмульсионный – вода в масле (в/м) – гидрофобный или масло в воде (м/в) – гидрофильный, впитывающийся крем	Гомогенная – не содержит раздела фаз. Гетерогенная – вода в масле (в/м) – гидрофобная или масло в воде (м/в) – гидрофильная	Гидрофобный или гидрофильный, может быть одновременно эмульсионным (с наличием эмульгаторов)
Приготовление	Аналогично кремам, в случае отсутствия твердых ингредиентов эмульгируется холодным способом	Эмульсия достигается с помощью эмульгатора смешением фаз прямым (м/в) или обратным (в/м) способом при повышенной температуре, затем охлаждается до комнатной температуры с добавлением активов и реологических модификаторов для достижения нужной консистенции (формы)	Преимущественно содержит высокий процент (до 80%) масла, низкий (до 20%) – воды	Достигается за счет удерживания липидных компонентов системы в трехмерном полимерном матриксе гелеобразователя. Для достижения пространственной структуры требуется нейтрализация карбомерного полимера
Состав	Аналогично крему м/в с меньшим количеством восков или с их отсутствием	В/м: эмульгаторы (ланолин, сложные эфиры сорбита, моноглицериды). М/в: эмульгаторы (натриевые или триэтаноламинные мыла, жирные спирты и полисорбаты, комбинированные при необходимости с в/м эмульгаторами)	В/м: нерастворимые в воде углеводороды: такие как тяжелый, мягкий и жидкий парафин, растительное масло, животные жиры, воски, синтетические глицериды или полиалкилсилоксаны. М/в: смеси жидких и плотных полиэтилениколей (макроголь)	Гидрофобный гель (олеогель): жидкий парафин с полиэтиленом или жирные масла, желированные коллоидными мылами (кремниевым, алюминиевым или цинковым). Гидрофильный гель (гидрогель): вода, глицерин, пропиленгликоль, желированный подходящими агентами (крахмал, дериваты целлюлозы, карбоксиминиловые полимеры и пр.)
Свойства	Нежирный, жидкий, легко покрывает большие площади	Эстетичный, более плотный	Жирный, придает блеск при нанесении. Формирует защитный слой на коже, особенно предпочтителен при низкой влажности (менее 60%)	Имеет гладкую текстуру, легко наносится. Нежирный, некомедогенный, легко абсорбируется
Использование	Дневное увлажнение. Кожа детей раннего возраста. Лицо (дневное время), тело, включая волосистые части	При необходимости исключить окклюзионный эффект. Кожа детей раннего возраста. Ночное увлажнение. Лицо (ночное время), руки, неволосистые части тела	Полезен при необходимости создания окклюзионного эффекта. Нельзя наносить на кожу складок и областей повышенной влажности	Удобно наносить на кожу складок, а также на лицо

повышения функциональных свойств эпидермального барьера. Начиная с 2010 г. было проведено несколько пилотных исследований, продемонстрировавших, что раннее начало применения эмолентов в виде кремов или масляных ванн у здоровых малышей приводит к значительному улучшению состояния их кожи, повышению ее увлажненности и с большой долей вероятности уменьшает частоту развития у них АтД [99–101]. Причем подобный исход был отмечен у детей как из группы риска по развитию аллергических заболеваний, так и без отягощенного семейного анамнеза. Такие обнадеживающие результаты, безусловно, послужили основанием для организации более серьезных проектов в данной области, и к настоящему времени уже опубликованы первые итоги двух подобных исследований.

Так, в международном рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном в США и Великобритании, определялась кумулятивная частота АтД в 6 мес. у 124 детей из группы высокого риска по развитию аллергических заболеваний, часть которых получала уход за кожей с применением эмолентов с первого месяца жизни [102]. Было показано, что ежедневное использование специальных увлажняющих средств у детей раннего возраста снижает частоту развития АтД на 50% по сравнению с детьми, не получавшими специального ухода за кожей (ОР 0,50; 95% ДИ, 0,28–0,9; p=0,017).

Другое аналогичное исследование было проведено в Японии и также изучало эффективность ежедневного использования специальных средств ухода за кожей в виде эмульсии с точки зрения профилактики АтД [103]. 116 новорожденных из группы высокого риска по развитию аллергии наблюдались до 32 нед. Помимо общего клинического обследования у детей проводилось изучение состояния эпидермального барьера (TEWL, влажность рогового слоя и pH кожи), а также исследование аллергической сенсибилизации. В результате наблюдения оказалось, что у детей, получавших эмоленты, риск развития АтД снижался на 32% по сравнению с контрольной группой (p=0,012). Кроме того, была показана более высокая частота реализации АтД и сенсибилизации к овомукоиду у детей с исходно повышенными показателями TEWL (p<0,05). Интересно, что достоверное снижение частоты развития АтД на фоне использования эмолентов подтвердилось только у детей с исходно высокой трансэпидермальной потерей

влаги [104], что дает возможность рассматривать этот показатель в качестве не только предиктора реализации АтД, но и возможного предиктора эффективности профилактического применения увлажняющих средств.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные дают серьезные основания полагать, что применение специальных средств ухода за кожей здоровых малышей с самого раннего возраста является эффективным и безопасным способом решения проблемы первичной профилактики АтД, что уже находит свое отражение и в рекомендациях профессиональных сообществ [105].

### Заключение

Представленный обзор является попыткой осветить современное состояние проблемы АтД, роли дисфункции эпидермального барьера в его развитии и поддержании хронического воспаления в коже, а также определить место современных средств ухода за кожей в программах лечения и профилактики этого заболевания. В свете представленных доказательств значение увлажняющих и успокаивающих средств для пациентов с АтД в настоящее время не вызывает сомнений с учетом необходимости поддержания достаточной влажности кожного покрова и повышения эффективности защитных свойств кожи против

инфекционных и неинфекционных антигенов. В то же время первые обнадеживающие результаты изучения эффективности применения эмоленгов с целью первичной профилактики АтД, безусловно, требуют организации и проведения более масштабных исследований для подтверждения данной теории и внедрения более конкретных практических рекомендаций в реальную клиническую практику.

### Литература

1. Prescott S.L. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 131. P. 23–30.
2. Platts-Mills T. The allergy epidemics: 1870–2010 // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 136. P. 3–13.
3. Wollenberg A., Oranje A., Deleuran M. et al.; ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and pediatric patients // *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2016. Vol. 30(5). P. 729–747.
4. Аллергия у детей: от теории – к практике / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. М.: Союз педиатров России, 2010–2011. 668 с. [Allergija u detej: ot teorij – k praktike / pod red. L.S. Namazovoj-Baranovoj. M.: Sojuz pediatrov Rossii, 2010–2011. 668 s. (in Russian)].
5. Drucker A.M., Wang A.R., Li W.Q. et al. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association // *J Invest Dermatol*. 2017. Vol. 137(1). P. 26–30.
6. Dharmage S.C., Lowe A.J., Matheson M.C. et al Atopic dermatitis and the atopic march revisited // *Allergy*. 2014. Vol. 69. P. 17–27.

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

## Последние достижения педиатрической ревматологии в Японии: провоспалительные цитокины как терапевтическая мишень при болезни Кавасаки, ювенильном идиопатическом артрите и криопирин-ассоциированном периодическом синдроме

Профессор Йокота Сюмпэй, Нишиока Кусуки

Научно-исследовательский институт Токийской медицинской школы, Япония

*Системные аутовоспалительные синдромы в практике ревматолога представляют собой зачастую значительную трудность для диагностики и лечения, а системная воспалительная патология детского возраста, можно сказать, сложна вдвойне. Ревматологические синдромы у детей гораздо чаще, чем у взрослых, протекают по типу «микстов», что усложняет диагностику, а применение сильнодействующих противовоспалительных и иммуносупрессивных агентов в педиатрической практике не всегда возможно. В этом отношении большую ценность имеет опыт японских ученых – ревматологов-клиницистов и иммунологов, которые в течение последних десятилетий работают над этой проблемой в рамках специальных программ по так называемым «трудноизлечимым заболеваниям», поддержанных Министерством здравоохранения и труда Японии.*

*Авторы настоящей статьи – ведущие японские ревматологи Сюмпэй Йокота (профессор педиатрической клиники «Фудзи Тораномон», префектура Сидзуока) и Кусуки Нишиока (профессор, директор Института медицинской науки при Токийском медицинском университете), которые неоднократно посещали Россию и представляли результаты своих работ на международных форумах в Москве, Новосибирске, Екатеринбурге. Данные, обобщенные в настоящей статье, касаются вопросов биологической антицитокиновой терапии в педиатрической ревматологии, а именно при болезни Кавасаки, ювенильном идиопатическом артрите и криопирин-ассоциированном периодическом синдроме. В России генно-инженерные биологические препараты уже зарекомендовали себя в ревматологической клинике взрослых. Авторы выражают надежду, что представленный ими опыт терапии аутовоспалительных заболеваний детей и подростков, которые при отсутствии специфической терапии могут проявляться и в более позднем возрасте, окажется полезен российскому читателю.*

**К.м.н. М.В. Головизнин, переводчик, доцент кафедры внутренних болезней  
ФГБОУ ВО «Московский ГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ**

**Ключевые слова:** воспаление, врожденный иммунитет, интерлейкин-6, тоцилизумаб, фактор некроза опухолей-альфа, инфликсимаб, болезнь Кавасаки, системный ювенильный идиопатический артрит, криопирин-ассоциированный артрит.

**Для цитирования:** Йокота Сюмпэй, Нишиока Кусуки. Последние достижения педиатрической ревматологии в Японии: провоспалительные цитокины как терапевтическая мишень при болезни Кавасаки, ювенильном идиопатическом артрите и криопирин-ассоциированном периодическом синдроме // РМЖ. 2017. № 5. С. 380–386.

## ABSTRACT

**Current Topics of Pediatric Rheumatology in Japan: Proinflammatory Cytokines as Therapeutic Targets for Kawasaki Disease, Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Cryopyrin-associated periodic syndrome**

Shumpei Yokota,<sup>1</sup> Kusuki Nishioka,<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Professor in Laboratory of Pediatric Research,

<sup>2</sup>Dean Research Institute of Tokyo Medical School

*Inflammation has often been considered to be a non-specific and preliminary response of the biological defense systems. However, it is now accepted that inflammation is the physiological processes of an independent immune system called as the innate immunity closely linked to the adaptive immune system. The key mediators of inflammation are proinflammatory cytokines, as demonstrated by multiple lines of evidence both in vitro and in vivo. Opposed to physiological conditions, overproduced cytokines may play crucial roles in the pathological inflammatory processes such as autoimmune disorders. Thus, anti-cytokine treatment has been developed as a therapy for rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis (JIA), inflammatory bowel diseases, and so forth. We recently completed several clinical trials of anti-cytokine treatment for children with systemic inflammatory diseases: anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody (infliximab) for children with Kawasaki disease, anti-IL-6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab) for children with 2 subtypes of JIA (poly-JIA and systemic JIA), and anti-IL-1- $\beta$  monoclonal antibody (canakinumab) for children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). This review summarizes the basis of inflammation in these chronic and systemic inflammatory diseases in childhood, clinical efficacy and tolerability of the biologic agents, and then, attempts to determine the roles of individual proinflammatory cytokines in disease pathogenesis.*

**Key words:** inflammation, innate immunity, IL-6, tocilizumab, TNF-alpha, infliximab, IL-1-beta, canakinumab, Kawasaki disease, systemic juvenile idiopathic arthritis, cryopyrin-associated periodic syndrome.

**For citation:** Shumpei Yokota, M.D. and Kusuki Nishioka, M.D. Current Topics of Pediatric Rheumatology in Japan: Proinflammatory Cytokines as Therapeutic Targets for Kawasaki Disease, Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Cryopyrin-associated periodic syndrome // RMJ. 2017. № 5. P. 380–386.

## Введение

Воспаление, как это видно на примере ревматических заболеваний, повреждает и разрушает органы и ткани. В результате этого образуются стойкие фиброзные изменения, обусловленные процессами репарации. В клинике воспаление манифестирует как системная реакция организма в виде лихорадки, недомогания и анорексии, оно имеет хорошо известные местные признаки: покраснение, припухлость, гипертермию и боль в пораженной области. Этому соответствуют характерные патоморфологические признаки: инфильтрация очага воспалительными клетками (нейтрофилы в острой фазе и моноциты и гистиоциты в хронической), отек, а также признаки тканевой деструкции и фиброза при длительно текущем воспалении. Все это важно обозначить для создания терапевтических концепций и понимания роли цитокинов как базисных факторов индукции воспаления при патологии.

В нашем обзоре мы рассмотрим трудно поддающиеся лечению воспалительные заболевания, встречающиеся в педиатрической клинике, такие как болезнь Кавасаки (БК), ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) с системными проявлениями в дебюте и криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS). Мы также рассмотрим эффективность и побочные эффекты новых терапевтических средств, предназначенных для подавления провоспалительных цитокинов и, соответственно этому, роль определенных цитокинов в патогенезе воспаления.

## Болезнь Кавасаки и фактор некроза опухоли- $\alpha$

### Характеристика симптомов и интерпретация лабораторных данных

БК – это острое воспалительное заболевание, продолжающееся около 2 нед. Диагностические критерии БК со-

стоят из комбинации клинических признаков, которые можно расположить в следующем порядке: персистирующая лихорадка, кожная сыпь, индуративный отек дистальных участков конечностей, инъекция глазных яблок, шейная лимфаденопатия, покраснение, трещины и кровоточивость губ, малиновый язык, покраснения и изъязвления рубцов после вакцинации БЦЖ.

Эти симптомы появляются последовательно в разное время и, в конце концов, формируют полную клиническую картину. Мембранозная десквамация, манифестирующая у ногтевых лож на границе кожи и ногтей, примерно через 12–14 дней после дебюта болезни позволяет окончательно установить диагноз БК. Поражения коронарных артерий сердца являются самыми серьезными осложнениями БК у детей и выявляются в 5–10% случаев, несмотря на применение высоких доз гамма-глобулина внутривенно. Они развиваются обычно спустя  $\geq 10$  дней после дебюта симптомов БК, но в случаях сильной воспалительной реакции могут обнаруживаться и в 7-дневный период. Инструментальные и гистологические методы диагностики БК показаны на рисунке 1.

Патогенетический базис каждого из симптомов БК понятен. Лихорадка и сыпь на коже отражают реакцию провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ-1 и ИЛ-6; глазная гиперемия и расширение сосудов глазного яблока есть проявление васкулита и индуративного отека – трансудации плазмы в ткани вследствие нарушения эндотелия сосудов среднего калибра [1]. Реактивация воспаления в области рубцов после вакцинации БЦЖ есть следствие реакции гиперчувствительности замедленного типа против факторов, перекрестно реагирующих с компонентами БЦЖ.

Лабораторные показатели крови при БК имеют специфическую картину. Количество лейкоцитов в крови колеблется от 10 000 до 15 000/мкл. Преобладают нейтрофилы, уровень которых достигает 70, 80 или 90%. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево нехарактерен, уровень палочкоядерных нейтрофилов не превышает 5%, а гиперсегментированных нейтрофилов, – напротив, достигает 95%. Такие же особенности дифференцировки лейкоцитов характерны и для других системных васкулитов, болезни Такаясу и узелкового полиартрита. Все это позволяет предположить неинфекционную этиологию БК, при которой развивается асептическое воспаление.

Уровень продуктов разложения фибрина при БК повышается от 200 до 500 мкг/мл во фракции FDP-E (норма <60 мкг/мл), 3–8 мкг/мл во фракции D-димера, что указывает на эндотелиальную дисфункцию [2] и активацию процессов коагуляции и фибринолиза.

Кровь, содержащая цитокины: интерферон- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ , непрерывно омывает поверхность эндотелиальных клеток, структуры которых повреждаются вследствие воспаления [3]. Уровни FDP и D-димера отражают активацию коагуляции и системы фибринолиза, а также степень повреждения эндотелия [4, 5]. Поражения коронарных артерий при БК – результат аномальной активации клеток эндотелия провоспалительными цитокинами, прогрессирующего повреждения средней оболочки артерий и нарушения системы коагуляции и фибринолиза [6, 7].

По мере прогрессирования БК уровень сывороточного альбумина снижается до  $\leq 2$  г/дл, что способствует прогрессированию индуративного отека конечностей. Повышенные уровни острофазовых белков – СРБ и сывороточного А-амилоида (САА) сочетаются с ростом уровня ИЛ-1 и -6 [8, 9], в то время как высокий уровень лактатдегидрогеназы (от 300 до 500 МЕ/л) свидетельствует о разрушении перезревших нейтрофилов, эндотелиальных клеток и других структур.

### Лечение

Если провоспалительные цитокины играют центральную роль в патогенезе воспаления и поражений коронар-



Рис. 1. Диагностика поражения коронарных артерий при болезни Kawasaki: эхокардиография, 3D-компьютерная томография, катетеризация сердца, гистологические признаки васкулита коронарных артерий

ных артерий при БК, то рационально выработать такие терапевтические стратегии, которые были бы направлены на сокращение их количества в кровотоке или на целенаправленное удаление патогенетически главных цитокинов. Первая стратегия может быть реализована путем плазмафереза (плазмафереза) а вторая – с помощью антицитокиновой терапии моноклональными антителами. Патогенетически оправданной может быть и методика стабилизации мембран клеток, продуцирующих цитокины, хотя в случае БК это не является главным методом, т. к. БК относится к острым лихорадочным состояниям, не являясь хронической персистирующей нозологией.

Поражения коронарных артерий при БК развиваются с вероятностью около 70% в случаях, когда возвратная лихорадка свыше 38° С сохраняется в течение 24 ч после второй внутривенной инфузии гамма-глобулина (ВИГГ), а уровень острофазовых белков остается повышенным [10].

Плазмаферез (ПФ) выполнялся в нашей клинике с 2000 г. с целью сокращения всех провоспалительных цитокинов, хемокинов и других факторов, провоцирующих воспаление [11]. Среди 125 больных БК, рефрактерных к ВИГГ, у 105 пациентов (84,0%), чьи коронарные артерии были в норме до проведения ПФ, осложнений не наблюдалось. У 6 пациентов из 20 с дилатацией или аневризмами коронарных артерий, выявленными перед ПФ, отмечалось их сохранение и к концу периода наблюдения. Таким образом, наше исследование показало, что эффективность ПФ при БК в случае рефрактерности к ВИГГ существенна, особенно если курс ПФ будет проведен до возникновения поражения коронарных артерий [12].

Инфликсимаб представляет собой химерное моноклональное антитело, которое непосредственно связывается с ФНО- $\alpha$  и блокирует его функции. Биологическая функция ФНО- $\alpha$  заключается в том, что он: 1) индуцирует другие провоспалительные цитокины: ИЛ-1, ИЛ- $\beta$ , ИЛ-6; 2) действует на эндотелиальные клетки сосудов, повышая их проницаемость, и стимулирует миграцию лейкоцитов из кровотока в окружающие ткани; 3) этот цитокин также способствует экспрессии молекул адгезии (E- и L-селектины, ICAM-1 и т. д.) на поверхности эндотелиальных клеток и повышает их высвобождение; 4) связывается с рецепторами ФНО на мембране, индуцируя клеточный апоптоз; 5) стимулирует продукцию ферритина в ретикуло-эндотелиальной системе [13–17].

В 2005 г. Бернс и соавт. сделали ретроспективный анализ 16 случаев БК у пациентов, получавших лечение инфликсимабом [18]. В их сообщении было предложено узкое терапевтическое «окно возможностей» для такого лечения. Далее проспективное клиническое исследование эффективности инфликсимаба было успешно выполнено у 24 пациентов, которые не дали положительного ответа на ВИГГ [19].

Впоследствии мы провели открытое испытание (open-label trial) инфликсимаба у 20 пациентов, не отвечавших на ВИГГ [20]. Специфика этого испытания заключалась в том, что когда комбинация инфликсимаба с ВИГГ не давала эффекта, таким пациентам к лечению добавлялся плазмаферез. В тех случаях, когда инфликсимаб назначался пациентам с высокой температурой, но при снижении острофазовых показателей после ВИГГ, симптомы и лабораторные показатели воспаления быстро нормализовывались. Рецидивы лихорадки и повторное повышение лабораторных показателей были замечены в течение 48 ч у 2 паци-

ентов, которые затем были дополнительно подвергнуты процедуре ПФ без возникновения осложнений. Таким образом, регрессия признаков воспаления была достигнута у всех пациентов с БК.

Недавно было проведено проспективное исследование лечебного эффекта комбинации инфликсимаба с ПФ у 76 пациентов с БК, рефрактерной к ВИГГ, 70 из них быстро отреагировали на инфликсимаб без каких-либо осложнений. 6 больных, невосприимчивых к инфликсимабу, были дополнительно подвергнуты процедуре ПФ, при этом был обнаружен только 1 случай дилатации коронарных артерий без образования аневризм [21].

Согласно этим результатам, возможно практически полностью предотвратить развитие поражения коронарных артерий у пациентов с БК, используя последовательный терапевтический режим, состоящий из инфузии ВИГГ, инфликсимаба и ПФ при условии, что это лечение проводится в течение 10 дней с момента дебюта болезни. Эффект возможен даже при торпидном течении БК в том случае, если лечение начато до возникновения изменений в коронарных сосудах.

### **Выводы**

При БК воспалительный процесс может быть подавлен путем полного удаления провоспалительных цитокинов с помощью ПФ или путем селективного удаления ведущих цитокинов с использованием инфликсимаба, или с помощью комбинации этих методов.

Очевидно, что БК вызывается вследствие быстрого, избыточного накопления провоспалительных цитокинов в организме ребенка. Такая генерация цитокинов возможна за счет активации системы врожденного иммунитета, хотя триггерные факторы такой активации остаются неясными.

### **Системный ювенильный идиопатический артрит и интерлейкин-6**

#### **Характеристика симптомов и результаты лабораторных исследований при системном ЮИА**

Системный вариант ЮИА является подтипом хронического идиопатического артрита, при котором имеют место перемежающаяся лихорадка, кожная сыпь и артрит. В тяжелых случаях могут выявляться гепатоспленомегалия, системная лимфаденопатия и серозит [22]. Артрит при системном ЮИА, в отличие от чисто суставной формы, может поражать плечевые и тазобедренные суставы. Прогрессирование суставной формы ЮИА характеризуется сужением суставной щели, как это происходит при ревматоидном артрите у взрослых, тогда как при системном ЮИА прогрессирует генерализованный остеопороз, отмечаются плохой рост и деформация ядер эпифизов. Есть предположение, что эти 2 типа ЮИА на самом деле – различные заболевания [23]. Тяжелым осложнением ЮИА является синдром макрофагальной активации, который рассматривается как патологическое состояние с неблагоприятным прогнозом [24].

Картина периферической крови при ЮИА демонстрирует повышение острофазовых маркеров воспаления, таких как СРБ и САА. Лейкоцитоз обычно превышает 15 000/мкл с уровнем зрелых нейтрофилов от 70 до 90% без сдвига формулы влево. Определяется повышенный уровень ИЛ-6 и ИЛ-18, а также гемоксигеназы-1 (НО-1) [25] и ферритина [26]. Клинический диагноз ЮИА тем не

менее устанавливается после исключения инфекционного заболевания, других ревматических болезней или злокачественных новообразований, включая лейкемию.

Диагноз ЮИА может быть поставлен на основе таких клинических проявлений, как: лихорадка, кожная сыпь, артрит, гиперплазия синовиальной мембраны, подтвержденная с помощью эхографии суставов, визуализирующей скопление синовиальной жидкости. Увеличение кровоснабжения синовию проверяется доплеровским исследованием кровотока, исключение злокачественных новообразований производится на основании гистологической картины костного мозга и, при возможности, путем использования позитронно-эмиссионной томографии.

Тем самым воедино собираются данные о повышении уровня маркеров воспаления: СРБ, СОЭ, матриксной металлопротеиназы-3 (свидетельствует о синовите и разрушении хряща), НО-1, ферритина, цитокинов, включая ИЛ-6 и ИЛ-18, и активности естественных киллеров.

### **Синдром активации макрофагов как тяжелое осложнение системного ЮИА. Клинические признаки**

Синдром активации макрофагов (MAS) не является самостоятельной болезнью, но представляет собой состояние, ассоциированное с системным ЮИА (Stephan, 1993) [27]. В этом сообщении было указано, в частности, на высокий уровень ФНО- $\alpha$  в моче больных MAS. Данное патологическое состояние является проявлением ярко выраженной, но быстро проходящей гиперпродукции цитокинов. MAS не может быть диагностирован на основании какого-либо единственного лабораторного признака или при однократном осмотре пациента.

Лабораторные признаки MAS должны быть выявлены и подтверждены в течение определенного времени. В число признаков входят: количество тромбоцитов, лейкоцитов, уровни D-димера и FDP-E, соотношение АСТ/АЛТ/лактатдегидрогеназы, уровни ферритина,  $\beta$ 2-микроглобулина, общего холестерина, триглицеридов и др. Эти лабораторные данные могут существенно колебаться при MAS, как и при других сходных состояниях (гемофагocитарный лимфогистиоцитоз или семейный гемофагocитарный синдром).

Вышеуказанные изменения могут быть объяснены избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, общих для всех этих синдромов. Они способствуют поддержанию воспалительной реакции благодаря поэтапному (каскадному) высвобождению [28]. Также сообщалось, что клетки NK (естественные киллеры) и Т-клетки CD8+ имеют при MAS ненормально низкий уровень перфорина [29, 30]. Переход от системного ЮИА к MAS может быть вызван вирусной инфекцией или сменой терапии [24], что нуждается в подтверждении.

### **Активация эндотелиальных клеток, системы коагуляции и фибринолиза**

При системном воспалении избыточно продуцируемые цитокины высвобождают активированными моноцитами и циркулируют в крови. Эндотелиальные клетки активируются этими цитокинами и в свою очередь сами секретируют цитокины: интерлейкины -1, -8, моноцитарный хемоаттрактант и хемокины.

Такая интерактивная активация макрофагов и клеток эндотелия в последнее время привлекает большое внима-

ние ученых [31]. Поскольку некоторые цитокины, особенно интерферон- $\gamma$ , регулируют экспрессию молекул HLA класса I на мембране эндотелия, это приводит к усилению синтеза легких и тяжелых цепей этих молекул. В результате количество легких цепей образуется в избытке и выводится из организма с мочой в виде  $\beta 2$ -микроглобулина [32].

Эндотелиальные клетки, активированные провоспалительными цитокинами, также экспрессируют повышенные уровни молекул адгезии, таких как ICAM-1 и E-селектин, которые направляют активированные нейтрофилы, а также цитотоксические мононуклеары в очаги воспаления [33].

Клетки эндотелия через молекулы адгезии и лиганды взаимодействуют с мононуклеарами, выделяют лизосомы, протеазы и активные формы кислорода, в результате чего происходят гибель эндотелиоцитов и нарушение целостности эндотелия. Поскольку способность эндотелиальных клеток регулировать проницаемость сосудов играет жизненно важную роль в гомеостазе, важно попытаться немедленно восстановить их целостность [34], т. к. поврежденные эндотелиоциты и активированные макрофаги высвобождают тканевые факторы, которые каскадно активируют фактор свертывания VII [35].

Тромбоциты с помощью фактора фон Виллебранда агглютинируют коллаген на поврежденных эндотелиоцитах. Коллаген активирует фактор свертывания XII, а также внутренний путь. Поврежденная стенка сосудов покрывается фибрином, тромбообразование способствует активации гемостаза, адгезии и агрегации тромбоцитов и остановке микрососудистого кровотока [36, 37].

В ответ на вышеуказанное начинает активироваться система фибринолиза, которая пытается удалить фибрин, осевший на клетках эндотелия, пропорционально степени повреждения эндотелия в крови увеличивается содержание FDP-E, D-димера. Тем самым эндотелиоциты через воспаление активирует фибринолиз [38]. Если активация фибринолиза выходит за пределы физиологического гомеостаза, прогрессирование гипокоагуляции может привести к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

#### **Повреждение клеток и тканей с помощью ФНО- $\alpha$**

ФНО- $\alpha$  функционирует как провоспалительный цитокин и как второй по важности индуктор апоптоза после системы Fas/Fas-лиганда [39].

ФНО- $\alpha$  в случае его повышенной продукции успевает быть нейтрализованным с помощью растворимого рецептора к ФНО, он связывается с белками клеточных мембран и стимулирует передачу сигнала внутрь клетки, вследствие которого происходит повышение проницаемости мембран митохондрий [16].

Из митохондрий высвобождается цитохром C, который активирует ферменты семейства каспаз, каспазы расщепляют ДНК, вызывая апоптоз и некроз клеток. С другой стороны, т. к. ФНО- $\alpha$  управляет продукцией сывороточного ферритина [17], по уровню ферритина в сыворотке крови можно судить о степени активности ФНО- $\alpha$  в условиях клиники.

Под контролем ФНО- $\alpha$  находится также активность липопротеин-липазы [40]. Стабильно высокий уровень ФНО- $\alpha$  в кровотоке может привести к нарушению липидного обмена и в конечном счете к полиорганной недостаточности. Последняя проходит через ряд известных этапов: 1) повышение уровня триглицеридов сыворотки крови; 2)

снижение уровня общего холестерина; 3) почечная недостаточность, проявляющаяся повышением уровня сывороточного креатинина, 4) нарушение функции печени, о чем свидетельствует увеличение содержания АЛТ и общего билирубина; 5) недостаточность функции поджелудочной железы, которую можно определить по возрастанию содержания липазы и амилазы в сыворотке крови.

#### **Лечение**

В недавнем прошлом в лечении системного ЮИА не было никакой альтернативы, кроме длительного применения высоких доз кортикостероидов. Эти режимы терапии из-за побочных эффектов существенно нарушали качество жизни пациентов. Блокаторы ФНО- $\alpha$  при лечении системного ЮИА также имеют ограниченную эффективность. В противоположность вышесказанному антагонист рецептора к интерлейкину-1 (IL-1ra) – анакинра, судя по ряду сообщений, показал свою действенность при ЮИА [41]. Препарат на основе моноклональных антител против рецептора к IL-6 – тоцилизумаб был разработан в Японии. После его первого применения в педиатрической клинике выяснилось, что он имеет значительную клиническую эффективность в фазах II и III клинических испытаний [42, 43].

ИЛ-6 сам по себе не может вызвать системное воспаление, но это происходит, когда он образует комплекс с растворимым рецептором к ИЛ-6, что создает условие для передачи воспалительного сигнала внутрь клетки [44]. Тоцилизумаб блокирует и растворимый, и мембранный рецептор к ИЛ-6, препятствуя таким образом внутриклеточному сигналу [45].

Тоцилизумаб обладает настолько сильным противовоспалительным эффектом, что при его применении в дозе 8 мг/кг температура тела снижается в течение нескольких часов после введения, уменьшаются общее недомогание и анорексия. Примерно через 1 нед. после начала лечения уровень СРБ возвращается к уровню нормальных значений, симптомы артрита проходят в течение нескольких недель [42]. Уровень ИЛ-6, как правило, снижается до ничтожно малых значений в период от 3 до 6 мес. Двухнедельный курс лечения тоцилизумабом при условии его возобновления в период от нескольких месяцев до нескольких лет приводит к улучшению примерно в 90% случаев [43]. Тем самым можно уверенно говорить, что ИЛ-6 играет ведущую роль в системном воспалении при ЮИА, о чем свидетельствует эффект моноклональных антител к рецептору ИЛ-6, которые эффективно снижают активность воспаления путем блокады сигнала этого цитокина [44]. Эффективность и переносимость тоцилизумаба для больных системным ЮИА были подтверждены Де Бенедетти и Европейской группой [46], а его эффективность и безопасность в долгосрочной перспективе недавно были доказаны (рис. 2) [47].

#### **Выводы**

Блокада сигнала, осуществляемого ИЛ-6, может превратить воспалительную реакцию при системном ЮИА, и это подтверждает, что ИЛ-6 играет ведущую роль в этой болезни. Исследования СРБ или САА с использованием культур клеток печени показали потребность в кооперации между ИЛ-6 и ИЛ-1, что свидетельствует о важности этих 2 цитокинов в патогенезе воспалительного процесса при системном ЮИА. Эффективность анакинры [41], а в последнее время и канакинумаба [48] согласуется с такой ро-

лю ИЛ-1 $\beta$ . Сейчас появились работы, в которых высказывается мысль о том, что системный ЮИА можно разделить на 2 подтипа в зависимости от ответа на ИЛ-6 или на блокаторы ИЛ-1 $\beta$ .

### Криопирин-ассоциированный периодический синдром и ИЛ-1 $\beta$

#### Клинические проявления и интерпретация лабораторных данных

CAPS проявляется периодической лихорадкой, уртикарной сыпью на коже, нарушениями ЦНС, имеющими воспалительное происхождение, и суставным синдромом.

Эти признаки ассоциированы с различными клиническими симптомами, такими, например, как амилоидоз, развивающийся вследствие длительно персистирующей воспалительной реакции [49].

CAPS делится на 3 категории в зависимости от тяжести клинических проявлений [50]: семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла – Уэллса (MWS) и хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA, также известный как «младенческое мультисистемное воспалительное заболевание» (NOMID)). Каждый из них вызывается мутацией одного и того же гена – C1AS1 [49].

CINCA является наиболее тяжелой формой CAPS [50, 51]. Примерно в половине случаев дети, страдающие им, рождаются недоношенными или имеют очень низкий вес при рождении. Болезнь манифестирует сразу после родов или в течение нескольких ближайших недель. Лихорадка и крапивница рецидивируют почти ежедневно. Хронический асептический менингит проявляется рецидивами раздражительности, рвоты и головной боли. По мере взросления пациента неврологические расстройства прогрессируют, развиваются гидроцефалия, отставание в развитии, умственная отсталость и расстройства слуха.

Глазные симптомы включают конъюнктивит, увеит, оптический папиллит и нарушение зрения. Скелетный и хрящевой дисгенез проявляется в возрасте до 2 лет тяжелой артропатией. Рентгенологическое исследование показывает значительное окостенение и деформацию эпифизарного ядра дистальных концов бедренных костей [52]. Пациент не может ходить из-за боли и суставных деформаций. Из-за множественных нарушений страдает морфогенез, что приводит к низкорослости,

формированию выпуклого лба, микроцефалии, седловидного носа, синдрома «барабанных палочек» и морщинистой кожи. CINCA имеет худший прогноз среди других вариантов CAPS: около 20% пациентов не доживают до 20 лет, а у остальных со временем прогрессирует амилоидоз [53].

#### Мутации гена C1AS-1 и патологические состояния, вызванные ИЛ-1 $\beta$

CAPS обусловлен мутацией гена C1AS-1 (cold-induced autoinflammatory syndrome-1 gene), которая приводит к появлению измененного криопирин в NLRP3 (Nod-like receptor protein 3) – основном белке инфламмосомного комплекса. Инфламмосомный комплекс – структура врожденного иммунитета, которая контролирует продукцию, а также высвобождение ИЛ-1 [50].

Физиологически белок NLRP3 при стимуляции через рецепторы PAMP и DAMP образует олигопептидный комплекс инфламмосомы, имеющий в составе прокаспазу-1 и белки ASC. Стимулы, опосредованные Toll-подобными рецепторами, приводят к продукции про-ИЛ-1 и -18 [54]. Каспаза-1 активируется инфламмосомой, затем расщепляет про-ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18, в результате чего образуются зрелые секретируемые формы ИЛ-1 и ИЛ-18.

ИЛ-1 $\beta$ , секретируемый клетками, связывается с рецепторами к ИЛ-1 и стимулирует воспалительную реакцию [54, 55]. Повреждение белка NLRP3, индуцированное мутацией гена, поддерживает инфламмосому в активном состоянии «gain-of-function», приводящем к повышенной продукции и секреции ИЛ-1 $\beta$  [49]. Таким образом, при синдроме CAPS интерлейкин-1, продуцируемый в избытке, участвует в патогенезе и поддержании хронического воспаления.

#### Лечение

В 2009 г. в Японии были начаты клинические испытания препарата канакинумаб (canakinumab), представляющего собой моноклональное антитело против интерлейкина-1 [56]. Было пролечено 19 пациентов с CAPS, из них у 7 был синдром Макла – Уэллса, у 11 – синдром CINCA с подтвержденной мутацией гена C1AS1 [57]. Терапевтическая эффективность оценивалась на основании улучшения клинической симптоматики и маркеров воспаления СРБ и САА. Полная ремиссия оценивалась на основании клинических и серологических признаков.

При первоначальном применении канакинумаба полная ремиссия была достигнута в 89,5% (17) случаев в течение 4 нед. с последующей ремиссией на 24-й нед. Значительный эффект был, таким образом, констатирован у 95% пациентов, особенно в отношении кожных симптомов, головной боли, конъюнктивита и апатии. При расстройствах центральной нервной системы ремиссия отмечалась в 33,3% (4/12 случаев) через 8 дней после начала терапии и в 75% случаев в конце клинического испытания.

Во всех случаях уровень СРБ и САА снижался в течение 14 дней с момента введения (рис. 3). Тем не менее у 18 больных (95%) наблюдалось по меньшей мере 1 неблагоприятное событие во время курса терапии: назофарингит, гастроэнтерит, инфекции верхних дыхательных путей и выделения из носа. У 1 пациента были выявлены диффузный васкулит и пневмония. Это клиническое исследование подтвердило результаты предыдущего, проведенно-



Рис. 2. Эффективность тоцилизумаба у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом по сравнению с плацебо

го в Европе [58].

### Выводы

Системное воспаление при CAPS стихает после применения моноклональных антител, связывающих ИЛ-1 $\beta$ , что подтверждает ведущую роль ИЛ-1 $\beta$  в патогенезе данной нозологии. Таким образом, концепция патологии инфлам-масы находит свое подтверждение при рассмотрении механизмов развития CAPS [59].

Хотя, как показано выше, белковые аномалии в инфлам-массе при CAPS имеют место, но относительно его патогенеза возникают и другие вопросы: почему лихорадка при нем имеет периодический, а не постоянный характер? Что именно вызывает активацию инфлам-масы? Можем ли мы разработать терапевтический метод для устранения инициирующего фактора? Это, вероятно, станет основной задачей будущих исследований.

### Антицитокиновая терапия и ее перспективы

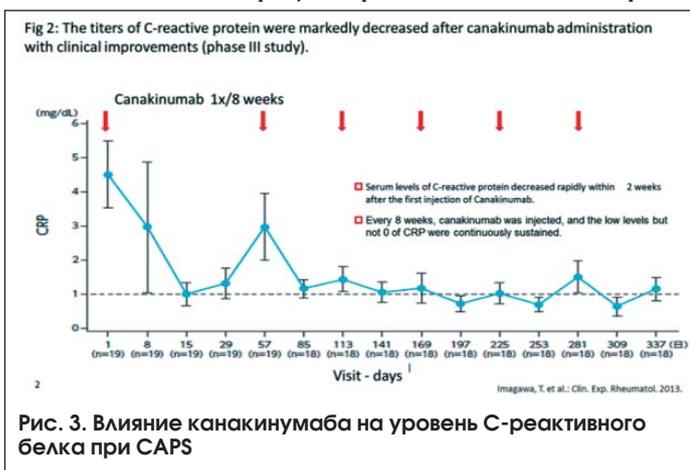
Воспалительная реакция организма индуцируется про-воспалительными цитокинами. Эти цитокины в условиях нормы участвуют в важнейших механизмах биологической защиты, но в случае, если их продукция избыточна, могут быть индукторами ряда так называемых аутовоспалительных заболеваний. Типичными заболеваниями в педиатрической клинике, которые связаны с гиперпродукцией цитокинов, являются БК, системный ЮИА и CAPS.

При этих болезнях различные типы провоспалительных цитокинов продуцируются в избыточном количестве в результате интерактивной клеточной стимуляции. Создается впечатление, что при каждой из этих болезней имеется один специфический – «ведущий» цитокин, который может определять клиническую картину.

Ранее мы показали, что возможно прекратить реакцию воспаления путем блокады «ведущего» цитокина при ряде аутовоспалительных заболеваний: например, при БК – ФНО- $\alpha$ ; при системном ЮИА – ИЛ-6; при CAPS – ИЛ-1 $\beta$ .

В настоящее время терапевтические методы блокады провоспалительных цитокинов с использованием соответствующих моноклональных антител, специфичных для цитокина или цитокинового рецептора, показали свою эффективность. Однако следует отдавать отчет в том, что эти методы лечения воздействуют именно на сами цитокины, не затрагивая этиологические факторы болезни, ответственные за их аномальный синтез.

Как представляется нам, в системе врожденного иммунитета должны быть регуляторные механизмы, контроли-



рующие уровень и «очередность» экспрессии отдельных провоспалительных цитокинов. Поэтому важно понимать механизмы регуляции, обратной связи или подавления уже активированного воспаления и продукции провоспалительных цитокинов. В конечном счете создание методов контроля над системой регуляции синтеза цитокинов сделает процесс лечения болезни легче с клинической точки зрения.

### Литература

1. Takahashi K., Ohraseki T., Yokouchi Y. et al. Kawasaki disease as a systemic vasculitis in childhood // *Ann Vasc Dis* 2010. Vol. 3. P. 173–181.
2. Imamura T., Yoshihara T., Yokoi K. et al. Impact of increased D-dimer concentrations in Kawasaki disease // *Eur J Pediatr*. 2005. Vol. 164. P. 526–527.
3. Matsubara T., Ichiyama T., Furukawa S. Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease // *Clin Exp Immunol*. 2005. Vol. 141. P. 381–387.
4. Jennewein C., Tran N., Paulus P. et al. Novel aspects of fibrin(ogen) fragments during inflammation // *Mol Med*. 2011. Vol. 17. P. 568–573.
5. Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation // *H mostaseologie*. 2010. Vol. 30. P. 10–16.
6. Orenstein J.M., Shulman S.T., Fox L.M. et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study // *PLoS One*. 2012. Vol. 7:e38998.
7. Galeotti C., Bayry J., Kone-Paut I., et al. Kawasaki disease: aetiopathogenesis and therapeutic utility of intravenous immunoglobulin // *Autoimmun Rev*. 2010. Vol. 9. P. 441–448.
8. Nishikawa T., Hagihara K., Serada S. et al. Transcriptional complex formation of c-Fos, STAT3, and hepatocyte NF-1 is essential for cytokine-driven C-reactive protein gene expression // *J Immunol*. 2008. Vol. 180. P. 3492–3501.
9. Hagihara K., Nishikawa T., Sugamata Y. et al. Essential role of ATAT3 in cytokine-driven NF- $\kappa$ B mediated serum amyloid A gene expression // *Genes to Cells*. 2005. Vol. 10. P. 1051–1063.
10. Mori M., Imagawa T., Yasui K. et al. Predictors of coronary artery lesions after intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease // *J Padiatr*. 2000. Vol. 137. P. 177–180.
11. Mori M., Imagawa T., Katakura S. et al. Efficacy of plasma exchange therapy for Kawasaki disease intractable to intravenous gamma-globulin // *Mod Rheumatol*. 2004. Vol. 14. P. 43–47.
12. Hokosaki T., Mori M., Nishizawa T. et al. Long-term efficacy of plasma exchange treatment for refractory Kawasaki disease // *PediatrInt*. 2012. Vol. 54. P. 99–103.
13. Ten Cate J.W., van der Poll T., Levi M. et al. Cytokines: triggers of clinical thrombotic disease // *ThrombHaemost*. 1997. Vol. 78. P. 415–419.
14. Van der Poll T., Levi M. Crosstalk between inflammation and coagulation: the lessons of sepsis // *CurrVascPharmacol*. 2012. Vol. 19. P. 632–638.
15. Ait-Oufella H., Maury E., Lehoux S. et al. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis // *Intensive Care Med*. 2010. Vol. 36. P. 1286–1298.
16. Bradham C.A., Qian T., Streetz K. et al. The mitochondrial permeability transition is required for tumor necrosis factor alpha-mediated apoptosis and cytochrome C release // *Mol Cell Biol*. 1998. Vol. 18. P. 6353–6364.
17. Mehta B., Efthimiou P. Ferritin in adult-onset Still's disease: just a useful innocent bystander? // *Int J Inflammation*. 2012, doi:10.1155/2012/298405.
18. Burns J.C., Mason W.H., Hauger S.B. et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome // *J Pediatr* 2005. Vol. 146. P. 662–667.
19. Burns J.C., Best B.M., Mejias A. et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease // *J Pediatr*. 2008. Vol. 153. P. 833–838.
20. Mori M., Imagawa T., Hara R. et al. Efficacy and limitation of infliximab treatment for children with Kawasaki disease intractable to intravenous immunoglobulin therapy: report of an open-label case series // *J Rheumatol*. 2012. Vol. 39. P. 864–867.
21. Sonoda K., Mori M., Hokosaki T. et al. Infliximab plus plasma exchange rescue therapy in Kawasaki disease // *J Pediatr*. 2014. Vol. 164. P. 1128–1132.
22. Lomaster C., Gerloni V., Gattinara M. et al. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years // *J Rheumatol*. 2000. Vol. 27. P. 491–496.
23. Vastert S., Kuis W., Grom A.A. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy // *Best Pract Res ClinRheumatol*. 2009. Vol. 23. P. 655–664.
24. Grom A.A., Mellins E.D. Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis // *CurrOpinRheumatol*. 2010. Vol. 22. P. 561–566.
25. Takahashi A., Mori M., Naruto T. et al. The role of hemoxygenase-1 in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis // *Mod Rheumatol*. 2009. Vol. 19. P. 302–308.
26. Demirkol D., Yildizdas D., Bayrakci B. et al. Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocyticlymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome: what is the treatment? // *Critical Care*. 2012. Vol. 16:R52.
27. Stephan J.L., Zeller J., Hubert P. et al. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases // *ClinExpRheumatol*. 1993. Vol. 11. P. 451–456.
28. Devi S., Consolaro A., Guseinova D. et al. An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic art-

# Возможности применения успокаивающих средств в педиатрической практике

К.м.н. В.В. Русая, д.м.н. О.В. Воробьева

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

## РЕЗЮМЕ

Физиологическая тревога – это сигнал об угрожающих изменениях в организме или внешнем мире. Ее предназначение – адаптация, мобилизация организма для быстрого изменения поведения и приспособления к изменившимся условиям существования. Патологическая тревога не несет в себе адаптивного ресурса, имеет биологическую генетическую основу, но при этом жестко связана с внешними факторами (уровень, новизна, значимость стресса; социальная поддержка; социокультуральные аспекты; стиль воспитания и др.).

Психическое развитие ребенка характеризуется сменой стабильных и кризисных стадий развития. Возникновение нарушений поведения у детей часто совпадает с началом посещения организованных детских коллективов, когда дети испытывают существенные нагрузки на две значимые регуляторные системы организма – нервную и иммунную. Наличиеотягощающих факторов в пери- и постнатальные периоды способствует возникновению поведенческих и эмоциональных расстройств в сочетании с выраженной вегетативной симптоматикой.

Успокаивающие средства, которые могут использоваться в педиатрической практике, представлены препаратами растительного и синтетического происхождения. С точки зрения баланса эффективности и безопасности интересен препарат Тенотен детский – корректор поведения, регулирующий работу центральной нервной системы и сочетающий в себе успокаивающее, вегетостабилизирующее и адаптогенное действие. В статье приведен обзор клинических исследований данного препарата.

**Ключевые слова:** волнение, тревога, возрастная периодизация, нарушения поведения, вегетативные расстройства, Тенотен детский.

**Для цитирования:** Русая В.В., Воробьева О.В. Возможности применения успокаивающих средств в педиатрической практике // ПМЖ. 2017. № 5. С. 387–392.

## ABSTRACT

Possibilities of using the sedatives in pediatric practice

Rusaya V.V., Vorobyova O.V.

The First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Physiological anxiety is a signal of the threatening changes ongoing in the body or the external world. Its purpose is adaptation and mobilization of the organism for a rapid change in behavior and adaptation to the new conditions of existence. Pathological anxiety does not carry an adaptive resource, it has a biological genetic basis, but it is closely connected to the external factors (level, novelty and significance of stress, social support, socio-cultural aspects, style of upbringing, etc.).

The child's mental development is characterized by alternation of the stable and crisis stages. The behavioral disorders in children often coincides with the beginning of attendance of organized children's groups, when children experience significant stresses on two important regulatory systems of the body - nervous and immune. The presence of aggravating factors in the peri- and postnatal periods promotes the emergence of behavioral and emotional disorders in combination with expressed vegetal symptoms.

Soothing agents that can be used in pediatric practice are represented by preparations of plant and synthetic origin. From the point of view of efficiency and safety balance, Tenoten for children is an appropriate behavior corrector that regulates the work of the central nervous system and combines calming vegetative stabilizing and adaptogenic action. The article gives an overview of the clinical studies of this drug.

**Key words:** anxiety, excitement, age-related periodization, behavioral disorders, vegetative disorders, Tenoten for children.

**For citation:** Rusaya V.V., Vorobyova O.V. Possibilities of using the sedatives in pediatric practice // RMJ. 2017. № 5. P. 387–392.

**В**олнение, тревога – состояния, хорошо знакомые каждому человеку с детства. Физиологическая тревога – это сигнал об угрожающих изменениях в организме или внешнем мире. Ее предназначение – адаптация, мобилизация всех сил организма для быстрого изменения поведения и приспособления к изменившимся условиям существования. Это важная охранительная система, которая учит ребенка осторожности. Иногда сознание ребенка не замечает признаков опасности, но подсознательно организм сигналы опасности ловит и запускает физиологическую перестройку. Если ребенок это замечает и делает нужные выводы, переживание тревоги оказывается уместным и полезным. Физиоло-

гическая тревога – универсальный поведенческий паттерн, имеющий эволюционно-адаптивные функции.

В отличие от физиологической тревоги патологическая тревога не несет в себе адаптивного ресурса, а напротив, чрезвычайно нарушает обыденное функционирование. Мальадаптивный тревожный поведенческий паттерн широко варьирует по интенсивности, длительности персистенции, ситуационным триггерам, тяжести последствий. Каким образом формируется патологическое тревожное расстройство? Генетические исследования показали, бесспорно, высокую семейную представленность тревожных расстройств. Наиболее устоявшийся взгляд следующий – патологическая тревога имеет биологическую генетиче-

скую основу, но при этом жестко связана с внешними факторами (уровень, новизна, значимость стресса; социальная поддержка; социокультуральные аспекты; стиль воспитания и др.) [1]. Данные о влиянии средовых факторов в детстве позволяют предположить важность опыта, приобретаемого внутри семьи, поскольку именно этот опыт во многом определяет стиль поведения в будущем. Детские психогении и/или особенности воспитания могут формировать патологический (тревожный) стиль реагирования на ситуации, угрожающие разлукой. Например, почти каждый пятый взрослый пациент, имеющий очерченное тревожное расстройство, в детстве имел плохую адаптацию к школе, испытывал страх посещения школы, отказывался от посещения школы (разновидность тревоги разлучения). Тревога раннего разлучения рассматривается в числе важных факторов формирования тревожных расстройств в зрелом возрасте. Таким образом, патологическая тревога формируется как мультифакториальное заболевание, обусловленное полигенной генетической компонентой и средовыми воздействиями. Следовательно, зная о наибольшей уязвимости ребенка на определенных этапах развития и умело корректируя реакцию на биологические и психосоциальные стрессоры, можно предотвратить формирование дезадаптирующих психопатологических синдромов в будущем.

Согласно классическим работам Л.С. Выготского по когнитивному развитию ребенка, выделяют следующую возрастную периодизацию: кризис новорожденности – младенческий возраст (2 месяца – 1 год) – кризис 1 года – раннее детство (1–3 года) – кризис 3 лет – дошкольный возраст (3–7 лет) – кризис 7 лет – школьный возраст (8–12 лет) – кризис 13 лет – пубертатный возраст (14–17 лет) – кризис 17 лет. Эти переломные моменты рассматриваются как движущие силы психического развития ребенка. В разные возрастные периоды ребенок реагирует различным поведением на стрессоры. Принято выделять так называемые «возрастные» формы или уровни реагирования детей на стресс или заболевание, специфические для определенного возрастного этапа, потому что они напрямую связаны с онтогенетическим уровнем развития. В возрасте от 0 до 3 лет происходит формирование вегетативной нервной системы, поэтому главной реакцией ребенка на раздражители будут нарушения сна, аппетита, желудочно-кишечные расстройства. В возрасте 4–10 лет происходит интенсивное развитие моторной зоны коры головного мозга, поэтому проявлениями патологического воздействия будут гиперактивность, тики, заикание, повышенная возбудимость. В 7–12 лет особое место занимает развитие самосознания, формируются элементы социальных чувств, страхи, негативизм, агрессия, эти дети очень легко возбудимы. В 12–16 лет заканчивается созревание всех сенсорных систем, и вместе с тем большая эмоциональность, слабость самоконтроля, неумение сдерживать себя, резкость в поведении могут проявляться ипохондрией, дисморфобией, нервной анорексией, реакциями протеста. Психическое развитие ребенка характеризуется сменой стабильных и кризисных стадий развития, и резкое изменение в поведении – так называемые аффективные вспышки (капризы, негативные переживания, конфликты с окружающими) являются типичной картиной кризисного периода.

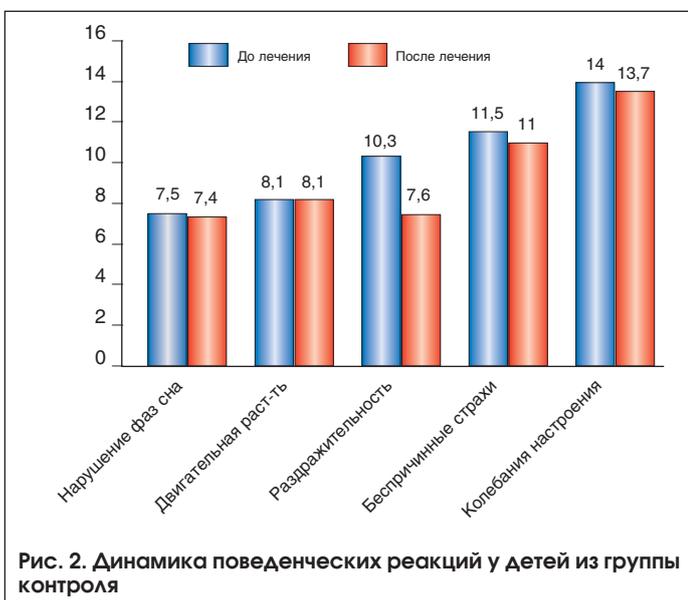
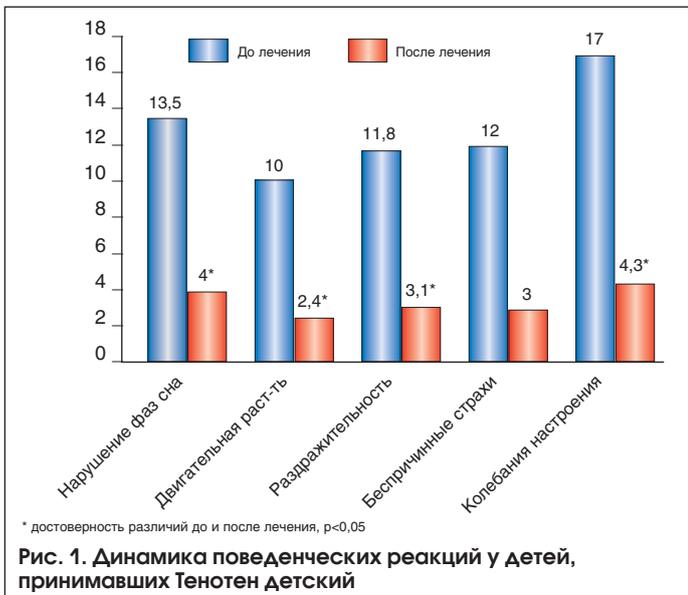
Возникновение нарушений поведения у детей часто совпадает с началом посещения организованных детских кол-

лективов (детские сады, школы), когда дети испытывают существенные нагрузки на две значимые регуляторные системы организма – нервную и иммунную. Первая отвечает за социально-психическую адаптацию ребенка в коллективе, а вторая – за устойчивость детского организма к большому числу инфекций, с возбудителями которых ребенок сталкивается, попадая в группу детского сада или школьный класс. Известно, что тяжелые стрессовые воздействия так же, как и длительно протекающий стресс, вызывают подавление иммунной системы, что снижает резистентность организма и увеличивает частоту острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) [2]. У ребенка, начинающего посещать организованный детский коллектив, нередко развивается психологический стресс, а постоянное отсутствие по причине частых ОРВИ, возможное отставание в школьной программе серьезно затрудняют адаптацию ребенка в коллективе. У школьников в этот момент падает работоспособность, ослабляется интерес к занятиям, снижается успеваемость. Несомненно, в большей степени это касается тех детей, которые впервые переступают порог детских учреждений, однако следует признать, что и для остальных детей начало учебного года в школе (особенно в младших классах) или возобновление посещения детского сада связано с определенной нагрузкой на регуляторные системы организма. Очень важным с методологической точки зрения является и тот факт, что срыв адаптации в одной из систем оказывает непосредственное отрицательное влияние на функционирование второй, замыкая патологический круг. Данные состояния чаще всего не требуют специфического лечения, достаточно наладить спокойную психологическую обстановку в семье, направленную на поддержку эмоционального состояния ребенка, но в некоторых случаях может потребоваться назначение успокаивающих препаратов короткими курсами. Таким образом, раннее выявление и своевременная коррекция эмоционально-поведенческих расстройств у детей будут способствовать предотвращению истощения двух значимых, как уже упоминалось, регуляторных систем организма – нервной и иммунной. При этом, если невозможно избежать избыточного повышения нагрузок на эти системы, необходимо обеспечить их фармакологическую поддержку.

Наличие отягощающих факторов в пери- и постнатальные периоды (тяжело протекающая беременность, сильные токсикозы, тяжелые родовые травмы, инфекционные болезни ребенка в первые недели жизни) способствует возникновению поведенческих и эмоциональных расстройств в сочетании с выраженной вегетативной симптоматикой. Вегетативный дисбаланс, свидетельствующий о нарушении в работе центральных и периферических звеньев нервной системы, характеризуется сопутствующими функциональными расстройствами со стороны сердечно-сосудистой системы (функциональные нарушения ритма сердца, лабильная артериальная гипертензия), желудочно-кишечного тракта (диспепсия, запоры, диарея), органов дыхания (одышка) и других систем организма. Несмотря на то, что функциональные расстройства представляют собой нарушение регуляторной функции ЦНС и относятся к неврологической проблеме, роль педиатра в сопровождении таких детей чрезвычайно важна. Нужно помнить о том, что появление выраженной соматической симптоматики свидетельствует о поздней диагностике заболевания. Зачастую к неврологу обращаются дети уже с запущенными формами – длительно страдающие голов-

ными болями, а также дети с выраженными нарушениями поведения. Такие яркие манифестные клинические проявления трудно поддаются лечению. Поэтому на плечи педиатра ложится бремя распознавания функциональных расстройств и формирования нейросоматического диагноза. В таких случаях оправданно назначение препаратов, обладающих успокаивающим, вегетотропным и нейрометаболическим действием.

Успокаивающие средства, которые могут использоваться в педиатрической практике, представлены препаратами растительного и синтетического происхождения. Большинство из них имеют такие неприятные побочные эффекты, как заторможенность, расслабленность, сонливость, различные аллергические реакции. У препаратов ноотропного действия обратный эффект – возбуждение, повышенная активность, нарушение сна. В педиатрической практике следует отдавать предпочтение средствам без нежелательных побочных действий. С точки зрения баланса эффективности и безопасности интересен препарат Тенотен детский, который можно охарактеризовать как корректор поведения, регулирующий работу ЦНС и сочетающий в себе успокаивающее и адаптогенное действие. Пре-



парат нормализует поведение ребенка: успокаивает, уменьшает расторможенность, раздражительность, плаксивость. В отличие от большинства успокаивающих препаратов Тенотен детский не вызывает седации, заторможенности и мышечной релаксации. Он безопасен даже при длительном приеме из-за отсутствия побочных эффектов и случайной передозировки. Тенотен детский может назначаться детям с сочетанной соматической патологией. Исследования подтверждают, что прием Тенотена детского способствует снижению повышенной гиперактивности у детей, подвижности и импульсивности, уменьшает проявления оппозиционного поведения.

Изучение поведенческих реакций у детей в периоде адаптации к началу посещения детских образовательных учреждений проводилось Г.Я. Захаровой (Тюмень) [3]. Автором наблюдались дети, находящиеся в периодах возрастных кризисов (2,5–3,5 года и 7–8 лет), которые совпадают с изменением жизненного стереотипа: поступление в детский сад/школу, т. е. дети, наиболее уязвимые к расстройствам адаптации. У всех обследуемых выявлялись признаки гиперактивности, повышенной нервной возбудимости, раздражительности, плаксивости, сниженной способности к обучению и вегетативной дисфункции разной степени выраженности. На рисунках 1 и 2 представлена динамика основных поведенческих реакций у детей, получавших Тенотен детский и не получавших медикаментозную терапию (контрольная группа). 1-месячный курс Тенотена детского (по 1 таблетке 2 р./сут) способствовал улучшению настроения и сна, уменьшению раздражительности, страхов и расторможенности у детей, а также положительно повлиял на способность к обучению. В контрольной группе детей, не получавших лечения, положительная динамика практически не отмечалась или была выражена незначительно.

При различных инфекционных заболеваниях может страдать нервная система ребенка. Истощение функциональных возможностей органов и систем в результате перенесенного заболевания, утомление в течение длительного времени, которое не компенсируется восстановлением, могут привести к развитию астеновегетативного или психовегетативного синдрома. Данное состояние может возникнуть после перенесенных респираторных вирусных инфекций, гриппа, тяжелых форм бронхитов и пневмоний, острых средних отитов, тяжелых и осложненных форм инфекционного мононуклеоза, висцеральной формы ветряной оспы, протекающих с нейротоксикозом и везикулезными высыпаниями на внутренних органах. При этом у детей отмечаются психоэмоциональные расстройства, такие как повышенная раздражительность, капризность, тревожность, утомляемость, отвлекаемость, снижение памяти, нарушения сна; а также соматические проявления в виде головных болей, снижения аппетита, тошноты, рвоты, вздутия живота и др. Подобные астеновегетативные нарушения отрицательно влияют на процесс реконвалесценции у детей после перенесенных тяжелых инфекционных заболеваний, удлиняя этот период и ухудшая качество жизни пациентов. Применение Тенотена детского в течение 1 мес. (по 1 таблетке 3 р./сут) стабилизирует психоэмоциональное состояние детей: улучшает настроение, успокаивает, способствует снижению раздражительности и капризности, облегчает процессы обучения (запоминание, концентрацию внимания, усидчивость) и способствует более быстрому завершению периода восстановления (рис. 3) [4].

Одним из крайних случаев проявлений нарушений поведения у детей является синдром гиперактивности и/или дефицита внимания (СДВГ), который в последнее время активно обсуждается в медицинских кругах. СДВГ у детей

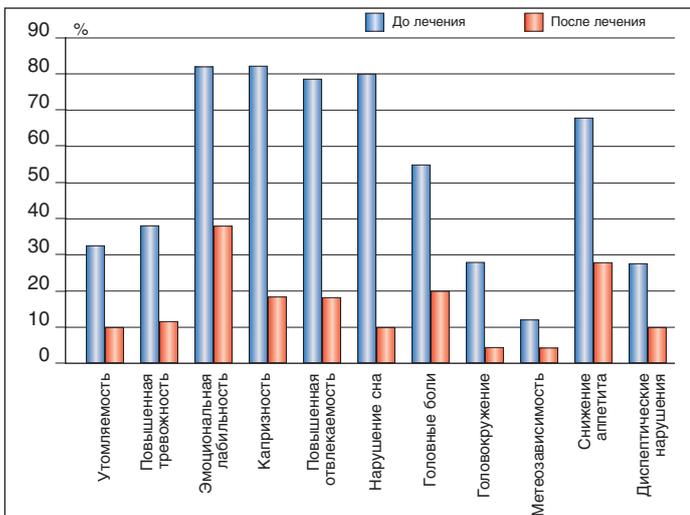


Рис. 3. Динамика основных проявлений астеновегетативного синдрома после перенесенных инфекционных заболеваний у детей на фоне лечения Тенотеном детским

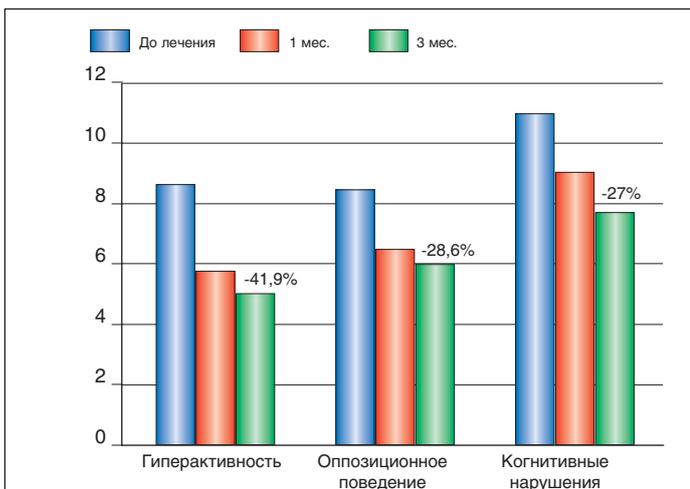


Рис. 4. Динамика симптоматики СДВГ до и после лечения Тенотеном детским по шкале Коннерса

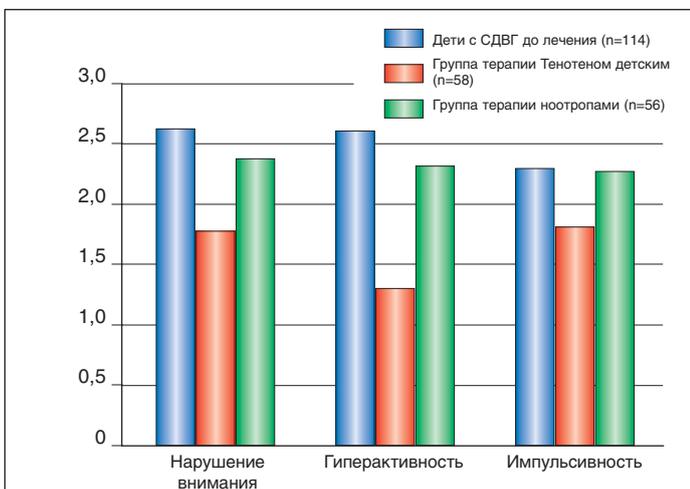


Рис. 5. Сравнительная динамика показателей SNAP-IV в результате лечения

проявляется несвойственными для нормальных возрастных показателей двигательной гиперактивностью, дефектами концентрации внимания, отвлекаемостью, импульсивностью. Часто эти симптомы сопровождаются трудностями обучения, нарушениями поведения и сложностями во взаимоотношениях с окружающими. В основе формирования СДВГ лежат генетические механизмы и раннее органическое повреждение ЦНС, которые могут сочетаться друг с другом. Именно эти факторы определяют изменения со стороны ЦНС, приводя к нарушениям высших психических функций и поведения, соответствующим картине СДВГ. Как нейробиологическое расстройство СДВГ рассматривается с позиций задержки формирования связанных между собой мозговых структур, регулирующих процессы поведенческого торможения и самоконтроля. Механизмы патогенеза СДВГ полностью не раскрыты, но общепризнанным является представление о том, что они связаны с дисфункцией нейромедиаторных систем мозга, в частности дофаминергической и норадренергической, при этом основные нарушения происходят на уровне процессов синаптической передачи [5].

Применение Тенотена детского при СДВГ у детей изучалось Н.Н. Заваденко [6]. Назначение Тенотена детского в дозировке 2 таблетки 2 р./сут в течение 12 нед. приводило к существенному уменьшению выраженности симптомов СДВГ по сравнению с таковой в группе плацебо. Было отмечено снижение гиперактивности на 41,9%, проявлений оппозиционного поведения – на 28,6% от исходных значений (результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования) (рис. 4). Статистически значимая редукция симптомов по общему баллу шкалы оценки симптомов СДВГ у пациентов, получавших Тенотен детский, отмечалась уже через 4 нед. после начала лечения. В течение всего периода наблюдения отмечалась хорошая переносимость препарата, сравнимая с таковой при приеме плацебо. Тенотен детский безопасен при применении у пациентов с СДВГ, не вызывает нежелательных явлений, не влияет на показатели общего и биохимического анализов крови и мочи, что обеспечивает возможность длительного применения.

В ходе 2-месячного сравнительного исследования было отмечено преимущество Тенотена детского перед стандартной ноотропной терапией (пирацетам). Эффективность Тенотена детского оказалась выше, чем в группе контроля, по всем изучаемым параметрам (нарушение внимания, гиперактивность и импульсивность), что подтверждалось динамикой психометрических (шкала SNAP-IV) и психофизиологических показателей (ТОВА-тест) (рис. 5).

Кроме того, в процессе монотерапии Тенотеном детским не было выявлено побочных эффектов или осложнений в виде заторможенности, дневной сонливости и вялости. Безусловно, Тенотен детский нельзя рассматривать как специфический препарат для лечения СДВГ, но он с успехом может использоваться для облегчения симптомов СДВГ.

Отдельно следует отметить возможность применения Тенотена детского в качестве успокаивающего средства для подготовки ребенка к проведению операционного вмешательства или стоматологических манипуляций. Состояние тревоги ожидания и страх у ребенка перед посещением врача – одна из значимых проблем, которая ухудшает контакт между врачом и пациентом и способствует снижению эффективности проводимой терапии. Наблюдаемая под влиянием Тенотена детского надежная корре-

# Тенотен

детский

СОВРЕМЕННЫЙ УСПОКАИВАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ  
С ВЕГЕТОТРОПНЫМ И НООТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Схема приема:  
по 1 таблетке 3 раза в день  
в течение 1-3 месяцев.



РУ ЛСР-003309/07-22.10.2007

- Помогает уменьшить возбудимость и расторможенность
- Восстанавливает вегетативный гомеостаз
- Улучшает внимание и способность к обучению
- Способствует адаптации в детском коллективе
- Не вызывает сонливости и привыкания



ляция эмоционального статуса пациентов помогает создать обстановку психологического комфорта для пациента-ребенка и врача, избежать осложнений в процессе лечения и после него. По балльной шкале MCDAS оценивалось поведение до лечения и после премедикации через 30 мин: 1 балл – позитивное поведение; 2 балла – нейтральное поведение; 3 балла – легкие признаки негативного поведения; 4 балла – средние признаки негативного поведения; 5 баллов – сильные признаки негативного поведения. Поведение ребенка оценивалось по выражению лица, речевой активности, скорости подхода и расположению в кресле, наличию двигательных реакций [7].

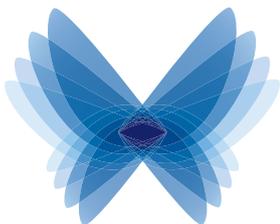
Анализ показателей по шкале MCDAS выявил, что 80% детей испытывали напряжение, боязнь, страх, из них 15,6% имели легкую, 23,9% – умеренную, 60,4% – выраженную степень негативного поведения. Результаты исследования показали, что Тенотен детский и диазепам обладают выраженным анксиолитическим эффектом, и позволили сделать следующие практические рекомендации при лечении старших школьников в охранительном режиме. Детям старшей возрастной группы с высокой степенью боязни рекомендуется принимать Тенотен детский в дозе 2 табл. + 2 табл. (для рассасывания под язык) за 20–30 мин до начала лечения, а детям с умеренным уровнем страха рекомендуемая доза – 1 табл. + 1 табл. Тенотена детского. Комплексное обезболивание позволяет уменьшить дозу местного анестетика в 2 раза и может быть рекомендовано для широкого применения на детском амбулаторном стоматологическом приеме.

Применение препарата Тенотен детский у детей перед эндоскопической аденотомией и радиоволновой тимпаностомией уменьшает количество жалоб и улучшает психоэмоциональный статус. Тенотен детский, оказывая успокаивающее, противотревожное, стресс-протекторное действие, способствует более благоприятному течению послеоперационного периода и сокращает сроки пребывания детей в стационаре на 3–5 дней. Тенотен детский хорошо переносится и является препаратом выбора в предоперационной подготовке детей при хирургических вмешательствах [8].

Таким образом, успокаивающий препарат Тенотен детский может применяться в педиатрической практике при:

- нарушениях поведения у детей и подростков с проявлениями чрезмерной подвижности, импульсивности, повышенной нервной возбудимости, вызванных особенностями темперамента или типами реагирования ЦНС;
- психоэмоциональных нарушениях, возникающих в кризисные возрастные периоды;
- нарушениях адаптации у детей, вызванных привыканием к новому коллективу, повышенными школьными нагрузками;
- проявлениях астеновегетативного синдрома после перенесенных инфекционных заболеваний;
- с СДВГ для облегчения симптомов;
- с целью премедикации перед стоматологическим вмешательством или в предоперационной подготовке детей при хирургических вмешательствах.

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



## Восточно-Европейский саммит акушеров, гинекологов и перинатологов

28 -31 МАЯ 2017

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова

### Ключевые тематики

- Демография и репродуктивное здоровье. Вопросы контрацепции;
- Оперативная гинекология. Новые технологии в лечении гинекологических заболеваний;
- Основные направления работы по снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности;
- Гинекологическая эндокринология. Дискуссионные вопросы;
- Новые возможности диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии. Стратегия и тактика;
- Бесплодный брак. Новые достижения вспомогательных репродуктивных технологий;
- Невынашивание беременности и преждевременные роды;
- Хирургия тазового дна;
- Преэклампсия – важнейшая мультидисциплинарная проблема;
- Эстетическая гинекология;
- Инфекция и репродукция.

#### Организаторы



#### При поддержке



#### Контакты

По вопросам участия: Ульяна Шапошникова  
obstetricssummit@ctogroup.ru, +7 (495) 646-01-55 доб. 143

По вопросам научной программы: Ирина Лапина  
congress.moscow.05.17@gmail.com

**Главный редактор**  
Каприн А.Д., академик РАН  
**Редакционная коллегия**

**Бабанов С.А.**, профессор, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

**Бельская Г.Н.**, профессор, ФПДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

**Древаль А.В.**, профессор, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

**Дутов В.В.**, профессор, ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

**Заплатников А.Л.**, профессор, ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, Москва

**Карпов Ю.А.**, профессор, ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, Москва

**Кириенко А.И.**, академик РАН, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

**Куташов В.А.**, профессор, ИДПО ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

**Лещенко И.В.**, профессор, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

**Логутова Л.С.**, профессор, ГБУЗ МО «МОНИИАГ», Москва

**Маркова Т.П.**, профессор, ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва

**Минушкин О.Н.**, профессор, ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

**Олисова О.Ю.**, профессор, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

**Свистушкин В.М.**, профессор, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

**Чичасова Н.В.**, профессор, ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

**Яковлев С.В.**, профессор, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

**Редакционный совет**

**Аведисова А.С.**, профессор, ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, Москва

**Анциферов М.Б.**, профессор ГБОУ ДПО «РМАПО», Москва

**Арутюнов Г.П.**, член-корр. РАН, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

**Барбараш О.Л.**, член-корр. РАН, ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ

**Геппе Н.А.**, профессор, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

**Игнатова Г.Л.**, профессор, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

**Козлов Р.С.**, профессор, ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ

**Колобухина Л.В.**, профессор, ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

**Кривобородов Г.Г.**, профессор, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

**Парфенов А.И.**, профессор, МКНЦ ДЗМ, Москва

**Пирадов М.А.**, академик РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

**Рязанцев С.В.**, профессор, Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи

**Серов В.Н.**, академик РАН, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, Москва

**Фриго Н.В.**, д.м.н., ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ», Москва

**Шляпников С.А.**, профессор, ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

**Шостак Н.А.**, профессор, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

## Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

**Ж**урнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекцией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

**Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

**Резюме** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

**Текстовая часть статьи** должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте [www.regmed.ru](http://www.regmed.ru). При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru).



# Сиалор®

**ПРОТАРГОЛ**

Сиалор® (протаргол) включает в себя: таблетку для приготовления раствора, растворитель, флакон с крышкой-пипеткой или насадкой-распылителем

- Антибактериальные свойства**  
Протаргол проявляет бактерицидный эффект по отношению к наиболее частым возбудителям воспалительных процессов, таким как *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Moraxella spp.*
- Длительный срок годности**  
Благодаря промышленному выпуску Сиалор® (протаргол)\* хранится 2 года.
- Удобная форма**  
Сиалор® (протаргол) представлен в двух формах выпуска: спрей и капли.



ТУ 9158-025-47509455-2013

**Способ применения\*\***



\* в неразведенном виде  
\*\* инструкция по применению

[www.sialor.ru](http://www.sialor.ru)



ЗАО «ПФК Обновление»  
Россия, г. Новосибирск  
Тел./факс: 8 (800) 200-0995  
Реклама