

Зміст

Школа педіатра

- Общие принципы диагностики и лечения
бронхиальной астмы у детей
А.В. Катилов, Д.В. Дмитриев, Ю.А. Бородин 5
- Інфекції сечової системи у дітей
Д.Д. Іванов 12

Погляд фахівця

- Сучасні можливості корекції порушень мікроекології кишок
у практиці дитячого алерголога
Л.В. Беш 16
- Острый ларингит и ложный круп в практике педиатрии
С.П. Кривоустов 21
- Диагностика ацетонемического синдрома
у детей с использованием тестов CITOLAB™
компанії «ФАРМАСКО. ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ»
М.В. Руселевич 24

Лекція

- Профілактика алергії у дітей:
сучасні можливості та перспективи
О.М. Охотнікова 26
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
как причина геморрагического синдрома в практике педиатра:
этиопатогенез, клинические проявления
О.С. Третьякова 36

Зарубіжний досвід

- Ефективність і безпека ібупрофену та парацетамолу
при лікуванні болю і лихоманки у дітей 44

Огляд

- Современный опыт применения цефуроксима аксетила
в педиатрической практике
Л.С. Овчаренко, А.А. Вертегел и др. 50
- Кальций и формирование пика костной массы
у детей и подростков
Н.В. Григорьева 54
- Роль иммунологически активных компонентов
в составе гипоаллергенных профилактических смесей
Т.И. Гаранкина, С.Г. Грибакин и др. 64

На замітку лікарю

- Острый средний отит у детей:
возможности современной терапии 70

Клінічні дослідження

- Вплив пробіотиків на частоту і тривалість
зазудних та грипозподібних симптомів 73

Рекомендації

- Діагностика харчової алергії у дітей і підлітків 77

Медичні журнали для лікаря-практика

Рациональная
фармакотерапия
96488
<http://rpht.com.ua>



Нейро News:
психоневрология
и нейropsychиатрия
96489
<http://neuro.health-ua.com>



Практична
ангіологія
94976
<http://angio.health-ua.com>



Клінічна
імунологія.
Алергологія.
Інфектологія
94977
<http://kiai.com.ua>

Острые
и неотложные
состояния
в практике
врача
95403
<http://emergency.health-ua.com>



Дитячий лікар
37812
<http://d-l.com.ua>

Медицинские
аспекты
здоровья
женщины
95404
<http://mzg.com.ua>



Адреса:
вул. Світлицького, 35а,
м.Київ, 04123
Тел.: 044 391-31-40; 585-61-21

Редакційна колегія

Антипкін Юрій Геннадійович

академік НАМН України, д.м.н., професор,
директор Інституту педіатрії, акушерства та гінекології
НАМН України

Бережний В'ячеслав Володимирович

д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 2
Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст
МОЗ з педіатрії

Беш Леся Василівна

д.м.н., професор, кафедра факультетської та шпитальної
педіатрії Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького, Львівський міський дитячий
алергологічний центр

Волосовець Олександр Петрович

член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор,
завідувач кафедри педіатрії № 2 з курсом медичної генетики
та неонатології Національного медичного університету імені
О.О. Богомольця

Єршова Ірина Борисівна

д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії з дитячими
інфекціями Луганського державного медичного університету

Іванов Дмитро Дмитрович

д.м.н., професор, кафедра нефрології Національної
медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Корень Микола Михайлович

д.м.н., професор, директор Інституту охорони здоров'я дітей
та підлітків НАМН України

Костроміна Вікторія Павлівна

д.м.н., професор, завідувач відділення дитячої пульмонології
та алергології Інституту фтизіатрії і пульмонології
імені Ф.Г. Яновського

Крамарєв Сергій Олександрович

д.м.н., професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних
хвороб Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця

Кривопустов Сергій Петрович

д.м.н., професор, кафедра педіатрії № 2 з курсом медичної
генетики та неонатології Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця

Леженко Геннадій Олександрович

д.м.н., професор, завідувач кафедри госпітальної педіатрії
Запорізького державного медичного університету

Марушко Юрій Володимирович

д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 3
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця

Омельченко Людмила Іванівна

д.м.н., професор, заступник директора з наукової роботи
Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України,
керівник відділення захворювань сполучної тканини у дітей,
керівник клініко-діагностичного відділення

Охотнікова Олена Миколаївна

д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 1
Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика

Подольський Василь Васильович

д.м.н., професор, заступник директора з наукової роботи
Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України,
керівник відділення проблем здоров'я жінок фертильного віку

Сенаторова Ганна Сергіївна

д.м.н., професор, завідувач кафедри госпітальної педіатрії
Харківського державного медичного університету

Третьякова Ольга Степанівна

д.м.н., професор, кафедра педіатрії з курсом дитячих
інфекційних хвороб Кримського державного медичного
університету імені С.І. Георгієвського

Шадрін Олег Геннадійович

д.м.н., керівник відділення проблем харчування та
соматичних захворювань дітей раннього віку Інституту
педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

Засновник

Ігор Іванченко

Видавець

ТОВ «Медіа-Агентство «Інфомедіа»

Генеральний директор

Тетяна Артюніна

Медичний директор

Валерій Кідонь

Шеф-редактор

Наталія Ткаченко
natalia_tkachenko@yahoo.com
Tkachenko@id-zu.com

Медичний редактор

Наталія Купко

Літературний редактор, коректор

Анна Кисіль

Дизайн/верстка

Олександр Ждан

Начальник відділу реклами

Анастасія Чаплиженко

Менеджер з реклами

Юлія Ярошко
(044) 391-31-42
Y.Yaroshko@id-zu.com

Відділ передплати та розповсюдження

(044) 585-61-21
Parubec@id-zu.com

Свідоцтво про державну реєстрацію
№ 14097-3068Р від 19.05.2008 р.

Передплатний індекс 37812
Журнал видається 6 разів на рік.

Підписано до друку 18.04.2011 р.
Надруковано ТОВ
«Видавничий дім «Аванпост-Прим»,
вул. Сурикова, 3,
м. Київ, 03035

Наклад 10 000 примірників

Редакція може публікувати матеріали,
не поділяючи поглядів автора. За
достовірність фактів, цитат, імен та інших
відомостей відповідають автори. Редакція
залишає за собою право редагувати та
скорочувати надані матеріали.
Статті з позначкою © публікуються на
правах реклами. Відповідальність за зміст
реklamних матеріалів несе рекламода-
вець.
Повне або часткове відтворення та роз-
множення в будь-який спосіб матеріалів,
опублікованих у цьому виданні,
допускається тільки з письмового дозво-
лу редакції та з посиланням на джерело.
Рукописи не повертаються і не рецен-
зуються.

Адреса редакції:
вул. Світлицького, 35а,
м. Київ, 04123
Тел.: (044) 391-31-46

Общие принципы диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей

А.В. Катилов^{1,2}, Д.В. Дмитриев¹, Ю.А. Бородина²,

¹Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова,

²Винницкая областная детская клиническая больница



К.М.н., ассистент
А.В. Катилов



Ассистент
Д.В. Дмитриев



Ю.А. Бородина

Бронхиальная астма (БА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание бронхов, характеризующееся обратимой бронхообструкцией и проявляющееся рецидивирующими эпизодами свистящего дыхания, кашлем и одышкой.

Распространенность БА в мире составляет от 4 до 10%. Частота встречаемости астмы у детей на порядок выше в сравнении со взрослыми. Во всем мире, по статистическим данным ВОЗ, БА болеют около 300 млн человек. В разных странах показатель распространенности БА колеблется в широких пределах (от 1 до 18%) [1-3]. Однако у детей эти статистические данные, возможно, занижены из-за трудности диагностики этого заболевания, особенно у детей раннего возраста. Заболевание в два раза чаще встречается у мальчиков, чем у девочек. Среди взрослого же населения БА чаще болеют женщины [4]. Таким образом, у детей принадлежность к мужскому полу в сочетании с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом является одним из критериев возможного наличия БА.

В настоящее время **этиология БА** многофакторная и включает в себя генетическую предрасположенность к определенному типу реакций в ответ на внешние раздражители. **Семейный анамнез** — один из надежных прогностических факторов развития atopической сенсибилизации у ребенка. Дети, имеющие родственников с atopическими заболеваниями в первой линии родства, относятся к группе высокого риска развития клинических проявлений БА в течение первых 10 лет жизни. При этом отягощенный atopический статус матери является более сильным предиктором возникновения заболевания. Наличие у ребенка atopического дерматита и аллергического ринита характеризуется более высоким риском развития астмы в будущем.

Все триггерные факторы развития БА подразделяют на аллергические и неаллергические. К основным *аллергическим факторам* относятся клещи домашней пыли, пыльца растений и споры грибов. Наиболее значимыми *неаллергическими триггерами* являются вирусные инфекции, холодный воздух, физическая нагрузка и некоторые лекарственные препараты (например, нестероидные противовоспалительные средства).

Пищевые аллергены редко являются пусковыми факторами БА у детей. Однако дети, получавшие искусственное вскармливание неадаптированными смесями, более предрасположены к бронхообструктивному синдрому в раннем возрасте в сравнении с детьми, находившимися на грудном вскармливании [5].

Отмечается четкая взаимосвязь между перенесенной респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией у детей раннего возраста и риском формирования БА в последующем; в старшем возрасте эта инфекция приводит чаще к острому бронхиту и не является предиктором возникновения астмы. Считается, что около 40% детей, перенесших острый бронхолит в раннем возрасте, имеют в дальнейшем эпизоды БА [6]. С другой стороны, частые респираторные вирусные инфекции, корь, аскаридоз снижают риск возникновения БА [7-9]. Подобная точка зрения поддерживается гигиенической гипотезой развития БА, согласно которой инфекции в раннем возрасте способствуют развитию иммунной системы ребенка по неаллергическому пути. Было отмечено, что в многодетных семьях риск развития БА ниже, чем в семьях с одним ребенком. Риск заболеть БА снижается у каждого последующего ребенка, что, возможно, связано с более частой заболеваемостью младших детей в многодетных семьях. С другой стороны, распространенность БА у детей в семьях с высоким

достатком и проживающих в «стерильных условиях» значительно выше. Взаимосвязь роли загрязненной окружающей среды и развития БА на данный момент не установлена [10-12].

В то же время при наличии БА вирусные респираторные инфекции (особенно риновирусы, вирусы гриппа и др.) являются ведущими неаллергическими триггерами, провоцирующими обострения БА у детей.

Профессиональные триггеры, провоцирующие обострения БА у взрослых, в детской популяции неактуальны. Однако контакт с табачным дымом достоверно увеличивает риск развития заболевания нижних дыхательных путей, в том числе и БА [13]. Риск развития бронхообструктивного синдрома у детей курящих матерей на первом году жизни в четыре раза выше [14]. Наличие активного или пассивного курения у детей ассоциируется с более тяжелым течением БА и высокой резистентностью к контролирующей терапии.

В основе **патогенеза БА** лежит хроническое воспаление дыхательных путей с участием ряда клеток и множества медиаторов воспаления. Воспалительный процесс распространяется на все дыхательные пути, но наиболее выражен в бронхах среднего калибра. При этом нередко вовлекается носовая полость и, возможно, поэтому более 80% пациентов с астмой имеют аллергический ринит, что подтверждает концепцию «одна система — одно заболевание». Однако, лишь у 40% пациентов с аллергическим ринитом в дальнейшем может развиться БА [2, 4, 11].

Считается, что БА у детей является аллергической в 90% случаев, тогда как у взрослых только в 50-70% [5, 12, 15]. Аллергическая БА развивается при контакте с аллергенами по IgE-механизму. Стимуляция тучных клеток приводит к синтезу медиаторов воспаления (гистамин, простагландины, лейкотриены и др.). Медиаторы воспаления вызывают бронхоспазм, отек слизистой оболочки бронхов и гиперсекрецию слизи. Далее в процесс вовлекаются другие клетки (макрофаги, лимфоциты, эозинофилы) и цитокины. При длительном течении заболевания возможно развитие ремоделирования

бронхов, приводящее к фиброзу и необратимой бронхиальной обструкции. Считается, что воспалительный процесс имеет сходный характер при аллергической и неаллергической формах БА [15, 16].

В патогенезе БА необходимо остановиться на таком понятии, как *гиперреактивность бронхов*, которая приводит к вариабельности бронхиальной обструкции под воздействием различных стимулов, безопасных для здорового человека. Бронхиальная гиперреактивность обязательно присутствует в патогенезе БА, но не у каждого человека с наличием гиперреактивности бронхов есть БА. Она может наблюдаться и при других заболеваниях легких, протекающих с бронхообструктивным синдромом (хронический бронхит, муковисцидоз, цилиарная дискинезия, бронхоэктатическая болезнь и др.), и у пациентов с психологическими и психическими расстройствами. Бронхиальная гиперреактивность выявляется с помощью провокационных тестов (гистамин, метахолин, физическая нагрузка), способных вызывать снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) на спирограмме. Положительный результат теста (снижение ОФВ₁) не всегда свидетельствует о наличии БА у пациента, в то время как отрицательный результат исключает БА [17].

Прежняя классификация БА, основанная на степени тяжести заболевания, в настоящее время устарела и, согласно рекомендациям GINA-2009 (The Global Initiative For Asthma), не рекомендуется для применения. В отечественных руководствах рекомендуется совместное использование новой и предыдущей классификаций. Современная классификация основывается на уровне контроля над заболеванием и подразделяется на контролируемую, частично контролируемую и неконтролируемую астму (**табл. 1**).

Клиническая диагностика БА основана на совокупности следующих основных симптомов, в целом характерных для бронхообструктивного синдрома независимо от этиологии:

- кашель;
- свистящее дыхание (визинг);

Таблица 1. Классификация астмы по уровню контроля (GINA-2009)

Характеристика	Контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы	Нет (меньше 2 раз в неделю)	Меньше 2 раз в неделю	Наличие 3 или более признаков частично контролируемой БА в течение любой недели
Ограничение физической нагрузки	Нет	Есть	
Ночные симптомы/ пробуждение	Нет	Есть	
Необходимость в препаратах неотложной терапии	Нет (меньше 2 раз в неделю)	Меньше 2 раз в неделю	Одно в течение любой недели
Функция легких (ПСВ или ОФВ ₁)*	Нормальная	Меньше 80% от должного показателя (или наилучшего для данного пациента, если такой показатель известен)	
Обострения	Нет	Одно или более в год	

Примечания: *Исследование функции легких не является надежным методом у детей до 5 лет; ПСВ — пиковая скорость выдоха; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду.

- эпизоды одышки;
- чувство стеснения в грудной клетке (удушье).

Необходимо отметить, что такой симптом, как кашель, является обязательным для БА. Обычно приступообразный кашель предшествует эпизодам одышки и реже возникает непосредственно сразу после нее. Отдельные или повторяющиеся эпизоды удушья при отсутствии кашля не характерны для БА и свидетельствуют о наличии другого заболевания. Кашель при БА имеет следующие особенности: малопродуктивный или сухой, приступообразный, часто ночной или утренний.

Свистящее дыхание (визинг), как правило, отмечается на выдохе, и представляет собой хрипы, формируемые в бронхах и слышимые на расстоянии. При тяжелом приступе БА визинг может появляться и на вдохе.

Одышка при БА носит экспираторный характер, часто сопровождается визингом и наиболее достоверно характеризует тяжесть обострения заболевания. Появление брадипноэ или парадоксального дыхания после предшествующего тахипноэ свидетельствует о возможности развития остановки дыхания и рассматривается как один из показателей необходимости проведения искусственной вентиляции легких.

В сравнении с визингом и одышкой чувство стеснения в грудной клетке является достаточно субъективной жалобой и не имеет четких клинических проявлений. Например, при легком обострении БА дети могут жаловаться на значительное чувство стеснения грудной клетки и наоборот, при тяжелом обострении вообще не предъявлять этой жалобы. В первую очередь это определяется особенностями психоэмоционального состояния ребенка.

При физикальном обследовании в момент приступа БА дети, как правило, находятся в вертикальном положении, т. е. на руках у родителей, а старшие дети в положении ортопноэ. При перкуссии над легкими с обеих сторон отмечается коробочный оттенок перкуторного звука. При аускультации выслушивается жесткое дыхание с удлинненным выдохом или ослабленное везикулярное дыхание с обеих сторон грудной клетки и сухие свистящие хрипы. У детей раннего возраста на фоне данной аускультативной картины могут наблюдаться влажные хрипы. В случае тяжелого приступа БА, в результате выраженного бронхоспазма, хрипы над легкими могут отсутствовать, и тогда выслушивается только ослабленное везикулярное дыхание.

У детей, в отличие от взрослых, относительно быстро наступают эмфизематозные изменения грудной клетки, что проявляется увеличением передне-заднего размера грудной клетки, девиацией верхнего плечевого пояса вперед и вверх и визуальным укорочением шеи. Следует заметить, что чем младше ребенок, тем быстрее наступает деформация грудной клетки, что в свою очередь обусловлено значительной податливостью грудной клетки у ребенка (**рис. 1**).

Пациенты с БА в комбинации с аллергическим ринитом имеют характерный атопический фенотип (**рис. 2**):

- сухая кожа (ксероз);
- темные круги под глазами;
- персистирующий отек слизистой носа;
- аллергическая складка на носу;
- линии Денни на нижних веках.



Рисунок 1. Эмфизематозная (бочкообразная) грудная клетка у пациента с бронхиальной астмой



Рисунок 2. Характерный фенотип ребенка с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом

Линии Денни представляют собой параллельные складки на нижних веках обеих глаз и с высокой частотой наблюдаются у пациентов с такими аллергическими заболеваниями, как БА, аллергический ринит и атопический дерматит.

Объективными критериями оценки тяжести обострения БА являются следующие:

- выраженность тахипноэ;
- степень тахикардии;
- характер речи (способность говорить предложениями, фразами или отдельными словами);
- общая активность ребенка (пассивный или активный);
- положение в постели (ортопноэ или возможность принять горизонтальное положение);

- сатурация (насыщение гемоглобина кислородом) при дыхании воздухом:
 - легкий приступ > 95%;
 - приступ средней степени тяжести 91-95%;
 - тяжелый приступ < 90%.

Для оптимизации диагностики БА у детей разработаны так называемые *критерии высокой вероятности наличия астмы*, к которым относят наличие БА или экземы у родителей (*большие критерии*) и эозинофилию в носовой слизи, аллергический ринит, двухсторонние свистящие хрипы при отсутствии вирусных заболеваний (*малые критерии*). Диагноз считается наиболее вероятным при сочетании одного большого критерия и двух малых.

К симптомам, позволяющим с высокой вероятностью исключить наличие БА, относят:

- отсутствие кашля;
- нормальную аускультативную картину над легкими при обострении;
- частые эпизоды удушья в дневное время и их полное отсутствие ночью;
- стойкую инфильтрацию на рентгенограмме.

Лабораторная диагностика БА неинформативна. Эозинофилия в общем анализе крови в отличие от эозинофилии слизи дыхательных путей неспецифична для БА и имеет низкую чувствительность. В то же время гиперэозинофилия в крови в комбинации с бронхообструктивным синдромом может указывать на возможное наличие другого заболевания (эозинофильный бронхит, синдром Черджа — Стросс).

Высокую диагностическую ценность в диагностике БА и ее контроле имеют спирометрия и пикфлоуметрия. При проведении спирометрии ориентируются на два основных показателя: ОФВ₁ и форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ). Нормативные показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ зависят от возраста, пола, массы тела и роста. Стандарты этих нормативов имеют ориентировочное значение, поэтому за индивидуальный вариант нормы у отдельного пациента следует принимать его наилучшие показатели в периоде ремиссии БА. По мнению большинства исследователей, спирометрию следует проводить у детей старше 5 лет. Но следует учитывать, что даже часть детей старшего возраста не в состоянии обеспечить выполнение правильной техники при спирографии, в связи с чем полученные данные необходимо обязательно сопоставлять с клинической картиной.

При проведении спирографии особое внимание уделяется выявлению вариабельности ОФВ₁, которая наблюдается после ингаляции бронхолитиков (сальбутамол), в результате действия провоцирующих факторов (физическая нагрузка) или спонтанно. Увеличение ОФВ₁ ≥ 12% после ингаляции бронхолитиков является критерием, подтверждающим наличие БА. Чувствительность методики определения данного показателя может снижаться у пациентов, получающих пролонгированные бронхолитики. В комплексном анализе показателей спирометрии необходимо определять соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ, поскольку снижение его меньше 0,9 предполагает наличие БА.

Пикфлоуметрия, которая широко используется в мире для диагностики и контроля над заболеванием, к сожалению, в нашей стране не нашла должного применения.

Дифференциальная диагностика БА у детей значительно сложнее, чем у взрослых. В первую очередь это обусловлено высокой частотой распространенности у детей бронхообструктивного синдрома различной этиологии.

Дифференциальная диагностика у детей до 5 лет:

- врожденная бронхолегочная патология;
- аспирация инородных тел;
- иммунодефициты;
- пороки сердца с обогащением малого круга кровообращения;
- «вирус-индуцированный визинг» при ОРВИ в виде обструктивных бронхитов (до 3 эпизодов).

Дифференциальная диагностика у детей старше 5 лет:

- гипервентиляционный синдром и панические атаки;
- аспирация инородных тел;
- дисфункция голосовых связок;
- врожденная бронхолегочная патология.

Данные анамнеза, позволяющие заподозрить наличие другого заболевания:

- применение искусственной вентиляции легких после рождения;
- неврологическая дисфункция в неонатальном периоде;
- наличие симптомов с рождения или перинатальные заболевания легких;
- плохая прибавка массы тела на первом году жизни;
- наличие в семейном анамнезе необычного заболевания органов грудной клетки.

Клинические симптомы, позволяющие заподозрить другое заболевание:

- персистирующий влажный кашель;
- деформация пальцев рук в виде «барабанных палочек»;
- свистящие хрипы, связанные с кормлением или рецидивирующей рвотой;
- затруднение глотания;
- стридор, лающий кашель;
- крепитация при аускультации;
- стойкие влажные хрипы над легкими.

Определенные виды деформации грудной клетки в сочетании с бронхообструктивным синдромом не характерны для БА (**рис. 3**). Отсутствие адекватного эффекта от бронхолитиков и противовоспалительной терапии, а также рестриктивный или смешанный характер респираторных нарушений, по данным спирографии, в большей степени указывает на врожденную бронхолегочную патологию.

Современное **лечение БА** включает в себя два основных направления: купирование симптомов обострения (абортная терапия) и профилактику последующих обострений (базисная терапия) (**табл. 2**).

Базисная терапия. У детей, как и у взрослых, *ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)* являются основой лечения и препаратами выбора в лечении персистирующей БА любого уровня контроля. Безопасность ИГКС у детей в низких и средних дозах доказана во многих клинических исследованиях [15, 17]. При длительном использовании ИГКС в высоких дозах возможны системные эффекты, проявляющиеся задержкой роста и угнетением гипоталамо-гипофизарной системы. В лечении обострения БА у детей ИГКС

Килевидная грудная клетка



Воронкообразная грудная клетка

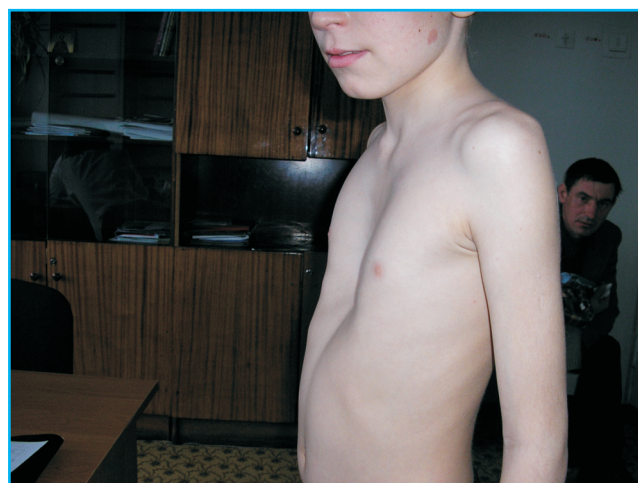


Рисунок 3. Деформации грудной клетки, не характерные для БА

не должны использоваться [17]. Системные глюкокортикостероиды (ГКС) в педиатрической практике не применяются для базисной терапии.

Антилейкотриеновые препараты (в основном монте-лукаст) являются препаратами второго ряда в базисной терапии после ИГКС у детей старше 5 лет, в то же время могут быть альтернативой ИГКС у детей младшего возраста.

Пролонгированные β_2 -агонисты (сальметерол, формотерол) не должны использоваться в виде монотерапии в качестве базисного лечения. Их комбинация с ИГКС является основой профилактической терапии частично контролируемой или неконтролируемой БА у детей старше 5 лет, а также у взрослых. Ингаляционные пролонгированные β_2 -агонисты разрешены для кратковременного применения с целью профилактики приступа удушья перед физической нагрузкой. Пероральные β_2 -агонисты длительного действия не рекомендованы для базисной терапии из-за высокой частоты развития побочных эффектов. На данный момент использование пролонгированных β_2 -агонистов у детей до 5 лет не одобрено в связи с отсутствием исследований их безопасности в этой возрастной группе.

Кромогликат натрия и недокромил натрия (*кромоны*) не рассматриваются в настоящее время как альтернатива ИГКС ни у взрослых, ни у детей. Препараты значительно уступают по активности даже низким дозам ингаляционных стероидов и во многих исследованиях имеют эффект плацебо.

Теофиллины с замедленным высвобождением также не должны применяться в качестве базисной монотерапии из-за наличия выраженных побочных реакций. Добавление пролонгированных теофиллинов к ИГКС уступает по эффективности комбинации длительно действующих β_2 -агонистов с ИГКС. Возможно дополнительное назначение пролонгированных теофиллинов к комбинации длительно действующих β_2 -агонистов с ИГКС в случаях сохранения ночных приступов. Частота побочных действий при приеме теофиллинов прямо пропорциональна длительности их применения. Теофиллины с замедленным высвобождением запрещены для использования у детей раннего возраста. А теофиллины короткого действия вообще не используются для базисной терапии БА.

Эффективность *антигистаминных препаратов* как первого, так и второго поколения и других лекарственных средств не доказана в профилактике и лечении БА. Антигистаминные препараты второго поколения показаны при наличии сопутствующего аллергического ринита; в ситуации, когда пациент получает антилейкотриеновые препараты, необходимости в их назначении нет.

Специфическая *иммунотерапия* как один из методов базисной терапии БА может быть рекомендована у детей старше 5 лет в дополнение к фармакотерапии. Исследования, подтверждающие ее безопасность и эффективность у детей до 5 лет, отсутствуют.

В целом, базисная терапия БА должна иметь пошаговый характер, т. е. при отсутствии эффекта следует

Таблица 2. Препараты для лечения бронхиальной астмы

Препараты для контроля БА	Препараты для купирования обострений
ИГКС	β_2 -агонисты короткого действия
Комбинация ИГКС с пролонгированными β_2 -агонистами	Антихолинэргические препараты
Антилейкотриеновые препараты	Системные ГКС
Теофиллины с замедленным высвобождением	Магния сульфат в/в
	Эуфиллин в/в

Примечания: ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ГКС – глюкокортикостероиды.

Таблица 3. Базисная терапия бронхиальной астмы у детей до 5 лет

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Нет потребности в препаратах	Вариант 1	Вариант 1	Продолжить терапию МЛ и ИГКС с повышением суточной дозы
	МЛ	МЛ + ИГКС (если ранее пациент получал МЛ)	
	Вариант 2	Вариант 2	
	ИГКС в низких дозах	ИГКС в низких дозах + МЛ (если ранее пациент получал ИГКС)	

Примечания: МЛ – модификаторы лейкотриенов; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды. Применение β_2 -агонистов длительного действия у детей до 5 лет не рекомендовано.

Таблица 4. Базисная терапия бронхиальной астмы у детей старше 5 лет

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4	Степень 5
Нет потребности в препаратах	Низкие дозы ИГКС	Вариант 1	Вариант 1	Анти-IgE терапия или ГКС перорально в минимальной поддерживающей дозе
		ИГКС в низких дозах + МЛ	ИГКС в низких дозах + МЛ + ДДБА	
		Вариант 2	Вариант 2	
		ИГКС в низких дозах + ДДБА	ИГКС + ДДБА + МЛ	
		Вариант 3	Вариант 3	
		ИГКС в средних или высоких дозах	ИГКС в средних или высоких дозах + ДДБА	

Примечания: ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС); МЛ – модификаторы лейкотриенов; ДДБА – β_2 -агонисты длительного действия; у детей, в отличие от взрослых, добавление теофиллинов пролонгированного действия рекомендовано на более поздней ступени, а именно 4-й.

делать «шаг вверх» (step up), при контроле над заболеванием в течение не менее 3 месяцев – «шаг на ступень вниз» (step down) (табл. 3, 4).

Отсутствие эффекта от базисной терапии возможно в следующих случаях:

- невыполнение пациентом назначений;
- неправильная техника ингаляций;
- наличие модифицирующих факторов (сопутствующий синусит, гастроэзофагальный рефлюкс, гипервентиляционный синдром).

Терапия обострений БА у детей включает в себя применение в основном бронхолитиков, при необходимости системных ГКС, сульфата магния и теофиллинов короткого действия (аминофиллин) внутривенно капельно.

Всем пациентам с обострением БА средней степени тяжести и, тем более, с тяжелым показана оксигенотерапия увлажненным согретым кислородом с применением маски или носовых катетеров. Наличие у пациентов с БА сатурации менее 92% является объективным критерием необходимости кислородотерапии.

Ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия являются препаратами первой линии в лечении обострения БА любой степени тяжести. В зарубежной литературе указывается на отсутствие различий в эффективности ингаляторной терапии через спейсер и небулайзер, однако, по нашим собственным наблюдениям, небулайзерная терапия имеет ряд преимуществ. Предпочтение ингаляторной терапии с применением небулайзера для купирования обострения следует отдавать у детей дошкольного возраста и при среднетяжелых и тяжелых обострениях.

Купирование легких обострений БА, протекающих без выраженной одышки, проводится ингаляциями сальбутамола 3-4 раза в день. Для купирования среднетяжелых и тяжелых обострений БА сальбутамол назначается по одной ингаляции каждые 20 мин в течение первого часа от начала терапии (1 шаг). Далее возможны два варианта действия: при снижении интенсивности одышки и уменьшении тахипноэ продолжается введение сальбутамола по одной ингаляции каждые 2-3 часа (2 шаг) в виде монотерапии, а при отсутствии эффекта к указанной схеме применения сальбутамола добавляется преднизолон в дозе 1-2 мг/кг в сутки в течение 2-3 дней. Максимальная доза преднизолона не должна превышать 60 мг в сутки. У детей до двух лет при среднетяжелом и тяжелом обострении БА преднизолон назначают в суточной дозе 10 мг (2-3 дня). Возможно использование метилпреднизолона, в то время как дексаметазон и гидрокортизон не рекомендованы для терапии БА. Эффективность ГКС равнозначна при пероральном и парентеральном путях введения. Показанием для внутривенного введения ГКС является отказ пациента от приема лекарственных средств внутрь или рвота.

Преднизолон должен назначаться немедленно в следующих случаях:

- многократное или неконтролируемое использование β_2 -агонистов до момента обращения к врачу;
- обострение БА тяжелой степени;
- наличие цианоза.

У пациентов, длительно или неконтролируемо получавших β_2 -агонисты, возможно добавление к сальбу-

тамолю ипратропия бромид в качестве второго бронходилататора.

Отсутствие эффекта от терапии β_2 -агонистами в сочетании с ГКС на протяжении 3-6 часов является показанием для проведения инфузионной терапии (3 шаг) в начальном объеме 20 мл/кг физиологического раствора. В первой фракции инфузата однократно вводится 25% сульфат магния из расчета 0,2 мл/кг (не более 5 мл), в следующей фракции вводится 2,4% эуфиллин в стартовой дозе 6 мг/кг. При необходимости возможно повторное введение эуфиллина через 6 часов, при этом суммарная суточная доза не должна превышать 10 мг/кг.

Для купирования приступов БА у детей не рекомендуется применять пероральные и длительно действующие β_2 -агонисты (за исключением формотерола у подростков).

При купировании основных симптомов обострения БА продолжается введение сальбутамола через спейсер 3-4 раза в сутки (4 шаг), до получения стойкого клинического эффекта.

Методику применения двух ингаляций сальбутамола мы не используем из-за увеличения нагрузки на сердечно-сосудистую систему. Назначение муколитической терапии, как показывает практика, неэффективно из-за усиления кашля.

Таким образом, пошаговая терапия БА согласно GINA-2009 позволяет оптимизировать и стандартизировать общий подход к лечению данного заболевания в разных возрастных группах, доказав свою высокую эффективность.

Литература

1. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Boulet L.P., et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008; 179: 1121-31.
2. Acquistapace F., Agostinis F., Castella V., et al. Efficacy of sublingual specific immunotherapy in intermittent and persistent allergic rhinitis in children: an observational case-control study on 171 patients. *The EFESO-children multicenter trial. Pediatr Allergy Immunol.* 2009; 20: 660-4.
3. Agarwal R., Aggarwal A.N., Gupta D., Jindal S.K. Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and metaanalysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009; 13: 936-44.
4. Bousquet J., Bachert C., Canonica G.W., et al. Efficacy of desloratadine in intermittent allergic rhinitis: a GA(2)LEN study. *Allergy* 2009; 64: 1516-23.
5. Francis N.A., Butler C.C., Hood K., et al. Effect of using an interactive booklet about childhood respiratory tract infections in primary care consultations on reconsulting and antibiotic prescribing: a cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 339: b2885.
6. Coffman J.M., Cabana M.D., Yelin E.H. Do school-based asthma education programs improve self-management and health outcomes? *Pediatrics* 2009; 124: 729-42.
7. Cohen J.L., Mann D.M., Wisnivesky J.P., et al. Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner-city asthmatic adults: the Medication Adherence Report Scale for Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103: 325-31.
8. Corren J., Busse W., Meltzer E.O., et al. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4R - alpha antagonist, in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181: 788-96.
9. Ip S., Chung M., Raman G., et al. A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. *Breastfeed Med.* 2009; 4 (Suppl. 1): S17-30.
10. Corvol H., De Giacomo A., Eng C., et al. Genetic ancestry modifies pharmacogenetic gene-gene interaction for asthma. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 489-96.
11. Covar R.A., Strunk R., Zeiger R.S., et al. Predictors of remitting, periodic, and persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: 359-366 e3.
12. De Blic J., Ogorodova L., Klink R., et al. Salmeterol/fluticasone propionate vs. double dose fluticasone propionate on lung function and asthma control in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009; 20: 763-71.
13. Field S.K., Conley D.P., Thawer A.M., et al. Effect of the management of patients with chronic cough by pulmonologists and certified respiratory educators on quality of life: a randomized trial. *Chest* 2009; 136: 1021-8.
14. Fitzpatrick A.M., Higgins M., Holguin F., et al. The molecular phenotype of severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: 851-857 e18.
15. Gautrin D., Cartier A., Howse D., et al. Occupational asthma and allergy in snow crab processing in Newfoundland and Labrador. *Occup Environ Med.* 2010; 67: 17-23.
16. Gelb A.F., Taylor C.F., Simmons M., Shinar C. Role of add-on zileuton on total exhaled, large airway, and small airway/alveolar nitric oxide in moderate-severe persistent adult asthmatics on fluticasone 250 microg/Salmeterol 50 microg. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009; 22: 516-21.
17. Bijanzadeh M., Ramachandra N.B., Mahesh P.A., et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin in patients with asthma exacerbation. *Lung* 2009; 187: 315-20.

Інфекції сечової системи у дітей

Д.Д. Іванов,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ



Д.м.н., професор
Д.Д. Іванов

Інфекції сечової системи (ІСС) є найбільш поширеними інфекціями у дітей до 2 років та посідають друге-третє місце серед усіх інфекцій дитячого віку, поступаючи лише захворюванням дихальних шляхів та кишковим інфекціям. Згідно зі статистичними звітами МОЗ України, поширеність захворювань нирок і сечової системи у дітей протягом останніх 5 років в Україні зросла з 40 до 56/1000 дитячого населення.

На першому році життя на ІСС частіше страждають хлопчики (3,7 проти 2% серед дівчаток), потім спостерігається протилежне співвідношення. Проте у хлопчиків до 3 років ІСС є найчастішою причиною лихоманки та нерідко розвиваються на фоні аномалій розвитку органів сечової системи. Хронічне пієлонефритичне рубцювання формується в дуже молодому віці через комбінацію ІСС, інтрауретерального рефлюксу та міхурово-сечовідного рефлюксу. Інколи рубцювання виникає внутрішньоутробно. Як наслідок може розвинути артеріальна гіпертензія і хронічна ниркова недостатність.

Термінологія

Інфекції сечової системи — мікробно-запальне ураження органів сечових шляхів без уточнення топичного рівня ураження.

Пієлонефрит — неспецифічне мікробне запалення нирки з переважним осередковим ушкодженням тубулоінтерстиційної тканини, чашечок та миски.

Цистит — неспецифічне мікробне запалення слизової оболонки сечового міхура.

Класифікація

В Україні використовують класифікацію, затверджену рішенням ІІ з'їзду нефрологів України 2005 р. (рис. 1). За ступенем тяжкості Європейська асоціація урологів (European Association of Urology — EAU) виділяє тяжкі та прості ІСС (табл. 1).

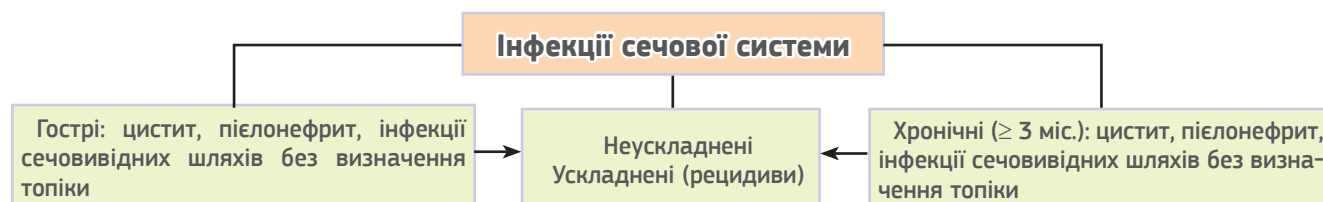
Пієлонефрит вважається гострим за тривалості його перебігу до 3 місяців. Ускладненою ІСС найчастіше є за наявності порушення уродинаміки (гіперактивний сечовий міхур, міхурово-сечовідний рефлюкс) або супутньої інфекції (уреаплазмоз, хламідіоз).

Етіологія ІСС

В етіології ІСС переважає *Escherichia coli* (90% серед всіх уропатогенів), грампозитивні мікроорганізми становлять 5-7%. Аномалії розвитку сечової системи створюють передумови для колонізації сечової системи висхідним шляхом. Дисбактеріози, закрепи уможливають гематогенний шлях потрапляння інфекції. Дисфункції сечового міхура сприяють повторним ІСС.

Таблиця 1. Ступені тяжкості інфекцій сечової системи за класифікацією Європейської асоціації урологів

Тяжка інфекція сечової системи	Проста інфекція сечової системи
• Лихоманка > 39 °С	• Помірна лихоманка
• Блювання	• Успішна регідратація per os
• Виражена дегідратація	• Помірна дегідратація
• Низька реакція на терапію	• Позитивна реакція на терапію



Особливі форми у чоловіків: простатит, епідидиміт, орхіт (EAU, 2010)

Рисунок 1. Класифікація інфекцій сечової системи, затверджена рішенням ІІ з'їзду нефрологів України (2005)

Таблиця 2. Критерії встановлення діагнозу інфекцій сечової системи відповідно до настанов ЕУА, 2010

Нозологія	Клінічні симптоми	Лабораторні дані
Гострий цистит	Дизурія, часті болючі сечовипускання за відсутності таких проявів протягом останнього місяця	- Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ - Колонієутворювальних одиниць $\sim 10^{3-4}/\text{мл}$
Гострий неускладнений пієлонефрит	Лихоманка, біль у животі або попереку за відсутності інших діагнозів та вад розвитку	- Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ - Колонієутворювальних одиниць $\sim 10^4/\text{мл}$
Ускладнені інфекції сечових шляхів	Різноманітні комбінації вищенаведених симптомів за наявності факторів ризику	- Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ - Колонієутворювальних одиниць $\sim 10^{4-5}/\text{мл}$
Безсимптомна бактеріурія	Немає клінічних симптомів	- Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ - Колонієутворювальних одиниць $\sim 10^5/\text{мл}$ в 2 культурах, взятих із інтервалом в 24 години
Рецидивуючі інфекції сечової системи (антибіотико-профілактика)	Як мінімум 3 епізоди неускладнених ІСС, що підтверджені посівами протягом останніх 12 місяців. Тільки для дівчаток, що не мають структурних або функціональних порушень	- Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ - Колонієутворювальних одиниць $\sim 10^4/\text{мл}$

Наявність міхурово-сечовідного рефлюксу як у поєднанні з інфекційним агентом, так і без нього (наприклад, у внутрішньоутробному періоді), може призводити до розвитку обструктивної нефропатії, появи рубців і осередків склерозу ниркової тканини.

Діагноз

Критерії встановлення діагнозу ІСС відповідно до настанов ЕУА (2010) подані в **таблиці 2**.

В клінічній картині у дітей раннього віку переважають неспецифічні прояви запалення, і лише відсутність видимої причини для лихоманки нерідко є приводом для дослідження сечі. У молодшому віці на фоні гіпертермії можуть відзначатися блювання і пронос, розлитий біль у животі. Диференціально-діагностичною ознакою циститу і пієлонефриту є наявність при останньому системних реакцій: гіпертермії, інтоксикації, лейкоцитозу зі зрушенням формули вліво, підвищення швидкості осідання еритроцитів і позитивної реакції на С-реактивний білок.

Для збору сечі рідко використовується катетеризація сечового міхура або надлобкова пункція. У маленьких дітей застосовують спеціальні пластикові сумки, що приклеюються до геніталій з метою збирання сечі для загального аналізу. Сеча збирається повністю, а при ризику контамінації та для бактеріального дослідження (посіву) використовують середню порцію сечі. Наявність понад 10 лейкоцитів в полі зору (для хлопчиків понад 6) не потребує дублювання аналізу за Нечипоренком і вважається патогномонічною ознакою ІСС.

Наявність біохімічних маркерів сечі дає змогу підтвердити діагноз ІСС. Так, позитивна реакція на нітрити (окрім *Pseudomonas aeruginosa*, ентерококів) з чутливістю 45-60% і специфічністю 85-98% та наявність С-реактивного білка в концентрації вище 20 мкг/мл свідчать про пієлонефрит. Клінічне значення інтерлейкіну-6 нині остаточно не встановлено.

Методи візуалізації при ІСС включають: обов'язкове проведення УЗД нирок і сечового міхура, мікційної цистограми з першого епізоду інфекції хлопчикам і з другого – дівчаткам, виконання комп'ютерної томографії або екскреторної урографії – тільки при підозрі на обструктивний характер процесу. Для виявлення рубців і осередків склерозу виконується реносцинтиграфія з ^{99m}Tc.

DMSA (специфічність 100% і чутливість 80%), для з'ясування функціонального стану нирок при підозрі на обструктивне ушкодження – з ^{99m}Tc DTPA/MAG-3.

Лікування ІСС

Лікування циститу

При першому епізоді циститу у дітей призначається протимікробна терапія уроантисептиком (наприклад триметоприм/сульфаметоксазол [Солюсептол]) протягом 5 діб або антибіотиком (наприклад цефіксим [Цефікс] або цефуроксим) протягом 3 діб у поєднанні з симптоматичною терапією (наприклад прифініуму бромід [Ріабал]). Гострий цистит слід лікувати негайно, для того щоб уникнути можливих ускладнень. При рецидиві циститу показано консультацію гінеколога або уролога, проведення рентгенологічного дослідження сечового міхура, дослідження крові на антитіла до *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *M. hominis* і *Trichomonas vaginalis*. Лікування триває 7 діб при застосуванні уроантисептика або 5 діб – антибіотика, потім показане профілактичне лікування 1/3-1/4 дози уроантисептика на ніч протягом 1-6 місяців, доцільне також призначення фітотерапії (Канефрон Н).

Фітотерапія має різнонаправлену дію на нирки і сечовивідні шляхи і посилює ефективність антибактеріальних засобів, тому її призначення вважають виправданим. Основним недоліком фітотерапії є відсутність стандартизації рослинних препаратів. Тому фітонірингова технологія, яка поєднує в собі сучасні досягнення виробництва стандартизованих ліків із рослинної сировини високої якості і на українському ринку представлена компанією «Біонорика» (Канефрон Н), є вдалим доповненням до базисної терапії та альтернативою профілактичному лікуванню синтетичними засобами у дітей з ІСС.

Супроводжувальна терапія при хронічному циститі передбачає проведення інстиляцій, лікування гіперактивності сечового міхура (за її наявності).

Лікування пієлонефриту

За наявності тяжкої ІСС лікування здійснюється в умовах стаціонару, в інших випадках – амбулаторно (**рис. 2**). Одним з принципів лікування є індивідуальний підхід.

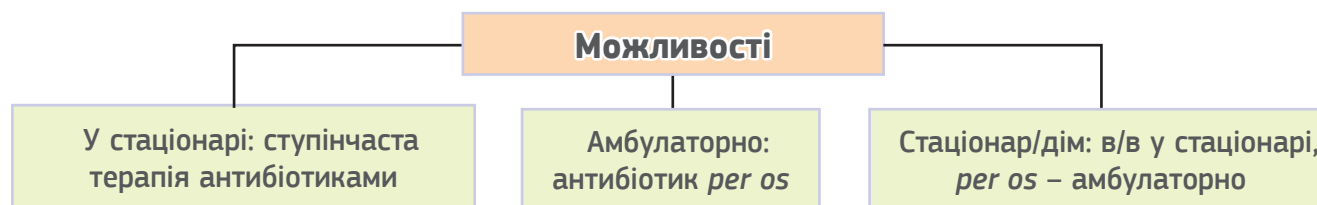


Рисунок 2. Лікування пієлонефриту

Антибактеріальна терапія триває 10 діб. Призначення препарату доводиться ініціювати на емпіричній основі, але режим лікування має бути скорегований якнайшвидше згідно з результатами культурального дослідження.

Препаратами першого ряду є:

- цефалоспорины переважно III покоління (цефуроксим, цефтріаксон (бажано із сульбактамом), цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон, цефіксим, цефтібутен);
- антибактеріальні препарати першого вибору для ступінчастої терапії однієї групи: цефотаксим (наприклад Клафоран), цефтріаксон, цефоперазон (наприклад Цефобід), цефтазидим (наприклад Фортум) 3-4 дні і потім цефуроксим або цефіксим (наприклад Цефікс) 7-10 діб (за наявності вагітності – всього 14 діб).

У хворих, що мають алергію до цефалоспоринов, може бути використаний азтреонам або гентаміцин. Якщо передбачається грампозитивна флора, доцільне застосування аміноглікозиду в комбінації з ампіциліном або з амоксициліном + клавуланова кислота. Хлорамфеніколу, сульфонамідів, тетрацикліну, рифампіцину, амфотерицину В і фторхінолонів треба уникати. Використання цефтріаксону також слід уникати у зв'язку з його небажаною побічною дією на жовчовиділення.

Антибактеріальна терапія проводиться ступінчастим методом в стаціонарі (парентерально з переходом на прийом препаратів [можливо в межах однієї групи] перорально після нормалізації температури) або перорально при амбулаторному лікуванні (з 2-го місяця життя).

Для вагітних підлітків препаратами вибору є цефалоспорины 2-3 генерації, захищені амінопеніциліни, макроліди, аміноглікозиди (до 7 діб). Тривалість лікування – 10 діб.

Профілактичну терапію після лікування пієлонефриту застосовують на амбулаторному етапі у дітей молодшого віку, що вже мали епізод пієлонефриту, за наявності ризику розвитку рубців, інфікування при сечокам'яній хворобі, при ризику рецидивів ІСС, хронічних ІСС, за наявності вроджених вад сечовивідної системи, супутній уrogenітальній інфекції, нейрогенному сечовому міхурі, цукровому діабеті, тривалій імібілізації. Препаратами вибору є уроантисептики або Канефрон Н. Перелічені вище препарати використовують одноразово на ніч у дозі 1/3-1/4 від добової протягом 3-6 місяців, будь-який із загальною тривалістю прийому до 2 років, а Канефрон Н застосовують тричі на добу протягом тривалого часу. Вагітним призначають профілактичне лікування фурадоніном або фосфоміцином (Монурал) один раз на 10 діб, у монотерапії або в комбінації з Канефроном Н.

Посиндромна терапія

Лікування дегідратації здійснюється шляхом водного навантаження, дезінтоксикація – застосуванням дезін-

токсикаційних препаратів (Реосорбілакт, Ксилат, Ліпін). При відмові від перорального прийому рідини, ознаках дегідратації, значному інтоксикаційному синдромі проводиться інфузійне введення 5% розчину глюкози або фізіологічного розчину хлориду натрію. Як альтернатива може бути використаний цитруліну малат (Стимол) всередину.

При гіпертермії застосовуються жарознижувальні – парацетамол, німесулід (з 12 років). У випадках больового синдрому призначають прифінію бромід (Ріабал), у разі діареї (чи профілактично) – сахароміцети буларді (Ентерол). Біопрепарати і антигістамінні засоби рутинно не використовують. Рекомендовано фітотерапію сучасними якісними препаратами (наприклад Канефроном Н). До переваг Канефрону Н при пієлонефриті слід віднести спазмолітичний, протизапальний, м'який сечогінний ефекти та імовірне потенціювання антибактеріальної активності синтетичних лікарських засобів.

У періоді гіпертермії показаний постільний режим до зменшення симптомів інтоксикації, в подальшому – кімнатний режим, поступове включення лікувальної фізкультури. В період ремісії забезпечується загальний режим за віком, з обмеженням тривалого ортостатичного навантаження, униканням переохолодження.

Дієтотерапія

Лікувальне харчування передбачає призначення столу № 5, при порушенні функції нирок – № 7а, № 7.

Обмеження вживання солі проводиться лише за наявності порушення функції нирок та/чи артеріальній гіпертензії, м'яса – при порушенні функції нирок.

Питний режим включає чай, лужну мінеральну воду, чисту воду, компоти (з сухофруктів), молочні продукти, фітотерапію. При лужній реакції сечі показане збільшення кислих валентностей – морси, напої з журавлини, брусниці тощо.

Таким чином, **лікування пієлонефриту в стаціонарі проводиться за схемою «3+»**, наприклад:

1. Антибактеріальна ступінчаста терапія, наприклад цефалоспорин II-III покоління (цефтріаксон/сульбактам [Сульбактомакс] 100 мг/кг/добу за 2 введення в/в 3 дні, потім цефіксим [Цефікс] 8 мг/кг/добу *per os* 7 діб);

2. Регідратація перорально та дезінтоксикація внутрішньовенно (Реосорбілакт 5 мл/кг/добу за два введення);

3. Жарознижувальні та протизапальні (за необхідності): парацетамол 3-4 дні і німесулід до 10 діб (дітям від 12 років);

«+» – запобігання рецидиву: профілактичне лікування Солюсептолом у дозі 1/3-1/4 від добової на ніч протягом 3-6 місяців.

Амбулаторне лікування (нетяжкий перебіг, немає дегідратації і гіпертермії) **проводиться за схемою «2+»**, наприклад:

Канефрон® Н

Гармонія лікування



При запальних захворюваннях нирок та сечовивідних шляхів

- ✓ Необхідний комплекс дій для лікування циститів, пієлонефритів, сечокам'яної хвороби
- ✓ Препарат високої якості з Німеччини, отриманий з екологічно чистої сировини
- ✓ Оптимальний за необхідності тривалого лікування та профілактики у пацієнтів будь-якого віку



Краплі для перорального застосування 100 мл
UA/4708/01/01 від 03.07.2006; драже № 60
UA/4708/02/01 від 03.07.2006. Перед застосуванням
уважно ознайомтесь з інструкцією та
проконсультуйтеся з лікарем. Зберігати в місцях,
недоступних для дітей. Реклама лікарського засобу.
Виробник: Бйонорика

1. Цефіксим (Цефікс) один раз на добу протягом 10 діб або амоксицилін/клавуланат в суспензії двічі на добу 10 діб перорально;

2. Жарознижувальні та протизапальні (за необхідності): парацетамол 3-4 дні і німесулід до 10 діб (дітям від 12 років);

«+» — запобігання рецидиву: пріофілактичне лікування на ніч протягом 3-6 місяців.

Реабілітаційні заходи, диспансеризація

При досягненні ремісії дитина обстежується в умовах нефрологічного стаціонару (кабінету) щорічно, амбулаторно — оглядається педіатром 1-2 рази на місяць в перший рік та щоквартально в подальшому (за можливості — нефрологом, не рідше 1 разу на 6 місяців). Під час огляду слід звертати увагу на регулярність обстеження у ЛОРа, стоматолога, гінеколога, уролога (бажано 1 раз на 6 місяців); дотримання рекомендацій стаціонару; загальний стан та фізичний розвиток дитини; адекватність питного режиму; артеріальний тиск; наявність сечового синдрому; функціональний стан нирок; виникнення побічних ефектів та ускладнень терапії; усунення чинників, що провокують погіршення стану (хронічні осередки інфекції, інсоляції, ГРВІ, стреси, переохолодження); психологічну реабілітацію, профорієнтацію підлітків; профілактику небажаних статевих контактів.

Після завершення програми лікування розширюється режим — дозволяється відвідування школи (при хронічному пієлонефриті — в міжепідемічний період та за сприятливих метеоумов) зі звільненням від фізкультури або обмеженням занять на снарядах, на вулиці в холодну пору року. Дошкільнятам не рекомендується постійне відвідування дитячих колективів у зв'язку з ризиком приєднання дитячих та вірусних інфекцій, що можуть спровокувати рецидив пієлонефриту та інтерстиційного нефриту.

Можливе лікування в умовах місцевих нефрологічних санаторіїв у період ремісії (загальнозміцнювальний ефект).

За необхідності лікування інτερкурентних інфекцій, соматичної патології слід пам'ятати про нефротоксичність препаратів і обмежуватися необхідним мінімумом медикаментів.

Вакцинація проводиться за графіком профілактичних щеплень, але не раніше ніж через місяць від початку ремісії, з обов'язковим попереднім обстеженням (аналіз крові клінічний та біохімічний, аналіз сечі), на фоні гіпоалергенної дієти та, в деяких випадках, прийому антигістамінних препаратів (5-7 днів напередодні і після вакцинації). Реакція Манту — за графіком.

Збереження стійкої ремісії протягом 1 року при циститі, 3 років при гострому і 5 років при хронічному пієлонефриті дає змогу констатувати одужання.

Література

1. Наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008 «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом»

2. Guideline on urological infections. European Association of Urology, 2010

Сучасні можливості корекції порушень мікроекології кишок у практиці дитячого алерголога

Л.В. Беш,

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львівський міський дитячий алергологічний центр



Д.м.н., професор
Л.В. Беш

Протягом останніх років частота алергічної патології неухильно зростає, її можна значною мірою віднести до «хвороб цивілізації», оскільки алергія є своєрідною платою людства за прогрес. Відомо, що більшість алергічних захворювань починаються вже з перших місяців і років життя дитини, що робить надзвичайно важливим пошук нових способів їх профілактики і лікування. Однак, незважаючи на численні вітчизняні і закордонні дослідження, присвячені вирішенню цієї проблеми, багато питань і сьогодні залишаються нез'ясованими і породжують серйозні дискусії. В цьому контексті одним із найактуальніших питань є таке: алергія і дисбактеріоз кишок, чи існує зв'язок?

Сьогодні на сторінках спеціальної літератури жваво обговорюється проблема дисбактеріозу, оскільки практично відсутні єдині погляди на роль мікрофлори у формуванні здоров'я і у розвитку різноманітної, зокрема алергічної патології, існує неоднозначне ставлення до трактування, методів профілактики і лікування дисбіотичних розладів (відновлення ендомікробіологічного гомеостазу) [1, 2].

Історія життя людства — це свого роду історія взаємин макроорганізму людини і мікроорганізмів. Які, до речі, існували ще до людей, ми є гостями на цій землі, але прийшли і намагаємося приборкати мікроорганізми. Хто в цьому протистоянні виграє? Перемога далеко не завжди лишається за нами. Найкращий спосіб у цьому випадку — спроба симбіотичного співіснування. І прикладом цього співіснування є еволюційно вистрадані стосунки макроорганізму (людського організму) і аутомікрофлори.

Сьогодні доведено, що в процесі еволюційного розвитку відбувалося постійне вдосконалення симбіозу макроорганізму людини з його мікрофлорою, внаслідок чого мікробіота макроорганізму-господаря перетворилася на життєво важливий орган із величезною кількістю мікробних клітин, які підтримують життєздатність організму в цілому [3]. Більше того, відомо, що кожній людині притаманний свій мікробіологічний фенотип (сукупність мікробів, які заселяють природні біотопи організму), що формується під впливом різних факторів

спадкової і неспадкової природи. Сьогодні нормальну мікрофлору людини розглядають як сукупність численних мікробіоценозів, що характеризуються певною стабільністю складу і відповідають тому чи іншому біотопу в організмі людини [4]. Найчисленнішим і найскладнішим за своїм складом є мікробіоценоз травного каналу. Згідно з найсучаснішими даними в складі кишкової мікрофлори виявлено 395 філогенетичних груп мікроорганізмів, з яких 244 (62%) є новими. Загальна кількість видів становить близько 1500 і потребує подальшого уточнення [5].

У плода в утробі матері кишківник стерильний, але вже під час пологів починає формуватися його мікробний пейзаж, який визначається мікробіоценозом матері, механізмом пологів, мікроекологією зовнішнього середовища і типом вигодовування [6]. З віком відбувається становлення мікроекології кишок, яка характеризується певною індивідуальністю і відносною постійністю. Виходячи із вказаного вище, трактування порушень ендомікробіологічного гомеостазу і ставлення до його корекції повинно бути дуже обережним.

У цьому контексті практичний лікар, який займається лікуванням алергічної патології, мусить мати чіткі відповіді на ряд запитань, а саме :

- Який склад нормальної флори, як співіснують макроорганізм і аутофлора? Яка функція нормальної аутомікрофлори?
- Чи є правомірним діагноз «дисбактеріоз кишок»?
- Чи досконалі наявні нині методи діагностики дисбактеріозу кишок?
- Як корегувати дисбактеріоз кишок?

Саме ці запитання стануть предметом обговорення у нашій публікації.

Отже, перший блок питань: **Який склад нормальної флори, як співіснують макроорганізм і аутофлора? Яка функція нормальної аутомікрофлори?**

На сьогоднішній день макроорганізм і аутомікрофлора є єдиною екосистемою, яка функціонує на підставі взаємовигідних симбіотичних відносин.

Аутомікрофлора — специфічний додатковий життєво важливий орган, який є невід'ємною часткою фізіологічного функціонування людини. Основне сховище, де

зберігаються мікробні популяції в макроорганізмі (близько 60% всієї мікрофлори) — мікробіоценоз товстої кишки. Існування і підтримка нормальної мікрофлори в нижніх відділах тонкої і в товстій кишках є надзвичайно важливою функцією аутомікрофлори, що забезпечує гомеостаз організму дитини в цілому. **Ця складна поліфункціональна мікроекологічна система безперечно повинна розглядатися як специфічний життєво необхідний мікробний орган, що може здійснювати широкий спектр функцій (захисних, травних, біосинтетичних, обмінних, детоксикаційних, імуномодуляційних) [6].**

Відомо, що оптимальне співвідношення мікроорганізмів у кишківнику трактується як *еубіоз*. У нормі в складі кишкової мікрофлори дітей переважає анаеробна асоціація (95-99%), серед якої домінує біфідофлора. Біфідобактерії, лактобацили і пропіоновокислі бактерії становлять *головну (облігатну, індигенну, резидентну) мікрофлору*.

Факультативну (додаткову, супутню) мікрофлору біоценозу товстої кишки становлять факультативно-аеробні бактерії видів *Escherichia coli* (ешерихії), *Streptococcus faecium* (ентерококи). У нормі концентрація цих бактерій не перевищує 5%. Сьогодні мусимо визнати, що ці мікроорганізми у разі збільшення їх популяційного складу здатні викликати інфекційні ускладнення, про що вже багато років просто кричать науковці і практичні педіатри багатьох країн світу [5]. На жаль, межа, яка розділяє симбіонтну і патогенну дію ешерихій і ентерококів на організм господаря, дуже тонка, її дуже легко перейти. Чи слід ризикувати у такому разі?

Третя група мікрофлори кишкового біоценозу — *транзиторні (залишкові) мікроорганізми* (стафілококи, клостридії, цитробактер, ентеробактер, протей, клебсієла, псевдомонас, кандиди та ін.). Умовно патогенні клони транзиторної мікрофлори також можуть стати проблемою, але, як правило, тільки на фоні дисбіотичних зрушень [7].

Слід відзначити, що представники нормальної аутомікрофлори кишок, зберігаючи симбіотичні відносини між собою, виявляють виражений антагонізм щодо інших мікроорганізмів, продукуючи оцтову і молочну кислоти. Саме тому за умови *еубіозу* представники аутомікрофлори здатні пригнічувати ріст найрізноманітніших патогенних і непатогенних мікроорганізмів, які є нетиповими для нормальної мікрофлори [8].

Однак питання щодо нормального складу аутомікрофлори — це по суті питання досить відносне. Більше того, окремі дослідники стверджують, що за станом мікроекології кишок, як і за відбитками пальців, можна ідентифікувати особу. Тоді про яку норму ми говоримо? Звичайно, про досить відносну [9].

На жаль, з кожним роком помітно збільшується кількість факторів, які негативно впливають на склад і активність мікрофлори людини. Поряд з несприятливою екологією, незбалансованим харчуванням, іншими стресорними чинниками (емоції тощо) важливим є і вплив ятрогенних факторів. Еволюція медичної науки не завжди враховувала потребу підтримати симбіоз макроорганізму й аутомікрофлори людини. Нині існує безліч препаратів, які негативно впливають на кількісні та якісні характеристики приєпітеліальних

біоплівки, зокрема через інгібування найціннішого анаеробного компоненту і збільшення умовно патогенної флори. Це антибактеріальні препарати, гормони, імунодепресанти, окремі прокінетики, жовчогінні, обволікувальні засоби та інші.

Кількісні та якісні зміни ендомікроекології макроорганізму прийнято називати *дисбіозом*. І тут виникає наступне питання: **чи є правомірним діагноз «дисбіоз»?** Згідно з думкою більшості науковців і практиків, дисбіоз кишок не можна віднести до нозології і верифікувати як клінічний діагноз. Це не діагноз, це стан, при якому порушується оптимальне співвідношення мікрофлори кишок (порушення мікроекології кишок).

В англійській літературі ряд авторів пропонує в практичній діяльності застосовувати термін «синдром надмірного бактеріального росту» (small intestinal bacterial overgrowth syndrom). Але чи правомірний цей діагноз? Згідно з сучасними уявленнями, «синдром надмірного бактеріального росту» — аномальна колонізація верхніх відділів тонкої кишки мікроорганізмами, характерними для товстої кишки [10]. Водночас у своїй щоденній практиці вітчизняні педіатри отримують лише результати мікробіологічного аналізу калу з ампули прямої кишки, який не дає інформації щодо флори верхнього відділу товстої кишки і тонкої кишки. Більше того, мікрофлора фекалій не відтворює спектр пристінкової і криптової флори кишок. Таким чином, ми просто не маємо підстав для застосування терміну «синдром надмірного бактеріального росту» в щоденній лікарській практиці.

Сьогодні більшість вітчизняних авторів визнає, що найбільш прийнятним для практичного застосування є трактування дисбактеріозу, запропоноване у 1998 р. Н.А. Коровіною, яка вважає, що *дисбактеріоз — це порушення динамічної рівноваги в якісному і/або кількісному складі нормальної аутофлори кишок, яке супроводжується порушенням її функцій з виникненням клінічних проявів* [5]. Незважаючи на відсутність відповідного шифру в МКХ 10-го перегляду, діагноз «дисбактеріоз кишок» продовжує застосовуватися у вітчизняній лікарській практиці і основним його критерієм залишається клінічна симптоматика. У разі зниження апетиту, поганого прибування ваги, частого здуття живота чи зригування на фоні зміни випорожнень (рідкі і пінисті з неприємним гнильним запахом та домішкою великої кількості слизу, зелені, неперетравлених грудочок та крові) потрібно провести мікробіологічні дослідження калу. І на цьому етапі постає ще одна чи не найскладніша проблема — правильна оцінка результатів мікробіологічних досліджень. Виникає питання: **чи досконалі методи мікробіологічної діагностики дисбактеріозу** застосовуються сьогодні в практичній роботі лікарів? На жаль, ні. Згідно з існуючими нині даними, ми маємо справу з дією асоціації сотень різних мікроорганізмів на організм дитини, тобто з процесом, складним для оцінки. Аналіз його ускладнений ще й тим, що оцінка стану мікробіоценозу кишок проводиться за обмеженою кількістю формальних показників, які не дають повного уявлення про функціональний стан ендогенної мікрофлори в цілому. Окрім цього, порожнинна мікрофлора — це далеко не склад біоплівок, а саме він визначає мікроеколо-

гічні характеристики кишок. Таким чином, діагностика дисбактеріозу — проблема складна, причому найбільші труднощі полягають у неоднозначному трактуванні результатів бактеріологічних досліджень. Досвід провідних спеціалістів з проблем мікроекології людини і наші власні спостереження дають змогу сьогодні стверджувати, що, **оцінюючи стан мікроекології кишок, треба звертати увагу не тільки і не стільки на кількісні показники, скільки на якісну характеристику мікробіоценозу кишок.** Адже нерідко у разі нормального вмісту основної флори спостерігається збільшення популяцій окремих умовних патогенів, що, безперечно, слід трактувати як дисбіоз.

Ми вважаємо за необхідне нагадати, що під час проведення загального об'єктивного обстеження немовляти не слід забувати оглянути випорожнення, понюхати пелюшки. Мусимо пам'ятати, що біфідобактерії як класичні анаероби руйнуються, тільки-но пелюшка стикається з повітрям. Кожному педіатрові знайомий кислий запах «здорових» пелюшок. Цей простий «дідівський» метод, який дає змогу отримати цінну інформацію щодо функціональної характеристики кишок, є несправедливо забутим сьогодні.

Основне питання, на яке повинна відповісти ця публікація: **алергія і дисбактеріоз кишок, чи існує зв'язок?** Безперечно, існує і є неоднозначним. Дисбактеріоз кишок може бути первинним і передувати виникненню алергії або мати вторинний характер і бути результатом її гастроінтестинальних проявів.

Відомо, що нормальна мікрофлора травного каналу створює мікробну плівку на поверхні кишок і тим самим перешкоджає надходженню алергенів і токсинів до внутрішнього середовища організму. Крім того, нині доведено, що мікробний фактор визначає також кількість вільного гістаміну в біологічних середовищах і тканинах організму [9]. Отже, стан кишкової мікрофлори є одним із факторів, що визначають патогенез алергічних проявів.

Водночас перебіг харчової алергії супроводжується порушенням біоценозу кишок, що проявляється, в першу чергу, достовірним зниженням рівня біфідобактерій. Більше того, існують переконливі дані про те, що зниження кількості біфідобактерій у калі корелює з важкістю шкірних проявів atopічного дерматиту [6]. За даними ряду дослідників і нашими власними спостереженнями, у дітей з проявами atopічного дерматиту реєструються достовірні зниження лактобацил, пропіоновокислих бактерій і підвищення рівня транзиторних мікроорганізмів (стафілококи, цитробактер, ентеробактер, протей, клебсієла, кандиди та ін). Нерідко виявляється зниження вмісту нормальної кишкової палички, при цьому з'являються її здатні до гемолізу токсикогенні штами [5].

Викладена вище ситуація диктує потребу проведення **корекції мікроекології кишок.** У цьому контексті виникає питання: **які сьогодні є для цього можливості?** Відповідаючи на це запитання, треба пам'ятати, що шлунково-кишковий канал є не лише найобширнішим середовищем локалізації мікрофлори в організмі (площа його поверхні становить більше 300 м²), але й найбільшим імунним органом. У слизовій оболонці кишок локалізовані близько 80% всіх імунокомпетентних клітин орга-

нізму і близько 25% слизової оболонки кишок складається з імунологічно активної тканини, а кожний метр кишок дорослої людини містить близько 10¹⁰ лімфоцитів [5]. Морфологічно імунна система кишок (GALT — gut associated lymphoid tissue) містить: клітинні елементи (інтерепітеліальні лімфоцити, лімфоцити *lamina propria*, лімфоцити в фолікулах, плазматичні клітини, макрофаги, тканинні базофіли та інші гранулоцити); структурні елементи (солітарні лімфоїдні фолікули, пейєрові бляшки, апендикс, мезентеріальні лімфатичні вузли). Захисний слизовий бар'єр кишок включає не лише імунні, але й неімунні чинники, а саме: циліндричний епітелій, ферменти мембранного травлення і зв'язану з поверхнею епітелію мембранну мікрофлору. Таким чином, мікробна флора та імунна система слизової оболонки шлунка перебувають в дуже тісному зв'язку і ведуть постійну «розмову» між собою (постійно взаємодіють), в процесі якої формуються індивідуальна мікроекологія кишок та адекватна імунна відповідь. Саме тому приймати рішення про втручання в ці «інтимні» процеси треба дуже виважено і обережно.

Найбільш безпечними в цьому контексті є **пробіотики** — препарати, що містять мікроорганізми, які виявляють позитивний вплив на мікробіоценоз кишок. Виходячи з викладених вище фактів, потреба в застосуванні пробіотиків у лікуванні алергічної патології не викликає сумніву. Більше того, активно обговорюється і поглиблено вивчається сьогодні питання: чи вживання пробіотиків під час вагітності запобігає виникненню алергічної патології у дитини? Сьогодні доведено, що основною ланкою профілактики харчової алергії є вироблення харчового сприйняття (толерантності) білків їжі і запобігання передчасному зіткненню дитини з потужними алергенами. Особливо багато уваги приділяється вивченню механізмів формування харчової толерантності, ніхто вже сьогодні не сумнівається, що в її основі лежать імунні реакції, і видається, що роль пробіотиків у цьому процесі є досить важливою. Напевно, кожному педіатру зрозуміло, наскільки складно сформувати харчову толерантність у новонароджених дітей, адже дитина народжується не тільки з функціонально незрілою системою адаптивного імунітету і схильністю до вироблення Th2-опосередкованої імунної відповіді, але й із практично стерильними кишками, яким властива підвищена проникність [11]. Така ситуація, безперечно, полегшує розвиток сенсibilізації. Відомо, що імунна відповідь значною мірою залежить від того, якою флорою заселиться кишківник, адже саме він є найбільшим імунним органом.

Сьогодні переконливо доведено захисну роль нормальної кишкової мікрофлори, її вплив на імунний статус і формування харчової толерантності у дітей [7]. Більше того, описані відмінності у складі мікрофлори кишок у дітей, схильних до формування алергічної патології, що дає змогу думати про існування певних причинно-наслідкових зв'язків [11]. Однак на сьогоднішній день опубліковані лише поодинокі серйозні клінічні дослідження щодо профілактики алергічних захворювань шляхом застосування пробіотичних засобів. Отримані результати неоднозначні, і це диктує потребу подальших пошуків.

На особливу увагу заслуговують результати принципово нового дослідження, для проведення якого на підставі попереднього вивчення особливостей складу мікрофлори кишок у дітей, схильних до формування алергічної патології, було відібрано 3 специфічних пробіотичних штами, а саме:

- *Bifidobacterium bifidum*;
- *Bifidobacterium lactis*;
- *Lactococcus lactis* [12].

Всі характеристики пробіотиків, і перш за все їх ефективність та безпечність, є строго штамспецифічними. Зазначені пробіотичні культури отримали сертифікат безпеки у Європейському Союзі.

У чому їх специфічність? Вони здатні *in vitro* пригнічувати продукцію Th2-цитокінів і стимулювати продукцію IL-10 мононуклеарами периферичної крові [12]. Описану суміш пробіотиків, яку названо екологія ПАНДА (Ecologic Panda), в Україні сьогодні зареєстровано під торговою назвою Lactomun.

Результати проведеного дослідження вселяють оптимізм і дають змогу стверджувати, що превентивний ефект цих пробіотичних штамів щодо розвитку atopічного дерматиту існує і супроводжується високою колонізацією кишок *L. lactis* та *B. bifidum* та зниженням продукції IL-5 [12].

Мало не щодня лікарі стикаються з проблемою вибору пробіотика для лікування atopічної патології. Неухильне зростання асортименту бакпрепаратів і їх широка реклама утруднюють орієнтацію лікарів у цих препаратах. Водночас, призначаючи курс бактеріотерапії, лікар повинен розуміти, що в такому випадку відбувається штучна колонізація кишок мікрофлорою, яка міститься у препараті. Виходячи із вказаного вище, *при виборі препарату перевагу слід надавати пробіотикам, які містять штами облигатної або факультативної нормофлори кишок*. Однак навіть ці препарати слід призначати виважено, недопустимими є дуже тривалі курси такої терапії. Пробіотики, які містять у своєму складі нетипові для облигатної нормофлори людини або умовно патогенні мікроорганізми (спороносні аеробні бацили, дріжджі, ентерококи, ешерихії тощо), повинні з великим застереженням застосовуватися в педіатрії і алергології. Ми маємо розуміти, що вводимо в такому разі в організм дитини (як правило, на фоні імунodefіциту, бо алергія одночасно є і гіперімунною реакцією, і імунodefіцитом) флору, яка може потенціювати непередбачувані інфекційні ускладнення. Застосовуючи такі препарати, треба пам'ятати, що в ослабленому організмі навіть слабовірулентний мікроорганізм може викликати серйозні побічні ефекти. А головна заповідь медицини — «не зашкодь»!

Згідно з результатами наших досліджень, прояви харчової алергії у дітей нерідко супроводжуються дисбіотичними зрушеннями мікробіоценозу кишок, які характеризуються значним підвищенням концентрації дріжджеподібних грибів. Однак цей факт не можна трактувати як показання до безпеліційного застосування серйозних антимікотичних препаратів. Ми погоджуємося з думкою дослідників, які вважають, що в цьому випадку лікування в першу чергу повинно бути скероване на відновлення домінантної флори, яка має виражений антагонізм щодо інших мікроорганізмів.

Висвітлюючи проблеми корекції порушень мікроекології кишок, не можна залишити поза увагою *фаготерапію*, яка широко застосовується у вітчизняній педіатрії. Маючи селективний (штамоспецифічний) бактеріцидний ефект, бактеріофаги нібито ідеально відповідають потребам терапії. Однак тривалий досвід їх застосування не виправдав наших сподівань. Більше того, швидка поява фагорезистентних штамів і сумнівна можливість сорбування фагів бактеріями в товстій кишці змусили лікарів переглянути свою позицію щодо фаготерапії [7]. Сумніви підкріплює і той факт, що в жодному із серйозних зарубіжних фахових видань ми не знайшли інформації про можливості застосування фаготерапії. Викладена вище ситуація змусила нас відмовитися від застосування цих препаратів.

Багаторічний досвід практичної роботи дозволяє нам стверджувати, що, призначаючи препарати для корекції дисбіозу, не слід чекати швидкого ефекту. Абсолютно недоцільно призначати одразу по закінченні курсу лікування дослідження калу на мікробний пейзаж. Потрібна витримка, необхідно зачекати 3-6 міс. Цінну інформацію в такій ситуації дають прості копрологічні дослідження, проведені ретельно лікарем-лаборантом.

Розглядаючи проблему корекції дисбактеріозу у дітей з алергічною патологією, не можна переоцінити потребу організувати оптимальне харчування. Проведений нами детальний аналіз анамнестичних даних дітей із проявами харчової алергії показав, що тривале лікування, скероване на корекцію дисбіотичних порушень, без призначення елімінаційної дієтотерапії не дає змоги досягти потрібного ефекту. Водночас **свочасне призначення дієтотерапії у немовлят з алергічним діатезом дає змогу без застосування специфічної медикаментної корекції досягти позитивної динаміки в показниках, що характеризують стан мікроекології кишок**. Викладені вище факти ще раз підтверджують думку багатьох дослідників, які стверджують, що в більшості дітей з проявами харчової алергії дисбіотичні порушення носять вторинний характер і є результатом гастроентерологічних проявів алергії.

Дієтотерапія визначається на підставі елімінаційного принципу з урахуванням спектра харчової сенсibiliзації. Особливі складності виникають у разі підбору дієтотерапії для немовлят. Правильне вигодовування немовляти — це мистецтво, яким має володіти кожний педіатр. Відомо, що найкращим способом захистити дитину від проблем, пов'язаних із дисбіозом і алергією, є, безперечно, грудне вигодовування. На жаль, протягом останніх років частота грудного вигодовування катастрофічно зменшується. Згідно зі статистичними даними, 20% новонароджених виписуються з пологових будинків уже на штучному вигодовуванні, а 60-70% дітей вигодовуються сумішами з 3-місячного віку. Тому ми мусимо шукати оптимальні замінники грудного молока.

Правильно підібрана дієта — це практично єдино можливе етіотропне лікування харчової алергії. Ідеальна стратегія лікувального харчування включає такі етапи:

1. У разі грудного вигодовування — елімінація алергенів з дієти матері-годувальниці.
2. У разі штучного вигодовування — гіпоалергенні суміші.

3. За відсутності ефекту — парентеральне харчування до 2 тиж., після чого підбір іншої напівелементної або елементної суміші.

Якщо говорити про наявні нині гіпоалергенні продукти для харчування немовлят, то їх можна класифікувати як:

- елементні/мономерні суміші — містять кристалічні амінокислоти;
- суміші зі значно зниженою алергенністю — напівелементні зі значним ступенем гідролізу білків, містять олігопептиди;
- суміші з частково зниженою алергенністю — часткові гідролізати білків.

Враховуючи не найкращі смакові характеристики напівелементних сумішей, нам, на жаль, не вдається запозичити ними весь добовий об'єм їжі. Тому мусимо шукати суміші, які можна скомбінувати й отримати добрий ефект. У цьому плані нас зацікавили кисломолочні суміші, зокрема високоадаптовані.

Відомо, що одним із важливих механізмів дії цих продуктів харчування є вироблення молочної кислоти і підвищення кислотності шлунково-кишкового вмісту. Кисле середовище стимулює ріст нормальної аутофлори, поліпшує перистальтику кишок і унеможливує ріст патогенних бактерій, гнильної та газотвірної флори.

Необхідність створити кисломолочні суміші зумовлена тим, що застосування у немовлят простого кефіру у зв'язку з високим вмістом білка й амінокислот збіль-

шує білкову і кислотну навантаження на нирки, що призводить до небажаних ефектів. Окрім того, доведено, що збільшення вживання кефіру до 400 мл на добу призводить до виникнення діapedезних кровотеч у слизовій оболонці тонкої кишки, підвищення екскреції гемоглобіну й еритроцитів та розвитку внаслідок цього залізодефіцитної анемії. Отже, *молочнокислим продуктом вибору для дітей раннього віку з порушенням кишкової мікробіоценозу слід вважати високоадаптовані кисломолочні суміші*. Вони добре комбінуються з напівелементними сумішами. Наш досвід доводить високу ефективність комбінованого харчування із застосуванням напівелементної (АЛФАРЕ) і кисломолочної (Кисломолочний НАН) сумішей.

Таким чином, незважаючи на відсутність єдиної точки зору на характер взаємозалежності і взаємного впливу алергічної патології і дисбіозу, більшість авторів дотримуються думки, що поєднана патологія сприяє формуванню так званого «синдрому взаємного погіршення перебігу хвороби». Отже, існує свого роду замкнуте коло, яке потрібно розірвати за допомогою адекватної корекції як алергічної патології, так і порушень мікроекології кишок. Корекція дисбіозу вимагає виваженого і дуже обережного ставлення. Це, можливо, навіть мистецтво, а кожний митець має свій почерк, який виражається на основі знань про мікроекологію і дисбактеріоз та власного досвіду.

Список літератури знаходиться у редакції

АНОНС

Щорічна традиційна весняна конференція Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів «Діагностика і лікування хронічних захворювань ЛОР-органів»

16-17 травня 2011 року
м. Одеса

Засідання конференції будуть проводитись у приміщенні комплексу «Сади Перемоги» (Україна, м. Одеса, пл. 10-го квітня).

У рамках конференції передбачена виставка лікарських препаратів, медичної техніки, медичного обладнання, виставка-продаж медичної літератури та інше.

Заїзд та реєстрація — 15-16 травня 2011 р.

Тези доповідей будуть надруковані у спецвипуску (№ 3-с) «Журналу вушних, носових та горлових хвороб».

Контактні дані оргкомітету:

Тел.: (044) 483-12-82; тел./факс: (044) 483-15-80;
e-mail: amtc@kndio.kiev.ua, kholodenko@list.ru

Острый ларингит и ложный круп в практике педиатрии

С.П. Кривопустов,

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



Д.м.н., профессор
С.П. Кривопустов

В педиатрии традиционно выделяют заболевания верхних и нижних отделов дыхательных путей. К инфекции верхних отделов дыхательных путей относят ринит, риносинусит, ринофарингит, фарингит, синусит, тонзиллит, отит, эпиглоттит. К заболеваниям нижних отделов респираторного тракта — трахеит, бронхит и пневмонию. При этом промежуточное положение занимает ларингит, неосложненные формы которого чаще относят к заболеваниям верхних отделов респираторного тракта, но часто воспалительный процесс при ларингите переходит и на слизистые оболочки трахеи — возникает ларинготрахеит. Возможно вовлечение в патологический процесс и подсвязочного пространства с развитием стеноза гортани — ложного крупа, или стенозирующего ларингита (ларинготрахеита).

Согласно международной классификации заболеваний МКБ-10 острый ларингит имеет шифр J04.0, острый ларинготрахеит — J04.2, острый обструктивный ларингит — J05, хронический ларингит — J37.0, хронический ларинготрахеит — J37.1.

Острый ларингит — воспаление слизистой оболочки, подслизистого слоя и внутренних мышц гортани, чаще бывает проявлением острой респираторной инфекции верхних дыхательных путей. Сотни видов вирусов могут быть причиной формирования острого ларингита, но чаще всего это возбудители парагриппа, гриппа, аденовирусы, риносинцитиальные вирусы, грибы рода *Candida*; также возможны ассоциации вирусов с бактериями.

Заболевание, как правило, начинается остро, дети жалуются на ощущение сухости, першения, саднения в горле, сухой кашель. Голос становится грубым, постепенно развивается охриплость, осиплость, иногда вплоть до афонии. Повышается температура тела, возникает боль при глотании. Вначале кашель сопровождается скудным отделением вязкой слизистой мокроты, а потом ее количество увеличивается. При присоединении трахеита характер мокроты изменяется. Стадии течения острого ларингита: начальная, или сухая; разгара, или влажная; обратного развития. Неосложненное течение заболевания, как правило, длится 5-10 дней. Клинической картины обычно достаточно для установления диагноза. Для этиологической верификации

диагноза проводят вирусологические исследования. По показаниям детским оториноларингологом проводится ларингоскопия.

Ларингоскопически при диффузной форме острого ларингита определяется гиперемия и отечность всей слизистой оболочки гортани. При ограниченной форме эти изменения наблюдаются на голосовых складках, в межчерпаловидном или подскладочном пространстве. Также виден слизистый или слизисто-гнойный секрет, а при фонации — неполное смыкание голосовых складок. При геморрагической форме ларингита, например при гриппе, видны кровоизлияния в слизистую оболочку. Наличие в гортани фибриновых налетов белого и беловато-желтого цвета — признак фибринозного ларингита, налетов серого или бурого цвета — дифтерии.

Лечение острого ларингита необходимо начинать с создания лечебно-охранительного режима. Помещение, в котором находится ребенок, должно быть теплым, но с хорошей вентиляцией и достаточной влажностью. Важно исключить курение, в том числе пассивное. Рекомендован постельный режим по показаниям, обильное питье. Питание по возрасту, молочно-растительная щадящая диета с исключением острой и раздражающей пищи, горячих и газированных напитков. Больному назначают голосовой покой; подчеркивается, что не рекомендуется шепотная речь. Из этиотропных средств рассматриваются противовирусные и антимикробные препараты (по показаниям). При необходимости — отхаркивающие лекарственные средства, в том числе растительного происхождения.

Широко используются местные препараты противовоспалительного, обезболивающего и антисептического действия (таблетки, спреи с учетом возрастных ограничений у детей).

Особое внимание детского врача должно быть уделено вопросам **ложного крупа** — стенозирующего ларингита недифтерийной природы. Слово «круп» происходит от шотландского «сгоур» — «каркать». Ложный круп, или острый стенозирующий ларинготрахеит (ОСЛТ), — это воспаление слизистой оболочки гортани, сопровождающееся спастическим сужением просвета гортани, которое характеризуется появлением грубого «лающего

го» кашля, хриплым или сиплым голосом и одышкой, чаще инспираторного характера, что обусловлено отеком подвязочного пространства.

Ложным крупом обычно страдают дети в возрасте от 6 мес. до 6 лет, чаще от 6 до 36 мес. Соотношение мальчики/девочки составляет 1,5/1. Характерна сезонность заболеваемости с пиком поздней осенью — ранней зимой. Развитие заболевания связано с *анатомо-физиологическими особенностями* строения дыхательных путей детей указанного возраста, вследствие которых возникает ларингоспазм, а именно:

- относительно узкий просвет гортани;
- воронкообразная форма гортани;
- рыхлая волокнистая соединительная и жировая ткань подвязочного аппарата, что обуславливает склонность к развитию отека;
- особенности иннервации гортани;
- относительная слабость дыхательной мускулатуры.

Следует отметить, что отек слизистой оболочки с увеличением ее толщины всего на 1 мм уменьшает просвет гортани наполовину.

Среди инфекционных факторов обструкции дыхательных путей наибольшее значение имеют вирусные инфекции. Так, в 75% случаев ОСЛТ вызван вирусами парагриппа (чаще типа 1, возможно также типов 2 и 3); имеют значение аденовирусы, риносинцитиальные вирусы, вирусы гриппа А и В, рино- и энтеровирусы, вирус кори. Бактериальные инфекции с развитием эпиглоттита, заглоточного и паратонзиллярного абсцессов относительно реже являются причиной ОСЛТ. Однако возможно вторичное присоединение бактериальной флоры на фоне имеющейся вирусной инфекции.

Классификация крупа

- *Этиология:*
 - вирусный;
 - бактериальный.
- *Стадии стеноза гортани:*
 - компенсированная;
 - субкомпенсированная;
 - декомпенсированная;
 - терминальная.
- *Характер течения:*
 - неосложненный;
 - осложненный — появление микст-инфекции в связи с присоединением к основному процессу вторичной бактериальной гнойной инфекции.
- *Рецидивирование синдрома.*

Таким образом, основная причина развития ложного крупа — воспалительный процесс в области подвязочного пространства и голосовых связок (ОСЛТ). В патогенезе обструкции дыхательных путей ведущую роль играют такие факторы, как отек, рефлекторный спазм мышц гортани и механическая закупорка ее просвета воспалительным секретом, слизью. В зависимости от этиологии значимость этих компонентов может быть различной, а в практической работе для проведения адекватной терапии и оказания эффективной помощи ребенку важно уметь быстро их дифференцировать.

Клиническая картина ложного крупа определяется степенью стеноза гортани и характеризуется «*триадой*» крупа:

- лающий кашель;
- осиплость голоса (до развития афонии);
- инспираторная одышка (стридор) с развитием дыхательной недостаточности.

Нарушения дыхания вследствие сужения просвета гортани чаще всего возникают ночью, во время сна, в связи с изменениями условий лимфо- и кровообращения гортани, уменьшением активности дренажных механизмов дыхательных путей, частоты и глубины дыхательных движений. В связи с этим круп называют «ночным хищником».

Сужение просвета верхних дыхательных путей при крупе происходит последовательно, стадийно. Так, при неполной обструкции гортани возникает шумное дыхание — стридор, обусловленный колебаниями надгортанника, черпаловидных хрящей, частично голосовых связок при интенсивном турбулентном прохождении воздуха через суженные дыхательные пути, согласно закону Бернулли. При доминировании отека тканей гортани наблюдается свистящий звук, при нарастании гиперсекреции — хриплое, хлопочущее, шумное дыхание. Следует иметь в виду, что с нарастанием стеноза за счет уменьшения дыхательного объема дыхание становится все менее шумным.

Инспираторный характер одышки возникает при сужении гортани в области голосовых связок или над ними и характеризуется шумным вдохом с втяжением податливых мест грудной клетки, а иногда втяжение яремной впадины является единственным видимым симптомом дыхательной недостаточности у детей. Стенозы ниже уровня истинных голосовых связок характеризуются экспираторной одышкой с участием в дыхании вспомогательной мускулатуры. Стеноз гортани в области подвязочного пространства обычно проявляется смешанной одышкой.

Отсутствие изменения голоса свидетельствует о локализации патологического процесса выше или ниже голосовых связок. Если в процесс вовлекаются голосовые связки, возникает осиплость голоса или афония. Хриплый, «лающий» кашель типичен для подскладочного ларингита. Другие признаки обструкции верхних дыхательных путей неспецифичны: беспокойство, тахикардия, тахипноэ, цианоз, вегетативные расстройства и т. д. Учащенное дыхание и повышенная температура тела при крупе могут приводить к значительной потере жидкости и развитию респираторного эксикоза.

В зависимости от выраженности сужения просвета гортани выделяют четыре степени стеноза, имеющие значительные различия в клинической картине (**таблица**). При комплексной оценке состояния больного следует учитывать такие факторы, как участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, наличие симптомов дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, угнетения сознания и гипертермии.

Ложный круп следует дифференцировать с другими заболеваниями, сопровождающимися обструкцией дыхательных путей и требующими соответствующей тактики лечения: истинным (дифтерийным) крупом, аллергическим отеком гортани, эпиглоттитом, заглоточным абсцессом, инородными телами гортани и трахеи.

Таблица. Степени стеноза гортани у детей

Симптомы	Степени стеноза гортани			
	I (стадия компенсации)	II (стадия субкомпенсации)	III (стадия декомпенсации)	IV (асфиксия)
Общее состояние	Удовлетворительное или средней тяжести, сознание ясное, периодическое возбуждение	Средней тяжести, сознание ясное, постоянное возбуждение	Тяжелое или очень тяжелое, сознание спутанное, постоянное резкое возбуждение	Крайне тяжелое, сознание отсутствует
Цвет кожи	Легкий цианоз вокруг рта при беспокойстве	Умеренно выраженный цианоз носогубного треугольника	Выраженный цианоз кожи лица, акроцианоз, мраморность кожи	Цианоз генерализованный
Втяжение межреберных промежутков и надключичных ямок	В покое отсутствует, при беспокойстве – умеренное	Выраженное даже в состоянии покоя	Выраженное, при поверхностном дыхании может отсутствовать	Становится менее выраженным
Дыхание	Не учащено	Умеренно учащено	Значительно учащено, может быть поверхностным	Прерывистое, поверхностное
Пульс	Соответствует температуре тела	Учащен	Значительно учащен	Значительно учащен, нитевидный, в ряде случаев замедленный

Следует помнить, что круп – неотложное состояние, требующее экстренной диагностики и терапии на догоспитальном этапе. Лечение крупа должно быть направлено на восстановление проходимости дыхательных путей за счет уменьшения или ликвидации спазма и отека слизистой оболочки гортани, освобождения просвета гортани от патологического секрета. Больные дети подлежат госпитализации в специализированный стационар, по показаниям – в отделение интенсивной терапии, однако лечение следует начинать уже на догоспитальном этапе.

Ребенка нельзя оставлять одного, его необходимо успокоить, взять на руки, так как форсированное дыхание при беспокойстве и крике усиливает чувство страха и явления стеноза. Температура в помещении не должна превышать 18 °С. Показано теплое питье, в частности, молоко с содой или боржоми. Традиционно принято считать важным увлажнение воздуха (эффект «тропической атмосферы») в помещении. Однако в рандомизированном исследовании G.M. Neto et al. (2002) было показано, что увлажнение воздуха в помещении не влияет на улучшение клинических симптомов среднетяжелого крупа. Анализируя фармакотерапию крупа, следует подчеркнуть, что с позиций доказательной медицины эффективность антигистаминных препаратов, бронхолитиков и спазмолитиков не доказана.

В лечении ложного крупа у детей существует высокий уровень доказательства клинической эффективности глюкокортикостероидов (уровень A [I]: мета-анализ Russell K. et al., 2004). Таким образом, основу медикаментозной терапии ложного крупа составляют глюкокортикоидные препараты. Возможно применение дексаметазона внутрь или парентерально, будесонида через небулайзер, преднизона в суппозиториях ректально (Brown J.C., 2002; Donaldson D. et al., 2003; Russell K. et al., 2004).

С целью разжижения и удаления мокроты из дыхательных путей назначают отхаркивающие и муколитические

препараты, вводимые преимущественно ингаляционным способом. Эффективность антибактериальной терапии при вирусном ложном крупе не доказана. Назначение антибиотиков оправдано лишь при крупе, осложненном бактериальной инфекцией.

При жизнеугрожающем крупе у детей научно обоснованным (Brown J.C., 2002; Shannon Phillips C., 2005) в качестве неотложной помощи является применение эпинефрина (адреналина) – от введения через небулайзер до внутривенного пути, эндотрахеальной интубации, глюкокортикостероидов. Интубация и трахеостомия осуществляются при неэффективности консервативной терапии и проведении реанимационных мероприятий.

При своевременной диагностике и адекватной терапии на догоспитальном этапе прогноз заболевания благоприятен.

Литература

1. Волосовец А.П., Кривопустов С.П. Современные подходы к диагностике и лечению острого стенозирующего ларинготрахеита у детей // Здоров'я України. – 2007. – № 18/1. – С. 26-27.
2. Ausejo M., Saenz A., Pham B., et al. Glucocorticoids for croup. Cochrane Database Syst. Rev. 2000; (2): CD001955.
3. Cherry J.D. Croup. In: Feigin R.D., Cherry J.D., eds. Textbook of pediatric infectious diseases. 4th ed. – Philadelphia: Saunders, 1998: 228-241.
4. Griffin S., Ellis S., Fitzgerald-Barron A., et al. Nebulised steroid in the treatment of croup: a systematic review of randomised controlled trials. Br J Gen Pract. 2000; 50: 135-141.
5. Castro-Rodriguez J.A., Holberg C.J., Morgan W.J., et al. Relation of two different subtypes of croup before age three to wheezing, atopy, and pulmonary function during childhood: a prospective study. Pediatrics 2001; 107: 512-8.
6. Waisman Y., Klein B.L., Boenning D.A., et al. Prospective randomized double-blind study comparing L-epinephrine and racemic epinephrine aerosols in the treatment of laryngotracheitis (croup). Pediatrics 1992; 89: 302-6.

Диагностика ацетонемического синдрома у детей с использованием тестов CITOLAB™ компании «ФАРМАСКО. ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ»

М.В. Руселевич,

педиатрический центр «МЕДАКОМ», г. Севастополь

Ацетонемический синдром (АС) у детей, или синдром циклической ацетонемической рвоты (недиабетический кетоз, недиабетический кетоацидоз, ацетонемическая рвота), — совокупность симптомов, которые обусловлены повышением содержания в крови кетоновых тел: ацетона, ацетоуксусной кислоты и β -оксимасляной кислоты — продуктов распада жирных кислот и кетогенных аминов.

Главным фактором, на фоне которого возникает АС, является аномалия конституции — нервно-артритический диатез (НАД). Однако любые стрессогенные токсические алиментарные и эндокринные влияния на энергетический обмен, даже у детей без НАД, могут вызывать развитие ацетонемической рвоты.

Различают первичный (идиопатический) и вторичный (на фоне соматических, инфекционных, эндокринных заболеваний, опухолей и поражений ЦНС) АС. У детей наиболее часто встречается и представляет интерес первичный АС. Это болезнь преимущественно детского возраста, проявляющаяся стереотипными повторными эпизодами рвоты, которые чередуются с периодами полного благополучия [1].

АС чаще возникает у детей первых лет жизни. Первичный ацетонемический синдром встречается у 4-6% детей в возрасте от 1 до 12-13 лет. Чаще среди девочек (соотношение девочки/мальчики составляет 11/9). Средний возраст манифестации синдрома циклической ацетонемической рвоты составляет 5,2 года [2]. Очень часто (практически в 90% случаев) течение кризов усугубляется развитием многократной неукротимой рвоты, которая определяется как ацетонемическая. Приблизительно 50% пациентов нуждаются в купировании ацетонемического криза путем внутривенного введения жидкостей [3].

Для диагностики АС одним из важных методов является лабораторный метод, а именно определение кетоновых тел в моче.

В клинической практике для обнаружения кетоновых тел используют преимущественно качественные и полуколичественные пробы, которые позволяют быстро определить патологическое увеличение концентрации кетоновых тел в моче. В соответствии с этими методиками наличие ацетоацетата в клиническом анализе мочи может измеряться от «одного плюса» (+) до «четырёх плюсов» (++++). Определение кетоновых тел в моче — это косвенный показатель кетонемии, так как выраженность ацетонемии в «++++» соответствует повышению уровня кетоновых тел в крови в 400 раз, а «++++» — в 600 раз. Кроме того, полученный результат отражает уровень кетонов в организме за 2-4 часа до проведения исследования, т. е. на момент поступления результатов из лаборатории истинная выраженность кетоза может превышать установленные значения. Метод определения ацетоацетата в моче имеет еще один недостаток: результат исследования зависит от количества жидкости, принятой пациентом (прием большого количества жидкости дает ложноотрицательный результат, малого количества — ложноположительный). Глюкозурия (наличие глюкозы в моче) не является обязательным симптомом, однако практически всегда появляется на фоне инфузии (внутривенном капельном вливании) растворов глюкозы.

Для определения в амбулаторных условиях уровня кетоновых тел в моче существуют специальные диагностические

тесты CITOLAB™ компании «ФАРМАСКО. ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ», в основе которых лежит метод «сухой химии». Этот метод базируется на изменении цвета реагентной зоны на тест-полоске при взаимодействии реагента с веществами, содержащимися в моче. Преимуществом таких тест-полосок является то, что тест можно провести в любое время и в любом месте, удобном для врача и пациента (в домашних или амбулаторных условиях), как для подтверждения диагноза врачом, так и для контроля уровня кетоновых тел родителями. Проведение теста не представляет никаких трудностей, а приобрести его можно практически в любой аптеке. При проведении исследования достаточно только погрузить тест-полоску в образец мочи на 2 секунды, после чего вынуть ее и через 1 минуту оценить результат, сравнивая цвета на тест-полоске с цветами, которые изображены на упаковке.

Преимуществами данного вида тест-полосок являются:

- Высокая точность и достоверность (до 100%)
- Быстрота получения результата (через 1 минуту)
- Возможность рационально тестировать любое количество людей (1 тест = 1 человек), в упаковке — 50 или 100 тест-полосок
- Простые условия хранения (температура от +2 до +30°C)
- Не требуют лабораторного оборудования
- Не требуют специальных медицинских навыков
- Применяются для визуального и аппаратного анализа
- Неинвазивный полуколичественный метод
- Возможность определения от 1 до 11 параметров одновременно (в отличие от продукции большинства компаний, где предложены отдельные полоски для разных видов контроля)
- Возможность диагностики в домашних условиях (что особо актуально в выходные и праздники)

Тест-системы CITOLAB™ компании «ФАРМАСКО. ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ» используются в педиатрическом центре «Медаком» г. Севастополь на протяжении 8 месяцев у детей разных возрастных групп для быстрого решения вопросов дифференциальной диагностики и тактики дальнейшего ведения ребенка. Быстрый, точный, легкий для применения метод определения кетонов мочи в условиях амбулаторного приема, позволяет нам оказывать необходимую помощь в нашем педиатрическом центре. Также мы рекомендуем родителям детей, склонных к кетоацидозу, применять тесты CITOLAB™ в домашних условиях для наиболее раннего выявления повышения кетонов в организме и проведения необходимых мероприятий для того, чтобы избежать более тяжелых состояний, при которых ребенка необходимо госпитализировать в стационар. Раннее выявление ацетонемических состояний и применение методов их коррекции позволило снизить частоту тяжелых форм и обращаемость в медицинские учреждения.

Литература

1. Казак С.С., Бекетова Г.В. Ацетонемический синдром у детей // Здоровье Украины. — 2008. — № 10/1. — С. 34-35.
2. Куріло Л.В. Первичный ацетонемический синдром у детей // Medicus Amicus — 2002. — № 5. — С. 4-7.
3. Лутай Т.І., Нечитайлюк І.М., Братусь О.П., Кінча С.Д., Денісова С.Є. Аномалії конституції і ацетонемічний синдром у дітей // Практика і досвід. — 2006. — № 2. — С. 31-35. P

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ™

Pharmasco™

БІОХІМІЯ СЕЧІ

CITOLAB™

Діагностичні тест-смужки для аналізу сечі CITOLAB™



Визначення від 1 до 11 параметрів
в різних комбінаціях:

рН
білка
крові
кетонів
нітритів
глюкози
білірубину
лейкоцитів
питомої ваги
уробіліногену
аскорбінової кислоти

- Швидкість отримання результату (через 1 хвилину)
- Точність та достовірність
- Зручність використання
- Прості умови зберігання
- Інтерпретація результатів: візуальна та апаратна

www.pharmasco.com

тести
гінекологічної
групи

тести
для визначення
інфекційних
захворювань

тести
для визначення
наркотичних
речовин

тести
для
визначення
кардіомаркерів

тести
для
визначення
онкомаркерів

тести
для
визначення
ЗПСШ

біохімія
сечі

аналітична система
Turbox plus
для визначення
білків

портативні
аналітичні
системи
HemoCue



ТОВ «ФАРМАСКО». ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ.

Тел./факс: +38(044) 537-08-04

contact@pharmasco.com

Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 5971/2007 від 15.01.2007

Профілактика алергії у дітей: сучасні можливості та перспективи

О.М. Охотнікова,
Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика, м. Київ



Д.м.н., професор
О.М. Охотнікова

З 60-х років XX сторіччя відзначається неухильне зростання поширеності алергічної патології як у дорослих, так і у дітей, у зв'язку з чим її називають глобальною проблемою людства [60, 61]. У наш час на алергічні захворювання (АЗ) страждає 25-30% дитячої популяції, спостерігається значне їх «помолодшання» (зміщення початку на більш ранній вік) і тенденція до почастішання тяжких клінічних форм, що висуває проблему лікування і профілактики алергії у дітей на одне з провідних місць у сучасній клінічній педіатрії.

Розвиток АЗ упродовж життя у схильних до atopії осіб отримав назву алергічного (або atopічного) маршу. У дітей першими проявами алергії частіше за все є харчова алергія і atopічний дерматит (АД). Перші його симптоми, як правило, виникають у грудному віці і часто збігаються за часом з припиненням грудного вигодовування, із введенням прикорму або порушенням дієти матір'ю-годувальницею. У цей період найбільше значення мають харчові алергени. В подальшому розвивається алергія до побутових і пилових алергенів і формуються (частіше у перші 5-6 років життя) респіраторні АЗ – бронхіальна астма (БА) і алергічний риніт (АР). Частота АД і гастро-інтестинальних проявів алергії з віком зменшується (рис. 1). У дітей шкільного віку і підлітків переважають АЗ органів дихання – АР і БА [27, 55]. Одним із факторів високого ризику розвитку БА у дітей є АД, який можна вважати першим (за терміном виникнення) АЗ, а також початковим етапом алергічного маршу: АД → АР → БА або АД → БА → АР/БА [56, 57, 59].

Слід відзначити, що не всі АЗ розвиваються за законами класичного алергічного маршу. Результати когортних досліджень [37] демонструють, що 11,2% дітей мають віддалену маніфестацію atopії з АР до 10-го року життя і в подальшому хворіють на БА. Передбачається, що більш пізній початок АР і БА в цьому випадку пов'язаний не стільки з участю IgE-залежних реакцій, скільки з включенням іншого механізму – природних Т-кілерних клітин, які активуються бактеріальними глікопептидами, зокрема стафілококовими суперантигенами, що індукують продукцію поліклональних IgE [16, 40, 65]. У зв'язку з цим G.K. Scadding (2007)

[51] висунув гіпотезу про існування як мінімум *двох типів алергічного маршу*: перший поєднується із спадковою схильністю (сильна генетична схильність), стартує у ранньому дитинстві з АД зі шкірною сенсibiliзацією, другий – починається пізніше і пов'язаний із значним впливом довкілля і первинною сенсibiliзацією респіраторного тракту.

Еволюція алергічного маршу вивчалася неодноразово. Так, восьмирічне спостереження за перебігом АД, проведене у Німеччині, показало, що з 94 дітей, які були включені до дослідження, у 84 відбувалося поліпшення шкірного процесу, проте у 43% випадків спостерігався розвиток БА, а у 45% – АР [38, 49, 50]. І лише у пацієнтів, які мали мінімальні симптоми АД, не було відзначено будь-яких, окрім основного, АЗ. У ході цього дослідження ступінь тяжкості АД був розцінений як фактор високого ризику розвитку БА, оскільки при тяжкому перебігу хвороби БА розвивалась у 70%, а при легкому – лише у 30% дітей. В іншому дослідженні (MAS) вивчалася еволюція atopічних захворювань у 1314 дітей протягом 7 років [36, 38]. До групи високого ризику було віднесено 38% дітей, які мали позитивний сімейний анамнез atopії або рівні загального IgE у пуповин-



Рисунк 1. Атопічний дерматит – часто перший крок у розвитку алергічного маршу

ній крові вище 0,9 кЕ/л. До тримісячного віку у 69% малюків цієї групи розвився АД, до 5 років відзначалась підвищена чутливість до аероалергенів. До п'ятирічного віку в 50% дітей, у яких спостерігались ранній розвиток АД і спадкова схильність до АЗ, відмічалась алергічна патологія верхніх дихальних шляхів або БА. До 7 років частота сенсibiliзації до аероалергенів у групі високого ризику збільшилась до 77%. У дітей без АД або atopії в сімейному анамнезі респіраторні ознаки алергії мали місце тільки в 12% випадків. Дослідження К. Paul [45] показали, що atopія, генетична схильність і АД є факторами ризику раннього виникнення і подальшого розвитку утрудненого свистячого дихання (wheezing) у дітей 1-6 років. У дітей старшого віку виявлений тісний зв'язок між АД і гіперреактивністю бронхів. L. Businco et al. [18], які розглядають АД як початковий прояв АЗ, показали, що 30-76% дітей з БА мають симптоми АД. У роботах, проведених S. Illi et al. (2004) [33] по спостереженню за дітьми з АД, також встановлений зв'язок АД з розвитком БА у віці до 7 років. Частота АД до дворічного віку становила 21,5%. З них у дітей з раннім початком АД у 43,2% відзначено повне одужання до 3 років, 38,3% хворих подеколи мали загострення, у 18,7% захворювання рецидивувало щорічно.

Результати наведених вище численних клінічних досліджень підтверджено експериментальними даними, отриманими на моделі АД у тварин. Встановлено, що шкірна сенсibiliзація до алергенів є підставою для розвитку гіперреактивності дихальних шляхів. Звідси витікає висновок, що **АД закладає «перший камінь» наступних системних АЗ (рис. 2)**. Тому існує можливість за допомогою ефективного лікування АД запобігти розвитку респіраторної алергії або деякою мірою зменшити ступінь тяжкості БА і АР [10, 41].

Маніфестація алергічного маршу з появи шкірних симптомів зумовлена *особливостями будови шкіри* у дітей із АД, що створюють умови для проникнення алергенів: зменшений вміст керамідів, підвищена трансепідермальна втрата рідини (шкіра не утримує воду), змінений метаболізм основних жирних кислот із порушенням синтезу фосфоліпідів мембран клітин, порушені функції потових і сальних залоз, а також мікроциркуляція і трофіка шкіри за рахунок нейровертебральних дисфункцій і патології гемостазу тощо. Все це призводить до пошкодження шкіри при дії різних екзо- та ендогенних факторів і підвищення її проникності для алергенів. Епідерміс дітей із АД містить збільшену кількість клітин Лангерганса і запальних дендритних клітин. Ці клітини представляють антигени (алергени) Th2-лімфоцитам, які в свою чергу стимулюють В-клітини до синтезу IgE. Окрім того, клітини Лангерганса і дендритні клітини несуть на собі FcεR1-рецептори до IgE і тому акумулюють у шкірі алергени. Клітини Лангерганса з FcεR1 мігрують до лімфовузлів і стимулюють нульові Т-клітини, викликаючи розширення пулу Th2-клітин, розносять алергени по лімфатичних судинах і представляють їх Th2-лімфоцитам у лімфовузлах. Th2-клітини пам'яті та сенсibiliзовані Th2-клітини транспортуються з лімфовузлів по судинному руслу до інших органів (слизових оболонок носу, бронхів, шлунково-кишкового тракту, кісткового мозку), в яких розвивається типова картина АР, БА, алергічного

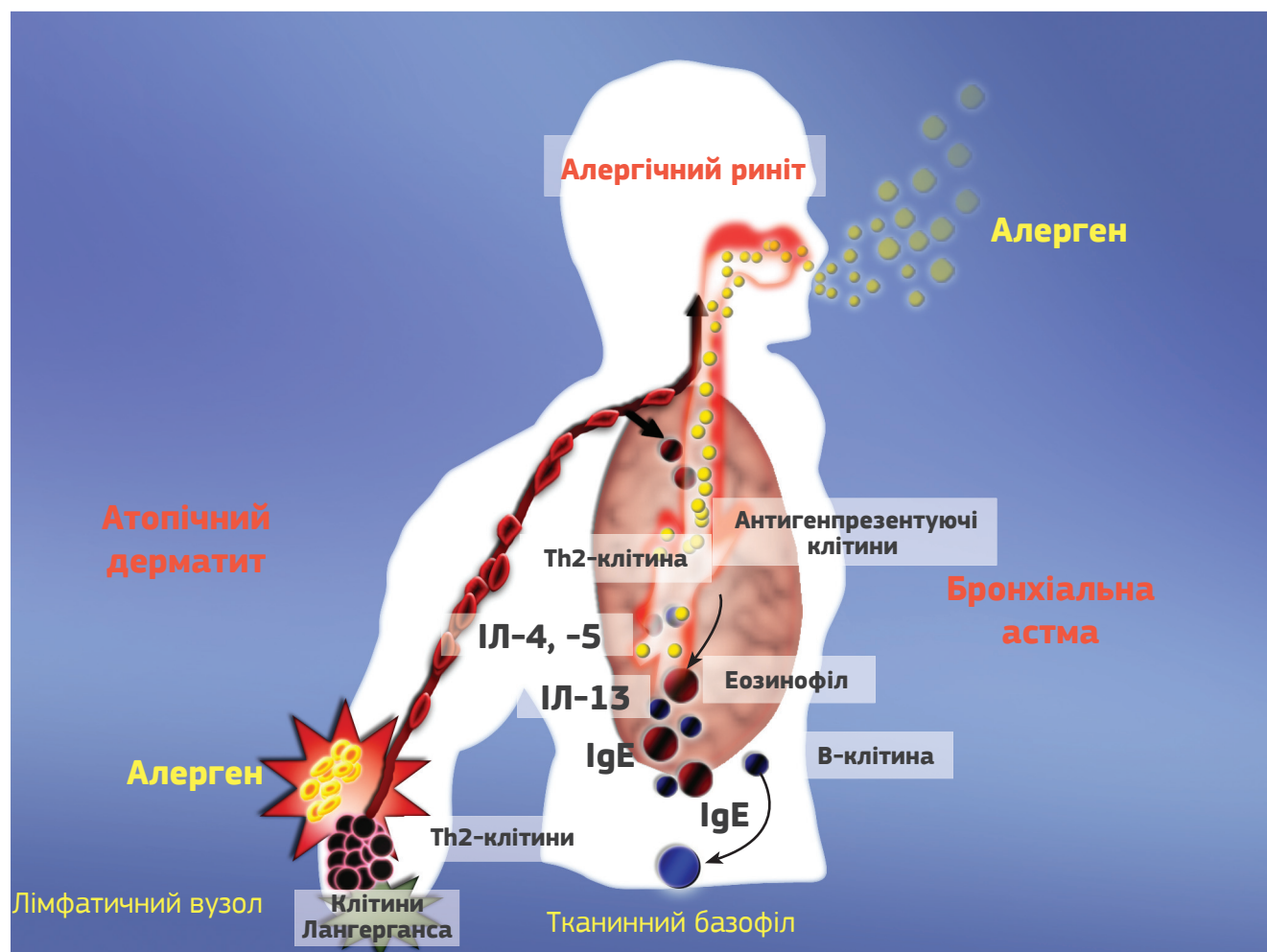
гастроентериту (див. рис. 2). У свою чергу, місцеві дендритні клітини презентують інгальовані алергени системним Т-клітинам, які багаті на Th2-цитокіни, що провокує алергічну відповідь у дихальних шляхах. Такі взаємодії викликають активацію еозинофілів, продукцію IgE, проліферацію опасистих клітин, активацію епітеліоцитів, гіперсекрецію слизу і проліферацію клітин гладеньких м'язів бронхів, що спостерігається при БА. Експресія клітин Лангерганса з FcεR1-рецепторами у шкірі корелює з тяжкістю АД, астми та АР, тобто чим сильніше ушкодження шкіра, тим вищий рівень сенсibiliзації. Отже, **тяжкий перебіг АД є фактором високого ризику розвитку БА**.

Таким чином, АД у дитячому віці слід розглядати як важливу медичну і соціальну проблему, серйозність якої зумовлена не лише великим поширенням, але й спричиненням алергічного маршу, коли хвороба прогресує від шкірних до респіраторних проявів алергії, з яких найбільш тяжкою є БА. Це, в свою чергу, дає змогу розглядати АД як «першу сходинку» для подальшого розвитку atopії, а тяжкий перебіг АД є фактором високого ризику формування БА.

Спостереження останніх десятиліть свідчать про те, що існує чітка тенденція до збільшення числа хворих з поєднаними формами шкірної і респіраторної алергії. Серед останніх одне з провідних місць посідає сполучення БА і АД, яке отримало назву дермо-респіраторний синдром (ДРС). Цей термін широко використовується у клінічній практиці, хоча і не отримав офіційного визнання і не знайшов відображення у Міжнародній класифікації хвороб. Частота поєднаних шкірно-респіраторних проявів алергії в структурі АЗ у дітей залежить від віку і сягає 50-65%. Необхідно відзначити, що ДРС слід розглядати не як сукупність різних АЗ, а як природний рух алергічного маршу. Однією з особливостей ДРС у дітей є швидке розширення спектру етіологічно значущих алергенів з розвитком полівалентної сенсibiliзації до різних видів алергенів (харчових, побутових, кліщових, пилкових, епідермальних і грибкових), чим і зумовлений тяжкий, безперервно рецидивуючий перебіг захворювання [2, 8, 10, 13]. Клінічна картина ДРС у дітей пов'язана з віком дитини та особливостями запальних змін у шкірі та бронхах. Так, у дітей раннього віку ураження шкіри проявляється екзематозними елементами, а бронхообструкція виникає за рахунок набряку слизової оболонки бронхів і гіперсекреції слизу. У дітей старшого віку переважають ліхеноїдні та пруригінозні висипання на шкірі, а бронхообструкція у них визначається спазмом гладеньких м'язів бронхів і склеротичними змінами, які розвиваються у стінці бронхів [6, 8]. Отже, **необхідність системної, а не тільки зовнішньої, терапії АД є найважливішою частиною профілактики респіраторної алергії і поліорганної алергічної патології загалом**.

У сучасній алергології постулатом є той факт, що схильність до алергії формується ще в період внутрішньоутробного розвитку дитини.

Заходи пренатальної профілактики розвитку алергії у дитини повинні бути спрямовані на запобігання патологічному зачаттю і усунення внутрішньоутробної сенсibiliзації плода. Основними механізмами *антенатальної сенсibiliзації плода* є [2]:



Рисунк 2. Черезшкірна сенсibiлізація призводить до системної імунної відповіді і швидкої сенсibiлізації органів дихання та травлення

- сімейна схильність до алергії та, особливо, наявність АЗ у батьків;
- експозиція екзогенних алергенів (харчових продуктів, ліків, інгаляційних алергенів, хімічних агентів);
- вірусна інфекція;
- тютюнокуріння матері, оскільки існують прямі докази значущості активного куріння батьків для розвитку у малюків захворювань з клінічними проявами бронхообструкції [19, 54], а також негативного впливу активного і пасивного куріння жінки під час вагітності на формування легень у плода й розвиток бронхообструкції у дитини першого року життя [22, 54];
- ускладнений перебіг вагітності й пологів;
- підвищення рівнів інтерлейкіну (ІЛ) 4, загального ІgЕ і зниження інтерферону (ІФН) γ в пуповинній крові.

Питання пренатальної профілактики формування алергії ще не розроблені, хоча перспективні напрямки вже окреслені та активно вивчаються. Базисом для розробки пренатальних заходів є дані експериментальних і клінічних досліджень про вплив деяких факторів на розвиток фетальної сенсibiлізації на різних етапах гестації. Так, у всіх новонароджених має місце домінування Th2-цитокінового профілю зі збільшенням про-

дукції ІЛ-4 і недостатнім синтезом ІФН- γ . Доведено, що у II триместрі вагітності імунна система плода вже достатньо зріла для формування сенсibiлізації [32], а найбільш імовірним шляхом проникнення алергенів є кишечник або амніон [21]. Передбачається також, що антиген може проникнути через плаценту в організм плода у комплексі з ІgЕ матері. Отже, материнському ІgЕ належить важлива роль у новій концепції сенсibiлізації плода в антенатальному періоді розвитку [9]. Окрім того, починаючи вже з 22-25 тижня вагітності плід може сенсibiлізуватися до алергенів кліщів домашнього пилу, пилку рослин, домашніх тварин та інших алергенів шляхом утворення їх комплексів з материнськими ІgG або за рахунок проникнення алергенів з амніотичної рідини через шкіру і шлунково-кишковий тракт. При цьому низькі дози алергенів викликають гіперчутливість до них, а їх високі дози асоціюються з розвитком толерантності через індукцію високих рівнів материнських ІgG [2]. Результати, отримані М.С. Jenmalm і В. Bjorksten (2000) [31], показали меншу частоту розвитку алергічних проявів у дітей перших 8 років життя за наявності в їх пуповинній крові високих рівнів ІgG до алергенів котячої лупи та алергену пилку берези. Існують дані [26] про зниження сенсibiлізації у дітей, народжених жінками, що отримували під час вагітності специфічну імунотерапію.

З урахуванням механізмів формування алергії у плода логічними і закономірними стають такі **шляхи антенатальної профілактики** [2, 9]:

- раціональне харчування здорової вагітної жінки;
- гіпоалергенне харчування вагітної жінки, яка страждає на АЗ;
- зниження рівня експозиції екзогенних алергенів, поліпшення екологічної обстановки і створення гіпоалергенних побутових умов;
- припинення куріння;
- лікування ускладнень вагітності, супутніх АЗ та інших соматичних захворювань, профілактика і раціональна щадна терапія інфекційної патології у майбутніх матерів.

У документі сумісного засідання експертів ВООЗ і Всесвітньої організації алергії (World Allergy Organization – International Association of Allergology and Clinical Immunology, WAO-IAACI) «Запобігання алергії та алергічній астмі» запропоновано **три рівні або напрями заходів з профілактики формування алергії у дітей** [28, 46].

Первинна профілактика – запобігання імунологічній сенсibilізації, тобто продукції специфічних IgE. Її треба проводити до моменту дії значущих факторів ризику, асоційованих з алергією, із метою запобігання виникненню цієї патології у дітей групи високого ризику. Вона спрямована на усунення впливу пре- і перинатальних факторів розвитку сенсibilізації.

Вторинна профілактика – запобігання переходу сенсibilізації, яка вже відбулася, у клінічні прояви АЗ (АД, алергічної патології верхніх дихальних шляхів, БА). Її проводять після того, як первинна сенсibilізація до алергенів вже відбулася, але симптомів хвороби ще немає. Мета вторинної профілактики – запобігання розвитку персистуючого запалення у дітей із уже наявними ранніми ознаками АЗ. Вона обмежується переважно превентивними заходами у дітей раннього віку.

Третинна профілактика – терапія АЗ, яка запобігає загостренню і прогресуванню захворювання. Вона включає усунення впливу алергенів і неспецифічних тригерів при вже діагностованому АЗ. Її мета – запобігання розвитку загострень або погіршанню перебігу хвороби, які можуть розвинутиися при контакті з ідентифікованими алергенами або подразнювальними агентами. Заходів третинної профілактики починають вживати при перших ознаках діагностованого АЗ. Найбільш ефективною є первинна профілактика, яка покликана запобігти розвитку алергії, а вторинна і третинна мають за мету полегшити перебіг чи знизити ризик розвитку ускладнень АЗ, які вже має дитина.

Розглядаючи критично рекомендації щодо первинної і вторинної профілактики АЗ у дітей, які викладено в документі «Запобігання алергії та алергічній астмі» [46], з урахуванням сучасних можливостей в Україні, слід відзначити декілька моментів. Цією профілактикою повинен займатися дільничний педіатр або сімейний лікар, для яких розподіл профілактики на первинну і вторинну не має практичного значення. Теоретично для виявлення серед дітей із високим ризиком розвитку atopії пацієнтів, які мають імунологічні маркери сенсibilізації, необхідно періодично проводити алерготестування за допомогою шкірних проб і/або лабораторних

методів. Навряд чи у лікаря і батьків виникнуть потреба і бажання проводити алергодіагностику до появи ознак хвороби у дитини.

У наш час для практичної охорони здоров'я первинну і вторинну профілактику доцільно об'єднати у «профілактику до появи симптомів захворювання». Не існує дешевих надійних генетичних та імунологічних маркерів для виявлення дітей з ризиком розвитку atopічних захворювань, тому найбільш надійним маркером можливого розвитку АЗ досі є сімейний анамнез. За відсутності у батьків алергічної патології ризик виникнення АЗ у дитини раннього віку становить близько 13%, за наявності atopічної патології у одного з батьків він досягає 50%, а в обох батьків – більше 70%. **Обтяжена спадковість з atopічної патології повинна бути головним аргументом для вирішення приналежності дітей до групи ризику і початку проведення комплексу профілактичних заходів.** Підвищений рівень загального IgE у пуповинній крові в поєднанні з позитивним сімейним алергоанамнезом вказує на високий ризик розвитку АЗ у дітей (понад 80%).

Реалізація первинної профілактики харчової алергії неможлива без вирішення таких задач:

- виділення групи дітей з високим ризиком розвитку atopічних захворювань;
- виявлення основних причин розвитку харчової алергії у дітей;
- здійснення превентивних заходів, спрямованих на елімінацію причинно-значущих харчових алергенів із раціону дітей з високим ризиком розвитку АЗ;
- боротьба з несприятливими факторами довкілля і в першу чергу з курінням.

У генезі АЗ у дітей, окрім спадкової схильності, велике значення мають раннє штучне вигодовування і раннє введення прикорму, пасивне куріння, експозиція алергенів домашнього пилу (перш за все, постільних кліщів *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), мешкання в умовах забруднення мікро- і макроекології, а також інфекційні хвороби.

Як вже було зазначено вище, джерела розвитку сенсibilізації та алергії слід шукати у ранньому дитинстві. Саме тому заходи первинної профілактики алергії такі актуальні у дітей першого року життя.

Першою спробою **постнатальної профілактики**, яка використовується й досі, була корекція харчування дітей першого року життя, що полягає у виключенні з дієти білків коров'ячого молока, яєць, риби і горіхів. Проте результати більшості тривалих клінічних досліджень [64] не дали можливості остаточно визначитися в цьому питанні, оскільки у дітей з АД і харчовою алергією був отриманий нетривалий ефект, а подальше спостереження за дітьми, хворими на БА, взагалі не виявило будь-якого позитивного результату. Навпаки, висловлювалося побоювання, що суттєві якісні обмеження у харчуванні дітей раннього віку можуть збільшити ризик затримки росту і не виправдовуються їх результатами [64].

В останні роки, на жаль, зросла кількість дітей, які проявляють ознаки харчової алергії при грудному вигодовуванні. За даними І.Я. Конь і М.В. Гмошинської (2005) [3, 11], у 30-40% дітей спостерігаються коротко-

часні симптоми харчової непереносимості, а у 10% — тяжкі прояви харчової алергії. І це незважаючи на те, що діти отримують тільки грудне молоко. В чому ж тут справа? «Винуватцем» харчової непереносимості у дітей при грудному вигодовуванні є харчування жінки, здебільшого зловживання продуктами, яким властива виразна сенсibilізувальна активність (молоком, рибою і рибними продуктами, яйцями, горіхами, деякими видами овочів і фруктів), не тільки під час годування грудьми, але й під час вагітності. Сенсibilізація до харчових білків може ще розвинутиися поза-утробно у тих випадках, коли майбутня матір у великих кількостях вживає citrusові, банани та інші екзотичні фрукти, доповнюючи свій раціон свіжовижатим соком з 3-4 апельсинів. У цій ситуації великі надії на впровадження рекомендацій з правильного харчування вагітних жінок пов'язані з сімейними лікарями, котрі повинні добре знати всіх членів сім'ї, в якій є хворі на АЗ. Майбутнім матерям і матерям-годувальницям, у яких є будь-які прояви алергії (навіть не харчової) і захворювання шлунково-кишкового тракту (коліт, гастрит, виразкова хвороба шлунка й дванадцятипалої кишки, холецистит тощо), слід дотримуватися більш суворої дієти, оскільки вони належать до групи ризику щодо розвитку алергії у їх дітей в подальшому. Тому кожній матері потрібен індивідуальний раціон, складений разом з лікарем.

Асортимент продуктів для матерів із групи ризику розвитку харчової сенсibilізації в дітей наведений у **таблиці 1**. Із раціону вагітних жінок, що належать до груп ризику щодо розвитку у їхніх дітей алергії при грудному вигодовуванні, слід виключити копчені ковбаси (варено- і сирокопчені), копчену рибу, скумбрію, раків, криль, йогурти з фруктовим наповнювачем, глазуровані сирки, мед, шоколад, какао, шоколадні цукерки, з овочів — томати, з фруктів і ягід — банани, citrusові, тропічні плоди, полуницю, малину, виноград [11].

Хоча на сьогодні не існує вагомих доказів, які б підтверджували або спростовували профілактичну значимість гіпоалергенної дієти у вагітної жінки, обмеження харчування майбутньої матері вважається доцільним [66].

У наш час стратегія *профілактики алергії в дитини першого року життя* представлена двома основними напрямками:

- запобігання ранній зустрічі дитини з алергеном;
- формування харчової толерантності, або переносимості.

Розвиток харчової толерантності — фізіологічний механізм, який, по суті, дає змогу людині харчуватися. Щоденно через шлунково-кишковий тракт проходить величезна кількість антигенів їжі, і саме завдяки феномену харчової толерантності організм більшості людей не відповідає на них надмірними імунними реакціями. Формування харчової толерантності є активним імунним процесом і залежить від багатьох факторів — спадкової схильності до розвитку алергії, дози і природи антигену, віку дитини на момент контакту з антигеном.

Найприродніший спосіб уникнути ранньої зустрічі немовляти з алергеном — максимально тривале збереження грудного вигодовування. Діти, які знаходяться на грудному вигодовуванні, природним чином отримують захист від алергії, і не тільки тому, що вони не отримують значної кількості цільних білків коров'ячого молока — головного алергену для немовлят. Грудне молоко містить ІЛ-10 і трансформуючий фактор росту (TGF) β — цитокіни, які знижують ризик розвитку алергії та сприяють формуванню у дитини харчової толерантності. Чим вищий рівень TGF- β у молозиві матерів, тим рідше у їх дітей в подальшому розвиваються atopічні захворювання. Окрім того, грудне вигодовування забезпечує переважання у складі кишкової мікрофлори дитини біфідобактерій, що також сприяє зниженню ризику розвитку алергії [7, 9, 29].

Захисний ефект грудного молока щодо розвитку алергії був продемонстрований у декількох клінічних дослідженнях. Так, у роботі I. Kull et al. (2002) [67] при обстеженні понад 4000 дітей було встановлено, що тривале грудне вигодовування знижувало ризик розвитку не лише харчової, а й респіраторної алергії (**рис. 3**).

Захисний ефект грудного молока щодо розвитку алергії був продемонстрований у декількох клінічних дослідженнях. Так, у роботі I. Kull et al. (2002) [67] при обстеженні понад 4000 дітей було встановлено, що тривале грудне вигодовування знижувало ризик розвитку не лише харчової, а й респіраторної алергії (**рис. 3**).

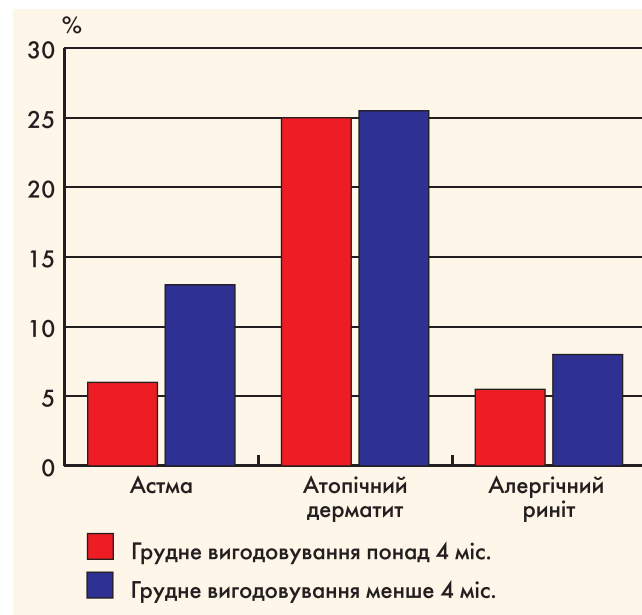


Рисунок 3. Частота алергічних захворювань залежно від тривалості грудного вигодовування [12]

Незважаючи на очевидні значні успіхи, пов'язані з пропагуванням грудного вигодовування, частина дітей не може отримувати грудне молоко, і їх вимушено переводять на змішане чи штучне вигодовування. Вибір молочної суміші, особливо для дитини з групи ризику щодо розвитку atopії, викликає у лікарів-практиків певні труднощі, оскільки розвиток харчової толерантності у немовлят, які отримують молочні суміші, значно ускладнюється. Це пов'язано з фізіологічними особливостями дітей цього віку: висока проникність кишкового бар'єру при народженні дитини і практично повна відсутність мікрофлори у кишечнику при народженні, а також схильність «антиген-наївної» імунної системи новонародженого до реагування за Th2-шляхом, який полегшує розвиток алергії.

Існуючі на сьогодні гіпоалергенні суміші можна умовно поділити на дві групи — високогідролізовані та суміші на основі помірного гідролізу білка. Високогідролізо-

Таблиця 1. Асортимент продуктів, які рекомендовано й не рекомендовано вагітним жінкам і матерям-годувальницям з груп ризику розвитку в їх дітей харчової алергії

Групи продуктів	Дозволені продукти для здорових жінок	Продукти, які обмежуються	Продукти, які виключаються
М'ясо і м'ясопродукти	Яловичина, свинина м'ясна, нежирна, 1-2 категорії, м'ясо кролика, індички, курчат, курки*	Ковбаси варені, м'ясні делікатеси, сосиски, сардельки не частіше 2 разів на тиждень	Сиро- і варенокопчені ковбаси, закусочні консерви
Риба і рибопродукти*	Тріска, хек, минтай, судак, окунь	Оселедець слабкосолоний, жирні сорти риби (камбала, палтус) не частіше 1 разу на тиждень	Скумбрія, морепродукти (раки, краби, криль, крабові палички), закусочні консерви
Яйця	—	До 3 штук на тиждень*	—
Молоко і молочні продукти	Кисломолочні продукти без ароматизаторів і фруктових наповнювачів (кефір, ряжанка, йогурти, кисле молоко), негострий сир твердий і м'який, сметана, козине молоко, сир з козиного молока	—	Молоко, вершки, кисломолочні продукти з ароматизаторами і фруктовими наповнювачами, глазуrowані сирки
Крупи, макаронні вироби	Гречана, кукурудзяна, рисова, вісяна крупи, макарони	—	—
Хліб і хлібобулочні вироби	Пшеничний, житньо-пшеничний, з висівками, сушки, сухарі	Здобні хлібобулочні вироби, бісквіти не частіше 2 разів на тиждень	—
Харчові жири	Рафіновані рослинні олії (соняшникова, кукурудзяна, соєва, оливкова), вершкове масло	Маргарин вершковий	Майонез, кулінарні жири
Цукор і кондитерські вироби	Галети, печиво (нездобне), зефір, пастила	Цукор (до 40 г на добу) або варення, повидло, джеми з яблук, груш у еквівалентних кількостях	Торти, тістечка з кремом, шоколад, шоколадні цукерки, мед, варення, джеми, повидло з полуниці, цитрусових, тропічних фруктів, винограду
Овочі	Картопля, капуста білокачанна і цвітна, кольрабі, буряк, кабачки, патисони, огірки, гарбуз, морква*	—	Томати
Фрукти	Яблука, груші	Абрикоси*, персики*, диня*, вишня*, черешня*, смородина*, слива*	Банани, цитрусові, тропічні плоди, виноград, полуниця, малина
Соки і напої	Соки натуральні, переважно яблучний и грушевий, фруктові напої, чай, питна бутильована вода	Сік і нектар абрикосовий, персиковий, сливовий, вишневий	Сік томатний, апельсиновий, виноградний, із тропічних фруктів, із полуниці і малини; безалкогольні газовані і негазовані прохолоджувальні напої; какао; пиво (в т. ч. безалкогольне); алкогольні напої

Примітка. * За умов переносимості.

вані суміші, або так звані лікувальні гідролізати, не викликають у дитини алергію, оскільки практично не містять великих білкових фрагментів, здатних викликати сенсibilізацію. Але ці суміші також не сприяють і формуванню харчової толерантності, тому що ступінь розщеплення білка в них занадто великий для того, щоб зберегти пептиди так званої толерогенної фракції. Застосування цих сумішей лише віддаляє час зустрічі дитини з алергеном — цільними білками коров'ячого молока, проте не формує толерантності до них. Суміші на основі високогідролізованого білка застосовують для лікування харчової алергії, у плані ж активної профілактики і формування харчової толерантності вони неефективні [12].

Молочна суміш, яка призначена для профілактики алергії, повинна забезпечувати формування у дитини толерантності до білків коров'ячого молока. Алергенність суміші при цьому повинна бути знижена, але до певного рівня, який дозволяє зберегти достатню кількість толерогенних пептидів. Іншими словами, гідроліз білка у профілактичній суміші має бути підібраний особливим чином. У дослідженнях R. Fitsche et al. (1997, 1998) [24, 25] було встановлено, що до пептидів, здатних формувати харчову толерантність, належать білки з молекулярною масою від 2 до 10 кД. У цих же дослідженнях було підтверджено, що сумішам на основі високогідролізованого білка не властива здатність формувати харчову толерантність. У нормі вона може бути

сформована у дитини і при вигодовуванні сумішами на основі цільного білка, оскільки цільний білок містить в тому числі і пептиди толерогенної фракції. Але у дітей з груп ризику такі суміші легко можуть викликати сенсibilізацію і розвиток АЗ.

Виходячи з цього, з метою первинної профілактики алергії у дітей першого року життя показане застосування профілактичних сумішей на основі помірно гідролізованого білка, який містить достатню кількість толерогенних пептидів.

У 2005 році Комітетом з гіпоалергенних харчовальних сумішей Європейського товариства педіатричної алергології і клінічної імунології (European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology – ESPACI) і Комітетом з харчування Європейського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології і харчування (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – ESPGHAN) [72] було розроблено **рекомендації з харчування дітей із харчовою алергією**.

Головні позиції цих рекомендацій:

1. З раціону дітей, яким встановлений діагноз «алергія до харчового білка», слід повністю виключити білки, які викликають алергічну реакцію. Якщо дитина знаходиться на грудному вигодовуванні, слід повністю виключити з раціону матері білки, які викликають алергічну реакцію у дитини. (Відомо, що у період лактації в 95% жінок у грудному молоці виявляється β -лактоглобулін коров'ячого молока).

2. Діти з алергією до білка коров'ячого молока, які знаходяться на штучному вигодовуванні, повинні отримувати харчовальні суміші з вираженими гіпоалергенними властивостями на основі «екстенсивних» білкових гідролізатів або, в особливих випадках, – продукти на основі суміші амінокислот.

3. Дітям із несприятливими реакціями на харчові білки, а також дітям із ентеропатією і мальабсорбцією, які у деяких випадках можуть супроводжувати харчову алергію, призначають продукти з вираженими гіпоалергенними властивостями (харчовальні суміші на основі «екстенсивних» гідролізатів), безлактозні, які містять тригліцериди із середньоланцюговими жирними кислотами, доти, доки не буде нормалізовано функцію всмоктування слизової оболонки кишечника.

4. При проведенні дієтотерапії харчової алергії, яка не супроводжується серйозними порушеннями функції всмоктування і травлення, рекомендується призначати продукти з вираженими гіпоалергенними властивостями на основі екстенсивних гідролізатів або суміші амінокислот за умов, що решта компонентів, які входять до їх складу, відповідають критеріям Європейського союзу щодо стандартних дитячих харчовальних сумішей.

5. Для дієтотерапії алергії до білків коров'ячого молока не слід застосовувати дієтичні продукти, які вироблені на основі нерозщеплених білків, що містяться у молоці тварин інших видів (наприклад, у козиному чи овечому), а також так звані частково гідролізовані харчовальні суміші.

6. Не рекомендується починати лікування харчової алергії у дітей з використання суміші на основі соєвого білка.

У дослідженнях останніх років встановлено, що **суміші на основі ізоляту соєвого білка не є гіпоалергенними і, відповідно, не можуть використовуватися для профілактики харчової алергії** [42, 43].

Необхідно також підкреслити, що **всі сучасні профілактичні суміші-гідролізати є повноцінними замісниками грудного молока і застосовуються без додаткової корекції харчування протягом всього першого року життя дитини**. Дітям з групи ризику щодо формування алергії, які отримують профілактичні гідролізати, за відсутності клінічних проявів АД прикорми вводяться у звичайний термін, але вони готуються на воді чи овочевих відварах. Після першого року поступово вводяться молочні продукти. При появі симптомів АД на фоні годування профілактичними гідролізатами необхідно своєчасно перевести дитину на лікувальні суміші-гідролізати [7, 63].

Відповідно до Директиви ЄС, профілактична суміш повинна мати докази своєї ефективності у запобіганні алергії. Згідно з пунктом 7 цієї Директиви із поправкою від 16.02.1996 р., профілактична суміш повинна забезпечувати «зниження ризику розвитку алергії до білків коров'ячого молока». При цьому повинні бути враховані умови, які дають змогу виконати цю вимогу [42, 43, 46, 72]:

– вміст імунореактивного білка в суміші повинен бути менше 1%;

– суміш має бути протипоказана дітям з підтвердженою алергією до білків коров'ячого молока за відсутності клінічних доказів ефективності суміші у таких дітей;

– повинні бути надані об'єктивні наукові дані, які підтверджують профілактичну ефективність суміші.

За відсутності грудного молока або його недостатньої кількості дітям із групи ризику розвитку харчової алергії рекомендується використовувати гіпоалергенні суміші профілактичного («НАН ГА», «Енфаміл ГА») або лікувально-профілактичного напрямку («Хумана ГА», «Хіпп ГА», «Нутрилон Пепті ТСЦ», «Нутрилак ГА», «Фрісопеп») (табл. 2) [9].

Однією з найефективіших гіпоалергенних сумішей, профілактичний ефект якої доведений більш ніж у 20 міжнародних дослідженнях, є гіпоалергенна суміш

Таблиця 2. Лікувальні, лікувально-профілактичні і профілактичні харчовальні суміші [9]

Групи сумішей	Назва суміші
Лікувальні	Нутрилон Пепті ТСЦ (Нутриція) Алфаре (Нестле) Фрісопеп (Фрізленд Фудс) Фрісопеп АС (Фрізленд Фудс) Прегестиміл (Мід Джонсон) Нутраміген (Мід Джонсон) Нутрилак Пептид СЦТ (Нутритек)
Лікувально-профілактичні	Нутрилак ГА (Нутритек) Хіпп ГА 1 і 2 (Хіпп) Хумана ГА 1 і 2 (Хумана)
Профілактичні	НАН ГА 1 і 2 (Нестле) Нутрилон ГА 1 і 2 (Нутриція) Фрісолак ГА 1 і 2 (Фрізленд Фудс)

НАН ГА виробництва компанії «Нестле». Був проведений мета-аналіз 15 найбільш важливих досліджень профілактичної ефективності суміші у новонароджених дітей із ризиком розвитку алергії [17]. Результати цього аналізу, як і результати окремих досліджень, показали, що гіпоалергенна суміш НАН ГА на основі частково гідролізованого білка запобігає розвитку алергії не тільки у перші 6 міс. життя, а й протягом перших 3-5 років (рис. 4). Перш за все це стосується шкірних реакцій, а у низці досліджень спостерігали також зниження частоти респіраторної алергії [12].

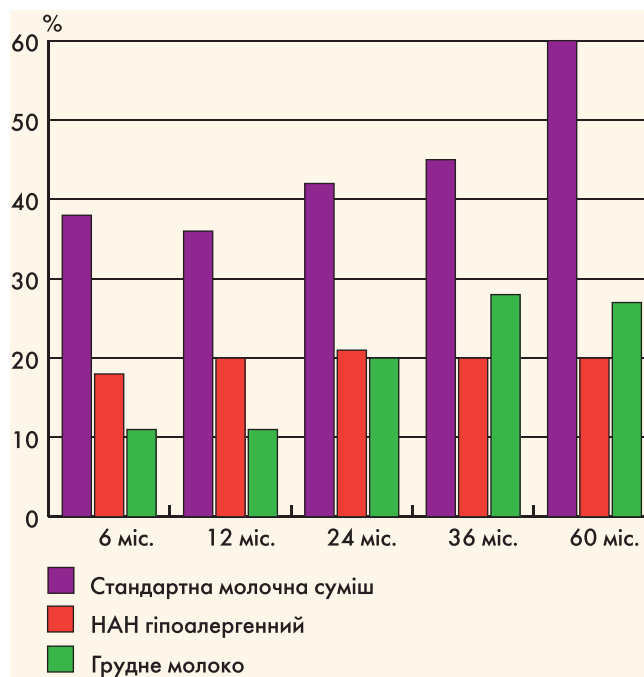


Рисунок 4. Кумулятивна частота atopічних проявів у дітей впродовж перших 5 років життя залежно від типу вигодовування у грудному віці [12]

Натепер встановлено, що окрім білкового компоненту суміші на формування харчової толерантності впливають склад кишкової мікрофлори, а також деякі нутрієнти у раціоні немовляти.

Роль кишкової мікрофлори у формуванні харчової толерантності. Вивчення складу кишкової мікрофлори показало, що у дітей із atopією спостерігається достовірно більш низький вміст у кишечнику **біфідобактерій** у порівнянні зі здоровими дітьми (рис. 5). У дослідженні В. Bjorksten et al. (2001) [68] встановлено, що порушення складу кишкової мікрофлори у вигляді зниження кількості біфідобактерій виникають до появи перших симптомів АЗ, тобто **порушення у складі кишкової мікрофлори є первинними по відношенню до розвитку алергії**.

Установлено також, що харчові антигени і представники кишкової мікрофлори – основні й головні джерела антигенної стимуляції, що сприяють формуванню харчової толерантності та адекватному формуванню імунітету дитини. В наш час не викликає сумніву той факт, що формування здорової кишкової мікрофлори у грудної дитини сприяє розвитку харчової толерантності і зниженню ризику розвитку алергії.

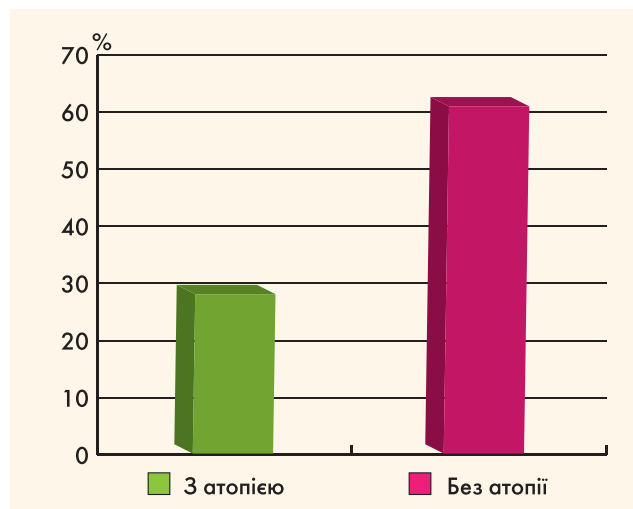


Рисунок 5. Питова вага дітей віком 3 міс. із високим вмістом біфідобактерій у кишечнику [12]

Важливу роль у процесах формування харчової толерантності відіграють **жирні кислоти із сімейства omega-3: метаболіти докозагексаєнової кислоти** знижують активність запальних та імунних реакцій, інгібуючи ІЛ-6, ІЛ-8 і фактор некрозу пухлин β, сприяючи тим самим формуванню харчової толерантності. Нещодавні дослідження продемонстрували зниження частоти АЗ у дітей в перші 4 роки життя за умов збагачення раціону харчування впродовж грудного віку риб'ячим жиром (містить **метаболіти докозагексаєнової кислоти**) (рис. 6) [44].

До **постнатальних факторів високого ризику розвитку АР і, особливо, БА** у дітей раннього віку належить і **пасивне тютюнокуріння**. У таких випадках потрібні організаційні і пропагандальні заходи, результати яких поки що викликають сумніви. Так, нещодавнє ухвалення законодавчих актів про заборону куріння у громадських місцях

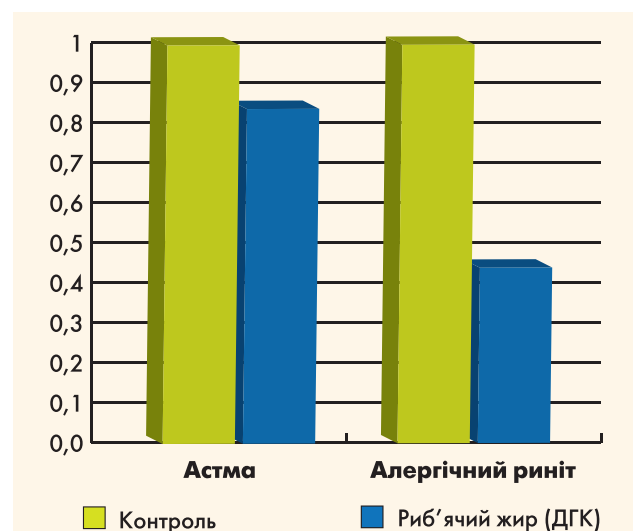


Рисунок 6. Вплив раціону, збагаченого докозагексаєновою кислотою (риб'ячим жиром), першого року життя на захворюваність на алергічну патологію у віці 4 роки [12]

привело до почастішання куріння в домашніх умовах, що, безумовно, лише збільшило контакт дітей із цим найважливішим провокатором гіперреактивності бронхів.

Особливе місце у *первинній профілактиці* формування алергії у дітей посідають заходи з ліквідації контакту із аероалергенами. В 1990 році отримані позитивні результати у дітей грудного віку за умов обмеження контакту з алергенами кліщів [53]. Однак висновки останніх досліджень [38, 52] свідчать про те, що усунення раннього контакту дитини з алергенами домашнього пилу та алергенами кішки не захищає від розвитку АЗ, а навпаки, ранній (після народження) контакт дитини з кішками і собаками навіть запобігає розвитку алергії більше, ніж відсутність цих тварин поблизу [52, 69]. Ці дані дають підставу для можливої у майбутньому розробки первинної профілактики, спрямованої на перебудову імунної відповіді малюка у бік неалергічної реакції Th1-типу.

Вторинна профілактика актуальна тоді, коли сенсibilізація вже відбулась і є клінічні ознаки ранніх алергічних уражень шкіри, носа, травного каналу, але проявів астми ще немає [64]. Протягом тривалого часу проводяться дослідження [4], спрямовані на запобігання розвитку бронхіальної астми у дітей із груп ризику за допомогою медикаментозної терапії. У масштабному (56 центрів, 817 дітей раннього віку з 13 країн світу) і тривалому (18 місяців) дослідженні ETAC (Early Treatment of Atopic Child) було встановлено [14], що використання тривалих (1,5 року) курсів лікування H_1 -антигістамінними препаратами (цетиризин — Зіртек) безпечно і знижує ризик розвитку БА у дітей з АД, які мають сенсibilізацію до пилку рослин, на 50%, а у дітей із АД, сенсibilізованих до побутових алергенів, — на 40%. Таким чином, у дітей із АД фактично у 2 рази зменшився ризик розвитку БА. Також поліпшився стан шкірних покривів за шкалою SCORAD (scoring atopic dermatitis), знизилась потреба у зовнішніх стероїдах.

Деякі дослідження [20] присвячені можливості запобігання розвитку БА шляхом лікування АР у дітей H_1 -антигістамінними та інгаляційними (кортикостероїди) і пероральними (антилейкотрієни) протизапальними препаратами. Однак остаточно це питання вирішать результати майбутніх проспективних досліджень. Є поодинокі дані [5] про профілактичну ефективність специфічної імунотерапії, проте цей метод поки що обмежений віком (до 3-5 років не застосовується) і небезпекою застосування у малюків.

Третинна профілактика АР і БА використовується з метою запобігання розвитку загострень, потягчання перебігу, виникненню ускладнень хвороби та інвалідизації хворого, тобто для досягнення і підтримки контролю за перебігом АЗ, особливо астми. Оптимальним є проведення третинної профілактики при появі перших її ознак. На жаль, у дійсності в кращому випадку вживати заходів розпочинають вже після встановлення діагнозу. Однак є об'єктивні дані [39] щодо того, що на момент появи перших проявів астми морфологічні зміни у дихальних шляхах вже мають ознаки хронічного запалення. Тому настільки важливе вживання заходів первинної і вторинної профілактики.

Оскільки загострення вже діагностованої БА провакується цілим комплексом значущих тригерів, потрібна система профілактичних заходів індивідуального і соціального значення. Індивідуальні заходи спрямовані на створення гіпоалергенних мікроекологічних умов (принцип «чистого дому»), в першу чергу це стосується заходів щодо зменшення концентрації **побутових алергенів**, особливо домашніх кліщів [4]. Є дані [70], які свідчать про достатньо високу ефективність цих гігієнічних заходів, хоча є й протилежні погляди [15]. Труднощі виникають також при впровадженні заходів щодо алергенів тварин, особливо котів, оскільки їх алергени надовго залишаються в місцях перебування, навіть після елімінації тварин. Одним з найбільш складних питань профілактики загострень БА є боротьба з грибками, оскільки необхідний цілий комплекс заходів з ліквідації їх у приміщенні, однак ці заходи ефективні лише частково [48].

Адекватними повинні бути заходи щодо зменшення контактів малюків і дітей, які мають респіраторну алергію, з іритантами приміщень (окису і двоокису азоту, вуглецю, сірки, формальдегіду тощо), для чого необхідне сучасне вентиляційне обладнання і технічно довершена система опалення.

Ті ж аерополутанти забруднюють повітря поза приміщеннями, але радикально цю складну проблему вирішити в наш час неможливо. Тому розроблено рекомендації щодо зменшення їх впливу на хворого, зокрема **дотримання правил поведінки дітей у конкретних ситуаціях**: зменшення необов'язкового фізичного навантаження за несприятливих метеоумов, уникнення контактів із інфекційними хворими і подразнювальними факторами, зміни, за можливості, місця й кліматичної зони мешкання, а за неможливості усунення контакту зі значущим фактором — застосування превентивної інгаляції бронхолітика швидкої дії (у хворих на БА) [1, 4]. Однак у маленьких дітей тяжко виконати деякі пропозиції, перш за все, щодо зменшення фізичної активності та емоційних навантажень.

На жаль, **неможливо уникнути контакту з алергенами повністю** [19].

Абсолютне виключення контакту з пилком неможливе, якщо тільки хворий не поїде на період цвітіння алергенних рослин до іншої кліматичної зони, де цих рослин немає. Пилок знаходиться у повітрі, і контакт з ним відбувається постійно при виході на вулицю. Він проходить через відкриті вікна, двері і потрапляє в дім. Повного припинення контакту з епідермальними алергенами (вовною, лупою) також дуже важко досягти. Якщо видалити тварину з кімнати чи дому, то її алергени все одно будуть переноситися повітрям, проникати у квартиру на одязі. Навіть якщо прибрати тварину з дому, її алергени будуть присутні у квартирі впродовж декількох місяців.

Різних заходів можна вжити з метою зменшення вмісту **кліщів домашнього пилу**. Необхідно видалити усі «пилосбірники» (килими, гобелени тощо), зменшити вологість у приміщенні, наприклад, регулярно провітрювати приміщення чи використовувати кондиціонер. Особливу увагу слід приділяти постелі і постільним речам [1].

Комбінація таких заходів, як частіше відкривання вікон, відсутність неопалюваних кімнат у будинку взимку, відсутність у приміщенні білизни, що сушиться, ремонт водогінних кранів, більш високі стандарти прибирання, збільшена вентиляція ванної кімнати та менша кількість кімнатних рослин, здатна призвести до суттєвого зменшення концентрації спор плісняви у повітрі вже заражених цвілевими грибами приміщень [1].

Необхідно за можливості виключити вплив **тригерів респіраторної алергії**: вірусних і бактеріальних інфекцій, речовин із сильним запахом, диму, порошоків, аерозолів; виключити надмірне фізичне і психоемоційне навантаження, ендокринні фактори, харчові добавки, деякі лікарські препарати (аспірин та інші нестероїдні протизапальні засоби, інгібітори АПФ тощо).

Найчастіше одним з провокаторів загострення астми у маленьких дітей є ГРВІ, тому окрім уникнення контактів із хворими на респіраторні інфекції методом вибору є проведення курсу лікування імуномодуляторами [4]. Слід значну увагу приділяти санації хронічних осередків інфекції і неспецифічним заходам оздоровлення дитини. У зв'язку з високим ризиком розвитку тяжких і критичних станів у дітей із астмою при захворюванні на грип малюкам з шестимісячного віку рекомендовано проводити щорічну вакцинацію препаратами III покоління [71]. Однак даних для аналізу переваг протигрипової вакцинації і ризику її використання ще недостатньо [62]. Слід відзначити, що третинна профілактика включає превентивну терапію тривалими курсами індивідуально підібраних ефективних препаратів.

До профілактичних заходів всіх рівнів можна віднести і поширення інформації серед дорослих осіб груп ризику і батьків дітей з груп ризику про сутність алергії та астми і фактори їх розвитку. Тільки усвідомлене ставлення до питань розвитку хвороби, необхідність суворого дотримання рекомендацій лікаря, а також цілеспрямоване втілення їх у життя може забезпечити високу ефективність профілактичних заходів.

Перспективним напрямом первинної профілактики розвитку алергії у дітей в наш час є досягнення оптимального співвідношення Th1/Th2-типів імунної відповіді у дитини, яке планується здійснити за рахунок впливу великих доз алергенів і комбінації білків алергену та IL-12 [30]. Доцільність такого підходу знайшла підтримку в особі прибічників гігієнічної гіпотези, заснованої на фактах зв'язку між контактом із інфекційними факторами дітей раннього віку і подальшим зниженням рівня розвитку АЗ [58]. Дійсно, результати деяких досліджень [53] показали, що легкі форми вірусної інфекції верхніх

дихальних шляхів, перенесені у ранньому дитинстві, знижують ризик розвитку астми практично до восьмирічного віку. Проте тяжкі респіраторні інфекції нижніх дихальних шляхів, зокрема бронхіоліт, викликаний респіраторним синцитіальним вірусом, є факторами високого ризику розвитку БА протягом всього дошкільного віку [30].

Існує ідея, яка полягає в тому, що слід зосередити увагу на корекції мікробного пейзажу кишечника малюків за допомогою призначення пробіотиків і таким чином вплинути на розвиток постнатальної харчової сенситілізації [35, 47]. Проте Е. Isolauri et al. (2001) [23, 34] вказують, що загальний рівень сенситілізації дітей раннього віку після використання пробіотиків не змінюється, хоча клінічно частота АД знижується вдвічі.

Перспективними планами постнатальної профілактики астми можна вважати і створення імуномодуляторів останнього покоління за допомогою Th1-імуноад'ювантів, ДНК-вакцин, антигенів, асоційованих з IL-12 чи IFN- γ , або пероральним призначенням відповідних кишкових мікроорганізмів [1].

Значні перспективи, з точки зору профілактики розвитку алергії у дітей, має масштабна програма концепційної профілактики, метою якої є поліпшення стану здоров'я майбутніх батьків, що дасть можливість усунути несприятливий вплив багатьох шкідливих факторів під час вагітності та пологів.

Нарешті слід підкреслити, що однією з найважливіших позицій профілактики АЗ є зменшення алергенних впливів, первинну профілактику яких, згідно з рекомендаціями «Запобігання алергії та алергічній астмі» [46], заснованими на результатах досліджень з солідною доказовою базою, слід проводити таким чином:

- Не куріть і уникайте контакту з тютюновим димом, особливо під час вагітності і протягом першого року життя дитини. Необхідно заборонити тютюнокуріння на робочому місці.
- Уникайте забруднення повітря у житлових приміщеннях та їх засміченості.
- Уникайте або максимально зменшіть контакт із сенситілізуючими і подразнювальними речовинами.
- До шестимісячного віку дитина повинна харчуватися виключно материнським молоком.

Іншими словами — дотримуйтеся здорового способу життя і турбуйтеся про здоров'я своїх майбутніх дітей, зберігаючи своє здоров'я!

Список літератури знаходиться в редакції

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура как причина геморрагического синдрома в практике педиатра: этиопатогенез, клинические проявления

О.С. Третьякова,
Крымский государственный медицинский университет имени
С.И. Георгиевского, г. Симферополь



Д.м.н., профессор
О.С. Третьякова

Геморрагический синдром у детей и подростков почти в 80% случаев обусловлен патологическими изменениями тромбоцитов (их функциональной несостоятельностью и/или количественным дефицитом). Лидирующая позиция в структуре патологии этих форменных элементов принадлежит количественному дефекту кровяных пластинок.

Напомним, что образование тромбоцитов происходит в костном мозге путем их отшнуровки от мегакариоцитов. Нормальное содержание кровяных пластинок в периферической крови колеблется в пределах $150-380 \times 10^9/\text{л}$. Известно, что в течение дня количество тромбоцитов в крови одного и того же человека может меняться. Оно зависит от физической нагрузки, питания, гормонального фона, а у девочек пубертатного возраста — от фазы менструального цикла (в первые дни менструации оно может снижаться на 30-50%). В норме примерно 70% тромбоцитарной массы существует в виде циркулирующих в периферической крови тромбоцитов, остальные 30% депонируются в селезенке, формируя селезеночный тромбоцитарный пул. Продолжительность жизни тромбоцитов составляет в среднем 7-10 дней.

Как известно, эти клетки играют ключевую роль в обеспечении процесса свертывания крови. Участие тромбоцитов в процессах коагуляции довольно многогранно, однако наиболее значимыми являются два эффекта:

- первичная остановка кровотечения за счет формирования первичного тромба как результата прилипания (адгезии) тромбоцита к стенке поврежденного сосуда, выброса из цитоплазмы пластинок различных веществ, приводящих к активации других, расположенных вблизи тромбоцитов, а затем их склеивания (агрегации) между собой;
- запуск коагуляционного звена гемостаза за счет доставки к месту повреждения плазменных факторов (и прежде всего XII — фактора Хагемана), находящихся на рецепторах пластинок, что завершается формированием полноценного тромба, состоящего из фибрина и обеспечивающего окончательную остановку кровотечения.

Функции тромбоцитов этими процессами не ограничиваются. Они также активно участвуют в иммунных процессах, т. к. имеют на своей поверхности рецепторы для иммуноглобулинов. Около 10% циркулирующих в крови кровяных пластинок, т. е. около $20-30 \times 10^9/\text{л}$, обеспечивают трофику сосудов. Помимо этого, тромбоциты секретируют серотонин (нейротрансмиттер, улучшающий настроение), а также содержат его предшественник — L-триптофан. В отличие от серотонина, который не проникает через гематоэнцефалитический барьер, L-триптофан свободно его проходит. Эти вещества участвуют в регуляции биологических ритмов, аппетита, настроения, циклической смены фаз сна и т. д. С их помощью осуществляется проведение нервных импульсов от органов к головному мозгу и обратно. Также серотонин обладает сосудосуживающим эффектом и стимулирует агрегацию тромбоцитов.

Прежде чем перейти к изложению проблемы идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, необходимо определиться терминологически, а также обсудить классификацию тромбоцитопений и механизмы их развития.

Тромбоцитопении — это группа заболеваний и синдромов, объединенных общим признаком — наличием геморрагического синдрома, возникающего в результате снижения числа кровяных пластинок в периферической крови ниже минимальной границы ($150 \times 10^9/\text{л}$).

Тромбоцитопении подразделяют на:

1. *Первичные*: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), наследственные тромбоцитопении и т. д.

2. *Вторичные (симптоматические)*: при системной красной волчанке, ДВС¹-синдроме, антифосфолипидном синдроме, В-клеточных опухолях, гемобластозах, апластических анемиях, иммунодефицитных состояниях, хроническом гепатите, инфекционных заболеваниях (ВИЧ² -, TORCH³ -инфекции) и др.

Среди тромбоцитопений различают:

1. *Наследственные/врожденные тромбоцитопении*:

- синдром Вискотта — Олдрича;

¹ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

²ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

³TORCH (Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes) — возбудители токсоплазмоза, краснухи, герпеса, цитомегаловирус.

- «изолированная» тромбоцитопения;
- аномалия Мея — Хегглина;
- синдром Бернара — Сулье;
- аномалия Чедиака — Хигаси;
- синдром Фанкони;
- TAP (TAR)⁴-синдром и др.

Основная масса наследственных тромбоцитопений — это тромбоцитопатии, т. е. нарушения функциональных свойств тромбоцитов.

2. Приобретенные тромбоцитопении:

- иммунологические расстройства: системная красная волчанка, ИТП;
- апластические анемии;
- лекарственные тромбоцитопении, вызванные применением ряда медикаментозных средств (гепарин, ацетазоламид, ацетогексамид, противоопухолевые препараты, бромфенирамина малеат, карбамазепин, хлорамфеникол, этакриновая кислота, фуросемид, соли золота, гидроксихлорохин, индометацин, изониазид, мефенитин, мефенамовая кислота, метазоламид, метимазол, метилдопа, диазоксид при пероральном применении, оксифенбутазон, пеницилламин, пенициллин, фенилбутазон, фенитоин, пири-метамин, хинидина сульфат, хинин, салицилаты, стрептомицин, сульфаниламиды, тиазидные и тиазидоподобные диуретики, трициклические антидепрессанты и др.);
- тромбоцитопения, ассоциированная с инфекцией (вирусные и бактериальные инфекции, риккетсиоз, малярия, токсоплазмоз);
- неоплазия селезенки;
- гиперспленизм;
- мегалобластные анемии;
- лейкозы;
- поражение костного мозга (метастазы новообразований, замещение костного мозга опухолевыми клетками или фиброзной тканью, туберкулезное поражение, ионизирующее облучение);
- уремия;
- пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы — Микели);
- синдром Фишера — Эванса (аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения);
- ДВС-синдром;
- болезнь Гоше;
- массивные гемотрансфузии;
- экстракорпоральное кровообращение;
- в неонатальном периоде: недоношенность, гемолитическая болезнь новорожденных, неонатальная аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура;
- врожденные пороки сердца с цианозом;
- застойная сердечная недостаточность;
- тромбоз почечных вен;
- протезирование клапанов сердца;
- после массивных кровотечений с последующими внутривенными вливаниями плазмозаменителей (количество тромбоцитов может снизиться до

20-25% от исходной величины вследствие разведения);

- изоиммунизация;
- болезни печени;
- заболевания щитовидной железы: гипертиреозидизм, гипотиреозидизм;
- менструации;
- действие алкоголя, тяжелых металлов.

Следует отметить, что **механизмы развития тромбоцитопении** довольно разнообразны. Она может развиваться в результате:

1. **Повышенного потребления** тромбоцитов вследствие тромбообразования, тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры (болезни Мошковица), ДВС-синдрома и др.

2. **Недостаточного образования** тромбоцитов вследствие:

- угнетения пролиферации костного мозга (химическое и радиационное повреждение, апластические анемии, TAP-синдром, приобретенная амегакариоцитарная тромбоцитопения и др.);
- замещение костного мозга опухолевым процессом (гемобласты, метастазы некоторых опухолей в костный мозг);

3. **Повышенного разрушения** тромбоцитов вследствие:

- механического травмирования: гемангиомы, гиперспленизм (при массивной спленомегалии селезеночный пул тромбоцитарной массы возрастает до 90%), протезирование клапанов сердца, экстракорпоральное кровообращение, ночная пароксизмальная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы — Микели) и др.;
- иммунная деструкция.

В свою очередь **иммунные тромбоцитопении** подразделяют на:

1. **Аллоиммунные/изоиммунные**: несовместимость по одной из групповых систем крови при трансфузии ребенку чужих тромбоцитов и наличии к ним антител либо проникновение антител к ребенку от матери, иммунизированной антигеном, отсутствующим у нее, но имеющимся у ребенка. К этой группе тромбоцитопений относятся:

- неонатальная тромбоцитопения;
- посттрансфузионная тромбоцитопения.

2. **Трансиммунные** развиваются у детей, рожденных от матерей, страдающих аутоиммунной тромбоцитопенией (ИТП, системной красной волчанкой, аутоиммунным тиреоидитом и т. д.).

3. **Гетероиммунные** возникают при изменении антигенной структуры кровяных пластинок под влиянием вируса, появлении нового антигена, в результате чего тромбоциты становятся «чужими» для иммунной системы, что служит сигналом для синтеза антитромбоцитарных антител (АТА).

4. **Аутоиммунные** развиваются в результате действия на тромбоциты аутоантител, вырабатываемых организмом на собственные неизменные кровяные пластинки либо их предшественники — мегакариоциты. Развивается извращенная реакция иммунной системы: она перестает распознавать «своих».

⁴TAR syndrome (thrombocytopenia with absent radius) — тромбоцитопения + отсутствие лучевых костей.

К аутоиммунным тромбоцитопениям относятся:

- ИТП;
- вторичные аутоиммунные тромбоцитопении — при системной красной волчанке, аутоиммунном тиреоидите, хроническом активном гепатите, хроническом лимфолейкозе и др.

Иммунные формы тромбоцитопений встречаются наиболее часто, причем у детей чаще наблюдаются гетероиммунные варианты, а у взрослых — аутоиммунные.

Процесс считается **идиопатическим**, если причину его развития выявить не удастся. Около 95% случаев всех тромбоцитопений (по данным Американского общества гематологов, 1996) относятся именно к этой группе. Понятие **пурпура** (лат. purpura — краска темно-багрового цвета) предусматривает наличие капиллярных геморрагий (точечных кровоизлияний) и экхимозов.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, или болезнь Верльгофа (ранее — геморрагическая тромбоцитопения), — одно из первых идентифицированных геморрагических заболеваний человека. Известно, что симптомы этого заболевания впервые описал Гиппократ. Но как самостоятельная нозологическая единица «болезнь пятнистых геморрагий» у молодых женщин впервые описана ганновским врачом П. Верльгофом (P. Werlhof) в 1735 году (задолго до того, как были обнаружены сами тромбоциты). Это послужило основанием для того, чтобы назвать ИТП болезнью Верльгофа. И лишь через 150 лет было доказано, что причиной геморрагического синдрома при болезни Верльгофа является уменьшение количества тромбоцитов в циркуляции.

В последние годы как в отечественной, так и зарубежной медицинской литературе все чаще появляются предложения обозначать ИТП как **иммунную тромбоцитопению**, сохраняя при этом ту же аббревиатуру. Так, в 2009 и 2010 гг. в нескольких номерах журнала «Blood» были опубликованы рекомендации по терминологии, диагностике и лечению ИТП у детей и взрослых, разработанные в ходе нескольких согласительных конференций международной группой признанных экспертов. Согласно достигнутому консенсусу, термин «идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура» рекомендовано исключить из употребления, а аббревиатуру ИТП (англ. ITP — idiopathic thrombocytopenic purpura) применять для обозначения иммунной тромбоцитопении. Были внесены некоторые изменения и в название форм ИТП: предложено выделять *впервые выявленную* ИТП (место острой), критерием которой является длительность заболевания до 3 мес., *затяжную*, или *персистирующую*, ИТП с длительностью 3–12 мес. и *хроническую* ИТП — при длительности более 12 мес.

В то же время в МКБ-10 это заболевание по-прежнему обозначено как идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (D 69.3). Исходя из этого, мы продолжаем использовать общепринятое название этого заболевания.

ИТП считается наиболее распространенной иммунной гемопатией у детей и взрослых с частотой развития 16–32 на 1 млн населения. Заболевание может возникать в любом возрасте, но чаще развивается в дошкольном и школьном периоде. После 10-летнего возраста среди страдающих ИТП прослеживается отчетливое

преобладание девочек, которые болеют в 2 раза чаще мальчиков.

Этиопатогенез

Развитие ИТП может быть спровоцировано воздействием ряда факторов, которые нельзя однозначно назвать этиологическими. В роли провоцирующих агентов могут выступать вирусы (цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр, парвовирус В₁₉, вирусы краснухи, кори, ветряной оспы и др.), реже бактерии, профилактические прививки, лекарственные препараты, избыточная инсоляция, переохлаждение, физические и психические травмы, операции и т. д. Действие провоцирующих факторов реализуется на фоне конституциональной предрасположенности организма. Время с момента воздействия провоцирующих факторов до развития пурпуры в среднем составляет 2–3 недели. Однако примерно у трети больных ИТП начинается без видимой причины.

Механизм развития тромбоцитопении при ИТП заключается в повышенной деструкции тромбоцитов в периферическом русле в результате реализации иммунных механизмов. При этом степень развития тромбоцитопении определяется как скоростью разрушения кровяных пластинок, так и компенсаторными возможностями костного мозга (известно, что в физиологических условиях костный мозг вынужден замещать в среднем 10–13% тромбоцитарной массы в день). Динамическое равновесие этих двух процессов обеспечивает нормальное содержание тромбоцитов в периферической крови. Сдвиг в сторону ускорения процессов разрушения приводит к развитию тромбоцитопении.

Повышенное разрушение тромбоцитов при болезни Верльгофа вызвано реализацией иммунопатологического процесса в виде образования антител к их мембранным антигенам, обусловленного аномальным ответом на антигены. Некоторые исследования доказывают связь с HLA-системой, дефицитом IgG2, аномальными компонентами комплемента (особенно C4). В настоящее время иммунный генез ИТП общепризнан, что подтверждается обнаружением лимфоцитов, сенсibilизированных к аутотромбоцитам в крови больных, выявлением АТА, высоким содержанием на поверхности тромбоцитов IgG, которые распознают один из многих гликопротеинов (GP), находящихся на поверхности мембраны тромбоцитов, таких как GPIIb-IIIa, GPIb-IX и GPIa-IIa. Доказано, что в условиях патологии число рецепторов для иммуноглобулинов возрастает до $20\text{--}250 \times 10^{15}$ г/тромбоцит, в то время как в норме каждый тромбоцит имеет их около 14×10^{15} г. На эти рецепторы оседают иммунные комплексы, в состав которых входят АТА, что приводит к необратимой агрегации, выделению биологически активных веществ, развитию тромбоцитопении. Продолжительность жизни тромбоцитов при ИТП резко сокращается с 7–10 дней до нескольких часов. Продукция же их в костном мозге остается нормальной или даже возрастает (гиперрегенераторная тромбоцитопения). В большинстве случаев количество мегакариоцитов при тромбоцитопении увеличивается, резко ускоряется отщепление кровяных пластинок от них, значи-

тельно возрастает (в 2-6 раз по сравнению с нормой) число тромбоцитов, образующихся в единицу времени. Увеличение числа мегакариоцитов и гиперпродукция тромбоцитов связаны с ростом выработки тромбопоэтинов (ТП) в ответ на снижение количества кровяных пластинок. Однако, несмотря на то что при ИТП отшнуровка тромбоцитов от мегакариоцитов происходит гораздо быстрее, чем в физиологических условиях, создается ошибочное впечатление о нарушении этого процесса. В то же время антитела могут быть направлены и против мегакариоцитов, в такой ситуации этот росток кроветворения представляется опустошенным (гипорегенераторная тромбоцитопения).

В то же время при аутоиммунной форме ИТП, характеризующейся индуцированной аутоантителами деструкцией тромбоцитов с укорочением времени их циркуляции, предполагается развитие неэффективного тромбопоэза в качестве дополнительного фактора формирования ИТП. Так, при изучении кинетики аутологичных тромбоцитов, проведенном в 80-х годах, выявлено угнетение роста мегакариоцитов в культуре при введении сыворотки пациентов с ИТП, что поддержало концепцию субоптимальной продукции тромбоцитов как сопутствующего фактора поддержания тромбоцитопении. Относительно низкий подъем уровня ТП при тромбоцитопении у пациентов с ИТП помог рассматривать рецепторы ТП как потенциальную мишень для лечения ИТП — применением тромбопоэтина.

Пусковым моментом иммунопатологического процесса при ИТП является нарушение переваривающей способности макрофагов селезенки под влиянием провоцирующих факторов, приводящее к снижению нормальной дезинтеграции тромбоцитов в них. При этом на поверхность макрофагов поступают тромбоцитарные антигены, в норме на ней не появляющиеся, что приводит к контакту с лимфоцитами со «скрытыми» ранее от них тромбоцитарными антигенами.

Роль селезенки в развитии ИТП не ограничивается нарушением переваривающей способности ее макрофагов. Помимо этого селезенка является местом продукции АТА, лимфоцитов, вырабатывающихся се-

лезеночным пулом, а также органом, где происходит деструкция тромбоцитов и поглощение их макрофагами (связанные с антителами кровяные пластинки распознаются Fcγ-рецепторами тканевых макрофагов, которыми в результате и фагоцитируются).

При этом создается «порочный круг» (рис. 1):

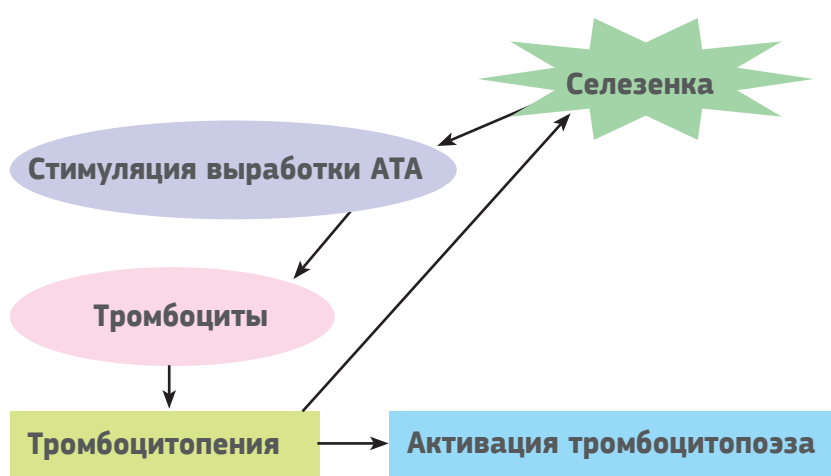
— с одной стороны, компенсаторная активация тромбоцитопоэза в ответ на внутрисосудистый лизис тромбоцитов под влиянием АТА и их усиленное разрушение в селезенке;

— с другой — стимуляция выработки АТА, т. к. гибель тромбоцитов, на поверхности которых находятся иммуноглобулины, приводит к активации В-лимфоцитов.

А вновь образованные АТА вызывают разрушение оставшихся в кровотоке тромбоцитов. Макрофаги и нейтрофилы, фагоцитируя тромбоциты, нагруженные иммунными комплексами, выделяют фактор, активирующий тромбоциты (FAT), что приводит к усилению агрегации и секреции тромбоцитов, оставшихся в кровотоке, снижению их функции. Т. е. к количественному дефекту тромбоцитов присоединяется и качественный — развивается вторичная тромбоцитопатия. Таким образом, наступает декомпенсация, формируется феномен «загнанной лошади».

Развитие геморрагического синдрома при болезни Верльгофа обусловлено преимущественно нарушением ангиотрофической функции тромбоцитов. Известно, что компенсаторные возможности детского организма чрезвычайно высоки. Свидетельством этого является тот факт, что даже при снижении числа тромбоцитов до $50-80 \times 10^9/\text{л}$ геморрагический синдром, как правило, отсутствует. Как уже отмечалось, трофику сосудов поддерживают всего лишь около 10% циркулирующих в кровотоке тромбоцитов. Именно этого количества кровяных пластинок (а это всего лишь $20-30 \times 10^9/\text{л}$ тромбоцитов), достаточно для поддержания трофики сосудов и эффективного гемостаза, т. е. организм до последнего удерживает целостность сосудов, препятствуя тем самым развитию кровотечений, в том числе и жизнеугрожающих. В условиях патологии при тяжелой тромбоцитопении сосудистый эндотелий, лишенный

тромбоцитарной подкормки, становится порозным, повышенно проницаемым, хрупким, что приводит к возникновению спонтанных геморрагий. Наряду с нарушением ангиотрофической функции кровяных пластинок имеет место нарушение процессов свертывания (снижение потребления протромбина, нарушение ретракции кровяного сгустка) и активация системы фибринолиза. Вследствие тромбоцитопении и развития вторичной тромбоцитопатии при ИТП снижается содержание серотонина, секретируемого кровяными пластинками, физиологическая роль которого заключается в обеспечении вазоконстрикции мелких сосудов. Его дефицит в определенной мере поддерживает кровоточивость при небольших травмах.



Примечание. АТА — антитромбоцитарные антитела.

Рисунок 1. Роль селезенки в патогенезе идиопатической тромбоцитопенической пурпуры

Следует помнить, что в большинстве случаев геморрагический синдром в виде сыпи на коже и слизистых манифестирует при значительном снижении числа кровяных пластинок в периферической крови менее $30 \times 10^9/\text{л}$ (реже $50 \times 10^9/\text{л}$). Кровоточивость же возникает достаточно поздно: обычно при снижении числа тромбоцитов менее $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$. Серьезное спонтанное кровотечение (например, желудочно-кишечное) или геморрагический инсульт развиваются, как правило, при снижении количества тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$. Поэтому тромбоцитопения во врачебной практике довольно часто встречается в качестве лабораторного феномена и является случайной находкой, так как клинически при уровне тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ практически себя не проявляет. Необходимо помнить, что наличие геморрагического синдрома при количестве тромбоцитов более $70 \times 10^9/\text{л}$ требует исключения их качественного дефекта, т. е. тромбоцитопатии.

Классификация ИТП

По формам:

- *гетероиммунная* форма возникает при изменении антигенной структуры кровяных пластинок под влиянием различных воздействий (вирусов, новых антигенов, гаптенов). Имеет острое течение. Прогноз благоприятен: по окончании действия причинного фактора тромбоциты восстанавливают свои антигенные свойства и выработка антител прекращается. У детей чаще развивается именно эта форма тромбоцитопенической пурпуры.
- *аутоиммунная* форма развивается в результате действия на тромбоциты аутоантител, вырабатывающихся против собственных неизменных кровяных пластинок, мегакариоцитов, а также антигена общего предшественника тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов — стволовой клетки. Имеет хроническое, рецидивирующее течение. Начальные пусковые звенья выработки аутоантител остаются неясными.

По течению:

- острое (до 6 мес.);
- хроническое (более 6 мес.):
 - с рецидивами (редкими, частыми);
 - непрерывно рецидивирующее.

По тяжести:

- легкая (кожный синдром);
- средней тяжести (умеренно выраженный геморрагический синдром в виде кожных проявлений и кровотечений, количество тромбоцитов $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$);
- тяжелая (длительные и обильные кровотечения, кожные проявления, количество тромбоцитов менее $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$, постгеморрагическая анемия).

Периоды ИТП:

- обострения (криз);
- ремиссии:
 - клиническая (отсутствие геморрагий при наличии лабораторной тромбоцитопении);
 - клинико-гематологическая (отсутствие клинических и лабораторных проявлений тромбоцитопении).

Выделение таких форм несколько условно, т. к. степень тромбоцитопении не всегда соответствует степени кровоточивости.

Клинический интерес представляет классификация, предложенная W. Grosby (1975), подразделяющая пурпуру в зависимости от отсутствия или наличия кровотечения на «сухую» и «влажную», что соответствует легкой и среднетяжелой либо тяжелой формам ИТП.

Клиническая картина ИТП

Заболевание у детей в большинстве случаев начинается остро (гетероиммунная форма), с выраженных клинических проявлений, чаще через 2–3 недели после воздействия провоцирующего фактора. Но у части больных (в том числе и у половины пациентов с аутоиммунной формой) заболевание начинается постепенно. При этом первые признаки заболевания довольно часто остаются незамеченными либо приписываются травматизации, так как дети физически очень активны и легко травмируются. Как правило, незамеченной остается неадекватность геморрагий перенесенному механическому воздействию. И только в последующем, при манифестации клинических проявлений заболевания, тщательный сбор анамнеза позволяет выявить наличие первых признаков ИТП в более ранние периоды жизни ребенка и их несоответствие травме.

Клинически ИТП проявляет себя кожным геморрагическим синдромом и кровотечениями из микроциркуляторного русла.

Кожный геморрагический синдром представлен экхимозами и петехиями. Для него характерны все те же признаки, что и для геморрагического синдрома, возникающего при тромбоцитопениях иного генеза: спонтанность, несимметричность, полиморфность и полихромность.

Геморрагии возникают *спонтанно* (преимущественно ночью) или под влиянием легких ушибов, сдавлений. Они *несимметричны*, излюбленной локализации, в отличие от геморрагического васкулита, не имеют. Однако несколько чаще располагаются на конечностях и передней поверхности туловища (большая травматизация этих зон), а также на лбу (близость костных образований). Довольно часто геморрагии возникают в местах инъекций (**рис. 2**). Сыпь не возникает на ладонях и подошвах. Кровоизлияния в слизистые оболочки отмечаются примерно у 2/3 больных. Это прежде всего слизистые ротовой полости (неба, глотки, миндалины), глаз (конъюнктивы, склеры). Описаны кровоизлияния в стекловидное тело, сетчатку. Наличие геморрагий в области головы, особенно орбиты глаза, рассматривается как прогностически неблагоприятный признак, свидетельствующий о тяжести состояния и указывающий на высокий риск развития кровоизлияний в головной мозг.

Геморрагии при ИТП *полиморфны*, имеют характер петехий и экхимозов (**рис. 3**) различных размеров (от 0,5 до 10 см и более в диаметре) и формы. Так как геморрагический синдром склонен к рецидивированию, то имеет место *полихромность*, обусловленная наличием геморрагий, находящихся на различных стадиях обратного развития: элементы, в зависимости от давности их появления, имеют разную окраску — от ярких пурпурных



Рисунок 2. Постинъекционные экхимозы у пациента с тромбоцитопенией

до сине-зеленых и желтых (см. рис. 2). Кожа больного приобретает сходство со шкурой леопарда. Обращает на себя внимание неадекватность геморрагий степени внешнего механического воздействия.

Кровотечения из микроциркуляторного русла. Как правило, кровотечения развиваются параллельно кожному геморрагическому синдрому. Наиболее типичны спонтанные (чаще ночные) носовые кровотечения, нередко упорные, обильные, рецидивирующие. Возможно также развитие десневых, маточных, реже желудочно-кишечных, почечных кровотечений. Редко когда заболевание сопровождается минимальными проявлениями в виде кровоточивости десен. Весьма характерной является неадекватность геморрагического синдрома механическому воздействию.

Нередко заболевание проявляет себя длительным кровотечением после удаления зубов. Оно начинается сразу же после вмешательства, длительно (несколько часов, реже сутки) не купируется, однако после остановки, как правило, не возобновляется, чем и отличается от кровотечения при коагулопатиях, в частности, гемофилии.

В тяжелых случаях заболевания возможны кровоизлияния в головной мозг, другие жизненно важные органы (в том числе и надпочечники), что может служить непосредственной причиной смерти. Частота их колеблется в пределах 1-3%. Кровоизлияния в головной мозг развиваются у больных с «влажной» пурпурой, как правило, в первый месяц заболевания. Симптоматика кровоизлияния в головной мозг не имеет специфичности: головная боль, головокружение, рвота, судороги, менингеальный симптомокомплекс, коматозное состояние или сопор, гемипарезы, параличи. При этом число тромбоцитов у больных, как правило, не превышает $10 \times 10^9/\text{л}$.

У девочек пубертатного периода при ИТП менструации обильные, длительные (до 2-5 недель), нередко



Рисунок 3. Кожный геморрагический синдром (петехии, экхимозы) при вторичной тромбоцитопении

приводящие к анемизации, в тяжелых случаях возможно развитие длительных ювенильных маточных кровотечений, требующих активной лечебной тактики.

Общее состояние больного с ИТП, за исключением признаков повышенной кровоточивости, не страдает. Отсутствуют симптомы интоксикации, температура тела нормальная, лимфатические узлы не увеличены. При развитии постгеморрагической анемии могут появиться соответствующие жалобы и изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Эти нарушения быстро нормализуются после ликвидации анемии.

Признаком, отличающим болезнь Верльгофа от вторичных тромбоцитопений, является отсутствие гепатоспленомегалии. Лишь у 10% детей раннего возраста, больных ИТП, возможно незначительное увеличение (на 1-2 см) размеров селезенки.

При гетероиммунной форме ИТП, для которой характерно острое течение, геморрагический синдром обычно удается купировать в течение месяца с довольно быстрой обратной динамикой клинических симптомов. Выздоровление нередко наступает уже через 2-3 месяца, т. к. длительность тромбоцитопении определяется временем циркуляции в крови АТА, которая колеблется от 3-6 недель до 3-6 месяцев. Следует отметить, что первые клинические проявления заболевания не позволяют отнести конкретный случай ИТП к определенной форме. По дебюту заболевания предсказать дальнейшее его течение трудно. Болезнь начинается остро и бурно не только во всех случаях гетероиммунной тромбоцитопении. Такое же начало отмечается примерно у половины больных аутоиммунной тромбоцитопенией. Однако при гетероиммунной форме болезнь может начинаться и исподволь, постепенно, без выраженных острых клинических проявлений, и, как правило, без видимой причины. Первый криз может принимать затяжной характер и, несмотря на проводимую терапию,

клинико-лабораторные проявления могут удерживаться длительно. Иногда на фоне лечения глюкокортикоидами признаки болезни исчезают, число тромбоцитов нормализуется. Однако после их отмены (а в некоторых случаях на фоне снижения дозы кортикостероидов) или после какой-либо инфекции (провокации) вновь наступает обострение, заболевание принимает хроническое волнообразное течение, когда периоды улучшения вновь сменяются периодами обострения, и затягивается на многие годы. Получить полную клинико-гематологическую ремиссию при аутоиммунной форме бывает очень трудно.

Факторами риска хронического течения ИТП по Н.П. Шабалову (1998) являются:

- наличие указаний в анамнезе на частую упорную кровоточивость, наблюдаемую ранее чем за полгода до криза, по которому поставлен диагноз ИТП;
- отсутствие связи развития криза с действием какого-либо провоцирующего фактора;
- наличие у больного хронических очагов инфекции;
- лимфоцитарная реакция костного мозга (доля лимфоцитов более 13%);

- низкое содержание Т2-лимфоцитов-супрессоров в периферической крови до начала гормональной терапии;
- выраженные упорные кровотечения в сочетании с генерализованной пурпурой на фоне проводимой терапии;
- возникновение ИТП у девушек в пубертатном возрасте.

В последние годы к числу факторов хронизации ИТП добавлены также:

- неадекватная терапия глюкокортикоидами: начальная доза менее 2 мг/кг в сутки, длительность курса в полной дозе менее 3 недель;
- переливание тромбомассы;
- вирусная персистенция;
- социально-бытовые факторы, определяющие эмоциональный статус больного.

Продолжение следует

ДАЙДЖЕСТ

Призначення антибактеріальної терапії в ранньому дитячому віці підвищує ризик розвитку бронхіальної астми та інших алергічних захворювань

Ранній початок антибактеріальної терапії, особливо призначення антибактеріальних препаратів широкого спектру дії, пригнічує розвиток імунної системи і тим самим сприяє формуванню недостатньої протиалергічної відповіді.

K.R. Risnes et al. провели дослідження, метою якого було визначити взаємозв'язок між призначенням антибактеріальних препаратів у ранньому віці та розвитком алергічних захворювань.

За період з 2003 по 2007 рр. в рамках когортного дослідження (n = 1401) вчені визначали наявність зв'язку між антибіотикотерапією протягом перших 6 міс. життя і розвитком бронхіальної астми чи іншої алергопатології після досягнення 6-річного віку. Згідно з результатами дослідження, виявлений прямий зв'язок між прийомом антибактеріальних препаратів і підвищенням ризиком бронхіальної астми (скореговане відношення шансів [ВШ] 1,52; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,07-2,16). У дітей, у яких бронхіальну астму вже було виявлено до 3 років, ВШ становило 1,66 (95% ДІ 0,99-2,79), а у дітей, які не мали в анамнезі перенесених інфекцій нижніх дихальних шляхів протягом першого року життя, – 1,66 (95% ДІ 1,12-3,46). Неприятливий ефект антибіотикотерапії був особливо вираженим у дітей, у яких не було обтяженого сімейного анамнезу щодо бронхіальної астми (ВШ 1,89; 95% ДІ 1,00-3,58, $P = 0,03$). ВШ щодо позитивного результату шкірних алергопроб чи імуноферментного аналізу для виявлення IgE становило 1,59 (95% ДІ 1,10-2,28). При цьому «протопатична помилка» не була значущим фактором, який міг би вплинути на результати дослідження.

Таким чином, отримані результати підтвердили наявність зв'язку між розвитком бронхіальної астми чи іншої алергопатології до 6 років та призначенням антибіотиків у ранньому віці.

Автори зазначають, що в подальшому слід провести більш великі популяційні проспективні дослідження для отримання точнішої інформації щодо застосування антибактеріальних препаратів. Це можливо здійснити за допомогою офіційних баз даних стосовно препаратів, які призначаються, з урахуванням показань до антибіотикотерапії. Особливу увагу слід звертати на вплив антибіотикотерапії на стан шлунково-кишкової мікрофлори та імунітету в дітей, що в свою чергу допоможе уточнити біологічні механізми впливу антибіотиків на розвиток бронхіальної астми та інших алергічних захворювань у дітей.

Risnes K.R., Belanger K., Murk W., Bracken M.B. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: Findings in a cohort of 1,401 US children. Am J Epidemiol. 2011; 173(3): 310-8.

За матеріалами сайту www.antibiotic.ru

Назва заходу, тема	Дата та місце проведення	Організатор
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої онкології»	28-29 квітня, м. Київ	Національний інститут раку МОЗ України. 03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43. Тел/факс: (044) 259-01-85, 257-10-61.
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Реабілітація дітей із захворюваннями і пошкодженнями хребта»	28-29 квітня, м. Євпаторія	Державна установа «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України». 61024, Харків, вул. Пушкінська, 80. Тел/факс: (057) 704-14-78, 700-11-27. Головний дитячий санаторій «Орлятко» МОЗ України. 7400, АР Крим, Євпаторія, вул. Маяковського, 3. Тел/факс: (06569) 3-02-59.
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання вроджених вад серця»	22-23 вересня, м. Київ	Державна установа «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії» МОЗ України. 01135, Київ, вул. Чорновола, 28/1. Тел.: (044) 284-03-11
III з'їзд алергологів України	27-29 вересня, м. Одеса	Всеукраїнська громадська організація «Асоціація алергологів України». 21016, Вінниця, а/с 5957. Тел/факс: (0432) 52-03-62, 57-04-46.
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання)	28-29 вересня, м. Дніпропетровськ	Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України. 02660, Київ, проспект Алішера Навої, 3. Тел.: (044) 540-96-26, факс: (044) 541-25-88. Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України.
Науковий симпозиум з міжнародною участю «Імунопатологія при респіраторних захворюваннях»	6-7 жовтня, м. Тернопіль	Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України. 46001, Тернопіль, Майдан Волі, 1. Тел.: (0352) 52-59-29, 43-09-27, 52-47-25
VII Конгрес педіатрів України	11-13 жовтня, м. Київ	Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». 04050, Київ, вул. Мануїльського, 8. Тел.: (044) 483-80-67. Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України. 01601, Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. Тел.: (044) 234-60-63
III з'їзд сімейних лікарів України	19-21 жовтня, м. Дніпропетровськ	Українська Асоціація сімейної медицини. Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України. 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9. Тел.: (044) 483-17-21, 483-04-35.
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті»	27-28 жовтня, м. Харків	Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України». 61002, Харків, вул. Артема, 10. Тел/факс: (057) 700-45-39, 700-45-38, 700-45-42. Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». 61153, Харків, проспект 50-річчя ВЛКСМ, 52-А. Тел.: (0572) 62-31-48. Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України. 61176, Харків, вул. Корчагінців, 58. Тел.: (057) 711-41-45. Харківський національний медичний університет МОЗ України. 61022, Харків, проспект Леніна, 4. Тел.: (057) 705-07-09.
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Невиношування вагітності і проблеми виходжування дітей з малою масою тіла»	10-11 листопада, м. Київ	Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Асоціація неонатологів України. 04050, Київ, вул. Мануїльського, 8. Тел.: (044) 483-80-67, 484-40-64, 483-62-20.
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Якість життя як критерій оцінки стану здоров'я дітей та підлітків»	16-17 листопада, м. Харків	Харківський національний медичний університет МОЗ України. 61022, Харків, проспект Леніна, 4. Тел.: (057) 707-73-20, 707-72-06. Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». 61153, Харків, проспект 50-річчя ВЛКСМ, 52-А. Тел.: (0572) 62-60-12, 62-31-27, 62-91-04, факс: (0572) 62-41-17. Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна МОН України
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Клініка, діагностика, лікування та профілактика»	24-25 листопада, м. Київ	Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України». Тел.: (044) 275-37-11, 273-33-65. Головний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь». 01133, Київ, вул. Госпітальна, 18. Тел.: (044) 521-84-54, 521-84-26.

Ефективність і безпека ібупрофену та парацетамолу при лікуванні болю і лихоманки у дітей

Ібуфен®

Якщо є температура –
під рукою Ібуфен!

- Подвійна жарознижувальна дія
(центральна та периферійна)
- Знеболювальна, протизапальна дія
- Зі смаком апельсинового соку
- Дітям від 3 місяців



Р.П. МОЗ України №UA/9215/01/01 від 07.12.2009. Виробник: Медана Фарма АТ, Польща. Заявник: Медана Фарма АТ, Польща. Р.П. МОЗ України №UA/2485/01/01 від 07.12.2009. Виробник: Медана Фарма АТ, Польща. Заявник: Медана Фарма АТ, Польща. Повна інформація щодо застосування препарату міститься в інструкції-вкладці. Склад: 5 мл суспензії містять: ібупрофену 100 мг. Лікарська форма: Суспензія для перорального застосування, 100 мг/5 мл. Правила відпуску: Без рецепту. Представництво ЗФ «ПОЛФАРМА» С.А в Україні та Молдові: вул. Тургенєвська, 15, оф. 802, м. Київ, 01054. Тел. (044) 461-90-07, факс (044) 461-93-87, e-mail: office@polpharma.ua, www.polpharma.ua

medana polpharma

Ібупрофен і парацетамол (ацетамінофен) є широко вживаними ліками, серед безрецептурних анальгетиків і антипіретиків їх призначають найчастіше. У дослідженнях показано, що у дорослих за знеболювальною дією ібупрофен мав таку ж саму або вищу ефективність, ніж парацетамол. Оскільки фармакодинамічний профіль ліків змінюється залежно від віку, екстраполяція цих результатів на популяцію дітей не є коректною.

У літературі наводять суперечливі дані щодо ефективності та безпеки парацетамолу та ібупрофену в дітей. D.A. Perrott et al. провели мета-аналіз, у якому здійснили порівняльну оцінку знеболювальної, жарознижувальної дії, безпеки парацетамолу та ібупрофену в дітей.

Методи

Пошук літератури було проведено у 18 наукових електронних базах. Для пошуку використовували комбінації таких слів: «клінічне дослідження», «РКД» (рандомізоване клінічне дослідження), «рандом*», «велике дослідження» (trial), «дослідження», «ібупрофен», «Бруфен», «пропіонова кислота», «ацетамінофен», «парацетамол».

У мета-аналіз включали дослідження, у яких брали участь діти до 18 років, що отримували лікування лихоманки або помірного чи тяжкого болю, і дизайн яких був рандомізованим сліпим. Дослідження не включали в мета-аналіз, якщо у ньому застосовували препарати, які могли потенційно вплинути на результати (наприклад, лідокаїн, кодеїн), якщо його дані були включені в інший аналіз та якщо дані не були достатніми для обчислення результату. З досліджень, у яких застосовували багатодозовий режим, у мета-аналіз щодо болю і лихоманки включали дані про першу дозу препарату.

Отримані результати оцінювали за допомогою методів статистичного аналізу.

Результати і обговорення Дослідження

З 127 досліджень, які потенційно узгоджувалися з метою роботи D.A. Perrott et al., 17 відповідали критеріям включення: у 3 з них було проведено аналіз знеболювального впливу, у 10 – оцінка жарознижувальної дії, у 17 – вивчення безпеки препаратів.

Більшість з цих досліджень мали рандомізований подвійний сліпий дизайн, були опубліковані протягом 1985-2002 років, передбачали прийом однієї дози препарату (10 мг/кг) і включали у кожній з груп приблизно 40 дітей, які хворіли на певну патологію. Усі дози лікарських засобів були в межах дозування, яке використовується в клінічній практиці.

Біль

Показник відношення ризиків 1 свідчив, що препарати мали однакову ефективність щодо послаблення болю на 50% від повного його усунення. Якщо відношення ризиків було більшим за 1, це означало, що ібупрофен перевершував парацетамол.

Точкова оцінка зважених середніх становила 1,14 (95% довірчий інтервал [ДІ] 0,82-1,38) через 2 год і 1,11 (95% ДІ 0,89-1,38) через 4 год після прийому препарату (**таблиця**). Хоча точкова оцінка свідчила на користь ібупрофену, 95% ДІ містив також відношення ризиків на користь парацетамолу. У межах окремих досліджень не було відзначено коливань величини відношення ризиків ($P > 0,30$ для Q-тесту на гетерогенність через 2 і 4 год).

Що стосується болю після видалення зуба або при запаленні горла у дітей, то у 3 невеликих, але високоякісних дослідженнях не показано різниці між ібупрофеном (4-10 мг/кг) і парацетамолом (7-15 мг/кг). Точкові оцінки через 2 і 4 год після лікування були невеликою мірою на користь ібупрофену, але 95% ДІ був досить широким і включав значення, які свідчили на користь парацетамолу.

Лихоманка

Величина ефекту, яка дорівнює нулю, означає, що препарати були однаково ефективні у зниженні фебрильної температури. Величина ефекту більша за нуль свідчить, що ібупрофен був кращим за парацетамол.

Усі точкові оцінки середньозважених величин ефекту для порівняння ібупрофену і парацетамолу були позитивними (тобто свідчили на користь ібупрофену). Їх величини становили 0,19 (95% ДІ 0,05-0,33) через 2 год, 0,31 (95% ДІ 0,19-0,44) через 4 год і 0,33 (95% ДІ 0,19-0,47) через 6 год (**таблиця**). 95% ДІ для кожної точкової оцінки були дуже вузькими і не містили нуль. Оскільки цей аналіз включав 3 дослідження, у яких доза ібупрофену була низькою (5 мг/кг) у порівнянні з парацетамолом (10-12,5 мг/кг), D.A. Perrott et al. провели аналіз, що включав тільки дослідження, у яких порівнювали 10 мг/кг ібупрофену з ≥ 10 мг/кг парацетамолу. Точкові оцінки на користь ібупрофену були приблизно в два рази більшими (**таблиця**), а 95% ДІ був дуже вузьким.

Таким чином, з точки зору застосування однократної дози ібупрофену (5-10 мг/кг) або парацетамолу (10-15 мг/кг) ібупрофен був ефективнішим антипіретиком. Ця перевага була більш виражена через 4 і 6 год після лікування (у порівнянні з часом через 2 год), величина ефекту відповідно становила 0,30 (vs 0,20). Більш наглядно практичну користь величини ефекту можна представити у форматі, який передбачає визначення відсотка осіб, у яких спостерігалось поліпшення стану після проведеного лікування. При застосуванні такого підходу у групі ібупрофену було виявлено на 15% більше дітей, у яких відбувалось зниження фебрильної температури через 4 і 6 годин після терапії, ніж у групі парацетамолу.

Після звуження аналізу тільки до порівняння ібупрофену у дозі 10 мг/кг і парацетамолу в дозі 10-15 мг/кг відзначено збільшення приблизно вдвічі величини ефекту на користь ібупрофену. Через 4 год після лікування величина ефекту становила 0,81, такий показник є високим і відповідає збільшенню на 38% кількості дітей, у яких відбувалось зниження фебрильної температури після прийому ібупрофену, у порівнянні з вживанням парацетамолу. 58% ДІ для точкової оцінки середньозважених величин ефекту був відносно вузьким у цьому аналізі та не включав значення ≤ 0 , які б свідчили на користь парацетамолу. Ці дані узгоджуються з результатами мета-аналізу E. Pursell (2002) (включав меншу кількість досліджень, не всі з яких були рандомізованими чи сліпими), у якому було зроблено висновок, що ібупрофен був ефективнішим за парацетамол з точки зору максимального зниження температури і тривалості жарознижувальної дії.

Безпека

Тривалість спостереження за побічними ефектами в середньому становила 48 год після проведення лікування, однак дуже варіювала між дослідженнями (від 4 год до 14 днів). Значна варіабельність спостерігалась і у методах, за допомогою яких виявляли побічні ефекти: у 1 дослідженні використовували спонтанні повідомлення учасників, у 3 — щоденники учасників, у інших 3 — пряме опитування дослідниками, у решті 10 не повідомлялось про метод оцінки.

Аналізували меншу і більшу шкоду для пацієнтів від лікування. Меншою шкодою вважали виникнення побічних реакцій, яке не призводило до відміни препарату, наприклад нудота, посилене потовиділення чи висип. Більшою шкодою була відмова від лікування унаслідок виникнення таких побічних реакцій, як абдомінальний біль, блювання, гіпотермія. Для меншої і більшої шкоди показник відношення ризиків 1 свідчив, що препарати не відрізнялися за ефективністю. Відношення ризиків < 1 вказувало на те, що ібупрофен був більш безпечним за парацетамол, а > 1 — на більшу безпечність парацетамолу.

Точкова оцінка відношення ризиків становила 0,96 (0,68-1,36) для меншої шкоди і 1,00 (0,55-1,82) для більшої шкоди (**таблиця**). Оскільки межі 95% ДІ були від < 1 до > 1 , ці дані не можуть забезпечити чітких доказів, що препарати відрізнялися між собою. Не було відзначено коливань величини відношення ризиків у межах окремих досліджень ($P > 0,30$ для Q-тесту на гетерогенність через 2 і 4 год).

У 9 дослідженнях повідомляли про меншу і більшу шкоду для груп плацебо. D.A. Perrott et al. використали ці дані з метою визначення відношення ризиків для більшої і меншої шкоди у порівнянні з плацебо. Щодо меншої шкоди відношення ризиків для парацетамолу vs плацебо становило 0,79 (95% ДІ 0,42-1,48), а для ібупрофену vs плацебо — 1,17 (95% ДІ 0,68-2,03). Щодо більшої шкоди відношення ризиків для парацетамолу vs плацебо становило 0,90 (95% ДІ 0,25-3,29), а для ібупрофену vs плацебо — 1,51 (95% ДІ 0,45-5,05). Незважаючи на те, що для меншої і більшої шкоди точкові оцінки відношення ризиків були близько 1 для обох препаратів у порівнянні з плацебо, ширина ДІ свідчить про недостатню

Таблиця. Характеристика досліджень і основні результати порівняльної оцінки

Джерело	Модель	Середній вік	Дівчатка, %	Доза, мг/кг		Кількість пацієнтів ⁶	
				Парацетамол	Ібупрофен	Парацетамол	Ібупрофен
Біль							
McGaw et al., 1987	Зубний біль	14	62	7 ³	4 ⁴	43	41
Moore et al., 1985	Зубний біль	8	30	10 ³	6 ⁴	11	14
Schachtel and Thoden, 1993	Біль при запаленні горла	9	51	15	10	38	39
Загалом	–	–	–	–	–	92	94
Лихоманка							
Kauffman et al., 1992	Лихоманка ¹	6	73	10	10	8	8
Wilson et al., 1991	Лихоманка ²	3	–	12,5	10	51	47
Wong et al., 2001	Лихоманка ²	3	46	12	5 або 10 ⁵	191	185
Walson et al., 1989	Лихоманка ¹	6	53	10	10	32	25
Autret et al., 1994	Лихоманка ²	2	42	10	7,5	74	77
McIntyre i Hull, 1996	Лихоманка ²	2	41	12,5	5	66	69
Starha et al., 1994	Лихоманка ¹	5	–	10	10	26	36
Van Esch et al., 1995	Лихоманка ¹	2	27	10	5	36	34
Vauzelle-Kevroedan et al., 1997	Лихоманка ¹	4	49	10	10	55	58
Walson et al., 1992	Лихоманка ²	6	6	15	10	16	15
Загалом	–	–	–	–	–	539	539
Ібупрофен лише у дозі 10 мг/кг	–	–	–	–	–	172	174
Безпека							
Berlin et al., 1991	Отит середнього вуха	8	44	10	10	78	77
Berlin et al., 1994	Запалення горла	13	56	10	10	73	71
Hämäläinen et al., 1997	Мігрень	11	50	15	10	88	88
Sidler et al., 1990	Лихоманка	–	–	10	10	21	25
Загалом	–	–	–	–	–	905/899 ⁷	915/914 ⁷

Примітки: Для аналізу безпеки використовували дані всіх поданих у таблиці досліджень, у розділі «безпека» перераховані тільки ті дослідження, які ще не були наведені в інших розділах.

¹Результатом була різниця між препаратами в конкретній часовій точці.

²Результатом була різниця в зниженні температури від вихідної.

³Точна доза становила 240 мг/добу у дітей до 8 років і 360 мг/добу у дітей віком 8 років і старше.

⁴Точна доза становила 200 мг/добу.

⁵Точна доза становила 5 мг/кг, якщо температура тіла була меншою за 39,2 °C, у інших випадках – 10 мг/кг.

⁶Включених в аналіз ефективності та безпеки на момент через 4 год після прийому ліків (6 год для дослідження Walson et al.).

знеболювальної, жарознижувальної дії та безпеки парацетамолу та ібупрофену

Час оцінки безпеки, год	Максимальна кількість доз	Безпека ⁸		Ефективність ⁹		
		Менша шкода	Більша шкода	Через 2 год	Через 4 год	Через 6 год
4	1	1,05 (0,07-16,22)	1,05 (0,02-53,60)	1,25 (0,75-2,07)	1,14 (0,80-1,62)	–
4	1	0,80 (0,2-37,43)	0,80 (0,02-37,34)	1,31 (0,70-2,47)	1,14 (0,83-1,55)	–
6	1	2,93 (0,12-69,64)	2,85 (0,12-67,97)	0,91 (0,51-1,62) ¹⁰	0,97 (0,54-1,76) ¹⁰	–
–	–	–	–	1,14 (0,82-1,58)	1,11 (0,89-1,38)	–
24	1	1,00 (0,02-45,13)	1,00 (0,02-45,13)	0,37 (–0,71-1,46) ¹⁰	1,06 (–0,11-2,23) ¹⁰	1,20 (0,00-2,39) ¹⁰
12	1	1,00 (0,02-49,28)	1,00 (0,02-49,28)	0,00 (–0,40-0,40) ¹⁰	0,99 (0,57-1,42) ¹⁰	1,21 (0,78-1,65) ¹⁰
342	1	4,13 (0,47-36,61)	0,97 (0,14-6,81)	0,01 (–0,19-0,22)	–0,03 (–0,24-0,17)	0,04 (–0,17-0,24)
8	1	1,03 (0,37-2,86)	7,97 (0,43-147,82)	0,97 (0,40-1,53)	0,86 (0,30-1,42)	0,57 (0,03-1,12)
72	12	1,78 (0,62-5,07)	1,50 (0,26-8,73)	–	0,29 (–0,03-0,62)	–
72	3	0,60 (0,30-1,20)	0,85 (0,33-2,23)	–	0,08 (–0,26-0,42)	–
24	1	0,73 (0,02-35,64)	0,73 (0,02-35,64)	1,09 (0,54-1,64)	1,74 (1,13-2,35)	1,42 (0,84-1,99)
72	12	0,79 (0,31-2,05)	1,06 (0,02-51,84)	0,46 (–0,03-0,94)	0,49 (0,00-0,97)	0,31 (–0,17-0,79)
6	1	0,19 (0,01-3,81)	0,93 (0,02-46,31)	0,00 (–0,37-0,37)	0,25 (–0,13-0,62)	0,00 (–0,38-0,38)
24	4	–	0,36 (0,02-5,46)	–	–	0,16 (–0,58-0,90)
–	–	–	–	0,19 (0,05-0,33)	0,31 (0,19-0,44)	0,33 (0,19-0,47)
–	–	–	–	0,34 (0,12-0,56)	0,81 (0,56-1,03)	0,66 (0,44-0,87)
48	6	1,69 (0,42-6,82)	1,01 (0,02-50,41)	–	–	–
48	6	1,71 (0,43-6,91)	1,03 (0,02-51,11)	–	–	–
5	1	0,89 (0,36-2,19)	1,00 (0,02-49,84)	–	–	–
24	3	0,42 (0,04-4,31)	0,27 (0,01-6,27)	–	–	–
–	–	0,96 (0,68-1,36)	1,00 (0,55-1,82)	–	–	–

⁷Кількість пацієнтів, включена відповідно в аналіз меншої/більшої шкоди.

⁸Відношення ризиків (95% ДІ). Показник відношення ризиків > 1 вказував на більшу імовірність меншої/більшої шкоди при використанні ібупрофену, ніж парацетамолу.

⁹Для болю наведено відношення ризиків (95% ДІ). Показник відношення ризиків > 1 свідчив про більшу імовірність послаблення болю більш ніж на 50% від повного його усунення при застосуванні ібупрофену, ніж парацетамолу. Для лихоманки наведено величину ефекту зниження фебрильної температури (95% ДІ).

¹⁰Результати переважно були обчислені з рисунків, а не з таблиць.

переконливість цих результатів, особливо для більшої шкоди. Таким чином, наразі недостатньо даних для висновку, який з препаратів більш безпечний.

Отже, не відзначено різниці за ефективністю між парацетамолом та ібупрофеном, а точніше – отримані дані не були достатніми для того, щоб зробити висновок. Точкова оцінка відношення ризиків щодо меншої та більшої шкоди для ібупрофену і парацетамолу наближувалась до нейтрального значення 1, але 95% ДІ був надто широким, щоб показати перевагу на користь того чи іншого препарату. Враховуючи, що побічні реакції в усіх групах хворих виникали нечасто в аналізованій вибірці дітей, є потреба у проведенні в подальшому великого рандомізованого дослідження (або як еквівалент – декількох менших досліджень), яке б змогло виявити хоч і невелику, але достовірну різницю у безпеці препаратів. Єдине велике рандомізоване дослідження (Lesko S.M. et al., 1995), у якому вивчали це питання, оцінюючи ризик госпіталізації як показник безпеки, не відповідало критеріям включення в мета-аналіз D.A. Perrott et al. У згаданому дослідженні порівняльний аналіз парацетамолу (12 мг/кг) та ібупрофену (5-10 мг/кг), які приймали однократно або в повторюваних за короткий період дозах, у 84 192 дітей показав, що ці препарати не відрізнялися за безпекою. Інтерпретуючи ці та власні результати, D.A. Perrott et al. доходять висновку, що парацетамол та ібупрофен, імовірно, не відрізняються щодо більшої шкоди, але необхідно провести більше досліджень для того, щоб отримати чіткі висновки щодо меншої шкоди.

Висновки

Ібупрофен і парацетамол є найбільш широко застосовуваними безрецептурними препаратами, які призначають для ослаблення болю і лихоманки. Провівши мета-аналіз опублікованих даних, D.A. Perrott et al. дійшли висновку, що у дітей:

- ібупрофен у дозі 4-10 мг/кг є таким же ефективним анальгетиком, як парацетамол у дозі 7-15 мг/кг;
- ібупрофен у дозі 5-10 мг/кг (особливо у дозі 10 мг/кг) є більш ефективним антипіретиком, ніж парацетамол у дозі 10-15 мг/кг;
- немає даних, які б показали, що препарати відрізняються за безпекою між собою або від плацебо.

Є потреба у проведенні подальших досліджень, які б включали гетерогенну вибірку і передбачали багаторазовий прийом препаратів протягом більше кількох годин.

У клінічному аспекті результати мета-аналізу D.A. Perrott et al. свідчать про те, що за потреби використання у дітей жарознижувального засобу загалом перевагу слід віддавати ібупрофену в дозі 5-10 мг/кг над парацетамолом у дозі 10-15 мг/кг.

Реферативний огляд підготувала Наталія Ткаченко за матеріалами D.A. Perrott, T. Piira, B. Goodenough, G.D. Champion. «Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis» (Arch Pediatr Adolesc Med. 2004; 158 (6): 521-6)

ДАЙДЖЕСТ

Що ефективніше послаблює лихоманку в дітей до 18 років: парацетамол чи ібупрофен?

Фобія лихоманки – термін, який використовують для надмірної стурбованості батьків через лихоманку у їхніх дітей (Crocetti, Moghbeli і Serwint, 2001). Згідно з даними Schmitt (1980), 94% батьків/опікунів вважають, що лихоманка спричинює побічні ефекти, 63% турбуються через серйозні наслідки лихоманки, а 18% думають, що температура $\leq 38,9^{\circ}\text{C}$ пошкоджує мозок та спричинює інші серйозні наслідки. Crocetti et al. (2001) провели подібне дослідження і виявили таке: 91% батьків/опікунів вважають, що лихоманка призводить до шкідливих наслідків, а 21% – що вона може бути причиною уражень мозку.

Як парацетамол, так й ібупрофен є ефективними жарознижувальними засобами у дітей з фебрильними судорогами в анамнезі (Carson, 2003; Goldman, Ko, Linett і Scolnik, 2004; Hay et al., 2008; Van Esch et al., 1995). Під час лікування лихоманки ібупрофен був ефективнішим за парацетамол за своєю жарознижувальною дією (Goldman et al., 2004; Perrott, Piira, Goodenough і Champion, 2004; Van Esch et al., 1995; Wahba, 2004; Wong et al., 2001). Крім того, ібупрофен забезпечував більшу тривалість антипіретичного ефекту в порівнянні з парацетамолом – 4 год після прийому препарату (Wahba, 2004). Чергування парацетамолу та ібупрофену під час лікування лихоманки є стандартною практикою серед лікарів (Mayoral, Marino, Rosenfield і Greensher, 2000) і серед батьків, яким радять це педіатри (Wright і Liebelt, 2007).

Дослідження, у яких вивчали режим чергування ліків, відрізнялися за дозами, які застосовувалися, та схемою терапії. Так, Kramer, Richards, Thompson, Harper і Fairchok (2008) порівнювали дві групи дітей. Група А отримувала спочатку парацетамол (15 мг/кг/дозу), через 3 год – плацебо, а через 4 год після початку лікування – другу дозу парацетамолу. Група В отримувала парацетамол, через 3 год – ібупрофен (10 мг/кг/дозу), а через 4 год після початку терапії – плацебо. Nabulsi et al. (2006) також розподілили дітей на дві групи. Група А отримувала ібупрофен (10 мг/кг/дозу), а через 4 год після початку лікування – парацетамол (15 мг/кг/дозу). Група В приймала аналогічну дозу ібупрофену, а через 4 год – плацебо і парацетамол. Sarrell, Wielunsky і Cohen (2006) використали 6 груп дітей для оцінки ефективності лікування, застосовуючи при цьому інтервал між прийомом ліків 6 або 8 год. Ці автори

порівнювали монотерапію парацетамолом (12,5 мг/кг/дозу через 6 год або 25 мг/кг/дозу через 8 год) та ібупрофеном (10 мг/кг/дозу через 6 год або 5 мг/кг/дозу через 8 год) з режимом, у якому ці ліки чергували з інтервалом 4 год. Незважаючи на різний дизайн цих досліджень, усі вони показали, що чергування парацетамолу та ібупрофену є більш ефективним підходом для послаблення лихоманки у дітей, ніж монотерапія кожним з препаратів (Hay et al., 2008; Kramer et al., 2008; Mayoral et al., 2000; Nabulsi et al., 2006; Sarrell et al., 2006).

Немає чітких рекомендації щодо схеми чергування ліків. Найчастіше у літературі описують підхід, коли парацетамол дають кожні 4 год, а ібупрофен кожні 6 год. Проте питання визначення часового інтервалу є проблематичним, оскільки при використанні зазначеного інтервалу буде спостерігатися перевищення рекомендованої дози препаратів; крім того, не є зрозумілим, який препарат слід використовувати через 12 год після початку лікування (Carson, 2003; Mayoral et al., 2000). Беручи до уваги ризик помилок у дозуванні (недостатнє або перевищене) і, відповідно, розвиток токсичності, рекомендовано застосовувати монотерапію антипіретиком (Carson, 2003; Goldman et al., 2004; Hay et al., 2008; Kramer et al., 2008; Mayoral et al., 2000; Sahib i El-Radhi, 2008).

У дослідженнях, у яких вивчали побічні ефекти парацетамолу та ібупрофену, не відзначено різниці у безпеці цих препаратів. Окрім того, ризик побічних реакцій був низьким (Goldman et al., 2004; Lesko i Mitchell, 1999; Perrott et al., 2004). Проте для запобігання розвитку побічних ефектів і токсичності рекомендовано використовувати найнижчу терапевтичну дозу, яка забезпечить достатню жарознижувальну дію (Американська академія педіатрів [AAP], 2001; Carson, 2003). Прийом ібупрофену не загострює перебіг бронхіальної астми і забезпечує терапевтичний ефект, порівнянний з парацетамолом (Kanabar, Dale i Rawat, 2007).

Значення для клінічної практики

За даними літератури, стурбованість щодо потенційних помилок у дозуванні та ризику побічних ефектів під час чергування парацетамолу та ібупрофену є значною. Тому ведення дитини з лихоманкою у домашніх умовах повинно базуватися на монотерапії. Чергування препаратів може бути використане, якщо лікування проводиться у медичному закладі під наглядом лікаря, який призначить дитині відповідну до віку, терапевтично ефективну і безпечну дозу препарату.

Arpa M. Does acetaminophen in comparison to ibuprofen effectively reduce fevers in children younger than 18 years of age? *Pediatr Nurs.* 2010; 36 (4): 219-20, за матеріалами сайту www.medscape.com



Ібуфен®

**Якщо є температура –
під рукою Ібуфен!**

- Подвійна жарознижувальна дія (центральна та периферійна)
- Знеболювальна, протизапальна дія
- Зі смаком апельсинового соку
- Дітям від 3 місяців



Р.П. МОЗ України №UA/9215/01/01 від 07.12.2009. Виробник: Медана Фарма АТ, Польща. Заявник: Медана Фарма АТ, Польща. Р.П. МОЗ України №UA/2485/01/01 від 07.12.2009. Виробник: Медана Фарма АТ, Польща. Заявник: Медана Фарма АТ, Польща. Повна інформація щодо застосування препарату міститься в інструкції-вкладці. Склад: 5 мл суспензії містять: ібупрофену 100 мг. Лікарська форма: Суспензія для перорального застосування, 100 мг/5 мл. Правила відпуску: Без рецепту. Представництво ЗФ «ПОЛФАРМА» С.А в Україні та Молдові: вул. Тургенєвська, 15, оф. 802, м. Київ, 01054. Тел. (044) 461-90-07, факс (044) 461-93-87, e-mail: office@polpharma.ua, www.polpharma.ua

Современный опыт применения цефуроксима аксетила в педиатрической практике

Л.С. Овчаренко, А.А. Вертегел, Т.Г. Андриенко, И.И. Редько, Н.В. Жихарева, И.В. Самохин,
Запорожская медицинская академия последипломного образования

Рациональный выбор антибактериального препарата для эмпирической терапии инфекционной патологии у детей является важным компонентом ежедневной работы педиатров и семейных врачей. Для его эффективной реализации необходимо учитывать множество составляющих — возраст ребенка, характер патологии, частоту предшествующего применения антибиотиков, посещение организованных детских коллективов, наличие лекарственной аллергии и так далее. Учитывая наличие возрастных ограничений для антибиотиков разных групп, при всем богатстве ассортимента данных лекарственных средств набор противомикробных препаратов, применяемых в педиатрии, весьма невелик. Наиболее часто применяемыми антибактериальными средствами являются β -лактамы, среди которых одно из центральных мест занимают цефалоспорины.

Цефалоспорины являются антибиотиками, которые имеют сходные с пенициллинами химическую структуру и механизм действия. Модифицированное добавлением боковых цепей β -лактамное кольцо, лежащее в основе структуры препаратов данной группы, позволило изменить их антимикробную активность, фармакокинетику и устойчивость к действию β -лактамаз [1]. Поэтому априори предполагается, что те микроорганизмы, которые восприимчивы к пенициллинам, как правило, чувствительны и к цефалоспорином. Исключение составляют только бактерии рода *Listeria* и *Pasteurella* spp. [2].

В целом цефалоспорины активны в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, таких как кишечная палочка, *Haemophilus influenzae* и метициллин-чувствительные штаммы золотистого стафилококка (methicillin-sensitive *S. aureus* — MSSA). Мишенью действия всех β -лактамов являются пенициллинсвязывающие белки стенок бактерий (ПСБ), связывание с которыми приводит к дезорганизации клеточной оболочки, последующему повышению осмотического давления внутри микробной клетки и ее разрушению. Вследствие такого механизма действия β -лактамы антибиотиков являются бактерицидными [2]. Учитывая то, что грамположительные и грамотрицательные бактерии имеют различное строение клеточной стенки, разные цефалоспорины способны влиять на них с неодинаковой интенсивностью. В литературе описано несколько вариантов, которые объясняют механизм снижения чувствитель-

ности бактерий к антибиотикам. В случае мутации ПСБ пневмококка резистентность может быть преодолена повышением дозы и концентрации β -лактамоного антибиотика в очаге инфекции. Другим вариантом выработки устойчивости микроорганизмов к β -лактамам является продукция ферментов β -лактамаз, разрушающих структуру молекулы антибиотика. Понятно, что в таких случаях залогом успешной антибиотикотерапии будет использование препаратов, устойчивых к разрушающему действию β -лактамаз. По мнению С.Л. Harrison и D. Bratcher (2008), среди цефалоспоринов наиболее стабильными в отношении большинства β -лактамаз являются цефуроксим и цефтриаксон [2].

Существует четыре поколения цефалоспоринов, каждое из которых имеет свои преимущества и недостатки в отношении влияния на различную микрофлору или способности достигать терапевтических концентраций в очагах воспаления. Так, цефалоспорины первого поколения менее активны в отношении грамотрицательной микрофлоры [2], что значительно ограничивает использование данных препаратов в качестве стартовых противомикробных средств эмпирической антибиотикотерапии. Цефалоспорины III поколения были разработаны для лечения госпитальных инфекций и имеют широкое применение для лечения грамотрицательной флоры, а для респираторных возбудителей должны рассматриваться как препараты резерва. Цефалоспорины II поколения занимают промежуточное положение и могут рассматриваться как оптимальный вариант эмпирической терапии. В линейке цефалоспоринов II поколения цефуроксим занимает особое место. **Цефуроксим** (пероральная форма — цефуроксима аксетил) — первый и единственный цефалоспорин II поколения, устойчивый к β -лактамазам, который имеет оптимальный противомикробный спектр в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, в отличие от препаратов I и III поколений [2].

Цефуроксима аксетил более активен в отношении ингибирования колоний высокопатогенного *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6А по сравнению с цефалоспорином III поколения цефдитореном [3].

При исследовании колоний *Str. pneumoniae*, *H. influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, выделенных у детей, С.Л. Harrison et al. (2009) установили, что чувствительность штаммов *H. influenzae* (42% которых продуцировали β -лактамазы) к цефуроксима аксетилу была выше, чем к цефалоспорином III поколения цефдиниру и цефпрозилу, ко-

тримоксазолу, амоксициллину в высоких дозах, цефаклору. Чувствительность *Str. pneumoniae* к цефуроксима аксетилу также была выше, чем к цефалоспорином 3-го поколения цефдиниру и цефиксиму, ко-тримоксазолу, азитромицину, цефаклору. Чувствительность *M. catarrhalis* к цефуроксима аксетилу была выше, чем к амоксициллину и цефаклору в высоких дозах [4].

В исследовании R. Vanhoof et al. (2010) продемонстрировано, что устойчивость *Str. pneumoniae* к цефуроксима аксетилу была ниже, чем к цефаклору, эритромицину, азитромицину, клиндамицину, тетрациклину. При этом устойчивые штаммы чаще выделялись у детей [5].

В числе важных особенностей фармакокинетики цефуроксима аксетила следует отметить, что это антибиотик-пролекарство, которое поступает в желудочно-кишечный тракт в неактивном виде (цефуроксима аксетил) и путем гидролиза преобразуется в активное вещество (цефуроксим) в стенке тонкого кишечника. Учитывая то, что в просвете кишечника находится только неактивное пролекарство, можно говорить, что цефуроксима аксетил оказывает незначительное воздействие на кишечную флору, поэтому минимизирует риск развития антибиотик-ассоциированной диареи.

Биодоступность цефуроксима аксетила составляет около 50% и повышается при одновременном приеме с пищей, что важно, учитывая пероральный прием препарата [6].

Впервые цефуроксима аксетил (ЗиннатTM) был синтезирован компанией ГлаксоСмитКляйн в 1987 г., и сегодня препарат продолжает демонстрировать высокую эффективность и безопасность при лечении бактериальных инфекций.

Комплекс вышеперечисленных свойств цефуроксима аксетила позволил препарату войти в современные рекомендации по лечению инфекций респираторного тракта, отита, синусита, пневмонии, инфекций кожи и мягких тканей [2]. Мировой опыт активного использования цефуроксима аксетила в последние годы демонстрирует высокую эффективность и востребованность данного антибиотика в педиатрической практике.

Так, J.M. Guilemany et al. (2010) рекомендуют применять цефуроксима аксетил для лечения как острых **риносинуситов**, так и обострений их хронических форм [7].

Национальным руководством США по лечению острых бактериальных риносинуситов цефуроксима аксетил рекомендуется в качестве средства первой линии при нетяжелых острых бактериальных риносинуситах, а в Канаде в качестве средства 2-й линии у пациентов, у которых не было улучшения после 4-дневного использования амоксициллина [8].

Препарат активно используется для этиотропного лечения **острых средних отитов** (ОСО) у детей. Цефуроксима аксетил наряду с амоксициллином/клавуланатом рекомендован в качестве стартового средства для лечения ОСО у детей [9]. У пациентов, ранее не отвечавших на терапию ОСО высокими дозами амоксициллина, J.M. Gould и P.S. Matz (2010) рекомендуют в качестве препаратов первой линии использовать амоксициллин/клавуланат или цефуроксима аксетил [10].

При лечении ОСО пневмококковой этиологии средствами выбора также являются амоксициллин/клаву-

ланат и цефуроксима аксетил [11]. При терапии ОСО у детей цефуроксима аксетил М. Renko et al. (2006) показали снижение длительности течения заболевания по сравнению с применением амоксициллина [12].

В процессе терапии **бактериальных тонзиллофарингитов** короткий курс (5 дней) цефуроксима аксетила эффективен как для лечения самого заболевания, так и для эрадикации пиогенного стрептококка [13]. В мета-анализе J.R. Casey и M.E. Pichichero (2005) показали, что цефуроксим более эффективен, чем цефадроксил и пенициллин при лечении тонзиллофарингитов, вызванных β-гемолитическим стрептококком группы А [14]. По мнению S. Altamimi et al. (2009), если терапия цефуроксима аксетилем начата в течение 9 дней после появления симптомов стрептококкового фарингита, то появляется возможность предотвратить развитие острой ревматической лихорадки [15].

Цефуроксима аксетил успешно применяется и для лечения инфекций нижних дыхательных путей. Так, W.J. Durbin и C. Stille (2008) считают, что цефуроксима аксетил является рациональным выбором при лечении пневмококковой **внебольничной пневмонии** у детей в амбулаторных условиях [16]. Этому же мнению придерживаются B. Wispelwey и K.R. Schafer (2010) [17].

Исследование I. Kuzman et al. (2005) показало, что при ступенчатой терапии внебольничных пневмоний использование цефуроксима аксетила вызывает меньше побочных эффектов, чем применение азитромицина при их одинаковой эффективности [18].

Эффективность цефуроксима аксетила при внебольничных пневмониях объясняется его высокой активностью в отношении пневмококков [19]. По данным R. Vanhoof et al. (2006), чувствительность пневмококка к цефуроксима аксетилу выше, чем к пенициллину, ампициллину, цефаклору, ципрофлоксацину, офлоксацину, эритромицину, азитромицину, клиндамицину и тетрациклину [20].

Использование цефуроксима аксетила в педиатрической практике не ограничивается только патологией органов дыхания. Так, цефуроксима аксетил, наряду с амоксициллином/клавуланатом, D. Miron и Z. Grossman (2009) рекомендуют в качестве средства первой линии для лечения **инфекционных заболеваний мочевыводящих путей** у детей младше 5 лет [21].

Более того, D. Doganis et al. (2007) доказали, что раннее назначение цефуроксима аксетила детям в возрасте менее 2 мес. с урологической патологией предупреждает вовлечение в воспалительный процесс почечной ткани [22].

Такая эффективность цефуроксима аксетила при лечении урологической и нефрологической патологии связана с тем, что активность цефуроксима аксетила в отношении патогенной микрофлоры мочевыводящих путей выше, чем у амоксициллина, ко-тримоксазола и ципрофлоксацина [23].

Таким образом, как видно из данных многочисленных современных экспериментальных и клинических исследований, цефуроксима аксетил является эффективным средством терапии бактериальных инфекций различных локализаций. Однако еще одним немаловажным показанием к его использованию является

аллергия (нереагиновая I типа) к антибиотикам группы пенициллинов.

В связи с тем, что у цефалоспоринов I поколения (цефалексин, цефадроксил и цефазолин) боковые цепи химической молекулы аналогичны пенициллинам или амоксициллину, они могут вызывать перекрестную аллергическую реакцию к ним, риск которой составляет 0,5% [24]. При этом для препаратов II, III или IV поколения этот риск присутствует в значительно меньшей степени [25]. Также крайне редко у детей отмечается гиперчувствительность замедленного типа к этим цефалоспорином [26].

По данным S. Daulat et al. (2004), A. Romano et al. (2004) среди пациентов с аллергией к пенициллинам гиперчувствительность к цефалоспорином выявлена всего у 2,5% [27, 28]. Исходя из этого, Американская академия педиатрии одобрила применение оральных цефалоспоринов для лечения отитов и синуситов у пациентов, имеющих аллергию к пенициллинам [24].

Цефуросима аксетил (Зиннат™) применяется у взрослых и детей в виде таблеток или суспензии. *Рекомендованные дозы* для детей от 3 мес. до 12 лет: 10 мг/кг два раза в сутки при лечении большинства инфекций, 15 мг/кг два раза в день при лечении среднего отита и тяжелых форм инфекции. После 12 лет: по 1 таблетке 250 мг дважды в день для лечения большинства инфекций, по 2 таблетки 250 мг дважды в день для лечения тяжелых форм инфекций [29].

Таким образом, современные клинические исследования демонстрируют, что наличие в арсенале педиатров такого антибактериального средства, как Зиннат™ (цефуросима аксетил), позволяет расширить список эмпирически применяемых противомикробных препаратов и эффективно осуществлять терапию наиболее распространенных бактериальных заболеваний у детей. Это особенно важно в условиях ограниченного набора эффективных оральных антибиотиков, применяемых в качестве средств стартовой терапии в педиатрической практике.

Литература

1. DePestel D.D., Benninger M.S., Danziger L. et al. Cephalosporin use in treatment of patients with penicillin allergies // J. Am. Pharm. Assoc. – 2008. – Vol. 48 (4). – P. 530-540.
2. Harrison C.J., Bratcher D. Cephalosporins: A Review // Pediatr. Rev. – 2008. – Vol. 29. – P. 264-273.
3. Sevillano D., Aguilar L., Alou L. et al. Beta-lactam activity against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains exhibiting higher amoxicillin versus penicillin minimum inhibitory concentration values: an in vitro pharmacodynamic simulation // Chemotherapy. – 2008. – Vol. 54 (2). – P. 84-90.
4. Harrison C.J., Woods C., Stout G. et al. Susceptibilities of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, including serotype 19A, and *Moraxella catarrhalis* paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics // J. Antimicrob. Chemother. – 2009. – Vol. 63 (3). – P. 511-519.
5. Vanhoof R., Camps K., Carpentier M. et al. 10th survey of antimicrobial resistance in noninvasive clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* collected in Belgium during winter 2007-2008 // Pathol. Biol. (Paris). – 2010. – Vol. 58 (2). – P. 147-151.
6. Mendes G.D., Borges A., de Cassia V.L. et al. Comparative bioavailability of cefuroxime axetil suspension formulations administered with food in healthy subjects // Arzneimittelforschung. – 2010. – Vol. 60 (2). – P. 101-105.

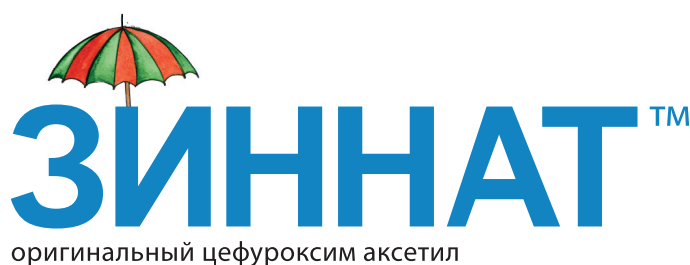
7. Guilemany J.M., Alobid I., Mullol J. Controversies in the treatment of chronic rhinosinusitis // Expert. Rev. Resp. Med. – 2010. – Vol. 4 (4). – P. 463-477.
8. Benninger M.S., Desrosiers M., Klossek J.M. Management of acute bacterial rhinosinusitis: Current issues and future perspectives // Int. J. Clin. Pract. CME. – 2006. – Vol. 60 (2). – P. 190-200.
9. Sox C.M., Finkelstein J.A., Yin R. et al. Trends in otitis media treatment failure and relapse // Pediatrics. – 2008. – Vol. 121 (4). – P. 674-679.
10. Gould J.M., Matz P.S. Otitis Media // Pediatr. Rev. – 2010. – Vol. 31. – P. 102-116.
11. Alter S.J. Pneumococcal Infections // Pediatr. Rev. – 2009. – Vol. 30. – P. 155-164.
12. Renko M., Kontiokari T., Jounio-Ervasti K. et al. Disappearance of middle ear effusion in acute otitis media monitored daily with tympanometry // Acta Paediatr. – 2006. – Vol. 95 (3). – P. 359-363.
13. Baum E.D. Tonsillectomy and adenoidectomy and myringotomy with tube insertion // Pediatr. Rev. – 2010. – Vol. 31. – P. 417-426.
14. Casey J.R., Pichichero M.E. Metaanalysis of short course antibiotic treatment for group A streptococcal tonsillopharyngitis // Pediatr. Infect. Dis. J. CME. – 2005. – Vol. 24 (10). – P. 909-917.
15. Altamimi S., Khalil A., Khalaiwi K.A. et al. Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children // Cochrane Database Syst. Rev. – 2009. – 1:CD004872.
16. Durbin W.J., Stille C. Pneumonia // Pediatr. Rev. – 2008. – Vol. 29. – P. 147-160.
17. Wispelwey B., Schafer K.R. Fluoroquinolones in the management of community-acquired pneumonia in primary care // Expert. Rev. Anti Infect. Ther. – 2010. – Vol. 8 (11). – P. 1259-1271.
18. Kuzman I., Dakovic-Rode O., Oremus M., Banaszak A.M. Clinical efficacy and safety of a short regimen of azithromycin sequential therapy vs standard cefuroxime sequential therapy in the treatment of community-acquired pneumonia: an international, randomized, open-label study // J. Chemother. – 2005. – Vol. 17 (6). – P. 636-642.
19. Sader H.S., Jacobs M.R., Fritsche T.R. Review of the spectrum and potency of orally administered cephalosporins and amoxicillin/clavulanate // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 57 (3 Suppl). – P. 5S-12S.
20. Vanhoof R., Carpentier M., Cartuyvels R. et al. Surveillance of antibiotic resistance in non invasive clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* collected in Belgium during winters 2003 and 2004 // Acta Clin. Belg. – 2006. – Vol. 61 (2). – P. 49-57.
21. Miron D., Grossman Z. The diagnosis and therapy of first community acquired urinary tract infection in children // Harefuah. – 2009. – Vol. 148 (11). – P. 778-782.
22. Doganis D., Sifas K., Mavrikou M. et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? // Pediatrics. – 2007. – Vol. 120 (4). – P. e922-e928.
23. Garcia Garcia M.I., Munoz Bellido J.L., Garcia Rodriguez J.A. In vitro susceptibility of community-acquired urinary tract pathogens to commonly used antimicrobial agents in Spain: a comparative multicenter study (2002-2004) // J. Chemother. – 2007. – Vol. 19 (3). – P. 263-270.
24. Pichichero M.E. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients // Pediatrics. – 2005. – Vol. 115. – P. 1048-1057.
25. Pichichero M.E., Casey J.R. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis // Otolaryngol-Head. Neck Surg. – 2007. – Vol. 136. – P. 340-347.
26. Romano A., Gaeta F., Valluzzi R.L. et al. Diagnosing hypersensitivity reactions to cephalosporins in children // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122. – P. 521-527.
27. Daulat S., Solensky R., Earl H. et al. Safety of cephalosporin administration to patients with histories of penicillin allergy // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113. – P. 1220-1222.
28. Romano A., Gueant-Rodriguez R.M., Viola M. et al. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 141. – P. 16-22.
29. Инструкция к медицинскому применению препарата Зиннат™.

Статья впервые опубликована в медицинской газете
«Здоровье Украины» (№5 март 2011 г.)

ZNNT/10/UA/06.04.2011/4835

Статья печатается при поддержке
компании «Глаксо Смит Кляйн»





ЗИННАТ™

оригинальный цефуроксим аксетил

Антибиотик в форме пролекарства, который не имеет компромиссов между эффективностью и безопасностью

ОПТИМАЛЬНЫЙ СПЕКТР

антимикробного действия среди цефалоспоринов

ОПТИМАЛЬНАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

- пролекарство
- активное вещество полностью элиминируется почками, минуя ЖКТ¹

ОПТИМАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

- меньше диспептических явлений в сравнении с цефалоспоридами III поколения².



Режим дозирования Зинната™

Взрослым: одна таблетка 250 мг дважды в день для большинства инфекций*

Детям (с 3-х месяцев): 10 мг/кг в два приема или 125 мг дважды в день для большинства инфекций, 15 мг/кг в два приема или 250 мг дважды в день для среднего отита и тяжелых инфекций*

Показания: Лечение инфекций дыхательных путей, ЛОР органов, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, гонореи, ранних проявлений болезни Лайма. Способ применения и дозы: Взрослые 250 мг дважды в день при большинстве инфекций, 125 мг дважды в день при инфекциях мочевыводящих путей, 500 мг дважды в день при тяжелых инфекциях. Дети с 3-х месяцев до 2-х лет 125 мг дважды в день при большинстве инфекций, с 2-х лет 250 мг дважды в день при более тяжелых инфекциях. Побочные эффекты: выражены умеренно и имеют в основном обратимый характер: чрезмерный рост *Candida*, эозинофилия, положительный тест Кумбса, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, реакции гиперчувствительности - кожные высыпания, крапивница, зуд, медикаментозная лихорадка, сывороточная болезнь, анафилаксия; головная боль, головокружение, гастроэнтерологические расстройства, включая диарею, тошноту, боль в животе, рвоту; псевдомембранозный колит, транзиторное повышение печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ЛДГ), желтуха, гепатит; полиморфная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Противопоказания: Повышенная чувствительность к антибиотикам цефалоспоринового ряда. Передозирование: возможно раздражение головного мозга и возникновение судорог, устраняется путем гемодиализа и перитонеального диализа. Особенности применения: Нет опыта применения у детей до 3-х месяцев. С осторожностью назначается пациентам, у которых были аллергические реакции на бета-лактамы. Во время лечения болезни Лайма наблюдалась реакция Яриша-Герксгеймера, которая проходит без лечения. Беременность и лактация: с осторожностью назначается в первые месяцы беременности, цефуроксим выделяется с молоком матери, кормящие матери должны применять его с осторожностью.

* Доза зависит от степени тяжести инфекции.

1. Инструкция к медицинскому применению Зинната™

2. Lesley J. Scott et al. Cefuroxime Axetil An Updated Review of its Use in the Management of Bacterial Infections Drugs 2001; 61 (10): 1455-1500.

Информация для специалистов

С полной информацией о препарате Вы можете ознакомиться в инструкции для применения Р.С МЗ Украины №UA/5509/02/01, №UA/5509/02/02, №UA/5509/01/01



Кальций и формирование пика костной массы у детей и подростков



Н.В. Григорьева,
ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины»,
Украинский научно-медицинский центр проблем остеопороза, г. Киев

Д.м.н.
Н.В. Григорьева

Согласно многочисленным данным (Поворознюк В.В. и соавт., 1998; Bonjour J.P. et al., 1994; Kroger H. et al., 1995; Yilmaz D. et al., 2005; Doneray H., Orbak Z., 2010), важной детерминантой структурно-функционального состояния костной ткани у людей старших возрастных групп, а также развития системного остеопороза и его осложнений, является формирование оптимального **пика костной массы** — максимального количества костной ткани, которое «набирает» человек в течение первых двух десятилетий жизни. Несмотря на то что переломы костей являются проявлением ускоренной потери костной ткани в пожилом и старческом возрасте, к сожалению, в последние годы их частота среди детского населения также прогрессивно увеличивается (рис. 1). По данным

некоторых авторов (Cooper C. et al., 2004), приблизительно треть детей до 17 лет имеет как минимум один перелом костей, что составляет 9% среди всех повреждений, с которыми обращаются дети в лечебные заведения (Spady D.W. et al., 2004).

По данным В. Cromer (2000), 50% костной массы накапливается в период препубертата, 35% — в пубертатном и постпубертатном периодах, а остальные 15% — в молодом возрасте. По данным D. Teegarden et al., формирование пика костной массы у 90% женщин завершается к 16,9 годам, у 95% — к 19,8 и у 99% — к 26,2 годам в зависимости от места измерения (Teegarden D. et al., 1995).

В многочисленных исследованиях показано, что темпы прироста костной ткани тесно связаны со стадиями пубертата как у девочек, так и у мальчиков.

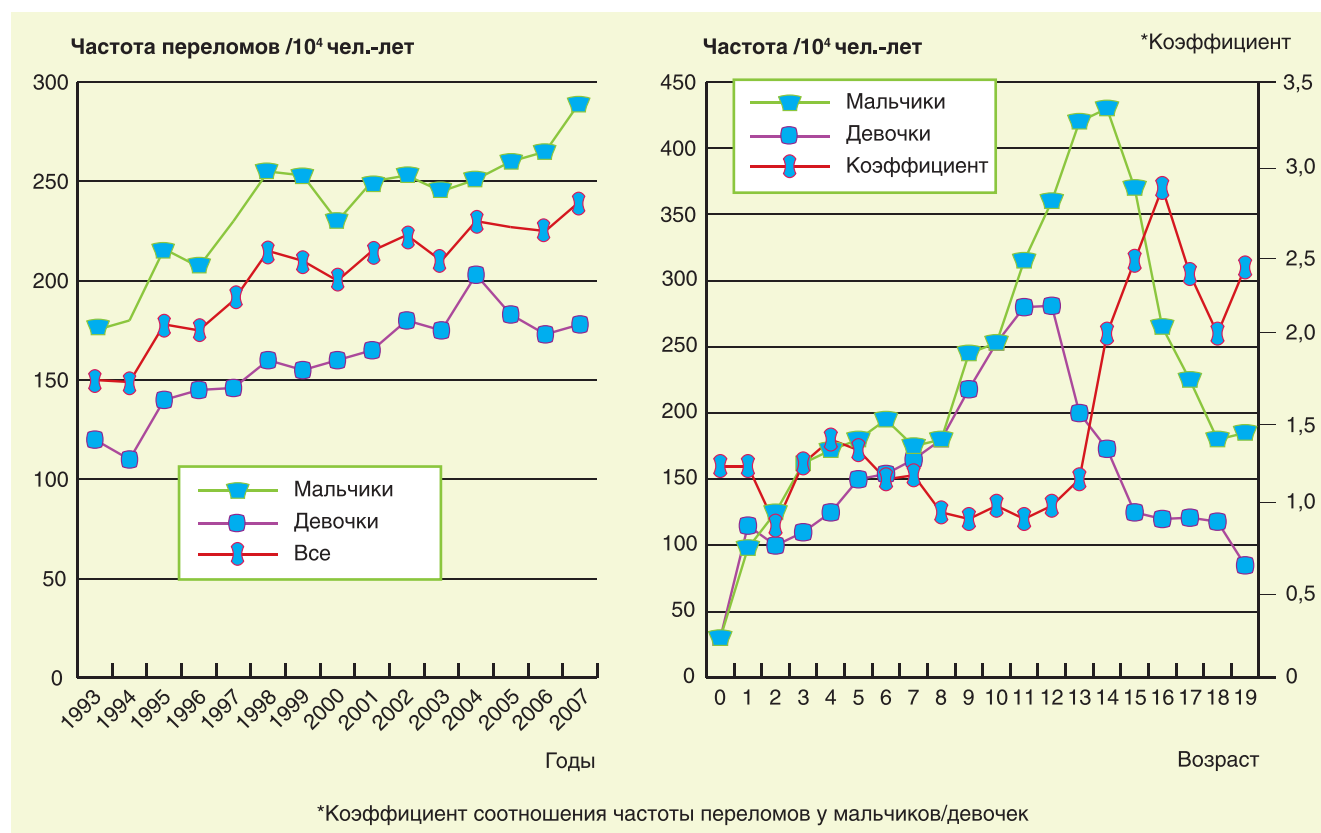


Рисунок 1. Частота переломов у детей в зависимости от пола и возраста
(адаптировано по Hedstrom E.M., Svensson O. et al., 2010)

В исследовании С. Molgaard и соавт. (Molgaard C. et al., 1999) установлено, что максимальный ежегодный прирост минерального содержания костной ткани достигается раньше у девочек (в 12,5 лет), чем у мальчиков (в 14,2 года). Учитывая то, что кальций (Ca) составляет 38% костного минерала, J.Z. Ilich et al. (1996) показали, что девушки накапливают ежегодно приблизительно 108 г Ca при переходе со второй в третью стадию пубертата, а это требует ежедневного положительного кальциевого баланса (около 300 мг).

По данным некоторых авторов, достижение оптимального пика костной массы в первые десятилетия жизни могло бы снизить частоту остеопоротических переломов у людей старших возрастных групп, что подтверждается результатами эпидемиологических исследований, изучавших состояние костной ткани и продолжительность жизни у населения с различным уровнем потребления Ca (Matkovic V. et al., 1979; Hu J.F. et al., 1993). Различия показателей минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у мужчин и женщин, живущих в регионах с высоким или низким уровнем потребления Ca, выявлены как среди молодых пациентов, так и пациентов пожилого возраста, что свидетельствует о том, что адекватный уровень потребления Ca важен как для формирования оптимального пика костной массы, так и для предотвращения остеопоротических переломов. Ретроспективные исследования, проведенные среди молодых людей, подтверждают эти данные. Уровень потребления Ca в детстве и юношестве был достоверным предиктором МПКТ у молодых людей (Stracke H. et al., 1993; Soroko S. et al., 1994; Murphy S. et al., 1994; Teegarden D. et al., 1999). Таким образом, некоторые ученые считают, что колебания потребления Ca с пищей могут объяснить от 5 до 10% различий показателей пика костной массы у молодых людей. Используя эти данные, вероятно, можно снизить уровень переломов бедренной кости более чем на 50% в пожилом и старческом возрасте (Matkovic V. et al., 1979; 1995).

Поскольку показатели МПКТ остаются относительно стабильными у людей с 20 до 50 лет, исследований, изучающих влияние дополнительного приема Ca на состояние костной ткани, существует немного. В мета-анализе 33 исследований (в том числе 27 одномоментных и 2 лонгитудинальных), проведенном D.C. Welten et al. (1995), в котором изучался эффект приема Ca на показатели МПКТ мужчин и женщин в возрасте 18-50 лет, выявлена выраженная связь между дополнительным потреблением Ca и состоянием костной ткани. В 2 исследованиях показано, что прием 1000 мг Ca у молодых женщин предотвращает потерю костной ткани приблизительно на 1% в год во всех регионах скелета, кроме лучевой кости. Потеря костной ткани для этой возрастной группы составляет 0,5-1,5% в год. Эти данные подтверждаются и другими мета-анализами (Anderson J.J., Rondano P.A., 1996), обобщающими данные одномоментных и проспективных исследований относительно влияния дополнительного потребления Ca на формирование пика костной массы в течение второго и третьего десятилетий жизни.

Полноценное или рациональное питание детей и подростков является первым шагом в достижении

максимально высокого пика костной массы в период формирования скелета и профилактике остеопороза. Оно предусматривает наличие в пищевом рационе ребенка не только кальция и витамина D, но и белков, жиров, углеводов, других витаминов и минеральных веществ в сбалансированном соотношении.

Кальций (Ca) и его соединения играют ключевую роль в процессах минерализации и формирования скелета. По мнению многих исследователей (Поворознюк В.В., Григорьева Н.В., 2002; Dowd R., 2001; Morgan S.L., 2001; Ilich J.Z. et al., 2003), именно кальцию по сравнению с другими минеральными элементами принадлежит определяющая роль в формировании пика костной массы и метаболизме костной ткани.

В зависимости от возраста содержание Ca в организме колеблется от 0,8% до 1,7%. В абсолютных цифрах это составляет около 25-30 г у новорожденных и 1000-1500 г (приблизительно 25 000 ммоль) в зависимости от пола, расы и роста-весовых показателей у взрослых (Ilich J.Z. et al., 2000). Приблизительно 98-99% Ca находится в костной и хрящевой тканях в виде кристаллов гидроксипапатита, остальное количество, около 22,5 ммоль — в мягких тканях и внеклеточной жидкости, из них 9 ммоль приходится на плазму. Кальций минеральной фазы на поверхности кристаллов уравновешен с ионами внеклеточной жидкости; обмену подлежит только небольшое количество общего Ca (приблизительно 0,5%). Исследования с помощью радиоактивного Ca^{47} показали, что в скелете ежегодно обменивается до 18% его общего содержания. Физиологической активностью обладает не весь кальций плазмы, а только его ионизированная форма, поэтому концентрация Ca^{++} поддерживается на определенном уровне и тщательно регулируется гормональными механизмами, направленными на сохранение стабильных показателей. Поскольку Ca в основном концентрируется в костях, изменение его баланса непосредственно связано с усилением роста или резорбцией скелета.

Реакция скелета и определяет уровень его потребления: прирост костной массы будет происходить при достижении оптимального уровня кальция, а при дальнейшем его возрастании положительного эффекта в костной ткани не будет, однако будет увеличиваться частота побочных реакций, связанных с его потреблением. На основании 34 опубликованных исследований V. Matkovic и R.P. Heaney (1992) определен «порог потребления» кальция для детей, подростков и людей молодого возраста, правильность которого была подтверждена и в последующих исследованиях (Matkovic V. et al., 1995). Показано, что при потреблении подростками 1500 мг/сут Ca («порогового» уровня для подростков) его экскреция с мочой резко возрастает, что свидетельствует о насыщенности им костной ткани. Пороговым уровнем Ca для людей молодого возраста является приблизительно 1100 мг/сут. В этих условиях имеет значение количество кальция, потребляемого с рационом питания, поскольку при достижении его оптимального уровня за счет пищевых продуктов дополнительное его введение в организм не требуется.

В настоящее время определены адекватные, рекомендованные и безопасные уровни потребления основ-

ных минеральных элементов и витамина D, влияющие на ремоделирование костной ткани, в зависимости от возраста и пола (табл. 1).

Поддержание положительного кальциевого баланса в организме связано не только с его потреблением с пищей, но и с интенсивностью его всасывания в желудочно-кишечном тракте, которое, в свою очередь, зависит от многих причин. К ним относят функциональное состояние органов желудочно-кишечного тракта, характер соединений Ca в пищевом рационе и их количество, обеспеченность витамином D, соотношение Ca и других минеральных элементов (Dawson-Hughes B. et al., 1990).

Количество Ca, всасываемое в кишечнике, зависит от уровня его потребления. При недостаточном поступлении Ca с пищей преобладает активный трансцеллюлярный транспорт в двенадцатиперстной кишке, а при нормальном или избыточном употреблении Ca — пассивный парацеллюлярный транспорт в тощей кишке. Биологическая способность Ca к всасыванию при высоком его потреблении (более 800 мг/сут) не слишком важна. Достаточное употребление витамина D является еще одним важным фактором, влияющим на всасывание Ca в желудочно-кишечном тракте, поскольку активный транспорт Ca прямо пропорционален наличию в клетках кишечника белка кальбиндина

(calbindin D9k), биосинтез которого полностью зависит от витамина D. Усвоению кальция препятствует потребление продуктов с высоким содержанием щавелевой кислоты (шпинат, крыжовник, смородина, ревень), а также заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная, желчнокаменная болезнь, хронические гепатиты и т. п.).

Выведение Ca из организма также зависит от характера питания. Преобладание в рационе питания продуктов с кислой реакцией среды (мясо, крупы, хлеб) приводит к выделению Ca с мочой, преобладание продуктов со щелочной реакцией способствует выделению Ca с калом.

Молоко и другие молочные продукты являются лучшими природными источниками кальция (табл. 2). В них кальций содержится в большом количестве, а его биодоступность достаточно высока (Поворознюк В.В., Григорьева Н.В., 2002; Gerrior S. et al., 1998; Miller G.D. et al., 1999; Gerrior S, Bente L., 2001). Кроме кальция молочные продукты содержат много других важных нутриентов, способствующих максимальному всасыванию Ca (витамин D, фосфор, магний, витамины и др.). Не следует также забывать и о сравнительно низкой себестоимости молочных продуктов.

Другие пищевые продукты содержат намного меньше Ca по сравнению с молоком. Богаты каль-

Таблица 1. Уровни потребления основных минеральных элементов и витамина D, влияющие на ремоделирование костной ткани, в зависимости от пола и возраста (Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 1997)

Группы	Кальций (мг)		Фосфор (мг)		Магний (мг) мужчины/женщины		Витамин D (мг)	
	АУ	БУ	АУ или РУ	БУ	АУ или РУ	БУ	АУ	БУ
0-6 мес.	210	НД	100*	НД	30/30*	НД	5	25
6-12 мес.	270	НД	275*	НД	75/75*	НД	5	25
1-3 года	500	2500	460**	3000	80/80**	65	5	50
4-8 лет	800	2500	500**	3000	130/130**	110	5	50
9-13 лет	1300	2500	1250**	4000	240/240**	350	5	50
14-18 лет	1300	2500	1250**	4000	410/360**	350	5	50
19-30 лет	1000	2500	700**	4000	400/310**	350	5	50
31-50 лет	1000	2500	700**	4000	420/320**	350	5	50
51-70 лет	1200	2500	700**	4000	420/320**	350	10	50
> 70 лет	1200	2500	700**	3000	420/320**	350	15	50
Беременные								
< 19 лет	1300	2500	1250**	3500	- /400**	350	5	50
19-30 лет	1000	2500	700**	3500	- /350**	350	5	50
31-50 лет	1000	2500	700**	3500	- /360**	350	5	50
Кормящие грудью								
< 19 лет	1300	2500	1250**	4000	- /360**	350	5	50
19-30 лет	1000	2500	700**	4000	- /310**	350	5	50
31-50 лет	1000	2500	700**	4000	- /320**	350	5	50

Примечания: АУ — адекватный уровень потребления (целевой уровень для поддержания здоровья и снижения риска заболеваний); РУ — рекомендованный уровень потребления (удовлетворяющий потребность в нутриенте у 97-98% населения); БУ — безопасный уровень потребления (уровень максимального потребления нутриента, не вызывающий увеличение риска побочных реакций); НД — нет данных. * АУ, ** РУ.

Таблица 2. Содержание кальция в различных продуктах (мг/100 г)

Продукт	Са, мг/100 г	Продукт	Са, мг/100 г
Молочные продукты:		Сыры:	
молоко цельное, 3,3% жирн.	116	твердые	600-1000
молоко 3% жирн.	100	российский	575
молоко 1% жирн.	120	швейцарский	975
молоко с низким содержанием жира	118	чеддер	732
сливки	114	голубой	536
творог	95	плавленый	300
сметана	100	козий	300
мороженое	70	мягкий сыр, 0,5% жирн.	100
Йогурт:		Мясо:	
		говядина	30
цельный	120-122	куриное	35
с низким содержанием жира	184	Хлебные изделия:	
Рыба:		хлеб черный	60
вяленая рыба с костями	3000	хлеб белый	30
сардины с костями	350	пудинг	85
рыба отварная	30	Шоколад:	
омары	65	молочный	
креветки консервированные	114	полугорький	200
лосось консервированный	198	Фрукты:	
устрицы свежие сырые	95	большинство ягод и фруктов	15-40
Крупы	20-80	сухофрукты	80-100
Халва тахинная	424	апельсины	35
Овощи:		сушеные яблоки	45
салат-латук	82	инжир	57
лук-порей	60	курага	170
капуста белокочан.	60	изюм	56
кольраби	40	Орехи:	
брокколи	60-100	миндаль	254
сельдерей	240	арахис	70
фасоль	40	лесные	290
горох	115	грецкие	83
соя	348	Семена:	
репа зеленая сырая	112	кунжут	1150
зеленые оливки	77	тыква	60
морковь	51	подсолнечник	100
свекла	37	Яйцо куриное (1шт)	54

нием рыбные продукты, лесные орехи, кунжут (см. табл. 2). Кроме того, некоторые пищевые источники кальция, например овощи, содержат оксалаты и фитаты, которые могут способствовать уменьшению всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте (Weaver C.M. et al., 1999; Gueguen L., Pointillart A., 2000).

Потребление Са в достаточном количестве без употребления молочных продуктов является проблематичным (Guthrie J.F., 1996; Neumark-Sztainer D. et al., 1997; Kennedy E., Powell R., 1997). При анализе пищевых источников кальция было показано, что молоко и молочные продукты обеспечивают поступление 83% кальция в питании детей, 77% кальция в питании девушек-подростков и 65-72% кальция в питании взрослых (Fleming K.H., Heimbach J.T., 1994). В другом исследовании с участием 800 студентов средней школы установлено, что молоко и молочные продукты обеспечивают у них поступление 79% кальция (Barr S.I., 1994). Эти данные подтверждают и исследования, проведенные у взрослых (Guthrie J.F., 1996).

Большинство одномоментных и проспективных исследований свидетельствуют о положительной роли адекватного потребления Са в формировании оптимального пика костной массы (Andon M.B. et al., 1996; Bonjour J.P. et al., 1997; Cadogan J. et al., 1997; 1998; Antoniazzi F. et al., 1999; Fischer S. et al., 1999). Одномоментные исследования, проведенные среди детей европеоидной и монголоидной расы (Chan G.M., 1991; Lee W.T. et al., 1993), подростков (Ilich J.Z. et al., 1996; 1998) и молодых женщин (Teegarden D. et al., 1998), указывают на то, что высокое потребление Са ассоциировано с более высокими показателями костной массы в различных регионах скелета. У детей и подростков афроамериканского происхождения установлена более высокая способность к аккумуляции Са по сравнению с детьми европеоидной расы (Abrams S.A. et al., 1995), что может быть одной из причин более высокого пика костной массы у афроамериканцев (Bell N. et al., 1991).

Многочисленные лонгитудинальные исследования, проведенные у детей и подростков обоих полов в течение 6-18 мес., подтверждают положительный эффект Са на состояние костной ткани (Bonjour J.P. et al., 1997; Cadogan J. et al., 1997; Antoniazzi F. et al., 1999; Fischer S. et al., 1999). При дополнительном поступлении Са с пищей или в виде пищевых добавок у девочек и мальчиков прирост костной массы возрастает с 1 до 5% во всех регионах скелета и достигает 10% при использовании молочных продуктов в качестве дополнительного источника Са (Chan G.M. et al., 1995). Особенно выраженным этот эффект является при низком уровне потребления Са. Долгосрочное влияние дополнительного потребления Са на формирование пика костной массы и темпы потери в зрелом возрасте на сегодняшний день изучено недостаточно.

Некоторые лонгитудинальные исследования, проведенные у детей и подростков, указывают на то, что различия в МПКТ, достигнутые в процессе приема Са, исчезают после окончания его приема (Slemenda C.W. et al., 1994; Lee W.T. et al., 1996; 1997; Lloyd T. et al., 1996), что объясняют феноменом «кратковременного ремоделирования костной ткани». По данным некоторых авторов (Heaney R.P., 1994), дополнительный прием Са замедляет интенсивность костного ремоделирования посредством угнетения продукции паратиреоидного гормона, способствуя кратковременному возрастанию костной массы, которое потом нивелируется при отмене Са.

Изучено (Dibba B. et al., 2000) влияние дополнительного употребления Са на прирост костной массы в популяции детей с низким потреблением Са (342 мг/сут), у которых диагностирована задержка полового развития и низкая костная масса. В результате 12-месячного лечения, в течение которого употребление Са в рационе детей составляло 1056 мг/сут, увеличилась МПКТ и содержание минеральных веществ в кости.

В 18-месячном открытом рандомизированном исследовании (Cadogan J. et al., 1997) проанализирован эффект дополнительного приема молока на физическое развитие и состояние костной ткани у 80 девочек (средний возраст составил $12,2 \pm 0,3$ лет). Среднее потребление молока в начале исследования составило 150 мл/сут. Первая группа девочек дополнительно принимала 568 мл/сут (одну пинту) обычного или обезжиренного молока. Через 18 мес. наблюдения у детей, дополнительно принимавших молоко, на фоне отсутствия достоверных отличий в показателях роста, веса, жирной и обезжиренной массы тела по сравнению с контрольной группой отмечено более выраженное увеличение минеральной насыщенности (27,0% по сравнению с 24,1%, $p = 0,009$) и минеральной плотности костной ткани (9,6% по сравнению с 8,5%, $p = 0,017$) (Cadogan J. et al., 1997). Кроме того, у детей, потреблявших дополнительное количество молока, по сравнению с контролем отмечено большее увеличение показателя уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР-1) (35% и 25%, $p = 0,02$). Достоверных различий в уровне биохимических маркеров костного ремоделирования в данном исследовании не обнаружено.

В настоящее время большинство существующих исследований свидетельствуют о положительном влиянии дополнительного потребления кальция на состояние костной ткани детей и подростков (табл. 3).

Однако результаты многих исследований подтверждают факт недостаточного содержания Са в пищевых рационах различных популяций как среди детей и подростков, так и у взрослого населения. При этом во всех возрастных группах мужчины потребляют больше кальция по сравнению с женщинами, что может быть связано с большей калорийностью пищи. По данным Continuing Survey of Food Intakes by Individuals (CSFII 1994-96) только 16% женщин в возрасте 20-29 лет, 14% — 30-39 лет, 11,5% — 40-49 лет придерживаются рекомендаций относительно уровня потребления кальция (1000-1300 мг/сут). Приблизительно 32% юношей в возрасте 12-19 лет, 15% мужчин в возрасте 50-59,

13% — в возрасте 60-69 и 13% мужчин старше 70 лет потребляют кальций в пределах рекомендованных норм. При этом прием кальция в рекомендованных дозах наблюдается только у 12% девушек в возрасте 12-19 лет, 5% женщин в возрасте 50-59, 4% — 60-69 лет и 4% — в возрасте 70 лет и старше (рис. 2) (www.barc.usda.gov/bhnrc/foodsurvey/hom.htm). Недостаток потребления кальция в детском и подростковом возрасте совпадает с периодом быстрого роста скелета и формирования пика костной массы (Teegarden D. et al., 1995).

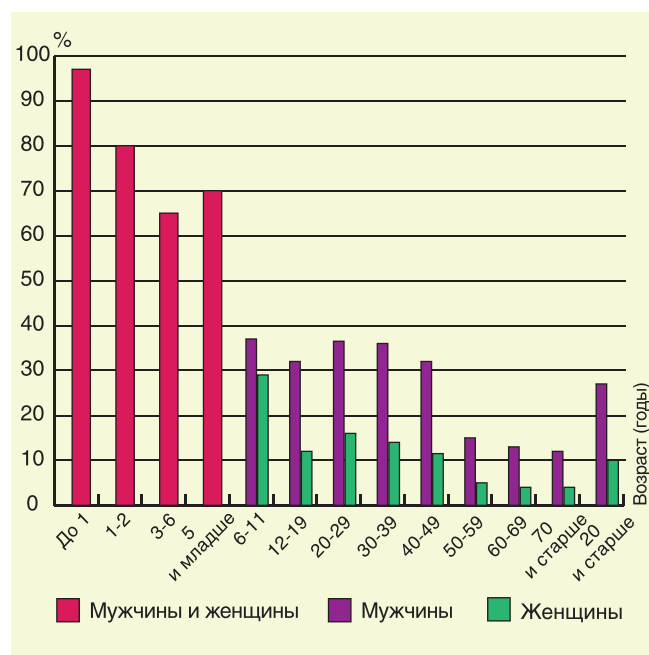


Рисунок 2. Уровень потребления кальция в зависимости от пола и возраста (США, 1994-1996) (адаптировано по Miller G.D., Jarvis J.K. et al., 2001)

Проблема недостаточного потребления кальция — так называемого «кальциевого кризиса» — является важной во всем мире. Согласно заявлению Национального Института здоровья США потребление американцами кальция достигло кризисного уровня (www.nationaldairycouncil.org), а согласно федеральной программе «Healthy People 2010» низкое потребление кальция является одной из приоритетных проблем для США (www.health.gov/healthypeople).

Нами (Поворознюк В.В., Григорьева Н.В., 2004; 2007) оценено фактическое потребление кальция в рационе питания украинских детей в зависимости от пола, возраста и региона проживания. Средний уровень потребления кальция был недостаточным среди всех обследованных групп и в возрастной группе 14-17 лет составлял $578,4 \pm 47,8$ мг/сут у детей, проживающих в больших промышленных центрах, $479,7 \pm 29,6$ мг/сут у детей, живущих в районных центрах, и $305,9 \pm 29,3$ мг/сут у детей, проживающих в сельской местности (при рекомендованной норме 1200 мг/сут). Гистограмма распределения уровня потребления кальция детьми в возрасте 11-13 лет одного из районных центров Киевской области представлена на рисунке 3.

Таблиця 3. Влияние дополнительного потребления кальция на состояние костной ткани у детей и подростков – результаты мета-анализа (Winzenberg T., Shaw K. et al., 2006)

Исследования	Группа лечения		Группа контроля		Сила эффекта (95% ДИ)	Удельное значение, %
	n	M ± m	n	M ± m		
По окончании дополнительного приема кальция						
Johnston, 1992	45	317,09 (69,40)	45	311,09 (69,67)		5,81
Lee, 1994	77	487,00 (41,00)	82	480,00 (43,00)		10,22
Bonjour, 1995	55	312,00 (29,66)	53	308,00 (29,12)		6,96
Lee, 1995	44	492,00 (39,00)	40	491,00 (51,00)		5,41
Wang, 1996	79	486,00 (37,00)	83	479,00 (31,00)		10,40
Dibba, 2000	80	253,00 (50,00)	80	231,00 (50,00)		10,09
Stear, 2003	65	427,00 (38,00)	66	418,00 (43,00)		8,41
Cameron, 2004	24	418,00 (43,00)	24	414,00 (42,00)		3,10
Matkovic, 2004	79	450,00 (53,00)	98	438,00 (50,00)		11,22
Chevalley, 2005	114	309,60 (28,00)	118	308,20 (32,00)		14,97
Courtex, 2005	22	336,18 (43,19)	63	351,00 (69,75)		4,19
Prentice, 2005	73	479,00 (61,00)	70	482,00 (51,00)		9,23
Всего (95% ДИ)	757		822			100,00
Тест на гетерогенность: $\chi^2 = 8,69$; df = 11; P = 0,65, I ² = 0% Тест на суммарный эффект: z = 2,71; P = 0,007						
В самой отдаленной точке наблюдения после окончания дополнительного приема кальция						
Johnston, 1992	43	365,23 (77,08)	43	361,31 (74,84)		10,30
Lee, 1994	77	505,00 (45,00)	82	505,00 (40,00)		19,04
Bonjour, 1995	67	429,00 (26,32)	58	418,00 (32,74)		14,64
Lee, 1995	44	516,00 (44,00)	40	517,00 (49,00)		10,04
Dibba, 2000	80	256,00 (43,00)	80	242,00 (48,00)		18,95
Chevalley, 2005	110	319,70 (28,00)	116	316,40 (32,00)		27,02
Всего (95% ДИ)	421		419			100,00
Тест на гетерогенность: $\chi^2 = 4,26$; df = 5; P = 0,51, I ² = 0% Тест на суммарный эффект: z = 2,09; P = 0,04						
Примечание. ДИ – доверительный интервал.						

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

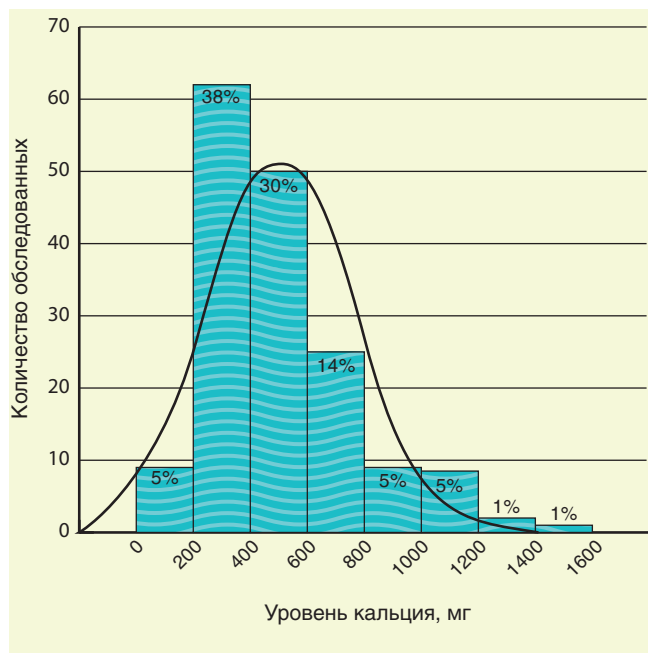


Рисунок 3. Гистограмма распределения детей по уровню потребления кальция с продуктами питания (Поворознюк В.В., Григорьева Н.В., 2007)

Факторы, влияющие на потребление кальция с пищей. В настоящее время множество факторов (психологических, физиологических и факторов внешней среды) влияют на потребление кальция с пищей. Некоторые из них имеют определяющее значение в детском возрасте, другие — приобретают важную роль в зрелом возрасте. По данным многих исследователей, знание этих факторов является первым шагом в преодолении «кальциевого кризиса» у детей и взрослых.

Замена молока безалкогольными напитками. Молоко и молочные продукты являются основным источником кальция, составляя в США приблизительно 50-72% от всего поступления этого элемента (Gerrior S., Bente L., 2001). Однако в последние годы наблюдается тенденция к сокращению потребления молочных продуктов и замене их содовыми напитками (Gerrior S. et al., 1998; Cavadini C. et al., 2000; Putnam J., 2000; http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/111/111_intro.htm; www.barc.usda.gov/bhnrc/foodsurvey/home.htm). Согласно данным J. Putnam et al. (2000), в 1945 году американцы употребляли в четыре раза больше молока, чем других напитков, однако уже в 1998 году — в два раза больше содовых напитков по сравнению с потреблением молока (рис. 4).

Уменьшение потребления молока за счет увеличения потребления содовых напитков характерно для всех возрастных категорий (Borrud L. et al., 1997; Morton J.F., Guthrie J.F., 1998), однако оно наиболее выражено среди детей и подростков (Gerrior S. et al., 1998). Изучение особенностей питания подростков с 1965 по 1996 годы показало, что за этот период потребление молока снизилось на 36%, и это снижение не компенсировалось за счет увеличения потребления других кальцийсодержащих продуктов (Cavadini C. et al., 2000). Потребление молока и молочных продуктов начинает уменьшаться приблизительно в возрасте с 6 до 11 лет (Neumark-Sztainer D. et



Рисунок 4. Потребление молока и других напитков американцами на протяжении последних десятилетий (адаптировано по Putnam J., 2000; Miller G.D., Jarvis J.K. et al., 2001)

al., 1997; www.barc.usda.gov/bhnrc/foodsurvey/hom.htm). Исследования у школьников 5-17 лет показали, что только те дети, которые регулярно употребляют молоко и молочные продукты, достигают рекомендованного уровня потребления кальция за счет продуктов питания, а дети, пьющие содовые напитки, соки или чай, этого уровня не достигают (Johnson R.K. et al., 1998). Исследования, проведенные у 1800 детей в возрасте 2-18 лет, продемонстрировали, что на фоне ограниченного потребления молока снижается также поступление других питательных веществ (фосфор, рибофлавин, фолиевая кислота и др.) (Harnack L. et al., 1999).

Питание вне дома. Еще одним путем уменьшения потребления кальция является возрастающая популярность питания вне дома (Lin B.-H. et al., 1999; Guthrie F. et al., 1999). По данным исследования CSFII 1994-96, проведенного Министерством сельского хозяйства США (USDA) (www.barc.usda.gov/bhnrc/foodsurvey/hom.htm), в течение всего периода исследования (1977-1995 гг.) содержание кальция в блюдах обычных ресторанов и ресторанов «быстрого питания» (fast foods) было намного ниже, чем в домашней пище (Lin B.-H. et al., 1999). Исключением из этого являются рационы школьного питания, которые более богаты продуктами, содержащими кальций, чем другие пищевые рационы, потребляемые вне дома. По данным Lin B.-H. et al. (1999), в 1995 г. содержание кальция в продуктах питания вне дома составило 343 мг на 1000 ккал, тогда как в домашних рационах — 425 мг на 1000 ккал (рис. 5). В течение 1977-1995 гг., когда проводилось данное исследование, содержание кальция в рационах питания школ составило 689 мг на 1000 ккал и было достоверно выше по сравнению с рационами питания как ресторанов, так и других мест вне дома (рис. 6) (Lin B.-H. et al., 1999). Отсутствие или ограничение в ассортименте ресторанов молока и молочных продуктов являются причиной их

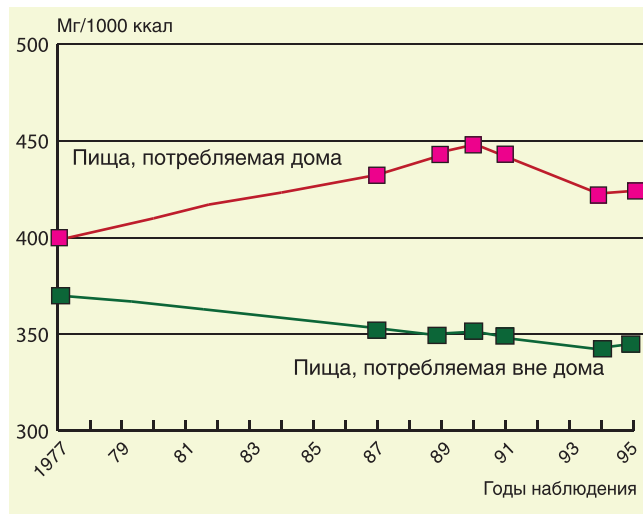


Рисунок 5. Содержание кальция в продуктах, потребляемых дома и вне его (адаптировано по Lin B-H. et al., 1999)

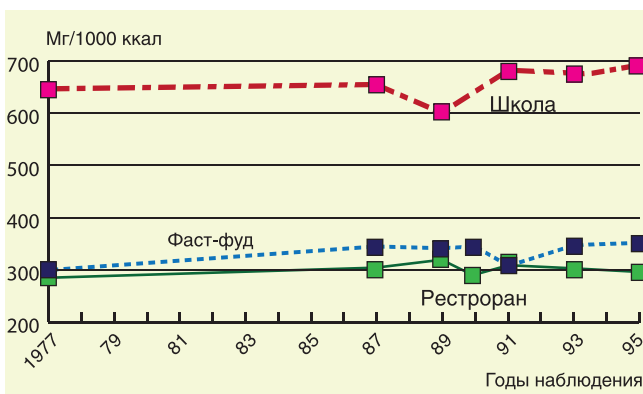


Рисунок 6. Содержание кальция в продуктах питания (школы, рестораны, фаст-фуды) (адаптировано по Lin B-H. et al., 1999)

низкого потребления при регулярном питании в заведениях указанного типа (Guthrie J.F., 1996). При опросе 141 студента, питающегося в заведениях типа фаст-фуд, установлено, что низкое потребление Са обусловлено отсутствием молочных продуктов в ассортименте, при этом содовые безалкогольные напитки были признаны как одни из наиболее доступных (Neumark-Sztainer D. et al., 1999).

Влияние родителей, воспитателей и учителей. По мнению многих исследователей, родители, в большей степени матери, могут значительно влиять на потребление молока и молочных продуктов своими детьми и, соответственно, на уровень поступления в организм кальция с пищей. В исследовании С.М. Ulrich et al. (1996) показано, что если мамы регулярно употребляют молоко, их дочери также регулярно его пьют. Однако если родители не имеют привычки пить молоко, то они ограничивают потребление кальция и не прививают привычку к потреблению этого продукта своим детям (Novotny R. et al., 1999). Исследование, проведенное среди 180 матерей и их 5-летних дочерей продемонстрировало такую взаимосвязь (Fisher J.O. et al., 2000). В данном случае мать является примером для формирования вкусовых привязанностей детей и уровня

потребления, в частности, кальция. По данным этого исследования излишнее потребление содовых напитков как у матерей, так и у их дочерей было отрицательно связано с уровнем приема кальция.

Кроме того, важной проблемой в последние годы является сокращение частоты совместных приемов пищи в кругу семьи, что отрицательно влияет на формирование культуры питания у ребенка. По данным телефонного опроса родителей было показано, что в 1991 году частота совместных обедов в кругу семьи у детей 9-14 лет составила 1 раз в сутки – 27%, 4-6 раз в нед. – 47%, 1-3 раз в нед. – 27%, никогда – 2%, тогда как в 1995 году эти показатели составили соответственно 22, 45, 27 и 5% (Gillman M.W. et al., 2000).

При исследовании особенностей питания 16202 детей в возрасте 9-14 лет, показано, что совместные обеды в кругу семьи увеличивают уровень потребления кальция с пищей среди детей. У детей, ежедневно обедающих со своими родителями, по сравнению с детьми, которые редко обедают совместно с ними, уровень потребления кальция был достоверно выше, а уровень потребления содовых напитков ниже (Gillman M.W. et al., 2000).

При изучении влияния матерей на качество питания детей в исследовании Службы экономических исследований при USDA (USDA's Economic Research Service) было показано, что оно уменьшается с возрастом (Blaylock J.R. et al., 1999), при этом чем больше мать знает о здоровой пище, тем лучше качество пищи ее ребенка, однако эта закономерность проявлялась только для детей дошкольного возраста и не выявлялась среди школьников (www.ERS.USDA.gov/epubs/pdf/fanrri). Влияние родителей на характер питания детей старшего возраста уменьшается, поскольку дети чаще питаются вне дома и независимо от родителей. В связи с этим в данном возрастном периоде становится важной роль учителей в формировании правильных взглядов детей на рациональное питание (Miller G.D. et al., 1999; Gillman M.W. et al., 2000).

В исследовании, проведенном в одной из средних школ г. Киева (Григорьева Т.А., 2011), показано, что только 40% опрошенных детей в возрасте 15-17 лет знают рекомендованные нормы потребления кальция, а 60% затрудняются с ответом (43,3% не знают ответа вообще, а 16,7% дали неправильный ответ, приводя цифры от 125 до 800 мг/сут).

Нерегулярность завтраков или отказ от них. В многочисленных исследованиях показано, что регулярные завтраки увеличивают потребление кальция у детей, а отказ от них часто сопровождается снижением уровня его поступления (Miller G.D. et al., 1998; Ortega R.M. et al., 1998; Basiotis P.P. et al., 1999). Исследования, проведенные среди детей школьного возраста, показали, что незавтракающие дети потребляют гораздо меньше молочных продуктов по сравнению с детьми, которые регулярно завтракают (Basiotis P.P. et al., 1999). В исследовании, проведенном среди детей в возрасте 6-19 лет, показано, что 23-30% ежедневного потребления кальция происходит за счет завтраков. Однако в том же исследовании показано, что 25% девушек и 22% юношей отказываются от регулярного завтрака (USDA's

1994-96 CSFII and 1994-96 Diet and Knowledge Survey). Распространенным компонентом завтрака у детей являются злаки, которые часто (по данным Nicklas T.A. et al. — в 92%) комбинируются с молоком. В исследовании Bogalusa Heart Study (Nicklas T.A. et al., 1998) показано, что 96% 10-летних детей, употреблявших злаки на завтрак, потребляли молоко, тогда как только 83%, не потреблявших злаки, пили молоко. Эти различия были еще существенней у взрослых и составляли соответственно 74 и 31%.

Знание проблемы и отношение к ней. Как показывают многочисленные исследования, знания о роли рационального потребления кальция в состоянии здоровья являются первым шагом к потреблению пищи, богатой кальцием (Terper B.J., Nayga Jr.R.M., 1998; Guthrie F. et al., 1999; www.ERS.USDA.gov/epubs/pdf/fanrri; www.barc.usda.gov/bhnrc/foodsurvey/hom.htm). При проведении телефонного опроса 495 пациентов в возрасте 60-94 лет было показано, что знания о значении кальция связаны с увеличением его потребления (Elbon S.M. et al., 1998). В другом исследовании, в котором участвовали 472 женщины в возрасте 50 лет и старше, показано, что те женщины, которые знали о положительном влиянии кальция на состояние костной ткани, потребляли его гораздо больше по сравнению с женщинами, не знающими об этой ассоциации (Terper B.J., Nayga Jr.R.M., 1998). В исследовании Z. Harel et al. с участием 1117 подростков показано, что те, кто знал о важной роли кальция в метаболизме костной ткани и о том, что его потребление особо необходимо в период юности для формирования оптимального пика костной массы, потребляли кальция достоверно больше по сравнению с подростками, не владеющими этой информацией. В данном исследовании установлено, что только 10% подростков знали, что кальций содержится в достаточном количестве в различных молочных продуктах, меньше половины (45%) знали о других (не молочных) источниках Ca и только 19% знали о том, в каком количестве рекомендовано принимать молочные продукты (Harel Z. et al., 1998).

Достаточно часто молодые люди могут знать о положительной роли кальция в организме, однако неадекватно оценивать свое потребление Ca с продуктами питания. Согласно исследованию USDA's 1994-96 Diet and Health Knowledge Survey, многие взрослые переоценивают свое потребление кальция. При опросе пациентов было показано, что только 26% мужчин и 43% женщин из них думают о том, что потребляют кальций в недостаточном количестве, при том, что около 70% мужчин и 80% женщин потребляли кальция меньше рекомендованных норм согласно CSFII. 26% мужчин и 20% женщин не считали, что потребление молочной пищи является важным для их здоровья (www.barc.usda.gov/bhnrc/foodsurvey/hom.htm). Однако следует заметить, что информированность о значении кальция для организма не всегда влияет на отношение к данной проблеме. Так, часто подростки, считая себя слишком молодыми, чтобы беспокоиться о состоянии здоровья, не желают принимать соответствующие меры по повышению содержания Ca в их рационе питания, несмотря на знания о положительной роли кальция (Neumark-Sztainer D. et al., 1999).

Контроль веса и поступления жиров. Ошибочное представление о том, что молочные продукты содержат значительное количество жиров, и сильное желание выглядеть стройными, особенно распространенное среди молодых девушек и женщин, приводит к ограничению потребления молочной пищи (American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, 1997; Novotny R. et al., 1999). В исследовании R. Novotny et al. (1999) при опросе молодых девушек было показано, что многие из них убеждены в том, что потребление молока связано с прибавкой массы тела. При исследовании 91 девушки-подростка показано, что 25% девушек в контрольной группе и 15% в группе потребляющих молочную пищу в достаточном количестве убеждены в том, что ее прием связан с прибавкой массы тела (Smart E.J. et al., 1998). Однако многие подростки не знают, что обезжиренное молоко содержит столько же кальция, сколько и жирное молоко (American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, 1997) и поэтому ограничивают его потребление.

Исследования, проведенные среди детей и подростков, свидетельствуют о том, что повышенное потребление молочных продуктов не ведет к увеличению массы тела или повышенному поступлению с пищей жиров. Так, в исследовании с участием девушек в возрасте 9-13 лет было показано, что дополнительное потребление кальция (в среднем 1437 мг/сут) за счет дополнительного потребления молочной пищи (молоко, йогурт, сыры) не приводило к увеличению веса, жировой массы тела по сравнению с девушками, потреблявшими 728 мг/сут Ca (Chan G.M. et al., 1995). Другое исследование с участием 12-летних девочек также не выявило увеличения массы тела при дополнительном приеме молочных продуктов (Cadogan J. et al., 1997), а некоторые исследователи (Zemel M.B. et al., 2000) показали, что повышенное потребление молочных продуктов может быть положительным фактором при контроле над массой тела. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании среди пациентов в возрасте 18-70 лет также установлено, что увеличение потребления Ca до 1500 мг/сут с молочными продуктами не приводит к увеличению массы тела пациентов (Karanja N. et al., 1994).

Вкусовые привязанности часто являются определяющими в потреблении достаточного количества молока и молочных продуктов. Люди, получающие удовольствие от вкуса молочной пищи, потребляют ее и, соответственно, кальций гораздо чаще и в больших количествах (Novotny R. et al., 1999; Neumark-Sztainer D. et al., 1999). Вкусовые качества молока часто влияют на уровень его потребления детьми. Так, в исследовании среди детей начальной школы показано, что дети предпочитают шоколадное молоко (Fisher J.O. et al., 2000), а взрослые — молоко с определенным вкусом (фруктовое, ванильное и др.) по сравнению с обычным молоком (Smart E.J. et al., 1999). Показано, что дети, потребляющие молоко с определенными вкусовыми качествами, меньше принимали содовые безалкогольные и фруктовые напитки и больше Ca по сравнению с детьми, потребляющими обычное молоко (Johnson R.K., et al., 2002).

Согласно 2-летнему исследованию Smart E.J. et al. (1998) у молодых девушек вкусовые привязанности

были наиболее важным фактором при выборе потребляемых продуктов. Эти данные подтверждают и другие исследователи (Novotny R. et al., 1999). Было показано, что потребление молока молодыми женщинами зависит от его потребления в детстве или юности (Gillman M.W. et al., 2000). При опросе женщин, потребляющих достаточное количество молока, было показано, что 9% из них никогда не потребляли его в детстве, 13% — потребляли иногда, а 78% — всегда или почти всегда. Кроме того, среди опрошенных 19% никогда не употребляли молока в юности, 18 — пили его иногда, но 63% — пили постоянно или почти постоянно.

Непереносимость лактозы. Дефицит потребления кальция у некоторых людей, избегающих приема молока и молочных продуктов, может быть связан с нарушениями в ферментативной системе организма, ведущими к возникновению определенных симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта вследствие поступления с молоком лактозы. Пациенты с непереносимостью лактозы ограничивают ее потребление, в том числе за счет исключения или уменьшения потребления молочных продуктов. Однако в последнее время появились исследования, свидетельствующие о том, что пациенты с непереносимостью лактозы могут потреблять молоко в небольших количествах без развития гастроинтестинальных симптомов (Suarez F.L. et al, 1998; Inman-Felton A.E., 1998; Pribila B.A. et al, 2000). Кроме потребления молока в небольших количествах пациенты с дефицитом лактозы могут принимать другие кальций-содержащие молочные продукты, в частности твердые сыры, био-йогурты или молоко и молочные продукты со сниженным количеством либо отсутствием лактозы (Inman-Felton A.E., 1998; Pribila B.A. et al., 2000). По мнению некоторых ученых, употребление небольшого количества продуктов, содержащих лактозу, улучшает ее переносимость (McBean L.D, Miller G.D., 1998; Pribila B.A. et al., 2000). Увеличение потребления кальцийсодержащих немолочных продуктов (овощи и др.) может быть методом выбора для восполнения кальциевого дефицита (American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, 1999). Лицам с непереносимостью лактозы следует уделять повышенное внимание рациональному потреблению кальция, потому что их рацион питания не может обеспечить его адекватное поступление в организм (Inman-Felton A.E., 1998).

В настоящее время не прекращаются дискуссии по поводу оптимального источника кальция. Некоторые ученые считают более предпочтительным у детей его поступление с продуктами питания по сравнению с поступлением в качестве биологически активных добавок или лекарственных препаратов, другие не соглашаются с ними. Значительное влияние на всасывание кальция из продуктов питания имеет потребление продуктов,

содержащих щавелевую кислоту (щавель), фитаты (семе́на, орехи, злаки), оксалаты (шпинат, крыжовник, смородина, ревень, грецкие орехи) и др. Биодоступность Са из разных продуктов питания отличается и составляет, например, для шпината около 5%, китайской капусты и брокколи — более 50 %. По количеству биодоступного кальция одна чашка молока равна восьми чашкам шпината, пяти чашкам красных бобов, двум чашкам брокколи. Кроме того, следует заметить, что яичная скорлупа, содержащая карбонат кальция, может быть источником кальция только при дополнительном потреблении витамина D, который необходим для его всасывания в кислой реакции желудочной среды. Поэтому в настоящее время большинство препаратов кальция являются комбинированными (с витамином D), а некоторые из них дополнительно содержат различные микроэлементы, однако не все они разрешены для применения у детей.

При использовании препаратов кальция для восполнения его дефицита у детей следует помнить, что однократный его прием не должен превышать 400-500 мг, поскольку при увеличении дозы усиления абсорбции не происходит и он выводится транзитом с калом. При использовании карбонатных солей чрезвычайно важным является показатель pH желудочной среды, который должен быть кислым, тогда как цитрат или малат кальция абсорбируется независимо от кислотности желудка.

В последнее время в связи с существующим «кальциевым кризисом» огромное внимание уделяется обогащению (фортификации) продуктов питания, в том числе и кальцием, для чего используются разнообразные его соли. Некоторые авторы утверждают, что биодоступность солей кальция из молочных и фортифицированных продуктов может значительно отличаться. Кроме того, при фортификации продуктов обеспечивается надлежащий уровень поступления кальция, но не всегда других важных нутриентов (минеральных элементов, витамина D и др.), которые также необходимы для метаболизма костной ткани. Однако в настоящее время продукты питания в Украине кальцием не обогащаются.

Таким образом, анализ литературных данных и результаты собственных исследований свидетельствуют о важной роли кальция в формировании пика костной массы у детей и подростков. В связи с существующим в настоящее время «кальциевым кризисом» необходимо помнить о поддержании надлежащего уровня потребления кальция за счет рационального питания либо применения биологически активных добавок или препаратов, содержащих кальций и витамин D.

Список литературы находится в редакции

Роль иммунологически активных компонентов в составе гипоаллергенных профилактических смесей

Т.И. Гаранкина, С.Г. Грибакин, А.В. Гамалеева, А.А. Давыдовская,
компания «ФризлендКампина», г. Москва

К гипоаллергенным смесям принято относить смеси на основе гидролизатов белка, в которых с помощью ферментативного гидролиза молекулы молочного белка расщеплены на мелкие фрагменты, благодаря чему эти белки утрачивают свой аллергенный потенциал [1, 2].

В узком смысле слова гипоаллергенными (ГА) смесями принято называть профилактические смеси на основе частично гидролизованных сывороточных белков, предназначенные для профилактики непереносимости белков коровьего молока (БКМ) у детей из группы риска по развитию пищевой аллергии (ПА) [3, 4].

Таким образом, ГА-смеси, роль которых, к сожалению, еще недостаточно оценена некоторыми практикующими врачами, показаны для детей, не имеющих клинических проявлений ПА, но имеющих отягощенный семейный аллергоанамнез [5, 6].

Опыт использования ГА-смесей насчитывает около двух десятилетий [7, 8]. Следует обратить внимание на то обстоятельство, что состав первых ГА-смесей в целом повторял модель адаптированных смесей для детей первого года жизни и был ориентирован на физиологические потребности детей этой возрастной группы. Сравнительно недавно в состав ряда ГА-смесей начали вводить компоненты, способные оказывать дополнительное позитивное влияние на формирующуюся иммунную систему маленького ребенка (нуклеотиды, пребиотики и длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты) [9, 11, 12]. Обсуждению роли этих весьма важных ингредиентов и посвящена настоящая статья.

Происходящий во всем мире рост числа аллергических заболеваний достиг таких масштабов, что аллергию нередко называют «эпидемией XXI века» [13]. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, проблема аллергических заболеваний (бронхиальная астма, атопический дерматит, ПА) относится к одной из первоочередных задач здравоохранения, их частота за последние 3 десятилетия возросла в 2-3 раза.

Вследствие пищевой сенсibilизации частота кожных проявлений ПА, по разным данным, достигает у детей первых лет жизни 15-20% [14].

В дебюте аллергических заболеваний у детей первых двух лет жизни преобладает атопический дерматит, который в дальнейшем может трансформироваться в респираторную аллергию (аллергический ринит и/или бронхиальную

астму). Это явление получило название «аллергического марша». Для того чтобы избежать перехода одной формы заболевания в другую, очень важно своевременно и эффективно осуществлять как профилактику, так и терапию ПА в раннем возрасте [15].

Важно иметь в виду, что экономические затраты на лечение аллергических заболеваний, включающие расходы на специальную диету, медикаментозную терапию, препараты местного действия, постоянно возрастают [16]. Немаловажно также, что любое аллергическое заболевание у ребенка (атопический дерматит, астма, аллергический ринит) ухудшает качество жизни всей семьи, особенно если болезнь приобретает хроническое течение. Следовательно, весь этот комплекс медицинских и социальных проблем требует разработки современных эффективных и экономически оправданных профилактических мер [17].

В основе аллергии лежит извращенная реакция иммунной системы, которая гиперергически реагирует на чужеродные белки, хотя в обычных условиях организм к ним иммунологически толерантен (рис. 1).

Многочисленными исследованиями конца XX – начала XXI века установлено, что иммунологическое программирование начинается на ранних этапах онтогенеза и в немалой мере зависит от диетологических факторов [18]. Одним из пусковых факторов изменения

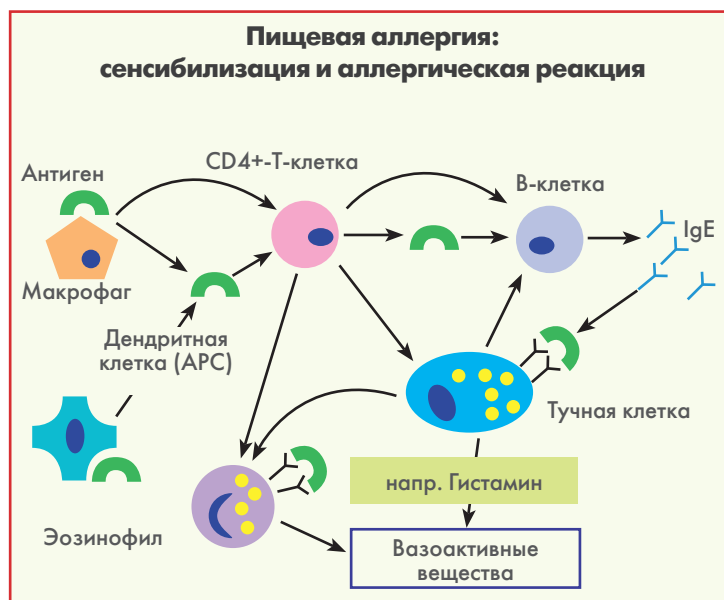


Рисунок 1. Развитие аллергической реакции на пищевые аллергены

экспрессии генов, увеличивающих продукцию сигнальных белков, влияющих на формирование иммунного ответа, служит ранний контакт ребенка с пищевыми антигенами – БКМ [19].

Естественное вскармливание по праву считается одним из важных факторов, снижающих риск развития непереносимости БКМ у детей. К сожалению, частота и длительность грудного вскармливания в Российской Федерации за последние почти 30 лет не имеет существенной положительной динамики [20, 21]. А ведь именно естественное вскармливание, благодаря уникальному белковому составу женского молока и присутствию целого ряда защитных и биологически активных факторов служит естественной профилактикой ПА у новорожденных и грудных детей [22].

Оптимальным является полное грудное вскармливание до 4-6 месяцев, что позволяет отодвинуть контакт организма ребенка с инородными белками пищи до того возрастного этапа, когда проницаемость эпителиальных барьеров уменьшается, а система пищеварения достигает большей степени зрелости [23]. Те минимальные количества гетерогенных белков, которые проникают в грудное молоко матери из пищи, естественным образом способствуют развитию пищевой толерантности. Для детей из группы риска по развитию аллергических заболеваний при недостатке у матери грудного молока современным подходом является использование ГА-смесей, по применению которых за последние 10-15 лет накоплен уже большой опыт [25, 26].

Многочисленные клинические исследования показали, что при осложненном семейном аллергологическом анамнезе назначение ГА-смесей сокращает риск развития атопического дерматита у детей по сравнению с теми, кто получает стандартные смеси.

Таким образом, расширение спектра ГА-смесей в детской диетологии как с медицинских, так и с социально-экономических позиций абсолютно оправдано.

Пути профилактики аллергии в раннем возрасте

Не вызывает сомнения уникальная роль грудного вскармливания на ранних этапах развития ребенка. В результате длительной эволюции женское молоко приобрело редкое сочетание важнейших свойств: нутритивной ценности, комплекса защитных факторов и способности модулировать незрелую иммунную систему ребенка. Длительное грудное вскармливание способствует снижению пищевой сенсибилизации и формированию иммунологической толерантности к пищевым антигенам благодаря эффекту иммуномодуляции и влиянию на местный иммунитет желудочно-кишечного тракта.

Пищевая толерантность (ПТ) – сложный физиологический процесс, при котором отсутствует активация лимфоцитов иммунной системы кишечника при контакте со специфическим пищевым антигеном. К факторам, способствующим развитию ПТ, относят: характер поступления антигена (доза и интервалы поступления, возраст ребенка); степень колонизации кишечника; длительность грудного вскармливания (за счет иммуномодулирующих свойств грудного молока).

Для детей, которые по тем или иным причинам не получают грудное молоко, но нуждаются в профилактике ПА, разработаны начальные и последующие ГА-смеси, в которых свойства полноценных детских молочных смесей успешно сочетаются со сниженным аллергенным потенциалом [27].

Не рекомендуется использовать с профилактической целью смеси на основе сои и козьего молока, так как они не содержат в своем составе антигенов БКМ и не способствуют развитию ПТ к ним.

Для современных ГА-смесей характерны следующие особенности:

- полноценный нутриентный состав, оптимальное количество и соотношение минеральных веществ (Са, Р), микроэлементов и витаминов, которые способствуют нормальному развитию детей;
- частично гидролизированный белок уменьшает риск сенсибилизации, но способствует выработке ПТ;
- снижение метаболической нагрузки на незрелые экскреторные органы (высокий коэффициент эффективности белка, низкая почечная солевая нагрузка, легкое усвоение углеводов);
- присутствие незаменимых полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) способствует оптимальному развитию мозга и сетчатки глаз;
- докозагексаеновая кислота (ДГК), длинноцепочечная ПНЖК (ДЦ ПНЖК), обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом;
- комплекс антиоксидантов и иммуномодулирующих компонентов (нуклеотиды, цинк, селен, витамин С и др.) улучшает функцию иммуокомпетентных клеток;
- пребиотики (галактоолигосахариды) стимулируют рост и активность полезной кишечной микрофлоры и также обладают иммуномодулирующим эффектом;
- ГА-смеси обеспечивают такие же показатели роста и развития детей, как и при грудном вскармливании.

Технология частичного гидролиза белка резко уменьшает аллергенный потенциал БКМ и сокращает риск сенсибилизации. Преобладающая фракция олигопептидов с молекулярной массой от 2 до 10 кДа обеспечивает формирование иммунологической толерантности к БКМ, благодаря этому сокращается риск развития аллергических реакций на интактные БКМ [28].

Выявление детей группы риска и значение семейного аллергоанамнеза

До настоящего времени не существует надежных генетических и иммунологических маркеров для выявления детей группы риска по аллергическим заболеваниям.

Степень риска развития атопических заболеваний у ребенка определяют такие факторы, как семейный аллергоанамнез и ранний контакт с аллергеном. На долю каждого из этих факторов приходится примерно 50% в этиологии всех аллергических заболеваний.

Отягощенная наследственность по атопическим заболеваниям должна являться главным аргументом для

отбора детей в группу риска и начала проведения профилактических мероприятий. Но, к сожалению, даже дети из семей безотягощенного аллергоанамнеза имеют определенный риск развития аллергии. Так, даже если у обоих родителей ребенка аллергические заболевания отсутствуют, степень риска развития атопии составляет 15%.

Если аллергия отмечается у одного из родителей, то риск развития аллергического заболевания у ребенка возрастает до 40%, а если у каждого из них — до 50–80%. Именно поэтому есть серьезные основания причислять значительную часть новорожденных к группе риска по развитию ПА, и, как считают специалисты, со временем использование ГА смесей по сравнению со стандартными (при необходимости смешанного или искусственного вскармливания) в процентном отношении будет возрастать [29].

В профилактике ПА именно грудное молоко обладает рядом несомненных преимуществ. Во-первых, уже давно известно, что грудное вскармливание позволяет избежать раннего контакта с инородными белками. Во-вторых, в результате длительной биологической эволюции иммунная система ребенка не реагирует на белки материнского молока как на инородные субстанции. В-третьих, благодаря содержанию ряда факторов иммунологической защиты (секреторный иммуноглобулин А [sIgA], нуклеотиды, олигосахариды и др.) создаются условия, уменьшающие опасность проникновения инородных белков через кишечный барьер [30]. Это продолжается до созревания иммунной системы пищеварительного тракта и появления способности к синтезу собственных sIgA [31].

В тех случаях, когда у матери недостаточно грудного молока и ребенка из группы риска приходится переводить на смешанное или искусственное вскармливание, целесообразно назначать клинически апробированные ГА-смеси.

В детской аллергологии при ПА уже давно используют элиминационные диеты с исключением облигатных аллергенов [32]. Белковый компонент рациона при этом обеспечивается за счет глубоких гидролизатов на основе либо сывороточных белков, либо казеина. Однако наряду с доказанной клинической эффективностью глубокие гидролизаты имеют такие недостатки, как плохие органолептические свойства (горький вкус и др.) и высокую стоимость.

Принципы современных гипоаллергенных диет заключаются в более широком применении профилактических (частичных) гидролизатов и в более обоснованном, с учетом строгих клинических показаний, назначении лечебных (глубоких) гидролизатов [33].

При этом необходимо стремиться к сбалансированности рациона в целом, к обеспечению детского организма всеми эссенциальными нутриентами.

При создании ГА-смесей используют управляемый гидролиз для получения такого пептидного профиля, который утрачивает сенсibilизирующую активность, при этом сохраняя свойства, необходимые для выработки иммунологической толерантности.

Процесс гидролиза имеет 2 ступени, на первой из которых мягкая термическая обработка приводит к ча-

стичной денатурации белка, затем происходит энзиматический гидролиз (с помощью трипсина), благодаря чему белковая молекула расщепляется на мелкие пептиды.

В результате этого управляемого гидролиза БКМ трансформируются в олигопептиды, в основном утрачивая аллергенность. При этом их пищевая ценность сохраняется, а невысокая степень гидролиза не оказывает существенного влияния на органолептические свойства.

Роль нуклеотидов в составе ГА-смесей

Нуклеотиды (НТ) представлены в грудном молоке в виде нуклеиновых кислот (НК), нуклеозидов, собственно НТ и продуктов их метаболизма. В детском возрасте экзогенное поступление НК имеет большое значение, поскольку для быстрого роста и активного синтеза НК их эндогенного синтеза бывает недостаточно. В первую очередь это касается недоношенных детей, поскольку помимо высоких потребностей роста существуют и типичные для преждевременных родов проблемы с адекватной лактацией у матерей. НТ являются не только предшественниками синтеза НК, но и внеклеточными и внутриклеточными биологическими медиаторами (табл. 1).

Таблица 1. Основные функции нуклеотидов

Иммуномодуляция
Трофика кишечного эпителия
Синтез ДНК и РНК при быстрых темпах роста
Влияние на липидный обмен (соотношение липопротеидов высокой и низкой плотности)

В экспериментальных исследованиях показано, что у животных, получавших обогащенную НК диету, отмечены более высокие показатели гуморального и клеточного иммунитета, а также более высокая устойчивость (выживаемость животных) при инфекционном заражении [34, 35].

К. Duchon и L. Thorell (1999) сообщили, что НК в составе грудного молока имеют важное профилактическое значение в развитии атопических заболеваний у детей первого года жизни из семей с отягощенным аллергологическим анамнезом [36]. Был проведен сравнительный анализ спектра НК в составе молозива и грудного молока у здоровых матерей и женщин, страдающих атопическими заболеваниями, который показал более высокий уровень цитидинмонофосфата в грудном молоке матерей, страдающих атопией. В молозиве концентрация цитидинмонофосфата была высокой у всех кормящих матерей.

В многочисленных рандомизированных исследованиях с участием как недоношенных, так и родившихся в срок детей было доказано, что добавление свободных НК (в количестве до 72 мг/л) в состав детской молочной смеси повышает синтез антител при вакцинации и улучшает показатели клеточного иммунитета [37]. Наибольшего эффекта от применения НК удается добиться у детей из групп риска, прежде всего у недоно-

шенных детей или детей с задержкой внутриутробного развития, а также у детей из неблагоприятных социальных групп [38]. В ряде исследований было показано, что добавление НК в состав адаптированной смеси, которую получает ребенок, не только защищает его от кишечных инфекций, но и способствует более быстрой репарации слизистой оболочки после перенесенного заболевания [39].

На основании совокупности этих данных Комитет экспертов Европейского педиатрического общества гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – ESPGHAN) рекомендовал включение НК в состав детских молочных смесей в количестве 5 мг/100 ккал, что сопоставимо с содержанием свободных рибонуклеотидов в грудном молоке.

Иммуномодулирующий эффект пребиотиков

В последние два десятилетия отмечается повышенный интерес к роли кишечной микрофлоры в здоровье человека. Основное внимание уделено взаимоотношению кишечной флоры с интестинальной и общей иммунной системой.

Изменения в составе кишечной микрофлоры можно индуцировать двумя путями: за счет специально подобранных штаммов полезных кишечных микроорганизмов (пробиотиков) и за счет специфических пищевых волокон-пребиотиков [40].

Пребиотиками называют нерасщепляемые пищевые ингредиенты, которые селективно стимулируют рост и активность одного или нескольких видов полезной кишечной микрофлоры [41]. Помимо влияния на состав кишечной микрофлоры, пребиотики оказывают влияние на состояние иммунной системы (табл. 2).

Таблица 2. Иммунологические свойства олигосахаридов-пребиотиков

Стимуляция популяции лимфоцитов в пейеровых бляшках
Повышение продукции цитокинов
Повышение синтеза sIgA
Повышение активности клеток-киллеров

Существует мнение, что олигосахариды грудного молока открывают перспективы серьезных исследований на генетическом уровне [42].

В одном из исследований показано, что назначение молочной смеси с пребиотиками детям после антибиотикотерапии способствовало повышению уровня бифидобактерий и лактобацилл, тогда как количество других видов бактерий оставалось неизменным [43].

Количественный и качественный состав микрофлоры у детей, которые получают галакто- и фрукто-олигосахариды, практически не отличается от состава микрофлоры у детей, находящихся на грудном вскармливании, включая и такой показатель, как уровень различных штаммов бифидобактерий [44]. Механизмы иммуномодуляции, в которых принимают участие пребиотики, показаны на рисунке 2.



Рисунок 2. Механизмы иммуномодуляции, в которых задействованы пребиотики

Немаловажен и вопрос о дозировке пребиотиков в составе детских молочных смесей.

Специальные исследования показали, что при содержании галактоолигосахаридов 0,24 г/100 мл в составе детской молочной смеси «Фрисолак 1» процессы ферментации углеводов и микробиологические характеристики, а также частота и консистенция стула были аналогичны таковым у детей, находящихся на грудном вскармливании [45].

Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты: противовоспалительный потенциал докозагексаеновой кислоты

В последнее время особое внимание уделяют многообразной биологической роли ДЦ ПНЖК. Наиболее важными из них являются арахидоновая (АК) и ДГК.

АК (C20:4), относящаяся к семейству ω -6, широко распространена во всех клеточных мембранах, во многих тканях организма (печень, сердечная мышца) и в значительном количестве – в нервной ткани. АК является предшественником эйкозаноидов (простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов), которые участвуют в иммунорегуляции, воспалительных процессах и мышечном сокращении. Простагландины, синтезируемые с участием АК, особенно важны в регуляции интенсивности и продолжительности воспалительного и иммунного ответа [46, 47].

ДЦ ПНЖК семейства ω -3, основным активным метаболитом которых является ДГК, напротив, обладают противовоспалительным эффектом, который обусловлен снижением продукции провоспалительных эйкозаноидов (простагландин E_2 , лейкотриен B_4) из АК, увеличением продукции противовоспалительных эйкозаноидов (простагландин E_3 , лейкотриен B_5), уменьшением (за счет подавления синтеза лейкотриена B_4) выработки фактора агрегации тромбоцитов, интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли α .

Как отмечает И.Я. Конь и соавт. (2004, 2006), перечисленные выше свойства позволяют применять ПНЖК семейства ω -3 при лечении и профилактике различных воспалительных заболеваний с аутоиммунным и/или аллергическим компонентом патогенеза (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Крона, язвенный колит, бронхиальная астма и атопический дерматит) [48, 49].

Показано, что дополнительное назначение ДГК на первом году жизни снижает частоту аллергических заболеваний. При введении с 6-месячного возраста в диету детей с высоким риском аллергии богатого ДГК рыбьего жира частота аллергических симптомов достоверно снижалась на 10%.

Смеси на основе частичного гидролиза БКМ, по сравнению со стандартными молочными смесями, легче перевариваются, способствуют более мягкому стулу и уменьшают склонность к запорам, сокращают число срыгиваний.

Таким образом, искусственные смеси на основе частичного гидролизата БКМ, в т.ч. смеси «Фрисолак ГА 1» и «Фрисолак ГА 2», не только обеспечивают потребности детей первого года жизни во всех веществах, необходимых для их нормального физического и нервно-психического развития, но и способствуют модуляции иммунного ответа. Эти смеси достоверно сокращают риск возникновения аллергических заболеваний в раннем возрасте и уменьшают частоту функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (срыгивания, запоры, кишечные колики).

Различия в составе частичных гидролизатов «Фрисолак ГА 1» и «Фрисолак ГА 2» заключаются в том, что в смеси «Фрисолак ГА 2» увеличено содержание белка (1,8 г/100 мл готовой смеси) и железа (1,1 мг/100 мл готовой смеси); она имеет также более сложный углеводный состав. Это соответствует изменяющимся у детей в возрасте 6-12 мес. потребностям в макро- и микронутриентах, когда по мере введения прикорма доля молочной составляющей в рационе уменьшается.

Литература

1. Национальная программа «Оптимизация вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации». Союз педиатров России. М., 2010; 34-8.
2. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Дарчия С.Н., Гамалева А.В. Роль смесей гидролизатов белка в профилактике и диетотерапии пищевой аллергии у детей раннего возраста. Вопросы современной педиатрии 2010; 1: 12-8.
3. Vandenplas Y. The use of hydrolysates in allergy prevention programmes. Eur. J. Clin. Nutr. 1995; 49(1): 84-6.
4. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Казакова С.Н. и др. Смеси на основе гидролизата тоф белка в профилактике и диетотерапии пищевой аллергии у детей. Лечащий врач 2008; 7: 32-5.
5. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М., 2000; 76.
6. Гордеева Е.А. Особенности питания детей первого года жизни, страдающих пищевой аллергией. Лечащий врач 2008; 4: 32-6.
7. Rugo E., Wahl R., Wahn U. How allergenic are hypoallergenic infant formulas? Clin. Exp. Allergy 1992; 22(6): 595-6.
8. Siemensma A.D., Weijer W.J., Bak H.J. The importance of peptide lengths in hypoallergenic infant formulae. Trends in Food Sci Technology 1993; 4: 16-21.
9. Host A., Kozlek B., Dreborg S., et al. Dietary products used in infancy for treatment and prevention of food allergy. Joint statement of the European Society for Pediatric Allergy and Clinical Immunology (ESPACI), Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. Arch. Dis. Child. 1999; 81: 80-4.
10. Marini A., Agosti M. Dietary prevention programme including whey hydrolysed formula for high risk atopic babies: 0-24 months follow-up. Dev. Physiother. Clin. 1990; 1: 131-41.
11. Грибакин С.Г., Казакова С.Н., Андреева А.В. Значение нуклеотидов в питании детей грудного возраста. Вопросы практической педиатрии 2006; 1: 70-4.
12. Грибакин С.Г. Пути биологической адаптации заменителей женского молока. Вопросы практической педиатрии 2008; 2: 39-45.

13. Балаболкин И.И. Проблема аллергии в педиатрии. Рос. пед. Журнал 1998; 2: 49-51.
14. Баранов А.А., Балаболкин И.И. Детская аллергология. М.: «ГЕОТАР-Медиа», 2006; 687.
15. Студеникин М.Я., Балаболкина И.И. Аллергические болезни у детей. М., 1998; 347.
16. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М., 2004; 104.
17. Ревякина В.А., Боровик Т.Э. Лечебное питание детей с пищевой аллергией. Пособие для врачей. М.: Династия, 2005; 38.
18. Businco L., Dreborg S., Einarsson R., et al. Hydrolysed cow's milk formulae. Allergenicity and use in treatment and prevention. An ESPACI position paper. Pediatr. Allergy Immunol. 1993; 4: 101-11.
19. Exl B.M. A review of recent developments in the use of moderately hydrolyzed whey formulae in infant nutrition. Nutr. Res. 2001; 21: 355-79.
20. Фомина О.П., Лепарский Е.А., Тамбовцева В.И., Грибакин С.Г. Современные данные о грудном вскармливании. Педиатрия 1986; 5: 11-4.
21. Конь И.Я., Абольян Л.В., Фатеева Е.М., Гмошинская М.В., Каплина В.И. Новые подходы к статистике распространенности грудного вскармливания в Российской Федерации. Вопросы детской диетологии 2004; 4: 38-41.
22. Гмошинская М.В. Биологические и психологические аспекты грудного вскармливания. Вопросы детской диетологии 2007; 5: 40-5.
23. Ширина Л.И., Мазо В.К. Система пищеварения ребенка, ее созревание и развитие. В кн.: Руководство по детскому питанию (В.А.Тютельян, И.Я. Конь – ред.). М.: МИА, 2004; 28-51.
24. Zeiger R.S. Dietary aspects of food allergy prevention in infants and children. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2000; 30: 77-86.
25. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Казакова С.Н. и др. Смеси на основе гидролизата тоф белка в профилактике и диетотерапии пищевой аллергии у детей. Лечащий врач 2008; 7: 32-5.
26. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Малова Н.Е. Диетотерапия при непереносимости белков коровьего молока у детей раннего возраста. Вопросы современной педиатрии 2005; 1: 67-70.
27. Макарова И.В. Диетотерапия и комплексный подход к наружному лечению при атопическом дерматите у детей. Пособие для врачей. СПб., 2005; 76.
28. American Academy of Pediatrics: Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. Pediatrics 1989; 83: 1068-9.
29. Chan Y.H., Shek L.P.C., Aw M., et al. Use of hypoallergenic formula in the prevention of atopic disease among Asian children. J. Pediatr. Child. Health 2002; 38: 84-8.
30. Gdalevich M., Mimouni D., David M., Mimouni M. Breast feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and metaanalysis of prospective studies. J. Am. Acad. Dermatol. 2001; 45(4): 520-7.
31. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Лыкина Е.В. Влияние нуклеотидов на формирование местного иммунитета кишечника у детей. Вопросы современной педиатрии 2007; 4: 16-21.
32. Isolauri E. Elimination diet in cow milk allergy: Risk for impaired growth in young children. J. Pediatr. 1998; 132: 1004.
33. Боровик Т.Э. Профилактика пищевой аллергии у грудных детей. В кн.: Питание матери и ребенка. М., 2006; 120-5.
34. Uauy R., Stringel S., Thomas R., Quan J. Effect of dietary nucleosides on growth and maturation of the developing gut in rat. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1990; 10: 497-503.
35. Nunez M.C., Ayudarte M.V., Morales D., et al. Effect of dietary nucleotides on intestinal repair in rats with experimental chronic diarrhea. J.P.E.N. 1990; 14: 598.
36. Duchon K., Thorell L. Nucleotide and polyanion levels in colostrums and mature milk in relation to maternal atopy and atopic development in the children. Acta. Pediatr. 1999; 88(12): 1313-5.
37. Pickering L., Granoff D., Erickson J.R., et al. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides. Pediatrics 1998; 101: 242-9.
38. Cosgrove M., Davies D.P., Jenkins H.R. Nucleotide supplementation and the growth of term small for gestational age infants. Arch. Dis. Child., Fetal Neonatal Ed. 1996; 74(2): 122-5.
39. Brunser O., Espinoza J., Araya M., et al. Effect of dietary nucleotide supplementation on diarrhoeal disease in infants. Acta Paediatr. 1994; 82: 188-91.
40. Kunz C., Rudloff S., Baier W., et al. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. Ann. Rev. Nutr. 2000; 20: 699-722.
41. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J. Nutr. 1995; 125: 1401-12. PMID 7782892.
42. Erney R., Pickering L., Ruiz-Palacios G., Prieto P. Human milk oligosaccharides: a novel method provides insight into human genetics. Adv. Exp. Med. Biol. 2001; 501: 285-97.
43. Brunser et al. Effect of milk formula with prebiotics on the intestinal microbiota of infants after an antibiotic treatment. Pediatric Research 2006; 59(3): 451-6.
44. Van Loo J.V., Gibson G.R., Probert H.M., et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. Nutr. Rev. 2004; 17: 259-75.
45. Бен С.М., Жу С.Ю., Шаафса А. и др. Влияние обогащенной галактоолигосахаридами молочной смеси на кишечную микрофлору и ферментацию у доношенных детей. Вопросы современной педиатрии 2005; 5: 25-9.
46. Calder P.C. n-3 Polyunsaturated fatty acids and cytokine production in health and disease. Ann. Nutr. Metab. 1997; 41: 203-34.
47. James M.J., Gibson R.A., Cleland L.G. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. Amer. J. Clin. Nutr. 2000; 71: 343-8.
48. Конь И.Я., Шилина Н.М., Вольфсон С.Б. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике и лечении болезней детей и взрослых. Лечащий врач 2006; 4: 55-9.
49. Шилина Н.М., Конь И.Я. Современные представления о физиологических и метаболических функциях полиненасыщенных жирных кислот. Вопросы детской диетологии 2004; 2(6): 25-31.

Фрисо - всегда найдется подходящий выбор!

Р



Фрисолак 1, 2 ГА

Полноценные формулы для профилактики пищевой аллергии

Фрисо постоянно совершенствует состав своих продуктов, основываясь на последних научных данных и действующих международных рекомендациях. Безупречное качество ингредиентов и стабильность состава является гарантией хорошей переносимости всех продуктов Фрисо*.

Товар сертифицирован

В составе смесей Фрисолак 1, 2 ГА:

- Частично гидролизированный белок, уменьшающий риск сенсибилизации и способствующий формированию пищевой толерантности.
- Ключевые нутриенты, необходимые для развития мозга и формирования иммунной системы:
 - * Докозагексаеновая (DHA) и арахидоновая (ARA) жирные кислоты;
 - * 5 основных нуклеотидов;
 - * Пребиотики-галактоолигосахариды.
- Все ингредиенты для гармоничного роста и развития ребенка в первом и втором полугодии жизни.

! Сmesi Фрисолак 1, 2 ГА имеют хорошие органолептические свойства.

Реклама

• Friesland Campina - ведущий мировой производитель ингредиентов для детского питания и фармацевтической промышленности

Горячая линия по вопросам детского питания

0-800-300-313

Эксклюзивный дистрибьютор в Украине ООО «Аника Днепр»

Познаем мир вместе

Информация для медицинских работников

Острый средний отит у детей: возможности современной терапии

Острый средний отит – остро развившееся воспаление полостей среднего уха, проявляющееся одним или несколькими симптомами: боль в ухе, повышение температуры, выделения из уха, снижение слуха, у детей – возбуждение, рвота, понос.

Обычно заболевание длится не более трех недель и даже при отсутствии лечения может разрешиться спонтанно полным восстановлением анатомической целостности структур среднего уха и его функций.

К возникновению стойких последствий может привести возможное развитие:

- затянувшегося острого среднего отита – наличия симптомов и признаков воспаления среднего уха в течение 3-12 месяцев после проведения 1 или 2 курсов терапии антибиотиками;
- рецидивирующего острого среднего отита – наличия трех или более отдельных эпизодов острого среднего отита за период 12 месяцев.

Эпидемиология

Острый средний отит – одно из самых распространенных заболеваний детского возраста. К трем годам его переносит 71% детей; 65-95% детей имеют хотя бы один эпизод за первые 7 лет жизни. Заболевание острым средним отитом у детей первых 6 месяцев жизни (однократно или несколько раз) указывает на вероятность развития рецидивирующих средних отитов.

Патогенез

Развитие острого среднего отита начинается с дисфункции слуховой трубы – нарушение проходимости слуховой трубы может быть связано с ее механической обструкцией (отек слизистой оболочки, аденоиды, новообразования носоглотки) либо с функциональным нарушением (вызванным неэффективностью механизма ее активного открытия). Эти механизмы приводят к созданию отрицательного давления в барабанной полости и транссудации жидкости, которая изначально является стерильной. Однако после попадания в нее бактериальной или иной флоры заболевание принимает воспалительный характер.

Развитию острого, затянувшегося и рецидивирующего среднего отита у детей способствуют следующие факторы:

- *анатомические* – слуховая труба у новорожденного в два раза короче, чем у взрослого, она почти прямая, не имеет изгибов, просвет ее шире, глоточное отверстие находится на уровне твердого неба; в полостях среднего уха у детей находится еще не резорбированная миксоидная ткань; глоточная миндалина у них больших размеров, склонная к повторным воспалительным процессам и нередко прикрывает устья слуховых труб;
- *физиологические* – кормление ребенка осуществляется в лежачем положении, и при срыгивании возможно попадание в слуховую трубу желудочного содержимого;
- *иммунологические* – у детей с первичными иммунодефицитными состояниями, а также при СПИДе частые рецидивы острого среднего отита являются одним из характерных признаков, позволяющих заподозрить основной диагноз;
- *генетические* – о наличии генетической предрасположенности свидетельствуют данные обследования близнецов, единокровных братьев и сестер;
- *влияние внешних условий*: курение родителей; рождение в осенне-зимний период (месяцы всплеска респираторных инфекций); наличие респираторной инфекции или конъюнктивита; посещение детских дошкольных учреждений.

Низкий вес при рождении, недоношенность, семейный аллергоанамнез и социальный статус могут быть факторами риска (но пока их роль в развитии острого среднего отита не доказана).

Одним из наиболее важных факторов, способствующих снижению риска возникновения острого среднего отита у детей, является грудное вскармливание в течение первых трех месяцев жизни.

Етіологія

Основними збудителями (60% захворювань бактеріальної етіології) гострого, затянувшогося і рецидивуючого середнього отиту є пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) і гемофільна паличка (*Haemophilus influenzae*), штами яких заселяють носоглотку у більшості дітей. Реже при мікробіологічному дослідженні виявляють *Moraxella catarrhalis* (3-10%), *Str. pyogenes* (2-10%), *Staphylococcus aureus* (1-5%). Приблизно в 20% випадків матеріал, взятий із барабанної порожнини для посіву, виявляється стерильним. Вважається, що до 10% гострих середніх отитів можуть бути викликані вірусами. Визначену роль в етіології гострого середнього отиту може також грати *Mycoplasma pneumoniae*.

Екссудат в порожнинах середнього вуха і симптоми запалення можуть присутнювати навіть після елімінації бактерій в результаті успішного курсу лікування антибіотиками. Іменно в цих ситуаціях відчуття заложеності вуха залишається основним і єдиним симптомом.

Діагностика

Діагностика гострого середнього отиту базується на:

- типових скаргах, основною з яких – біль в вухі, супроводжується зниженням слуху;
- даних інструментального дослідження.

При *отоскопії* визначається гіперемія і утолщення барабанної перетинки, її вибухання і порушення рухливості. При наявності відокремлюваного в зовнішньому слуховому проході огляд з використанням оптичних пристроїв дозволяє побачити перфорацію, яка в цьому випадку частіше буває щелеподібною, нерідко прикритою отечною слизовою оболонкою. При стертої клінічній картині і переважанні у дитини неспецифічних симптомів (раздражливість, діарея і др.) остаточний діагноз ставиться на основі отоскопічної картини.

У немовлят і дітей раннього віку клінічна картина гострого середнього отиту частіше проявляється неспецифічними симптомами: хворий дитина постійно кричить, крутить або качає головою, намагається нахилити голову так, щоб хворе вухо було розташоване нижче.

Дифференціальна діагностика

Біль в вухі без зниження слуху може бути симптомом інших захворювань:

- частіше всього це *фурункул* зовнішнього слухового проходу, викликаючий різку біль при натисканні на козелок;
- біль в вухі може виникнути при *артриті нижньощелепного суглаву*, супутніми симптомами якого є болісність при відкритті рота і жеванні;
- біль в вухі може виникнути при *ангині*.

Лікування

Лікування гострого середнього отиту може включати:

- застосування осмотично активних препаратів місцевого дії в формі ушних крапель;
- антибіотикотерапію в поєднанні з кортикостероїдами місцевого дії (ушні краплі);
- терапію топическими і системними деконгестантами;
- терапію антигістамінними препаратами;
- використання сухого тепла, компресів на область вуха;
- процедуру очищення і анемізації порожнини носа;
- анемізацію і катетеризацію слухової труби;
- міринготомію і шунтування барабанної порожнини.

Топіческіе осмотическіе активніе і антимикробніе препарати.

В барабанну порожнину можна вводити тільки краплі, не містять в своєму складі ототоксичні агенти. Цьому умові відповідає препарат Ципрофарм®, діючим речовиною якого є антибіотик ципрофлоксацин, дозволений до застосування у дітей з віку одного року. Безпечність і ефективність препарату Ципрофарм® підтверджена численними дослідженнями і тривалим досвідом застосування. Додатковим перевагою препарату є форма випуску – краплі, флакон 10 мл, – розрахована як раз на курс лікування і сприяюча проходженню повного курсу антибіотикотерапії.

Існують також *комбіновані* препарати в формі ушних крапель, містять *антибіотики і кортикостероїдні препарати*:

- Анауран (поліміксин В + неомицин + лідокаїн);
- Софрадекс (фраміцетин + граміцидин + дексаметазон) і др.

Всі вони потенційно ототоксичні і призначені для лікування зовнішнього отиту тільки при незрушеній цілості барабанної перетинки або, в крайньому випадку, для лікування супутнього гострого середнього отиту мірингіта. При перфорції барабанної перетинки їх не можна застосовувати.

Системна антимикробна терапія. Первинний вибір антибіотика, як правило, буває емпіричним, що можна віднести до недоліків антибіотикотерапії. Крім того, недоліком системної антибіотикотерапії є можливість розвитку відомих небажаних явищ. Назначати антибіотики слід після періоду очікування в термін двох-трьох днів, при відсутності важких системних симптомів (вжиття, наростаюча головна біль). Хоча не всі форми гострого середнього отиту потребують призначення антибіотиків, антибіотикотерапія знижує

риск развития мастоидита и других осложнений. В связи с этим считается обязательным назначение антибиотиков во всех случаях острого среднего отита у детей младше двух лет, а также пациентов с иммунодефицитными состояниями. Оптимальным является выбор антибиотика с учетом данных о региональной чувствительности предполагаемых возбудителей к антибиотикам, но в Украине эти данные не всегда достоверны и доступны лишь в отдельных регионах. С учетом типичных возбудителей и украинских данных об антибиотикорезистентности препаратом первого выбора при остром среднем отите является амоксициллин. Адекватная доза для детей – 80-90 мг/кг/сут, для взрослых – 3-3,5 г/сут, разделенная на три приема, независимо от еды. При отсутствии достаточного клинического эффекта по прошествии трех дней следует сменить амоксициллин на антибиотик, активный против β -лактамазопродуцирующих штаммов гемофильной палочки и моракселлы. Если предпочтительным является внутримышечный путь введения, возможно назначение цефтриаксона (1 раз в сутки в течение трех дней) или ампициллина/сульбактама (150 мг/кг/сут в 3-4 введения, у взрослых – 1,5-3,0 г/сут).

Причинами неэффективности антибиотикотерапии при остром, затянувшемся и рецидивирующем среднем отите могут быть следующие факторы:

- неадекватная дозировка антибиотика;
- недостаточная всасываемость активного вещества;
- низкая концентрация препарата в тканях очага воспаления;
- низкая комплаентность.

При лечении отитов следует избегать назначения тетрациклина, линкомицина, гентамицина и ко-тримоксазола.

Анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (ацетилсалициловая кислота, метамизол, парацетамол, трамадол, кетопрофен, ибупрофен, кеторолак и др.) назначают преимущественно в начальной стадии острого среднего отита для снятия болевого синдрома и уменьшения воспалительной реакции.

Антигистаминные препараты (чаще H_1 -блокаторы первого поколения) используют обычно для купирования аллергического компонента и сопутствующих явлений ринита, для уменьшения отека слизистой оболочки слуховой трубы, особенно у детей с атопией и диатезом.

Комбинированные препараты, содержащие H_1 -блокаторы и деконгестанты (псевдоэфедрин, фенилпропаноламин и др.), противопоказаны детям ввиду повышенного развития побочных эффектов. Эти препараты мало применяются в лечении острого среднего отита, так как ряд контролируемых исследований не подтвердил их эффективного воздействия на течение болезни.

Топические деконгестанты (Фармазолин® [ксилометазолин], Риназолин® [оксиметазолин], Нафтизин® [нафазолин] и др.) обычно являются необходимыми препаратами при лечении острого, затянувшегося и рецидивирующего среднего отита, так как один из основных моментов патогенеза этих заболеваний – дисфункция слуховой трубы – развивается на фоне затрудненного носового дыхания. Следует помнить, что эти препараты назначаются кратковременными курсами длительностью не более 5-7 дней.

Анемизацию устья слуховой трубы может производить оториноларинголог, вводя в носоглотку ватные аппликаторы, смоченные раствором деконгестантов, или вводить лекарственные препараты непосредственно в слуховую трубу через ушной катетер.

Миринготомия (разрез барабанной перепонки парацентезной иглой) необходима больным с сохраняющимся болевым синдромом, симптомами интоксикации, высокой температурой. Эвакуация отделяемого из среднего уха эффективно прерывает патогенетический цикл неперфоративного острого и затянувшегося среднего отита и сопровождается отчетливым клиническим улучшением. Тимпанопункция и миринготомия позволяют получить содержимое барабанной полости, исследовать его микрофлору на чувствительность к антибиотикам и решить вопрос о необходимости продолжения антибактериальной терапии. Если бактериологическое исследование не показало наличия патогенной микрофлоры, нужды в дальнейшем лечении антибиотиками нет.

Шунтирование барабанной полости как дополнение миринготомии обеспечивает постоянный отток отделяемого из полостей среднего уха и улучшает доставку лекарственных препаратов (антибиотиков, деконгестантов, кортикостероидов) при местном применении непосредственно к очагу воспаления в неизмеримо меньшей концентрации. Шунтирование также позволяет избежать системного применения антибиотиков и связанных с ним нежелательных явлений. Чем раньше произведено шунтирование барабанной полости при затянувшемся или рецидивирующем среднем отите, тем менее выраженные фиброзные изменения формируются в среднем ухе, соответственно, уменьшая вероятность развития стойкого снижения слуха. После проведения миринготомии необходимо наблюдать больного в течение 3-4 недель. Это позволит убедиться в отсутствии рецидива болезни и удостовериться в излечении больного.

Материал предоставлен компанией «Фармак»®

Ⓟ

Вплив пробіотиків на частоту і тривалість застудних та грипозподібних симптомів

Пробіотики – це живі мікроорганізми, введення яких у адекватній кількості в організм людини корисне для її здоров'я. Наприклад, показано, що пробіотики зменшують тривалість ротавірусної діареї, послаблюють симптоми синдрому подразненого кишечника, мають позитивну дію при лікуванні atopічних захворювань.

Оскільки користь пробіотиків відзначена у багатьох дослідженнях, то доцільним є їх використання не тільки з терапевтичною, але й з профілактичною метою. Досліджень, присвячених вивченню впливу різних пробіотиків на підтримку здоров'я проведено небагато. Це може бути пов'язано зокрема з тим, що такі дослідження повинні бути проспективними, тривалими і включати досить велику кількість учасників. У двох опублікованих проспективних дослідженнях оцінювали вплив пробіотиків на здоров'я дітей, які відвідували дитячий садок. За результатами K. Natakka et al. (2001), у дітей 1-6 років вплив пробіотиків на респіраторні симптоми варіював від помірного до статистично незначущого. У дослідженні Z. Weizman et al. (2005) показано штампозалежну ефективність пробіотиків щодо достовірного зниження частоти лихоманки, кількості днів пропуску дитячого садка і випадків призначення антибіотиків, але впливу на респіраторні симптоми не відзначено.

Дослідження ефективності пробіотиків часто передбачають застосування одного штаму, проте можна припустити, що комбінування пробіотичних штамів буде мати додатковий або синергійний ефект. G.J. Leyer et al. провели проспективне подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження ефективності *Lactobacillus acidophilus* NCFM та комбінації *L. acidophilus* NCFM і *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bi-07. Метою роботи було з'ясувати, чи щоденний прийом цих пробіотиків впливає на частоту і тривалість лихоманки, ринореї, кашлю та частоту призначення антибіотиків у здорових (які не мали інших захворювань) дітей.

Методи Дизайн

Проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження проведено згідно з положеннями належної клінічної практики. Протокол був затверджений етичним комітетом Університету Tongji (Шанхай, Китай). Перед включенням дітей до дослідження батьки або опікуни давали письмову згоду.

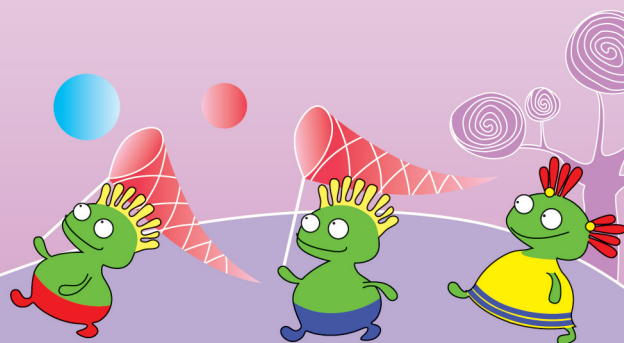
Учасники

Дослідження включало здорових дітей віком 3-5 років, які не мали хронічних захворювань, анатомічних порушень, протипоказань до вживання молочних продуктів (непереносимість лактози або алергія на коров'яче молоко), ознак запальних захворювань, патології кишечника,

Ацидолак

Оберегає, регулює,
та гітжам слажує!

- 2 млрд. лактобактерій та 2 млрд. біфідобактерій в 1 саше
- Містить пребіотик рафтилозу (середовище для життєдіяльності бактерій)
- Регулює рівновагу кишкової мікрофлори при антибіотикотерапії
- Лише 1-2 саше на добу
- Дітям від 2 років



Р.П. МОЗ України №UA/7942/01/01 від 18.03.2008. Виробник: Хр. Хансен А/С, Данія. Заявник: Медана Фарма АТ, Польща. Повна інформація щодо застосування препарату міститься в інструкції-вкладці. Склад: по 3 г у саше, по 10 саше у картонній коробці. Лікарська форма: порошок для орального розчину. Правила відпуску: без рецепту. Представництво ЗФ «ПОЛФАРМА» С.А в Україні та Молдові: вул. Тургенівська, 15, оф. 802, м. Київ, 01054. Тел. (044) 461-90-07, факс (044) 461-93-87, e-mail: office@polpharma.ua, www.polpharma.ua

medana polpharma

хвороби Крона, коліту, целиації, хронічного кашлю у зв'язку з захворюванням, пов'язаним з респіраторним дистрес-синдромом, хвороби Гіршпрунга, муковісцидозу або будь-яких симптомів закрепку чи хронічної діареї. Дітей не залучали до участі в дослідженні, якщо вони на момент відбору приймали добавки пробіотиків у будь-якій формі, у тому числі в харчових продуктах. Під час дослідження діти не вживали продукти, які містили пробіотики, і не практикували традиційну китайську медицину. Слід також зазначити, що діти, включені в дослідження, не були вакциновані проти грипу.

Пробіотичні продукти

Пробіотики вживали 2 рази на добу щоденно протягом 6 місяців, з листопада 2005 року по травень 2006 року. За процесом прийому пробіотичних препаратів спостерігали вихователі (під час робочого тижня) та батьки (у вихідні). Безпосередньо перед застосуванням вміст саше з сухим порошком (1 г) додавали до 120 мл стандартного молока з жирністю 1% і розмішували, після чого діти споживали цей напій в межах найближчих 15 хв.

Саше з пробіотиками містили *L. acidophilus* NCFM (АТСС 700396) в концентрації 5×10^9 колонієутворювальних одиниць (КУО) на 1 г (відповідно, щоденна доза становила 1×10^{10} КУО) або комбінацію мікроорганізмів *L. acidophilus* NCFM і *B. animalis* subsp. *lactis* Bi-07 (АТСС РТА-4802), кожен з яких становив 50% від загально вмісту (щоденна доза — 1×10^{10} КУО). Доза була підібрана таким чином, щоб забезпечити потенційний клінічний ефект і відповідність доступним на ринку продуктам, які містять пробіотики.

Як плацебо використовували цукрозу. За смаком плацебо- і пробіотиковмісні продукти не відрізнялися, оскільки в останніх цукрозу використовували як розчинник.

Розмір вибірки і оцінка результатів

Загальна вибірка становила 326 дітей. Дослідники порівнювали частоту грипоподібних симптомів (лихоманка, ринорея, кашель) між групою плацебо і кожною з груп пробіотиків, а також між двома групами пробіотиків (2 штами проти 1 штаму).

Вихователі дитсадка (під час робочого тижня) та батьки/опікуни (у вихідні дні) реєстрували епізоди захворювання і їх тривалість за допомогою стандартизованих опитувальників. Усі опитувальники перевіряли на предмет ретельності їх заповнення. Протягом дослідження оцінювали частоту і тривалість лихоманки, кашлю і ринореї. Крім того, моніторували частоту і тривалість візитів лікаря, кількість випадків блювання і діареї та частоту призначення антибіотиків.

Епізод визначали як постійний прояв симптомів протягом доби (24 год від початку шкільного дня). Якщо симптоми спостерігали частково протягом доби, їх вважали такими, що тривають повну добу.

Таблиця 1. Кількість пропущених днів у групах з урахуванням множинного порівняння

	<i>Lactobacillus acidophilus</i> vs плацебо	<i>L. acidophilus</i> / <i>Bifidobacterium lactis</i> vs плацебо	<i>L. acidophilus</i> vs <i>L. acidophilus</i> / <i>B. lactis</i>
Кількість пропущених днів, середнє (95% ДІ)	-1,6 (від -2,9678 до -0,2489)	-1,4 (від -2,7389 до -0,0569)	-0,21 (від -1,1502 до 1,5711)
P	0,01	0,01	

Примітка. ДІ — довірчий інтервал.

Вторинним результатом дослідження була кількість днів пропуску дітьми дитячого садка, про що збирали дані на основі офіційних документів відвідування закладу. Також уточнювали, що саме було причиною пропуску: грипоподібне захворювання, інша хвороба, особисті чи невідомі причини.

Всі отримані результати оцінювали методами статистичного аналізу.

Результати

Оцінка вихідних даних

В остаточний аналіз включено 104 дітей у групі плацебо, 110 — у групі *L. acidophilus* і 112 — у групі *L. acidophilus*/*B. lactis*. Усі три групи були порівнянні за статтю. Так, кількість хлопчиків у групах плацебо, *L. acidophilus*, *L. acidophilus*/*B. lactis* становила відповідно 44 (42,3%), 47 (42,0%) і 53 (48,2%). У групі *L. acidophilus* спостерігалась тенденція до вищого середнього показника ваги дітей (18,0 кг, $P = 0,06$) у порівнянні з групами *L. acidophilus*/*B. lactis* (16,9 кг) і плацебо (17,1 кг); медіана ваги у всіх трьох групах становила 17 кг. Що стосується віку, то діти з групи плацебо (4,1 роки) були в середньому старші за дітей з групи *L. acidophilus* (3,7 роки) і *L. acidophilus*/*B. lactis* (3,8 роки) приблизно на 4-5 міс. ($P < 0,001$). Ця різниця спонукала до проведення корегування з урахуванням віку при подальшому аналізі.

Загальний розподіл днів хвороби

Серед дітей, включених в аналіз, 91 дитина (28%) мала ≥ 1 днів пропуску відвідування дитячого садка у зв'язку з хворобою: 51 — з групи плацебо (49% дітей цієї групи) і по 20 дітей в групах пробіотиків (18% у кожній групі). Різниця між кожною з груп пробіотиків та плацебо була достовірною ($P = 0,02$). При аналізі дисперсії з використанням методу Дюннетта для врахування множинних поправок ця різниця також була достовірною (табл. 1).

Частота епізодів грипоподібного захворювання

Клінічний вплив пробіотиків на частоту лихоманки, ринореї, кашлю, будь-якого з цих симптомів, кількість випадків використання антибіотиків оцінювали у парному порівнянні, застосовуючи аналіз логістичної регресії (табл. 2). При проведенні аналізу була зроблена поправка на вік дітей та кількість пропущених днів (табл. 3). У дітей, які приймали *L. acidophilus*, була достовірно нижчою частота і відношення шансів (ВШ) щодо лихоманки і кашлю, ніж у дітей в групі плацебо (див. табл. 2, 3). Діти, яким призначили *L. acidophilus*/*B. lactis*, мали достовірно нижче ВШ щодо лихоманки, кашлю, ринореї або будь-якого з цих симптомів, ніж група плацебо. Крім того, у двох групах дітей, які приймали пробіотики, була нижчою частота прийому антибіотиків (див. табл. 3).

У групі *L. acidophilus*/*B. lactis* спостерігалась тенденція до зниження ВШ (нижчого ризику виникнення симптому) у порівнянні з групою *L. acidophilus*, однак статистичної достовірності досягнуто тільки за таким показником як «будь-який симптом».

Частота блювання і діареї була невисокою протягом дослідження та рівномірно розподіленою між усіма групами. Серед усіх дітей у 6 спостерігалось блю-

Таблиця 2. Частота епізодів грипоподібного захворювання або прийому антибіотиків

Симптоми/ призначення ліків	Плацебо (n = 104)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (n = 110)	<i>L. acidophilus</i> / <i>Bifidobacterium lactis</i> (n = 112)	Плацебо vs <i>L. acidophilus</i>	Плацебо vs <i>L. acidophilus</i> / <i>B. lactis</i>	<i>L. acidophilus</i> vs <i>L. acidophilus</i> / <i>B. lactis</i>
	Абсолютна кількість (%)			P		
Лихоманка	66 (63,5)	31 (28,2)	18 (16,1)	0,0085	0,0009	0,32
Кашель	87 (83,7)	51 (46,4)	33 (29,5)	0,027	0,005	0,44
Ринорея	85 (81,7)	61 (55,5)	35 (31,3)	0,68	0,03	0,088
Прийом антибіотиків	57 (54,8)	18 (16,4)	9 (8,0)	0,0002	< 0,0001	0,286

Таблиця 3. Відношення шансів щодо лихоманки, кашлю, ринореї і призначення антибіотиків з поправкою на вік та кількість пропущених днів

Симптоми/ призначення ліків	Lactobacillus acidophilus vs плацебо		L. acidophilus/ B. lactis vs плацебо		L. acidophilus/ B. lactis vs L. acidophilus	
	Відношення шансів (95% довірчий інтервал)					
	P		Достовірне зниження ризику, %			
Лихоманка	0,57 (0,44-0,90)		0,34 (0,22-0,63)		0,74 (0,38-1,33)	
	0,015	43	0,01	66	0,33	–
Кашель	0,59 (0,39-0,96)		0,44 (0,28-0,78)		0,84 (0,46-1,40)	
	0,028	41	0,005	56	0,47	–
Ринорея	0,93 (0,57-1,49)		0,52 (0,34-0,97)		0,65 (0,34-1,11)	
	0,69	–	0,04	48	0,089	–
Будь-який симптом	1,09 (0,52-2,9)		0,55 (0,28-0,99)		0,50 (0,26-0,98)	
	0,86	–	0,045	45	0,04	50
Прийом антибіотиків	0,35 (0,15-0,55)		0,23 (0,1-0,45)		0,66 (0,29-1,49)	
	0,0001	65	< 0,0001	77	0,29	–

Таблиця 4. Тривалість симптомів у дітей

Дні	Плацебо (n = 104)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (n = 110)	<i>L. acidophilus</i> / <i>Bifidobacterium lactis</i> (n = 112)
М ± м	6,5 ± 7,3	4,5 ± 4,7	3,4 ± 3,7
Зменшення vs плацебо, %	–	31,8	47,7
25-й процентиль	1	1	1
50-й процентиль	4	3	2
75-й процентиль	10	6	5

вання, у 24 – діарея. Така частота була занадто низькою, щоб можна було виявити вплив пробіотиків на неї. За частотою візитів до лікаря групи теж не відрізнялись.

Тривалість симптомів

Тривалість лихоманки, кашлю і ринореї протягом 6-місячного періоду наведено у таблиці 4. Для корекції результатів з урахуванням віку було проведено моделювання кумулятивної тривалості симптомів з лінійною регресією. Виявлено, що у групі плацебо симптоми тривали найдовше, якщо порівняти з групами *L. acidophilus*/*B. lactis* (різниця $-3,2 \pm 0,76$ дні; $P < 0,001$) та *L. acidophilus* (різниця $-2,17 \pm 0,71$; $P = 0,0023$). У дітей, які приймали *L. acidophilus*/*B. lactis* тривалість симптомів була меншою, ніж у дітей, які приймали *L. acidophilus*, але ця різниця не була достовірною ($-1,06 \pm 0,81$; $P = 0,195$).

Обговорення

У дослідженні G.J. Leyer et al. 248 з 326 включених дітей завершили це 6-місячне подвійне сліпе плацебо-контрольоване інтервенційне дослідження. Жодних значущих побічних ефектів унаслідок прийому пробіотичних

штамів не спостерігалось. Вживання пробіотиків приводило до зниження частоти і тривалості лихоманки, ринореї, кашлю, а також кількості випадків призначення антибіотиків. У порівнянні з плацебо прийом одного штаму пробіотика знижував частоту лихоманки і кашлю, а комбінації двох штамів – частоту лихоманки, кашлю, ринореї і такого показника як «будь-який симптом». Крім того, у групах дітей, яким призначали пробіотики, відзначали достовірне зниження тривалості симптомів та кількості випадків вживання антибіотиків.

Вплив пробіотиків на здоров'я при різних захворюваннях широко досліджували й інші науковці. У невеликій кількості досліджень показано, що профілактичний прийом пробіотиків сприяє зниженню частоти або тривалості захворювань у здорових осіб. K. Natakka et al. (2001) вивчали вплив *Lactobacillus* GG на здоров'я дітей, які відвідували дитячий садок. Після проведення корекції результатів за віком не виявлено ефективності цього штаму. Z. Weizman et al.

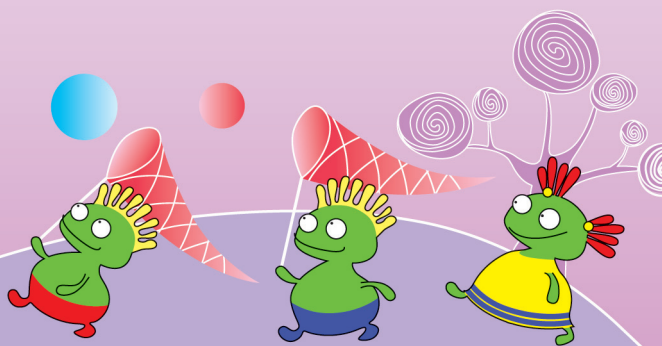
(2005) оцінили вплив 2 різних пробіотиків – *Lactobacillus reuteri* (ATCC 55730) і *B. animalis* subsp. *lactis* Bb-12 – при їх окремому застосуванні у 4-10-місячних немовлят і відзначили, що у групі плацебо частота лихоманки була вищою. Крім того, у групі *L. reuteri* показано зниження частоти призначення антибіотиків. Проте не виявлено різниці за частотою респіраторних симптомів, чому суперечать дані, отримані G.J. Leyer et al.

У дослідженнях було показано, що застосування комбінації 3 пробіотичних штамів (*Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3 і *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5) разом з вітамінами і мінералами у здорових осіб знижує тривалість та тяжкість перебігу застуди, але не її частоту (Vrese M. de et al., 2005; 2006). Пробиотики також знижували частоту діареї у дітей (Weizman Z. et al., 2005; Pedone C.A. et al., 2000). У дослідженні G.J. Leyer et al. частота діареї була низькою, тому виявити вплив пробіотиків на неї не було можливим. Це дослідження є першим, у якому описано, що вживання пробіотиків (*L. acidophilus* NCFM або комбінація *L. acidophilus* NCFM з *B. animalis* subsp. *lactis* Bi-07) знижує як частоту, так і тривалість таких

Ацидолак

Зберігає, регулює,
та гімкам слажує!

- 2 млрд. лактобактерій та 2 млрд. біфідобактерій в 1 саше
- Містить пребіотик рафтилозу (середовище для життєдіяльності бактерій)
- Регулює рівновагу кишкової мікрофлори при антибіотикотерапії
- Лише 1-2 саше на добу
- Дітям від 2 років



Р.П. МОЗ України №UA/7942/01/01 від 18.03.2008. Виробник: Хр. Хансен А/С, Данія. Заявник: Медана Фарма АТ, Польща. Повна інформація щодо застосування препарату міститься в інструкції-вкладці. Склад: по 3 г у саше, по 10 саше у картонній коробці. Лікарська форма: порошок для орального розчину. Правила відпуску: без рецепту. Представництво ЗФ «ПОЛФАРМА» С.А в Україні та Молдові: вул. Тургенівська, 15, оф. 802, м. Київ, 01054. Тел. (044) 461-90-07, факс (044) 461-93-87, e-mail: office@polpharma.ua, www.polpharma.ua

medana polpharma

симптомів, як лихоманка, кашель, ринорея у дітей. Також у цій роботі підтверджено опубліковані раніше дані про те, що пробіотики знижують частоту застосування антибіотиків за усіма показаннями (Weizman Z. et al., 2005). Крім того, G.J. Leyer et al. вперше показали тенденцію до вищої ефективності комбінації штамів, ніж одного штаму. Зниження потреби у прийомі антибіотиків у ранньому дитинстві має потенційну клінічну користь, наприклад зниження частоти побічних реакцій, витрат, ризику розвитку антибіотикорезистентності.

Розглядаючи механізми, за допомогою яких відбувається зниження частоти респіраторних симптомів і використання антибіотиків, імовірним поясненням може бути імуностимулювальний вплив пробіотиків. Підтвердженням цьому є результати великої кількості досліджень, у яких показано, що різні пробіотичні штами бактерій модулюють імунну відповідь через толл-подібні рецептори. P. Winkler et al. (2005) показали, що пробіотики у комбінації з вітамінами і мінералами знижували тривалість і тяжкість симптомів застуди, а також посилювали клітинний імунітет. Слід зазначити, що G.J. Leyer et al., вибираючи штами пробіотиків для дослідження, врахували властивість *L. acidophilus* і *B. lactis* стимулювати регуляторні функції дендритних клітин.

Крім того, G.J. Leyer et al. вивчали, чи вплив одного пробіотичного штаму буде відрізнятися від комбінованої дії двох штамів. Згідно з отриманими результатами, прийом одного штаму пробіотиків був ефективним, проте комбінація двох штамів мала більш виражений вплив, особливо на ринорею. Механізм такої синергічної дії не є зрозумілим. Можливо, присутність біфідобактерій у ротовій порожнині перешкоджає прилипанню респіраторних вірусів до епітелію.

Таким чином, виявлено користь профілактичного прийому *L. acidophilus* і *B. lactis* з метою зменшення частоти симптомів застуди і грипу. Застосування цих пробіотичних засобів може зменшити необхідність призначення медикаментозних препаратів для послаблення симптомів. Особливої вагомості ці результати набувають у світлі останніх документів Агентства з контролю за лікарськими засобами і харчовими продуктами США, у яких рекомендовано не застосовувати безрецептурні препарати проти кашлю і застуди у дітей до 2-4 років.

Висновки

Щоденне вживання пробіотиків з раціоном протягом зимових місяців було безпечним і ефективним щодо зниження частоти епізодів лихоманки, ринореї, кашлю, кумулятивної тривалості цих симптомів, зменшення випадків призначення антибіотиків і кількості пропущених днів у школі у зв'язку з хворобою. Використання одного пробіотичного штаму, *L. acidophilus* NCFM було ефективним, проте при вживанні комбінації *L. acidophilus* NCFM і *B. lactis* Bi-07 спостерігалась тенденція до більш вираженого профілактичного ефекту.

Реферативний огляд підготувала Наталія Ткаченко за матеріалами G.J. Leyer, S. Li, M.E. Mubasher et al. «Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children» (Pediatrics 2009; 124 (2): e172-9)

Діагностика харчової алергії у дітей і підлітків

Рекомендації NICE¹ (лютий 2011 р.)

Харчова алергія – виникнення алергічних реакцій на харчові продукти. Харчова алергія може розвиватися за допомогою таких механізмів:

- IgE-опосередкованих. Реакції цього типу є гострими, часто – негайного типу;
- IgE-незалежних. Ці механізми досліджені недостатньо. Припускають, що велика кількість не IgE-опосередкованих реакцій відбувається за участю лімфоцитів Т. IgE-незалежні алергічні реакції часто є реакціями сповільненого типу;
- залежних і незалежних від IgE (змішаний тип алергії).

Харчову алергію не слід плутати з непереносимістю харчових продуктів, яка не розвивається за участю імуні-логічних механізмів, а спричинена недостатністю ферментів, вживанням токсичних речовин тощо.

Алергія на харчові продукти є одним з найчастіших алергічних захворювань і в західних країнах стала серйозною проблемою охорони здоров'я дитячого населення: протягом останнього десятиліття значно підвищилася частота харчової алергії (наприклад, у країнах Європи і Північної Америки вона становить 6-8% серед дітей до 3 років), збільшився ризик виникнення тяжких реакцій.

Метою цих рекомендацій є удосконалення алгоритму ведення дітей або підлітків з підозрою на харчову алергію та розроблення рекомендацій щодо діагностики згідно з даними доказової медицини.

Таблиця 1. Ознаки і симптоми можливої харчової алергії

IgE-опосередкована алергія	Не IgE-опосередкована алергія
Шкіра	
Свербіж Еритема Гостра кропив'янка (локалізована або генералізована) Гострий ангіоневротичний набряк (найчастіше губ, обличчя чи навколо очей)	Свербіж Еритема Атопічний дерматит
Шлунково-кишковий тракт	
Ангіоневротичний набряк губ, язика і піднебіння Свербіж у ротовій порожнині Нудота Абдомінальний біль, який має характер кольок Блювання Діарея	Гастроезофагеальний рефлюкс Рідкої консистенції або часті випорожнення Кров або слиз у випорожненнях Кольки немовлят Відмова від їжі або відраза до неї Закріп Почервоніння перианальної ділянки Блідість і втомлюваність Порушення росту плюс один або більше гастроінтестинальних симптомів, наведених вище (при наявності вираженого атопічного дерматиту або без нього)
Дихальна система (зазвичай в сполученні з одним або більше симптомами та ознаками, наведеними вище)	
Симптоми з боку верхніх дихальних шляхів – свербіж у носі, чхання, ринорея або закладеність носа (з або без кон'юнктивіту)	
Симптоми з боку нижніх дихальних шляхів – кашель, відчуття стиснутості в грудях, свистяче дихання (wheezing) або задишка	
Інше	
Ознаки чи симптоми анафілаксії або інших системних алергічних реакцій	

Примітка. Перелік не є вичерпним – відсутність наведених симптомів не виключає можливість харчової алергії.

¹National Institute for Health and Clinical Excellence – Національний інститут здоров'я і якості медичної допомоги (Велика Британія).

Алгоритм ведення дитини з можливою харчовою алергією

Первинне розпізнавання

Розгляньте можливість харчової алергії у дитини або підлітка, якщо вони:

- мали один або більше ознак і симптомів, наведених у **таблиці 1** (зверніть особливу увагу на постійні симптоми, які охоплюють різні системи органів) **або**
- отримували лікування проти atopічного дерматиту, гастроентерогаstralної рефлюксної хвороби або хронічних гастроінтестинальних симптомів (включаючи хронічний закріп), але відповідь на терапію не була адекватною.

Анамнез і обстеження

- Не проводьте тестів на алергію без попереднього з'ясування клінічного анамнезу з особливим акцентом на питання, пов'язані з алергією.
- Компетентний медичний працівник (лікар загальної практики або спеціаліст вузького профілю) має зібрати анамнез, використовуючи питання з **таблиці 2**.
- Ґрунтуючись на клінічному анамнезі, проведіть фізикальне обстеження дитини чи підлітка. При цьому слід особливо звернути увагу на:
 - відставання за ростом і фізикальні ознаки недостатності харчування;
 - ознаки, які вказують на інші алергічні супутні захворювання (атопічний дерматит, бронхіальну астму і алергічний риніт).

Коли слід розглянути доцільність направлення дитини або підлітка до спеціаліста вузького профілю?
(Також див. нижче блок про направлення)

Оцініть необхідність скерування пацієнта на етап вторинної/спеціалізованої медичної допомоги, якщо:

- дитина або підліток має:
 - порушення росту з одним або більше гастроінтестинальними симптомами, наведеними в **таблиці 1**;
 - одну або більше гострих системних реакцій або тяжких реакцій стовільненого типу;
 - виражений atopічний дерматит, при якому у батьків чи опікунів є підозра на множинну або перехресну алергію;
 - можливу харчову алергію.
- батьки стійко підозрюють харчову алергію (особливо, якщо симптоми тяжкі або їх складно інтерпретувати), незважаючи на відсутність даних у анамнезі, які б підтверджували цю думку.

Є підозра на харчову алергію

Надайте відповідну для віку дитини інформацію, яка буде доречною щодо типу алергії (IgE-опосередкований, не IgE-опосередкований, змішаний).

Вона повинна містити дані про:

- тип алергії, яка підозрюється;
- ризик тяжких алергічних реакцій;
- вплив на інші моменти, пов'язані з охороною здоров'я, наприклад вакцинацію;
- діагностичний процес, який може включати:
 - застосування елімінаційної дієти, після чого можливе сплановане проведення провокаційної проби/початкове повторне введення харчових продуктів;
 - прик-тест і тест на визначення специфічних IgE, їх безпечність та обмеження;
 - направлення на етап вторинної/спеціалізованої медичної допомоги.
- групи підтримки та їх контакти.

Обстеження

Інформація і підтримка

Діагноз

Підозра на не IgE-опосередковану алергію

- Спробуйте виключити підозрюваний алерген на 2-6 тижнів, потім введіть його повторно. Проконсультуйтеся з дієтлікарем щодо харчової адекватності, тривалості призначеної дієти та спостереження за дитиною.
- Беручи до уваги соціоекономічні, культурні та релігійні аспекти, надайте інформацію про таке:
 - якої їжі та питва слід уникати;
 - як інтерпретувати написи на упаковках з харчовими продуктами;
 - яку їжу слід вживати як альтернативну для забезпечення збалансованого харчування;
 - щодо тривалості, безпеки та обмежень елімінаційної дієти;
 - провокаційну пробу/повторне введення харчових продуктів (якщо вони є доцільними), їх безпеку та обмеження.
- Якщо є підозра на алергію до білка, надайте:
 - поради матерям, які годують грудьми, щодо уникання певних харчових продуктів;
 - інформацію про підхожі гіпоалергенні суміші або заміники молока матерям, діти яких знаходяться на штучному вигодовуванні.
- Проконсультуйтеся з дієтлікарем, який має відповідну компетенцію.

Підозра на IgE-опосередковану алергію

- Призначте прик-тест і/або аналіз з метою виявлення специфічних IgE на підозрювані харчові продукти та можливі асоційовані між собою алергени. Вибір тесту основуйте на:
 - клінічному анамнезі та
 - підхожості, безпеці та доступності для дитини (або її батьків/опікунів) та
 - наявності відповідного компетентного медичного фахівця.
- Тест має проводити тільки компетентний у цьому питанні медичний працівник.
- Шкірні прик-тести можна проводити тільки за умови можливості надання допомоги у разі розвитку анафілактичної реакції.
- Інтерпретуйте результати тесту в контексті клінічного анамнезу.
- Не використовуйте аплікаційні шкірні проби або пероральні харчові провокаційні проби для діагностики IgE-опосередкованої алергії на етапі надання первинної медичної допомоги чи під час амбулаторного лікування.

Розгляньте доцільність направлення на етап вторинної/спеціалізованої медичної допомоги, якщо:

- симптоми не змінюються при застосуванні елімінаційної дієти з виключенням одного алергену;
- дитина або підліток має підтверджену IgE-опосередковану алергію з супутньою бронхіальною астмою;
- тести негативні, але є сильна клінічна підозра на IgE-опосередковану алергію.

Альтернативні діагностичні засоби

Не використовуйте для діагностики харчової алергії:

- вега-тест;
- методи прикладної кінезіології;
- аналіз зразків волосся;
- визначення специфічних IgG в сироватці крові.

Таблиця 2. З'ясування анамнезу з акцентом на питання, пов'язані з алергією

При збиранні анамнезу слід уточнити:

- Чи є в анамнезі хворого atopічні захворювання (бронхіальна астма, atopічний дерматит або алергічний риніт)
- Чи є atopічні захворювання (бронхіальна астма, atopічний дерматит або алергічний риніт) у сімейному анамнезі чи харчова алергія у батьків або братів/сестер
- Чи дитина уникає якоїсь їжі та чому
- Інформацію щодо симптомів, які спостерігаються, та інших симптомів, які можуть бути пов'язані із харчовою алергією (табл. 1), включаючи:
 - вік, коли вперше виникли
 - швидкість розвитку
 - тривалість, тяжкість і частота
 - оточення, у якому виникали реакції (наприклад, у школі або вдома)
 - відтворюваність симптомів після повторного вживання їжі
 - яка їжа і у якій кількості спричиняє алергічні реакції
- Які культурні та релігійні фактори впливають на дієту дитини
- Хто звернув увагу на симптоми і запідозрив харчову алергію
- Що є підозрюваним алергеном
- Анамнез харчування дитини, включаючи таке:
 - в якому віці дитину відлучили від грудей
 - дитина була на грудному чи штучному вигодовуванні (якщо дитина знаходиться на грудному вигодовуванні, слід провести оцінку дієти матері)
- Детальну інформацію про попереднє лікування, у тому числі проте, які лікарські препарати призначали для усунення симптомів, що спостерігаються, і якою була відповідь на терапію
- Якою була відповідь на виключення харчових продуктів та їх повторне введення у раціон

Реферативний огляд підготувала Наталія Ткаченко на основі матеріалів «Food allergy in children and young people. NICE clinical guideline 116» (www.nice.org.uk)

ДАЙДЖЕСТ

Прийом мультивітамінів у ранньому віці знижує ризик розвитку алергічних захворювань у шкільному віці

Протягом останнього десятиліття в індустріалізованих країнах спостерігається значне зростання частоти бронхіальної астми та інших алергічних захворювань. Експерти вважають, що однією з причин цього явища є зміна особливостей харчування населення, яка полягає у обмеженому споживанні риби, свіжих овочів та фруктів, багатих на антиоксиданти та мінерали. Антиоксиданти (наприклад, вітаміни С, Е, А і селен) є найбільш широко дослідженими харчовими речовинами щодо впливу на розвиток і перебіг алергічних захворювань. При цьому в дослідженнях оцінювали ефект прийому антиоксидантів у вигляді як окремих речовин, так і овочів або фруктів, що містять їх. Захисна роль антиоксидантів при алергічних захворюваннях пов'язана з їх здатністю зв'язувати вільні радикали, які утворюються під час розвитку запальної реакції і можуть загострювати перебіг хвороби. У багатьох епідеміологічних дослідженнях показаний зв'язок між прийомом антиоксидантів і розвитком алергічних захворювань.

Споживання біологічно активних харчових добавок досить поширене серед дітей. Згідно з даними NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey* – Національний огляд стану здоров'я і харчування населення), отриманими за період 1999–2002 рр., понад 30% дітей в США регулярно вживають біологічно активні харчові добавки. Найбільша частота споживання реєструється серед дітей віком від 4 до 8 років. Найчастіше використовуваними біологічно активними добавками є мультивітаміни і мультивітаміни (18%). Національний огляд стану здоров'я населення Швеції за 2003 р. продемонстрував, що 33% дітей приймають вітаміни, найчастіше – мультивітаміни.

Даних про вплив біологічно активних добавок на розвиток алергічних захворювань дуже мало. Відомо, що прийом антиоксидантів зменшує вираженість симптомів бронхіальної астми і покращує функцію легенів у дітей з середнього ступеня тяжкості та тяжкою бронхіальною астмою, які проживають у забруднених регіонах. Разом з тим взаємозв'язок між прийомом вітамінних добавок і станом здоров'я загалом залишається недостатньо вивченим для більшості добавок, а користь від їх надмірного споживання є сумнівною.

Мета дослідження групи учених, очолюваних Anna Bergstrom (Інститут екологічної медицини, Каролінський Інститут, Стокгольм, Швеція), полягала у виявленні зв'язку між прийомом мультивітамінних добавок і розвитком алергічних захворювань у дітей 8 років, які проживають на території Швеції. Крім того, автори дослідили, чи залежить цей зв'язок від віку, в якому було вперше розпочато прийом мультивітамінів.

Дизайн і методи

Загалом протягом лютого 1994 р. – листопада 1996 р. до проспективного дослідження BAMSE (*Children, Allergic disease, Milieu, Stockholm, Epidemiology*) було залучено 4089 дітей. Інформацію про чинники зовнішнього впливу на здоров'я, обтяжений сімейний анамнез щодо алергічних захворювань та інші відомості отримували із запитальників, які заповнювали батьки, коли їх дітям виповнилось 2 міс. Крім того, коли дітям виповнювалось 1, 2, 4 і 8 років, батьки заповнювали запитальники, які головним чином стосувалися алергічних захворювань і ключових факторів їх спричинення; частка заповнених анкет становила відповідно 96, 94, 91 і 84%.

У дітей віком 8 років проводили клінічне обстеження, яке передбачало виявлення бронхіальної астми, алергічного риніту і atopічного дерматиту. Сироватку 2470 дітей (60%) дослідити на наявність специфічного IgE до поширених інгаляційних і харчових алергенів. Під час клінічного обстеження батьки самостійно (57%) або разом з дітьми (40%) заповнювали запитальник, який містив питання щодо споживання найбільш поширених у Швеції харчових продуктів і вітамінних добавок. Загалом 2614 сім'ї (64%) заповнили цей запитальник.

Таким чином, до остаточного аналізу було включено дані 2423 дітей, які відповідали необхідним критеріям (є дані всіх запитальників та клініко-лабораторних досліджень).

Результати

Дані дітей, включених до аналізу, були репрезентативними щодо загальної когорти дітей у BAMSE за такими показниками, як стать, наявність алергічного захворювання у батьків, соціально-економічний статус, куріння матері та грудне вигодовування. Частота бронхіальної астми (7,5%), алергічного риніту (15,3%) і atopічного дерматиту (17,5%) у віці 8 років серед дітей, залучених до аналізу, достовірно не відрізнялась від такої у загальній когорті дітей (відповідно 6,3, 13,3 і 16,3%), хоча й була дещо вищою.

Найчастіше застосовуваними добавками були мультивітаміни з мінералами або без них. Також застосовували вітаміни A, D, A+D, C, риб'ячий жир, кальцій. Частіше вітамінні добавки приймали діти, батьки яких мали алергічне захворювання (45,0% vs 38,0%; $P = 0,004$), хворі з більш високим соціально-економічним статусом (41,9 vs 31,6%; $P = 0,001$) і діти з симптомами atopічного дерматиту в ранньому віці (45,9 vs 39,1%; $P = 0,034$).

Аналізуючи групи дітей, які приймали мультивітаміни з мінералами, і дітей, які вживали мультивітаміни без мінералів, отримали подібні показники відношення шансів (ВШ); тому дані цих дітей були об'єднані в одну групу (мультивітаміни). Не виявлено достовірного зв'язку між прийомом вітамінних добавок протягом останніх 12 місяців і розвитком бронхіальної астми, алергічного риніту, atopічного дерматиту, atopічної сенсibiliзації у дітей 8 років.

У дітей, які вживали мультивітаміни протягом останніх 12 місяців, було досліджено взаємозв'язок між віком, в якому вперше розпочато прийом таких добавок, і розвитком алергічних захворювань і atopічної сенсibiliзації. Середній вік, у якому діти починали вживати мультивітаміни, становив 5,7 років. У дітей, які приймали мультивітаміни у віці 4 років або раніше, спостерігався зворотній зв'язок із сенсibiliзацією до харчових алергенів (ВШ 0,61; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,39-0,97) і тенденція до зворотнього зв'язку з алергічним ринітом (ВШ 0,62; 95% ДІ 0,38-1,03). Урахування таких корегуючих факторів, як симптоми свистячого дихання і atopічного дерматиту в ранньому віці, при проведенні аналізу не вплинуло на отримані результати (ВШ 0,60; 95% ДІ 0,37-0,96 щодо сенсibiliзації до харчових алергенів; ВШ 0,59; 95% ДІ 0,34-1,00 щодо алергічного риніту). У дітей, які розпочали прийом мультивітамінів у віці 5 років або пізніше, спостерігався недостовірний зв'язок між прийомом мультивітамінів і розвитком алергічного риніту (ВШ 1,21; 95% ДІ 0,91-1,60) та atopічного дерматиту (ВШ 1,24; 95% ДІ 0,95 – 1,63). На цей зв'язок дещо вплинуло врахування при аналізі таких чинників, як епізоди свистячого дихання або atopічний дерматит у ранньому віці (ВШ 1,08; 95% ДІ 0,81-1,45 щодо алергічного риніту; ВШ 1,14; 95% ДІ 0,86-1,51 щодо atopічного дерматиту).

З метою розрізнення IgE-опосередкованих і не IgE-опосередкованих захворювань кожен випадок бронхіальної астми, алергічного риніту і atopічного дерматиту аналізувався у комбінації з atopічною сенсibiliзацією до інгаляційних або харчових алергенів. Дані такого аналізу подібні до результатів, наведених вище.

Не було відмічено взаємозв'язку між прийомом мультивітамінів і статтю, алергічним захворюванням у батьків, материнським курінням, вживанням овочів та фруктів у дітей із бронхіальною астмою ($P = 0,51, 0,27, 0,88$ і $0,34$ відповідно), алергічним ринітом ($P = 0,43, 0,91, 0,57$ і $0,41$ відповідно), atopічним дерматитом ($P = 0,13, 0,17, 0,89$ і $0,99$ відповідно) та atopічною сенсibiliзацією ($P = 0,69, 0,93, 0,96$ і $0,99$ відповідно).

Висновки

Мультивітаміни є біологічно активними добавками, частота регулярного використання яких висока серед дорослих і дітей. Незважаючи на це, існує мало даних щодо впливу прийому мультивітамінів на алергічні захворювання. Крім того, результати проведених досліджень із вивчення ролі вітамінів у розвитку і перебігу алергічних захворювань суперечливі. Це пов'язано з тим, що дослідження можуть відрізнятися за дизайном, характеристикою учасників, дозою і тривалістю прийому вітамінів та впливом будь-яких інших факторів і т. д.

Посилаючись на отримані результати, K. Marmso et al. припускають, що прийом мультивітамінів у ранньому віці може знижувати ризик алергічних захворювань у молодшому шкільному віці. Однак для підтвердження цієї тези необхідне проведення додаткових досліджень.

Marmso K., Rosenlund H., Kull I., Hakansson N., Wickman M., Pershagen G., Bergstrom A. Use of multivitamin supplements in relation to allergic disease in 8-y-old children. *Am J Clin Nutr* 2009; 90 (6): 1693-8

АНКЕТА ЧИТАЧА

Шановні читачі!

Нас цікавить ваша думка щодо інформаційного наповнення журналу «Дитячий лікар». Ми будемо вдячні, якщо ви відповісте на поставлені питання. Це допоможе нам зробити журнал цікавішим і кориснішим!

П.І.Б.

Спеціальність

Посада, вчене звання

Місце роботи (назва медичного закладу і відділення)

Оцініть за 5-бальною шкалою наповнення журналу й аргументуйте свою оцінку

☐ Необхідність у повсякденній практиці

☐ Інформативність

☐ Форма подачі

☐ Дизайн

Ваш коментар (за можливості вкажіть переваги й недоліки журналу)

Назвіть три найкращі статті з цього номера, оцініть їх за 5-бальною шкалою

1.

2.

3.

Які теми ви хотіли би побачити в наступних номерах?

Теми:

.....

.....

Якому формату подачі матеріалу ви віддаєте перевагу?

☐ Рекомендації спеціалізованих товариств

☐ Оцінка експерта

☐ Результати клінічних досліджень

☐ Огляд

☐ Майстер-клас

☐ Інший (укажіть, який саме)

*Я добровільно передаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Здоров'я України». Також даю згоду на їх використання для отримання від компанії (осіб пов'язаних з нею, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на внесення моїх персональних даних в базу компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис

