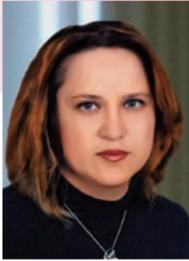




№ 2 (37)
 червень 2016 р.
 15 000 примірників*
 Передплатний індекс 37638

Педіатрія



Доктор медичних наук,
 професор
Ольга Белоусова

**Особливості
 функціонального запора
 у дітей раннього віку**

Читайте на сторінці **17**



Доктор медичних наук,
 професор
Сергій Крамаров

**Особливості клініки
 та діагностики ентеровірусних
 захворювань у дітей
 в сучасних умовах**

Читайте на сторінці **24**



Кандидат медичних наук
Александр Катілов

**Спонтанний пневмоторакс
 у дітей: діагностика
 і тактика ведення**

Читайте на сторінці **30**



Доктор медичних наук,
 професор
Юрій Марушко

**Серцево-легенева
 реанімація у дітей**

Читайте на сторінці **50**



Доктор медичних наук
Елена Ошлянская

**Трудний діагноз рідкої
 хірургічної патології
 в практиці вченого-педіатра**

Читайте на сторінці **55**



Комплексний догляд за сухою, схильною до подразнення та atopічних змін шкірою*

* Адаптовано із даних, вказаних на упаковках. Висновки державної санітарно-епідеміологічної експертизи МОЗ України: Емоліум Спеціальна емульсія для тіла № 05.03.02-03/35169 від 27.05.2014, Емоліум Спеціальний крем № 05.03.02-03/35171 від 27.05.2014.

Оригінальний дезлоратадин

ЕРІУС®

НАУКА ПРОТИ АЛЕРГІЇ



✓ **ІННОВАЦІЙНА ФОРМУЛА¹**
усуває різні симптоми алергії

✓ **ПОТРІЙНА ДІЯ¹**
протиалергійна, протизапальна, антигістамінна

✓ **ЛИШЕ 1 РАЗ НА ДОБУ¹**
активний протягом 27 годин

¹ Інструкція для медичного застосування препарату «Еріус», затверджена наказом МОЗУ №46 від 25.01.12. Р.п.: таблетки – наказ МОЗ України №46 від 25.01.2012 №UA/5827/01/01; сироп – наказ МОЗ України №77 від 01.02.2013 №UA/5827/02/01. Інформація, яка розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. ТОВ «Байер», 04071, Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б, тел.: +38(044) 220-33-00, факс: +38(044)230-33-01. www.bayer.ua.
Реклама лікарського засобу. Інформація призначена для медичних установ та медичних або фармацевтичних представників.

Сезонна алергія у дітей: практичні аспекти діагностики та лікування

Надворі літо – прекрасна пора літнього відпочинку, але на прийомі в педіатрів у цей час не набагато менше дітей, ніж узимку. І якщо в осінньо-зимовий період основною причиною звернень по медичну допомогу, як відомо, є гострі респіраторні захворювання вірусної та бактеріальної етіології, то з початком літа найбільш актуальними для кожного педіатра стають проблеми лікування алергічних реакцій і захворювань, які пов'язані насамперед із початком сезону палінації. Пилкові алергени, що у великих кількостях починають виділятися в повітря внаслідок цвітіння різноманітних трав і дерев, здатні викликати так звану сезонну алергію, симптоми якої спричиняють значний щоденний дискомфорт, істотно погіршують якість життя дітей і перешкоджають їх повноцінному літньому відпочинку. Про сучасний підхід до профілактики, діагностики та лікування цієї групи алергічних захворювань ми говоримо з відомим вітчизняним експертом у галузі дитячої алергології, доктором медичних наук, професором кафедри педіатрії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького Лесею Василівною Беш.



Л.В. Беш

? – Шановна Лесею Василівно, оскільки тема нашої розмови сьогодні – сезонна алергія в дітей, то перш за все прошу Вас дати визначення цього поняття і вказати, які саме нозологічні форми алергічних захворювань воно об'єднує?

– Сезонна алергія – це група поширених IgE-опосередкованих алергічних захворювань, які викликані алергенами пилку рослин. Саме тому їх також називають полінозами (від лат. pollen – пилок). Найчастішими нозологічними формами полінозу є сезонний алергічний риніт та алергічний кон'юнктивіт. Класичними клінічними проявами сезонного алергічного риніту є часте чхання, відчуття закладеності та свербіння у носі, ясні водянисті виділення з носа, утруднення носового дихання. Для алергічного кон'юнктивіту характерні почервоніння та набряк повік, слезотеча, відчуття свербіння та «піску» в очах. Крім того, під час сезону палінації контакт із пилковими алергенами може спричинити загострення бронхіальної астми й atopічного дерматиту, рецидивну кропив'янку та набряк Квінке, контактний дерматит. У деяких дітей спостерігається ураження верхніх дихальних шляхів у вигляді алергічного фарингіту, ларингіту, трахеїту. Набагато рідше в разі полінозу уражається нервова система, наслідком чого є мігрені, судомні напади, алергічний корковий арахноенцефаліт. У рідкісних випадках можливе ураження внутрішніх органів (міокардит, гепатит, гастрит, коліт, вульвіт, цистит).

? – У якому віці найчастіше спостерігається дебют сезонної алергії?

– Первинна маніфестація захворювання, як правило, відбувається у віці 3-9 років. У дітей раннього віку ми майже не зустрічаємося з проявами сезонної алергії, але в поодиноких випадках її розвиток можливий і в цій віковій групі.

? – Для дітей більш характерна алергія до пилку якоїсь однієї рослини чи одразу декількох рослин?

– Є певна група дітей, у яких чітко визначається алергія на пилок лише однієї рослини, але все ж таки в більшості випадків клінічні форми цієї патології викликані полівалентною пилковою сенсibiliзацією. У таких пацієнтів клінічні симптоми, як правило, спостерігаються тривало, іноді протягом майже всього сезону пилкування рослин.

? – Яке значення має для лікарів інформація про терміни пилкування рослин?

– Інформація про терміни пилкування конкретних рослин необхідна як лікарям, так і пацієнтам для того, щоб заздалегідь спрогнозувати появу симптоматики і своєчасно вжити відповідних профілактичних заходів. Саме такі дані містяться в так званих календарях пилкування рослин. Але вони повинні бути не однаковими для всієї країни, а окремими для кожної області з урахуванням регіональних термінів цвітіння та показників концентрації у повітрі пилку тих чи інших рослин, які дуже залежать від географічного положення та кліматичних чинників (температура, вологість повітря, швидкість вітру тощо). Мені дуже приємно повідомити, що ми вже маємо у своєму розпорядженні такий сучасний календар пилкування рослин у Львівській області. На основі проведених у нашому регіоні ґрунтовних досліджень його нещодавно створила науковий співробітниця Львівського національного університету ім. Івана Франка Катерина Волощук. Завдяки цьому тепер ми маємо можливість прогнозувати терміни пікової захворюваності на полінозу у нашій області.

? – Як встановлюється та яким чином остаточно підтверджується діагноз полінозу?

– Якщо в анамнезі пацієнта простежується чіткий зв'язок між сезоном пилкування та класичними клінічними проявами полінозу, встановлення клінічного діагнозу не викликає особливих труднощів. Точно встановити, на які саме алергени розвивається реакція у вигляді полінозу, дозволяє специфічна алергодіагностика за допомогою шкірних прик-тестів. Але слід пам'ятати, що ці тести мають проводитися лише в період ремісії захворювання, тобто вже після закінчення сезону палінації (в осінні та зимові місяці року). Згідно з чинними сьогодні в Україні відповідними нормативними документами МОЗ шкірні проби можна виконувати у дітей віком старше 3-х років. Слід зазначити, що в Європі дозволяється проведення шкірних проб і в дітей молодшого віку. Зараз готується новий протокол, у якому ці вікові обмеження, можливо, будуть скорочовані та приведені у відповідність до європейської практики. Найновішим методом у сучасній алергології є молекулярна алергодіагностика *in vitro*, яка дозволяє

визначити специфічні антитіла до окремих фрагментів алергенів (мажорних або міночних). Застосування молекулярної діагностики дає можливість оптимізувати алерген-специфічну імунотерапію (АСІТ) у хворих на полінозу, оскільки замість декількох пилкових алергенів можна вводити один, який має спільний мажорний фрагмент із пилковими алергенами одразу декількох рослин.

? – Розкажіть, будь-ласка, про АСІТ докладніше. Чи справді вона дає можливість позбутися полінозу?

– Так, сьогодні АСІТ – це єдиний метод, який дійсно дозволяє радикально змінити природний перебіг полінозу, зменшуючи чутливість до «винного» алергену. Дія АСІТ поширюється на всі етапи алергічного запалення, гальмуючи як ранню, так і пізню фази імунної відповіді. Однак механізми, за допомогою яких забезпечується така дія, залишаються й досі до кінця нез'ясованими. Сьогодні доведено, що в процесі проведення АСІТ формується зниження тканинної чутливості до «винних» алергенів за рахунок утворення блокувальних антитіл, які належать до класу IgG1, IgG4 й анти-IgE антитіл, які позбавлені здатності сенсibiliзувати тканини, але мають алергенозв'язувальну здатність. Клінічна ефективність АСІТ сьогодні переконливо доведена в численних багатоцентрових рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях і не викликає жодних сумнівів. АСІТ проводиться курсами, це тривалий процес: як правило, для досягнення повного ефекту необхідно мінімум 3 роки специфічного лікування. Але це тривале лікування дійсно дозволяє позбавити пацієнта сезонної алергії, оскільки отриманий ефект є стійким і зберігається протягом багатьох років. Сьогодні в усіх обласних центрах є можливість застосовувати цей прогресивний метод лікування. На мою думку, лікар-алерголог, який не використовує у своїй практиці АСІТ, не може вважатися кваліфікованим фахівцем.

? – Які загальні рекомендації щодо способу життя можна дати батькам дитини, що страждає на сезонну алергію?

– Слід обов'язково інформувати батьків дитини, яка страждає на сезонну алергію, про необхідність проведення так званих елімінаційних заходів. Так, у сезон пилкування не рекомендується виїжджати за місто та відвідувати з дітьми парки та сквери. Якщо є можливість, то під час пилкування причинно-значущих рослин ми рекомендуємо виїжджати за межі регіону. Оскільки відомо, що погодні умови істотно впливають на концентрацію пилку в повітрі, ми рекомендуємо не гуляти з дитиною у суху, сонячну та вітряну погоду (краще гуляти одразу після дощу), носити захисні окуляри та закривати хустинкою ділянку носа та рота. У період цвітіння рослин, пилок яких виступає як алерген, необхідно щодня проводити вологе прибирання в оселі, завішувати кватирки вологою марлею, не тримати у помешканні живі або засушені квіти. Якщо у дитини з сезонною алергією спостерігаються шкірні прояви, рекомендується носити верхній одяг із довгим рукавом та довгі штани з легких натуральних тканин.

Ще одним важливим напрямом немедикаментозного лікування сезонної алергії є дієтотерапія. Річ у тому, що дуже часто простежується зв'язок між посиленням проявів сезонної алергії та вживанням певних харчових продуктів, що можна виявити шляхом ведення харчового щоденника. Це зумовлюється наявністю в пилкових і харчових алергенах спільних антигенних детермінант, унаслідок чого формуються так звані перехресні алергічні реакції. На наукових даних про такі реакції ґрунтуються відповідні дієтичні рекомендації, які лікарі обов'язково дають хворим на сезонну алергію. Наприклад, у разі сенсibiliзації до пилку злакових у раціоні доцільно обмежити хлібобулочні вироби, макарони, манну, пшеничну, перлову, вівсяну крупу, кавун, апельсини, картоплю, томати. Якщо провокаційним фактором є пилок амброзії або полину, то з раціону виключаються селера, морква, спеції, яблука та багато інших продуктів.

? – А яка роль у комплексному лікуванні сезонної алергії належить сьогодні медикаментозній терапії?

– Медикаментозна терапія залишається невід'ємним компонентом лікування сезонної алергії та призначається всім пацієнтам із метою забезпечення ефективного та швидкого контролю симптомів. Базисною терапією в гострому періоді полінозу є призначення антигістамінних препаратів (АГП), при цьому беззаперечно перевага віддається так званим неседативним АГП II покоління, які мають істотні клінічні переваги перед АГП I покоління: їх можна призначати тривалий час, вони не проникають через гематоенцефалічний бар'єр,

не викликають седативного ефекту й тахіфілаксії та можуть призначатися лише один раз на добу. Найсучасніші АГП II покоління – це активні метаболіти попередньо синтезованих АГП II покоління (так звані «нові» АГП II покоління). Саме таким препаратом, зокрема, є оригінальний дезлоратадин (Еріус), який являє собою активний метаболіт лоратадину. Він має всі без винятку сприятливі фармакологічні та клінічні характеристики, які властиві «новим» АГП II покоління як класу лікарських засобів, а також має тривалу протиалергічну дію, оскільки період його напіввиведення становить близько 27 год.

Окрім АГП II покоління для перорального застосування, у комплексному лікуванні полінозу широко застосовуються похідні кромонів (кромоглікат натрію) у формі назальних спреїв, а також топічні АГП. Якщо в пацієнта відзначаються тяжкі прояви сезонного алергічного риніту та ринокон'юнктивіту, призначають комбіноване лікування пероральним активним метаболітом II покоління (наприклад, дезлоратадином) і топічними кортикостероїдами, при цьому в педіатричній практиці перевага віддається застосуванню мометазону фуорату у формі назального спрею. У лікуванні алергічного кон'юнктивіту дуже добре зарекомендував себе топічний антигістамінний препарат олопатадину гідрохлорид. Також є група пацієнтів, яким доцільно призначення антилейкотриєнових препаратів (монтелукаст).

Таким чином, при лікуванні сезонної алергії ми підбираємо оптимальну комбінацію, яка буде максимально ефективною для конкретного пацієнта. Треба завжди пам'ятати про те, що ми лікуємо не хворобу, а хворого. У кожного пацієнта сезонна алергія може перебігати по-різному і, відповідно, може бути різною відповідь на те чи інше лікування.

? – Хотілося б порушити питання якості життя пацієнтів із сезонною алергією, оскільки симптоми алергічного ринокон'юнктивіту спричиняють значний дискомфорт, заважаючи дітям успішно вчитися, активно відпочивати й займатися спортом, порушують нічний сон...

– Саме так. Тому при виборі АГП для контролю симптомів сезонної алергії в дітей на перший план виходить така характеристика, як швидкість дії. Необхідно якомога швидше усунути або істотно зменшити інтенсивність ринореї, закладеності носа та чхання, свербіння в очах і слезотечі. Потужного клінічного ефекту від застосування сучасних активних метаболітів II покоління, зокрема оригінального препарату дезлоратадину Еріус, можна очікувати вже в перші години після перорального прийому. Практичні лікарі всіх спеціальностей, у тому числі дитячі алергологи та педіатри, розуміють, що надзвичайно важливою оцінкою ефективності лікування є якість життя пацієнта. Ми широко використовуємо у своїй практичній роботі так звані опитувальники якості життя дітей (до речі, існують окремі їх версії для пацієнтів різного віку з алергічним ринітом і кон'юнктивітом) і на основі отриманої бальної оцінки маємо змогу об'єктивно встановити, наскільки це захворювання заважає дитині в повсякденному житті і якою мірою призначене лікування дозволяє зменшити цей негативний вплив. Такі найсучасніші активні метаболіти II покоління, як Еріус, дають можливість максимально швидко й ефективно покращити якість життя дітей із сезонною алергією.

? – Чи має оригінальний Еріус переваги над генеричними препаратами дезлоратадину?

– Оригінальний препарат завжди має переваги над генериками, оскільки всі ті багатоцентрові рандомізовані контрольовані клінічні дослідження, які складають доказову базу, що обґрунтовує застосування тієї чи іншої діючої речовини, проводяться саме з оригінальним препаратом. Наприклад, Еріус має доказову базу, масштаби якої дійсно вражають: на сьогодні ефективність цього препарату переконливо доведена у 192 клінічних дослідженнях, участь у котрих взяли загалом більш ніж 500 тис. пацієнтів із багатьох країн світу. Оригінальний препарат завжди є еталоном ефективності, із яким порівнюють усі генеричні версії, і має чітко встановлений, прогнозований профіль безпеки. До того ж на нашому фармацевтичному ринку все ще дуже мало генериків, які мають доведену біоеквівалентність оригінальним препаратам. Тому, на мою думку, якщо є така змога, для лікування дітей з алергічними захворюваннями (зокрема, з сезонною алергією) завжди краще обирати саме оригінальний препарат.

Підготувала Олена Терещенко

LUK.MKT.CC.06.2016.0032

Инновационные подходы к коррекции микробиома в педиатрической практике

В последние годы в мире достигнуты значительные успехи в изучении кишечного микробиома и раскрыт ряд фундаментальных механизмов его взаимодействия с организмом-хозяином. Это позволило кардинально изменить наше представление о роли микробиома в поддержании здоровья человека и формировании различных видов патологии. Широкий перечень вопросов, касающихся микробиома человека, подробно обсуждался в рамках состоявшегося 31 марта 2016 года в г. Киеве международного междисциплинарного научно-практического симпозиума «Инновационные подходы к коррекции микробиома в педиатрической практике» в формате телемоста, участие в котором приняли ведущие отечественные и зарубежные эксперты, а также практикующие педиатры из 22 городов Украины.



Со вступительным словом и программным докладом выступила главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Педиатрия», международный эксперт по изучению пробиотиков, заведующая кафедрой детских и подростковых заболеваний Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, председатель Ассоциации педиатров г. Киева, заслуженный врач Украины, доктор медицинских наук, профессор Галина Владимировна Бекетова. Она подчеркнула, что на сегодняшний день наиболее значимыми в педиатрии признаны физиологические подходы к профилактике и лечению наиболее распространенных заболеваний у детей и подростков, а также представила современные данные о роли *Bacillus clausii* в эффективной коррекции микробиома человека.

Микробиом человека — это совокупность всех микроорганизмов во всех его биотопах. В последнее время изучение микробиома и его влияния на состояние здоровья и развитие заболеваний признано одним из 10 величайших открытий начала XXI века. Сформулирована концепция, согласно которой человек и его микробиом представляют собой суперорганизм со взаимодействующими геном-метаболическими сетями, которые изучает новая наука метаболомика. В 2007 г. в мире начата реализация глобального международного Проекта по изучению роли микробиома в поддержании здоровья человека (Human Microbiome Project), результаты которого убедительно показали, что включение пробиотических микроорганизмов в комплексное лечение целого ряда соматических и инфекционных заболеваний не только целесообразно и эффективно, но и безопасно.

На сегодняшний день человек и его микробиом фактически представляют собой два организма в одной оболочке. Благодаря использованию методов быстрого секвенирования установлено, что на поверхности тела человека и внутри его находится до 30 тыс. видов и свыше 70 тыс. штаммов микроорганизмов. Однако в настоящее время возможно культивировать лишь 700-1000 видов микроорганизмов. Может показаться невероятным, но на долю компонентов микробиома приходится около 1,5-2 кг от массы тела человека, а в 1 см дистальной части толстой кишки содержится и функционирует больше микробов, чем количество всех людей, которые когда-либо жили на Земле. Организм здорового взрослого человека содержит 100 трлн бактерий, вирусов, археев и грибов, что в 10 раз превышает количество соматических и зародышевых клеток и расширяет его собственный геномный «репертуар» как минимум на два порядка. Клетки человеческого организма содержат около 22 тыс. активных генов, в то время как около 500 тыс. генов принадлежат грибам, 80 тыс. — археям, около 8 млн — бактериям (J.S. Foster et al., 2014). Высказано предположение, что количество генов вирусов в микробиоме человека на порядок выше, чем генов его других компонентов.

Не вызывает сомнения, что микробиом человека оказывает влияние на все виды обмена веществ, процессы пищеварения (усвоение пищи, синтез витаминов), детоксикацию (выведение токсинов, алергенов, канцерогенов), иммунную защиту, психоэмоциональное состояние. Таким образом, от состояния микробиома зависит физическое и психическое здоровье человека, а также качество и продолжительность его жизни. Микробиом — это такой же параметр среды, как температура, содержание кислорода и др., и во взаимодействии с ним ведущую роль играет иммунная система. Поскольку иммунокомпетентные клетки постоянно «общаются» с бактериями, вирусами, археями и грибами, их реакция влияет на обмен веществ в макроорганизме,

механизмы его нейроэндокринной регуляции и в конечном итоге — на состояние здоровья человека. Микробиом формирует так называемые биопленки — прочную уникальную систему, которая сохраняет стабильность в меняющихся условиях внутренней и внешней среды. Она имеет единую генетическую систему (плазмиды) — кольцевые ДНК, определяющие поведенческий код членов биопленки, пищевые и энергетические связи, так называемое социальное поведение — микробный консорциум, зависящий от Quorum sensing (чувства достаточности), который находится под контролем определенных генов.

Известно, что организм человека не имеет достаточного количества ферментов для переваривания всех видов пищи, при этом усвоение многих видов белков, жиров и углеводов, входящих в состав нашего рациона, может осуществляться только после расщепления определенными кишечными микроорганизмами. Это значит, что данные бактерии не просто «транзитные пассажиры» в нашем организме и внутри его, они метаболически активны и входят в нашу общую экосистему.

На сегодняшний день появились технические возможности выявления микроскопических событий до и во время рождения ребенка, что может стать ключом к будущему развития человечества, а также позволит разрушить те мифы, которые сложились из-за дефицита знаний в отношении микробиома. Так, еще недавно считалось, что внутриутробно плод стерилен, но благодаря новейшим методам исследований сегодня четко доказано, что во время беременности бактерии транслируются из пищеварительного тракта матери к плоду, то есть, микробиом ребенка формируется еще до рождения, и дети рождаются нестерильными (Jimenez et al., 2007; H. Dunning, 2012; P. Francino, 2013). Исследователи обнаружили бактерии в амниотической жидкости, пуповинной крови и плаценте здоровых младенцев (C. Zimmer, 2012). К этим микроорганизмам вырабатывается толерантность, то есть «дружественные» бактерии готовят плод к внеутробной жизни. Кроме того, материнское молоко и молоко представляют собой уникальные природные синбиотики, которые содержат в качестве пребиотиков олигосахариды и трансфер-фактор, играющие незаменимую роль в модуляции взаимоотношений «микробиом-хозяин». В качестве пробиотиков выступают более 700 видов полезных бактерий, в том числе лакто- и бифидобактерии, стафило-, стрептококки, сerratии и др. Таким образом, микробиом человека формируется внутриутробно (*Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Bacteroides*), в первые моменты жизни (при прохождении через родовые пути матери — *Lactobacillus*), а также во время грудного вскармливания с материнским молозивом и молоком (McGuire, 2011; S. Bordenstein, 2014). Поэтому микробиом новорожденного схож с материнской флорой (вагинальной и фекальной), а также с микроорганизмами грудного молозива и молока (P. Bronn, 2007).

Полученные знания открывают новые перспективы, поскольку культуральное выращивание микробиома в скором будущем может позволить эффективно и безвредно для человека бороться с инфекционными заболеваниями, сахарным диабетом, ожирением, а также другими социально значимыми заболеваниями. На сегодняшний день стало возможным создание индивидуального «генетического паспорта» человека, содержащего информацию о его геноме и метагеноме микробиома. Кроме того, такое новое направление, как медицинская экология, будет заниматься разумным и дифференцированным управлением микробиомом человека в противовес традиционному подходу «массового убийства микроорганизмов».

Педиатрам хорошо известно, что микробиом ребенка (особенно в раннем возрасте) подвержен различным влияниям и зависит от вида вскармливания, состояния иммунной и пищеварительной систем,

воздействий патогенов и лекарственных препаратов и др. Поэтому в профилактике и лечении заболеваний у детей важно использовать физиологические подходы с применением тех средств, которые обладают доказанными положительными клиническими эффектами, в частности, пробиотиков — то есть, тех «хороших» микроорганизмов, которые могут улучшать состояние как физического, так и психического здоровья человека. Как отмечает президент Международной научной ассоциации по изучению пробиотиков, профессор Gregor Reid (2014), «...до настоящего времени казалась нереальной идея о том, что пробиотические микробы, введенные в кишечник, могут влиять на мозг... однако этот факт подтвердился. Микробы действительно синтезируют нейроактивные вещества, которые влияют на работу нервной и иммунной систем реципиента».

Принципиально новым является то, что эффективность пробиотиков состоит не в нормализации микробиома организма. Они не становятся членами микробиома и исчезают из пищеварительного тракта через некоторое время после окончания их приема. Пробиотические бактерии влияют, прежде всего, на экспрессию генов, которые кодируют различные функции организма (R.P. Lauener, 2014). В связи с этим прогнозируется, что уже через 10 лет использование микроорганизмов с подтвержденными пробиотическими свойствами снизит потребность в лекарственной терапии на 80%.

Однако перечень микроорганизмов, обладающих подтвержденной пробиотической активностью, не очень велик и включает:

- *Lactobacillus spp.*:
 - *casei spp.*;
 - *rhamnosus*;
 - *reuteri*;
 - *acidophilus*;
 - *delbrueckii, spp. Bulgaricus*;
 - *plantarum*.
- Грамположительные кокки:
 - *Streptococcus thermophilus*;
 - *Enterococcus faecium*;
 - *Streptococcus intermedius*;
 - *Streptococcus alfa-emoliticus*.
- Грамотрицательные *Bacillus*:
 - *Escherichia coli Nissle (1917)*.
- Лечебные дрожжи:
 - *Saccharomyces boulardii*.
- *Bifidobacterium spp.*:
 - *bifidum*;
 - *infantum*;
 - *longum*;
 - *thermophilum*;
 - *lactis*;
 - *brevis*.
- Грамположительные *Bacillus*:
 - *Bacillus clausii*.

Именно *Bacillus clausii*, которые входят в состав препарата Энтерожермина®, являются одним из наиболее изученных пробиотиков, обладающим подтвержденной пробиотической активностью, высокой эффективностью и безопасностью.

Что означает понятие «подтвержденная пробиотичность»?

Это, прежде всего, таксономическая идентификация микроорганизма *Bacillus clausii* (соответствующего всем критериям пробиотичности) в Институте Пастера (Париж, Франция) с наличием музейного штамма с генетическим паспортом, а соответственно, полностью расшифрованными функциями, подтвержденной генетической стабильностью, антибиотикорезистентностью (без возможности передачи плазмид антибиотикорезистентности членам микробиома человека) и доказательной клинической базой эффективности и безопасности применения средств, содержащих данный вид микроорганизмов у детей и взрослых.

По данным института Пастера (2005), *Bacillus clausii* имеют генетический паспорт с полностью расшифрованным геномом и всеми его позитивными свойствами и разнообразными биологическими эффектами, такими как:

- модуляция иммунного ответа организма-хозяина (стимулируют выработку антител и активность

естественных киллеров, модулируют функциональную активность дендритных клеток и регуляторов экспрессии генов *NF-κB* и *AP-1*, изменяют продукцию цитокинов, индуцируют регуляторные Т-клетки и PPAR-γ, модулируют апоптоз, ингибируют активность протеасом);

- усиление барьерной функции эпителия (фосфорилирование белков плотных клеточных контактов, повышение продукции слизи, увеличение гликозилирования компонентов мембран эпителиальных клеток, повышение продукции секреторного IgA);

- противомикробная активность (снижение pH в просвете кишки, стимуляция секреции дефензинов, секреция антимикробных пептидов, ингибирование инвазии патогенных бактерий, блокада бактериальной адгезии к эпителиальным клеткам, образование оксида азота, деконъюгирование желчных кислот).

Bacillus clausii – это алкалофильная грамположительная убиквитарная (повсеместно распространенная) непатогенная спорообразующая бактерия, обладающая высокой резистентностью к физическим и химическим факторам.

С помощью методов секвенирования было доказано наличие *Bacillus clausii* в кишечнике у 20% здоровых людей.

Комплекс пробиотических спорообразующих антибиотикорезистентных штаммов *Bacillus* (N/R, O/C, SIN и T), которые классифицированы как *Bacillus clausii* и входит в состав препарата Энтерожермина®, характеризуются генетической стабильностью. Анализ физиологических и биохимических признаков, генных последовательностей 16S рРНК подтвердил, что все штаммы *Bacillus clausii* имеют гены с очень низким уровнем внутривидового разнообразия генома (каждый штамм остался прежним на протяжении последних 25 лет).

Многочисленными исследованиями подтверждено, что *Bacillus clausii* усиливают синтез интерферонов и обладают противовирусной активностью в отношении рота- и аденовирусов (M.C. Urdaci et al., 2004), а также оказывают прямой антимикробный эффект (за счет продукции дипиколиновой кислоты и β-дефензинов) в отношении *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Listeria monocytogenes*, *S. aureus*. Кроме того, *Bacillus clausii* обладают мультиантибиотикорезистентностью к пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, макролидам, тетрациклинам, рифампицину и хлорамфениколу и способны выживать при одновременном применении с антибиотиками.

Доказано, что *Bacillus clausii* способны переключать иммунный ответ с Th2 на Th1 при atopическом рините (G. Ciprandi et al., 2004).

Спорообразующие *Bacillus clausii* характеризуются выраженной метаболической активностью в отношении более десяти различных ферментов.

Препарат Энтерожермина® имеет мощную доказательную базу, включающую 19 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований с участием 862 больных в возрасте от 20 дней до 85 лет (из них 293 ребенка в возрасте до 14 лет, 101 – в возрасте до 3 лет). Десять рандомизированных контролируемых исследований было проведено с целью изучения показаний к применению препарата Энтерожермина®. Установлено, что Энтерожермина® характеризуется подтвержденным высоким профилем безопасности. *Bacillus clausii* не колонизируют слизистую оболочку кишечника и выводятся из пищеварительного тракта спустя некоторое время после прекращения лечения. Европейским управлением по безопасности пищевых продуктов (EFSA) *Bacillus clausii* признаны безопасными при использовании у взрослых, беременных и кормящих женщин, а также у детей начиная с 28-го дня жизни.

Также мы располагаем собственными данными об эффективности применения препарата Энтерожермина® в педиатрической практике. Так, в ходе открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования типа «случай-контроль» было обследовано 196 детей первых 3-х лет жизни с острой секреторной диареей: 112 детей получали стандартную терапию, рекомендованную ВОЗ в комбинации с препаратом Энтерожермина®, а 84 ребенка – только стандартное лечение. На фоне терапии препаратом Энтерожермина® у детей с острой секреторной диареей статистически достоверно отмечалось более быстрое уменьшение интенсивности абдоминальной боли на 2,61±0,15 дня, вздутия – на 3,27±0,26 дня и частоты дефекации – на 1,96±0,11 дня, чем у пациентов, получавших только стандартную терапию. Переносимость препарата Энтерожермина® была оценена как отличная более 80% родителей.

В ходе еще одного открытого сравнительного исследования типа «случай-контроль» было обследовано 209 детей с *Hp*-ассоциированным хроническим гастродуоденитом в возрасте 10-16 лет. Стандартную тройную антихеликобактерную терапию в комбинации с препаратом Энтерожермина® получали 142 ребенка и 67 детей – только стандартную тройную терапию. На фоне применения препарата Энтерожермина® отмечалось более быстрое уменьшение абдоминальной боли (на 3,94±0,45 дня), вздутия кишечника (на 4,61±0,13 дня) и снижение частоты побочных эффектов по сравнению со стандартной антихеликобактерной терапией.

Важно подчеркнуть, что Всемирная организация гастроэнтерологов рекомендует использовать *Bacillus clausii* для профилактики и лечения антибиотикорезистентной диареи, начиная с первых дней антибиотикотерапии (уровень доказательности 1b) и в комплексном лечении *Hp*-ассоциированных хронических гастродуоденитов (уровень доказательности 1b).

Таким образом, современный инновационный пробиотик Энтерожермина®, содержащий генетически стабильные, мультиантибиотикорезистентные бактерии *Bacillus clausii* с доказанной пробиотической активностью, обладает подтвержденной клинической эффективностью, высоким профилем безопасности, позволяет поддерживать здоровье детей, осуществлять профилактику и адекватное лечение соматической и инфекционной патологии.

Профессор Католического университета (Рим), член Итальянской ассоциации экстренной медицинской помощи и внутренней медицины, Итальянского общества гастроэнтерологии Франческо Франчески подробно рассмотрел в своем докладе роль *Bacillus clausii* в модуляции кишечной микрофлоры у детей.



– Микробиота играет важнейшую роль в формировании эпителиального барьера желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и развитии иммунной системы у детей. Филогенетическое разнообразие кишечной микрофлоры представлено двумя основными филумами бактерий (80-90% микрофлоры): фирмикуты (60-80%) и бактероиды (20-40%). Однако кишечная микрофлора представлена не только бактериями – она включает также вирусы/фаги, дрожжевые грибы, простейшие, археи. Кишечная микробиота является ключевым компонентом микробиома человека. Изменения кишечной микробиоты связаны с различными заболеваниями, и она может прямо или косвенно взаимодействовать с иммунной системой организма-хозяина. Кишечная микробиота напрямую влияет на здоровье организма-хозяина за счет своего барьерного эффекта, формирования иммунокомпетентности и иммунологической толерантности, участия в метаболизме нутриентов и лекарственных средств, а также специфических эффектов в каждом отделе ЖКТ.

Концепция зубиоза предполагает, что наш кишечник представляет собой сложную разнообразную экосистему, управляемую принципом относительной гармонии. Нарушения баланса микробиоты организма, сопровождающиеся качественными и количественными изменениями микрофлоры полости рта, пищевода, желудка, тонкой и/или толстой кишки, приводят к нарушениям микрофлоры и последующему возникновению тех или иных заболеваний ЖКТ и других органов и систем.

На состав микробиома человека влияют различные жизненные события: грудное или искусственное вскармливание, начало приема твердой пищи, антибиотикотерапия, неполноценное питание, ожирение, возраст, наличие различной патологии и др. При рождении организм ребенка колонизируется представителями вагинальной и фекальной микрофлоры матери, микрофлоры кожи родителей и других лиц из близкого окружения ребенка. Собственная (внутренняя) микрофлора формируется во время отлучения от груди (на 12-24 месяце жизни). Фундаментальные исследования по изучению кишечной микрофлоры свидетельствуют о существовании «критического окна» в начале жизни, когда кишечная микрофлора может влиять на развитие сохраняющихся метаболических признаков (T. Jess, 2014). Детство и юность являются ключевыми периодами для опосредованного микроорганизмами программирования метаболизма организма-хозяина. Так, в последние годы в ходе ряда фундаментальных исследований было показано, что кишечная микробиота и антибиотикотерапия в раннем возрасте играют важную роль в развитии ожирения в зрелом

возрасте. Мыши, получавшие пенициллин в период отлучения от груди матери, набрали большую общую и жировую массу в зрелом в возрасте, чем животные контрольной группы. Более того, ученым удалось продемонстрировать, что мыши, получившие измененную под воздействием пенициллина микробиоту (перенос микрофлоры слепой кишки от мышей в возрасте 18 недель, подвергавшихся лечению пенициллином, к мышам 3-недельного возраста), также набирали полную и жировую массу более быстрыми темпами (Soh, 2014). Полученные данные поднимают вопрос о необходимости более строгого подхода к назначению антибиотиков у детей, особенно в раннем возрасте.

Для здоровья человека критически важно нормальное функционирование слизисто-эпителиального барьера ЖКТ. Внутренний слой слизистой оболочки не пропускает бактерии, внешний слой является средой обитания синантропной флоры. При дисфункции кишечного барьера повышается кишечная проницаемость и формируется так называемый синдром протекающего кишечника (leaky gut). Возможными причинами повышенной проницаемости кишечника могут выступать как физиологические (активные занятия спортом, стресс, определенные пищевые продукты), так и патологические факторы (целиакия, воспалительные заболевания кишечника – ВЗК, синдром раздраженного кишечника – СРК, пищевая аллергия, острый гастроэнтерит, радиационный энтерит, кишечная непроходимость, перитонит, болезнь Уиппла, болезни печени, ожоги и травмы, сепсис, полиорганная недостаточность, почечная недостаточность, сахарный диабет, метаболический синдром, поражения суставов, аутоиммунные заболевания, заболевания сердца и легких и др.). При этом повышенная проницаемость кишечного барьера всегда тесно взаимосвязана с дисбиозом. Например, микробиота пациентов с таким распространенным функциональным заболеванием, как СРК, значительно отличается от таковой у здоровых лиц, характеризуясь уменьшением количества видов микроорганизмов. Численность бактерий также существенно снижается и у пациентов с ВЗК, в слизистой оболочке кишечника которых недостаточно представлены *F. prausnitzii* и некоторые другие бактерии. При нелеченной целиакии, напротив, отмечается более высокое разнообразие кишечной микрофлоры: увеличивается количество протеобактерий, энтеробактерий и стафилококков на фоне снижения количества фирмикутов. При этом безглютеновая диета показана только при подтвержденной целиакии, поскольку у здоровых лиц уже спустя 30 дней ее соблюдения значимо снижается количество бифидобактерий и увеличивается содержание энтеробактерий.

Значительный интерес представляет связь дисбиотических изменений кишечной микробиоты и рака ЖКТ, в особенности – колоректального рака (КРР). Так, известно, что риск КРР увеличивается при избыточном употреблении красного мяса, и этот эффект опосредован усилением роста в кишечнике сульфатредуцирующих бактерий *Desulfovibrio vulgaris*. Это приводит к повышенной продукции ко-канцерогена сульфида водорода, который нарушает окисление цитохрома, снижает утилизацию бутирата и синтез слизи, а также уменьшает метилирование ДНК. Показано, что рацион с высоким содержанием жира усиливает синтез и избыточную циркуляцию холевой кислоты, которая под влиянием 7α-дегидроксилирующих клостридий превращается в ко-канцероген дезоксихолевую кислоту, которая наряду с хроническим воспалением повышает риск развития рака ЖКТ.

Микробиота кишечника у людей с ожирением значительно отличается от таковой у здоровых людей. В частности, изменения микробиальной этиологии кишечника при ожирении характеризуются следующими признаками:

- снижение количества бактероидов и пропорциональное увеличение количества фирмикутов;
- резкое снижение общего разнообразия;
- рост единственного класса микроорганизмов семейства фирмикутов-молликутов.

В настоящее время завершены ряд экспериментальных и клинических исследований по изучению связи между состоянием микробиоты кишечника и манифестацией эмоциональных/поведенческих расстройств (S. Collins et al., 2013; Dash et al., 2010; Mutlu, 2010). Показано, что поведенческий фенотип у мышей может передаваться через микрофлору кишечника, а изменения в поведении у мышей-реципиентов сопровождаются изменениями в биохимических процессах

Продолжение на стр. 6.

Инновационные подходы к коррекции микробиома в педиатрической практике

Продолжение. Начало на стр. 4.

в головном мозге. Использование синантропных бактерий кишечника или их продуктов с целью ремодуляции кишечной микробиоты сегодня рассматривается в качестве перспективного направления лечения различных нарушений со стороны ЦНС, а также аутизма у детей.

В настоящее время в распоряжении ученых и клиницистов имеется несколько путей, позволяющих изменить состав кишечной микробиоты. В первую очередь к ним относятся:

- изменения рациона и нутритивная поддержка (дополнительное введение минералов и витаминов, изменение калорийности и состава рациона в сторону увеличения содержания клетчатки и снижения содержания углеводов и насыщенных жирных кислот);

- устранение предрасполагающих к дисбиозу патологических состояний (лечение сахарного диабета, эндокринных нарушений, нарушений моторики, назначение прокинетики по показаниям, прекращение приема ИПП, НВПП, антибиотиков, иммунодепрессантов, антидепрессантов);

- биотерапия.

Биотерапия предполагает использование пребиотиков, пробиотиков либо симбиотиков и представляет собой реальный и эффективный способ изменения микробиоты кишечника. Пробиотики – это микроорганизмы, которые при введении в необходимых количествах способствуют поддержанию здоровья организма-хозяина, особенно путем улучшения микрофлоры кишечника. Фактически, пробиотики представляют собой микробную терапию, предназначенную для лечения различных заболеваний ЖКТ и заболеваний других органов и систем, в том числе инфекционной диареи, инфекций, вызванных *H. pylori* и *C. difficile*, антибиотикассоциированных побочных реакций, СРК и синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), пищевой непереносимости и пищевой аллергии, заболеваний печени, ожирения, сахарного диабета, аллергических заболеваний, рассеянного склероза, инфекций мочеполовой системы, психических расстройств и др. Однако в практическом применении пробиотиков есть целый ряд нерешенных проблем, в частности, вопросы о предпочтительности назначения единичных или множественных штаммов, живых или неживых микроорганизмов, бактерий или грибов, дозе и продолжительности лечения, а также о его безопасности. Очень важно знать биологические характеристики и механизм действия пробиотиков, а также понимать механизмы взаимодействия пробиотиков и организма-хозяина. Иммунологические преимущества пробиотиков включают активирование макрофагов в увеличении презентации антигена для выработки В-клеток и IgA, изменение профиля цитокинов и формирование ответа на пищевые антигены. К немиммунологическим преимуществам пробиотиков относят участие в процессах пищеварения, конкуренцию с патогенными микроорганизмами за питательные вещества, изменение местного pH для создания нежелательной среды для патогенов, выработку бактериоцинов, поглощение супероксидных радикалов, стимуляцию продукции муцина и усиление барьерной функции кишечника.

Однако различные виды и штаммы пробиотиков оказывают различное действие, что обуславливает необходимость их четкой таксономической идентификации и проведение видо- и штаммоспецифической терапии. В этом контексте несомненными преимуществами обладает доступный сейчас в более чем 60 странах, всесторонне изученный пробиотик на основе спор *Bacillus clausii*, которые были впервые выведены на рынок Италии еще в 1958 г. *Bacillus clausii* характеризуется подтвержденной безопасностью и эффективностью, а также многолетним опытом применения.

Bacillus clausii имеет следующие хорошо известные преимущества:

- таксономическая идентификация, подтвержденная Парижским институтом Пастера (домен – прокариоты, царство – бактерии, тип – фирмикуты, класс – бациллы, порядок – *Bacillales*, семейство – *Bacillaceae*, род – бациллы, вид – *Bacillus clausii*, подвид – *Bacillus clausii* OC, NR, SIN, T);

- устойчивость к действию желудочного сока;
- устойчивость к действию желчных кислот;
- устойчивость к действию антибактериальных препаратов (хромосомная, поэтому отсутствует риск ее передачи);
- установленный механизм действия;
- высокий профиль безопасности.

Геном эталонного штамма *Bacillus clausii* был полностью расшифрован (данные опубликованы в марте 2005 г.). *Bacillus clausii* представляет собой алкалофильную грамположительную непатогенную убиквитарную бактерию. Как представитель рода *Bacillus*, она может образовывать споры, которые обладают высокой устойчивостью к действию физических и химических факторов и способны прорасти в тонкой кишке. *Bacillus clausii* не только обладает антимикробными и иммуномодулирующими свойствами, но и является продуцентом лантибиотика типа А – клаузина, который подавляет рост *C. difficile*. Лантибиотики представляют собой класс бактериоцинов, действие которых приводит к бактериальному лизису (Vouhss et al., 2009). *Bacillus clausii* индуцирует производство ФНО моноцитами человека и активирует иммунные ответы Th1-типа и другие воспалительные ответы и гены клеточной защиты (Miyanashi, 2003; Di Caro, Gasbarrini, 2005). *Bacillus clausii* способствует увеличению выработки так называемых естественных антибиотиков β-дефензинов, представляющих собой катионные полипептиды, содержащие цистеин и играющие важную роль в иммунном ответе на проникающие микроорганизмы.

Штаммы *Bacillus clausii* spp. OC, NR, SIN, T обладают доказанными эффектами при применении по следующим показаниям:

- снижение риска развития и лечение ААД;
- профилактика и лечение инфекционной диареи;
- альтернативное лечение инфекции, вызванной *H. pylori*;
- лечение СРК, сопровождающегося синдромом избыточного бактериального роста.

Результаты метаанализа 9 РКИ (L.A. D'Souza, 2002), в которых предполагалось применение пробиотиков для профилактики ААД, свидетельствовали в пользу активного лечения (пробиотики) в сравнении с плацебо с целью профилактики ААД (0,37, p<0,001). Метаанализ 10 РКИ (В. Pramodini, 2010), в которых сравнивали применение пробиотиков (в течение 3-30 дней) с плацебо для профилактики ААД у взрослых, продемонстрировал существенное уменьшение частоты возникновения ААД (ОШ – 0,35). Что же касается лечения ААД, то метаанализ 7 РКИ также демонстрирует значительное преимущество применения пробиотиков (ОШ – 0,39) (Cremonini and Gasbarrini, 2002).

В процессе исследования эффекта *Bacillus clausii* при инфекционной (острой аденовирусной/ротавирусной) диарее у детей (средний возраст – 3 года) через 7 дней приема отмечалось более быстрое угнетение аденовируса/ротавируса, восстановление нормальной микрофлоры кишечника и более полное восстановление массы тела. Препараты на основе *Bacillus clausii* в сравнении с плацебо приводят к существенному снижению частоты и интенсивности диареи, тошноты, боли в эпигастрии у пациентов с ААД, которые прошли курс эрадикации *H. pylori* с использованием амоксициллина



Участники симпозиума с интересом слушали выступления докладчиков

и метронидазола (Nista and Gasbarrini, 2004). Препараты *Bacillus clausii* также эффективны в лечении СИБР (Lauritano, Gasbarrini et al., 2009).



В ходе последующей дискуссии ведущий отделением проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Детская гастроэнтерология», президент Ассоциации детской гастроэнтерологии и нутрициологии Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Геннадьевич Шадрин особо акцентировал внимание на патогенетической значимости проблемы кишечного дисбиоза и в то же время – на хрупкости качественного и количественного баланса нормальной микробиоты. Он отметил, что на сегодняшний день в Украине зарегистрировано более 50 пробиотиков, и их количество продолжает увеличиваться. При этом большая часть пробиотиков присутствует на рынке в качестве диетических добавок, а не в статусе лекарственных средств, и это значит, что они не прошли все те доклинические и клинические испытания, результаты которых требуются предоставлять регуляторным органам при регистрации лекарственных препаратов. Однако специалисты здравоохранения должны в первую очередь оценивать доказательную базу каждого пробиотика, и при лечении пациентов отдавать предпочтение все же тем пробиотикам, которые имеют статус лекарственного средства и конкретные показания к применению, такие как, например, оригинальный препарат на основе *Bacillus clausii* Энтерожермина®, зарегистрированный к применению Всемирной гастроэнтерологической организацией (WGO). Энтерожермина® имеет установленный механизм действия и подтвержденный в ходе многочисленных РКИ высокий профиль безопасности, имеющий приоритетное значение при лечении детей раннего возраста. Поэтому к выбору пробиотиков для применения в педиатрической практике нужно подходить крайне ответственно.



Своим опытом клинического применения пробиотиков с участниками симпозиума поделился главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Детские инфекционные заболевания», заведующий кафедрой детских инфекционных заболеваний Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Сергей Александрович Крамарев. Он отметил, что кишечная микрофлора имеет огромное значение для здоровья человека. Дисбиоз является состоянием, которое определяется теми или иными изменениями в составе микрофлоры человека или в ее взаимодействии с макроорганизмом. На сегодняшний день доказано, что микрофлора определяет становление иммунной системы, психоэмоциональное и умственное развитие, фенотип поведения, то есть фактически управляет жизнью человека. Поэтому при дисбиозе состояние здоровья закономерно ухудшается, в результате чего могут развиваться различные соматические заболевания. В настоящее время на рынке Украины представлено значительное количество пробиотиков, однако каждый микроорганизм имеет свое функциональное значение и оказывает влияние при том или ином заболевании. Каждый пробиотик должен иметь свои доказательства благоприятного воздействия при любом патологическом состоянии у человека. В клинике детских инфекционных заболеваний пробиотики в первую очередь используются при острых кишечных инфекциях (ОКИ) и в профилактике ААД. На базе нашей клиники мы подсчитали, что у 30% детей, которые получают антибиотики свыше 7 дней, имеет место ААД. Нами накоплен значительный положительный опыт применения препарата Энтерожермина®, что позволяет рекомендовать его в качестве эффективного и безопасного пробиотика для использования в педиатрической практике с целью профилактики ААД и в комплексной терапии ОКИ.

Подготовила Елена Терещенко

З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Особенности фармакодинамики лекарственных средств у детей: значение фармакогеномики и фармакогенетики	
И.И. Князькова.	41-43
Трудный диагноз редкой хирургической патологии в практике врача-педиатра	
Е.А. Ошлянская, В.П. Сорока, В.П. Мисник и др.	55-58

ПЕДІАТРІЯ

Сезонна алергія у дітей: практичні аспекти діагностики та лікування	
Л.В. Беш.	3
Инновационные подходы к коррекции микробиома в педиатрической практике	
Г.В. Бекетова, Ф. Франчески, О.Г. Шадрин и др.	4-6
Актуальные вопросы педиатрии и детской неврологии	
В.В. Бережной, А.П. Волосовец, Е.Е. Шунько и др.	8-9
Применение пробиотических бактерий в педиатрической практике	
В.В. Бережной	10
Современные возможности коррекции гастроинтестинальной аллергии у детей	
Е.Н. Охотникова	11
Антибиотикорезистентность в педиатрической практике – проблема и ее решение	
А.Е. Абатуров, Т.А. Крючко	15-16
Особенности функционального запора у детей раннего возраста	
О.Ю. Белоусова.	17-20
Особливості клініки та діагностики ентеровірусних захворювань у дітей в сучасних умовах	
С.О. Крамарьов, О.В. Виговська.	24-27
Скоро в детский сад и школу: как укрепить иммунную защиту?	
.	29
Спонтанный пневмоторакс у детей: диагностика и тактика ведения	
А.В. Катиллов, С.В. Зайков, Д.В. Дмитриев и др.	30-32
Сателлитный симпозиум GSK: современный взгляд на проблему ротавирусной диареи у детей раннего возраста	
.	33
Актуальные аспекты «атопического марша» у детей: что нужно знать педиатрам?	
.	34-35
Ацетонемический синдром у детей: современные возможности терапии и профилактики	
.	36-37
Актуальные вопросы детской гепатологии	
В.С. Березенко, В.М. Дудник, О.Г. Шадрин	38-40
Диагностика и терапия инфекций мочевой системы у детей	
Т.П. Борисова	45
Особливості синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку на тлі ротавірусної інфекції	
О.В. Усачова, Н.В. Воробйова	46-47
Преимущества дезлоратадина в лечении аллергического ринита у детей.	
.	49
Серцево-легенева реанімація у дітей	
Ю.В. Марушко, Г.Г. Шеф	50-54

АНОНС



Віктор Михайлович Сидельников
(15.10.1928 – 31.05.1997)

XVIII Сидельниковські читання

Шановні колеги!

Відповідно до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій і наукових семінарів, які проводяться у 2016 році, **21-23 вересня 2016 року** в м. Львові відбудеться XVIII щорічна Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сидельниковські читання).

На конференції розглядатимуться сучасні проблеми догляду за здоровою дитиною та її вигодовування, проблеми діагностики, лікування та профілактики поширених хвороб дитячого віку. Також буде проведено окреме секційне засідання з обговоренням звітів головних позаштатних спеціалістів зі спеціальності «Дитяча кардіоревматологія».

У межах роботи XVIII Сидельниковських читань 23 вересня 2016 року на базі Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького відбудеться науково-методична нарада з актуальних питань викладання педіатрії у вищих медичних навчальних закладах і закладах післядипломної освіти.

Заявки на участь (автори, назва доповіді, установа, місто, прізвище доповідача, телефон, поштова й електронна адреса) просимо надсилати на адресу: 02125, м. Київ, проспект Алішера Навої, 3, Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2, завідувачу кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, члену-кореспонденту НАМН України, професору Волосовцю Олександр Петровичу або на електронну адресу krivopustov@voliacable.com.

Відповідно до наказу МОЗ України від 07.07.2009 № 484, зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 27.07.2009 № 693/16709, учасники конференції отримають сертифікат МОЗ України, який надає відповідну кількість балів для атестації на присвоєння (підтвердження) лікарської кваліфікаційної категорії.

До участі у Всеукраїнській науково-практичній конференції запрошуються головні позаштатні спеціалісти МОЗ України, лікарі-педіатри, лікарі за спеціальністю «Загальна практика – сімейна медицина», лікарі інших педіатричних спеціальностей, організатори охорони здоров'я, головні позаштатні спеціалісти за спеціальністю «Дитяча кардіоревматологія», завідувачі та співробітники педіатричних кафедр і кафедр сімейної медицини вищих медичних навчальних закладів та закладів післядипломної освіти, профільних науково-дослідних установ МОЗ України та НАМН України.

Іногородніх учасників конференції просимо заздалегідь потурбуватися про місце проживання у м. Львові та квитки на проїзд.

З повагою, оргкомітет

Асоціація педіатрів України
Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця



XIII З'їзд ПЕДІАТРІВ УКРАЇНИ «Актуальні проблеми педіатрії»

11-13 жовтня, м. Київ,
вул. Хрещатик, 2, Український дім

Основні теми

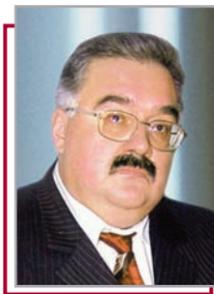
- Актуальні питання організації медичної допомоги дітям
- Проблеми розвитку і виховання дитини в сучасних умовах
- Удосконалення надання медичної допомоги новонародженим
- Сучасні аспекти раціонального вигодовування дітей раннього віку
- Шкільна педіатрія: актуальні проблеми адаптації та захворюваності школярів
- Дитяча інвалідність: медичні, педагогічні та соціальні аспекти
- Проблеми інфекційної патології дитячого віку та вакцинації
- Дотримання прав дитини та проблеми соціальної педіатрії на сучасному етапі



Додаткова інформація – на сайті <http://pcongress.org.ua>
З організаційних питань щодо участі в заході звертайтеся:
тел.: +38 050 387-22-83, e-mail: iryna.subota@absolut-global.com (Ірина Субота)

Актуальные вопросы педиатрии и детской неврологии

17-18 марта 2016 года в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы клинической, социальной педиатрии и детской неврологии». Организатором мероприятия, в котором приняли участие около 350 специалистов из Украины, России, Беларуси, Молдовы и Германии, выступила Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика. Со вступительным словом к участникам конференции обратились заместитель министра здравоохранения Украины Виктор Викторович Шаfranский и президент Ассоциации педиатров Украины, директор ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», академик НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Геннадиевич Антипкин. Они отметили значимость ежегодного проведения таких конференций для обмена опытом между врачами и улучшения качества оказания медицинской помощи детям. В рамках данной конференции отечественные и зарубежные эксперты в области педиатрии представили результаты новых клинических исследований и поделились с врачами своим практическим опытом. Предлагаем вниманию читателей обзор некоторых из этих докладов.



Продолжил работу заседания и рассказал о значении дефектов гена филагрина (FLG) у детей с аллергическими заболеваниями заведующий кафедрой педиатрии № 2 Национального медицинского университета им. О.О. Богомольца, главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Детская кардиоревматология», член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Петрович Волосовец.

— БА является серьезной медико-социальной проблемой. От 5 до 10% детей в мире страдают БА, что существенно влияет на качество их жизни (R. Herzog, 2012). Значение генетических маркеров в патогенезе БА составляет от 36 до 94% (T. Zheng, 2011). До сих пор остается неизученным вопрос о функциональном значении полиморфизма гена FLG, его связи с развитием БА и ее клиническими особенностями у детей с атопическим дерматитом (АД), а также о связи между полиморфизмами гена, кодирующего белок МТОР (мишень рапамицина в клетках млекопитающих), и развитием БА.

Филагрин играет ключевую роль в белково-обменной структуре рогового слоя, создавая барьер, который препятствует потере жидкости и уменьшает попадание аллергенов в организм. Исследования эффектов гена FLG показали важную связь между нарушениями кожного барьера с развитием БА. Снижение барьерной функции может приводить к развитию воспаления в связи с увеличением проникновения аллергенов через кожу.

Исследования функционального значения генетических вариантов FLG показали, что этот ген вносит свой вклад в механизмы, при помощи которых количественное сокращение внутреннего уровня внутриклеточного FLG приводит к парациллюлярному барьерному дефекту.

Мутации гена FLG являются наиболее значимым фактором развития атопического дерматита. Полиморфизмы генов филагрина также являются факторами риска развития таких аллергических заболеваний, как БА и АД. Наличие полиморфизма может приводить к изменению уровня экспрессии этого гена и изменению структуры его белкового продукта.

В результате проведенных нами исследований было установлено, что доказанным предиктором развития БА у детей с АД является полиморфизм rs11204981 гена FLG. Варианты с генотипом AA с rs11204981 FLG встречаются в 2,5 раза чаще у детей, больных БА и АД, в сравнении со здоровыми. Таким образом, этот полиморфизм влияет на экспрессию данного гена и может иметь прогностическое значение в развитии БА и АД. Варианты генотипа CC rs1121704



Президиум конференции

В рамках первого пленарного заседания с докладом «Принципы назначения антипиретиков при лихорадке и боли у детей» выступил заведующий кафедрой педиатрии № 2 НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Вячеслав Владимирович Бережной.



— Подходы к лечению инфекционной (при инфекционных заболеваниях) и неинфекционной (при асептическом, иммунном воспалении, различных тканевых повреждениях и нарушении функции вегетативной и центральной нервной системы) лихорадки существенно отличаются. Следует помнить, что при лечении пациента с лихорадкой инфекционного происхождения необоснованное снижение температуры может оказывать негативное влияние на иммунную систему. Известно, что применение жаропонижающих средств при температуре ниже 38°C подавляет продукцию эндогенных пирогенов (особенно интерлейкина-1 — ИЛ-1), отрицательно влияя на качество иммунного ответа. ИЛ-1 является основным медиатором развития лихорадки, он проникает через гематоэнцефалический барьер и взаимодействует с рецепторами нейронов центра терморегуляции, расположенного в передней части гипоталамуса. ИЛ-1 активирует и способствует пролиферации Т- и В-лимфоцитов, усиливает продукцию ИЛ-2, синтез иммуноглобулинов, белков острой фазы воспаления (С-реактивного белка и др.), способствует дифференцировке лимфоцитов в Th1 и Th2.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Детского фонда Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ), при лихорадке аксиллярная температура составляет $\geq 37,5^\circ\text{C}$, а ректальная температура — на $0,5^\circ\text{C}$ выше (ВОЗ, 2008). Однако утреннее повышение температуры до $37,2^\circ\text{C}$ и $37,7^\circ\text{C}$ вечером также свидетельствует о наличии лихорадки.

Более высокая температура вечером является характерным признаком лихорадки.

Существует два клинических варианта лихорадки: так называемые «розовая» и «бледная» лихорадка. При «розовой» лихорадке кожа умеренно гиперемированная или розовая, а также теплая и влажная на ощупь. При «бледной» лихорадке кожа бледная, мраморная, наблюдается озноб, стойкая гипертермия, стопы и ладони холодные, возможны судороги и бред.

Антипиретические препараты показаны детям с острыми респираторными инфекциями и гриппом при дискомфорте или повышении температуры тела выше 39°C . Таким образом, если у ребенка температура ниже 39°C , нет дискомфорта и противопоказаний, снижать ее не надо. Однако вышесказанное не относится к детям с высоким риском неблагоприятного течения лихорадки, к которым относятся:

- дети в возрасте до 3 мес с температурой тела выше 38°C ;
- дети с фебрильными судорогами в анамнезе;
- дети с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и органов дыхания;
- дети с патологией центральной нервной системы, возникшей в перинатальный период.

Детям с наличием в анамнезе судорожного синдрома назначают парацетамол или ибупрофен при температуре тела выше $37,5^\circ\text{C}$.

В клинических рекомендациях Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE, 2013) по снижению температуры у детей в возрасте до 5 лет указано, что дети с лихорадкой должны быть одеты как обычно, не прохладнее и не теплее, чем окружающие, а обтирания холодной водой не могут быть использованы для снижения температуры. В этих же рекомендациях говорится, что у детей с нарушенным самочувствием следует рассмотреть возможность применения парацетамола или ибупрофена, при этом использование жаропонижающих средств только с целью снижения температуры у детей с нормальным самочувствием не рекомендовано.

При «розовой» лихорадке рекомендуется использование антипиретиков и физических методов охлаждения, но у детей старше 5 лет. При «бледной» лихорадке применяют антипиретики, сосудорасширяющие препараты (папаверин, бендазол) и физические методы охлаждения. При стойкой лихорадке и гипертермическом синдроме применяют антипиретики, сосудорасширяющие и антигистаминные препараты.

Согласно рекомендациям ВОЗ и национальным программам в педиатрической практике в качестве жаропонижающих средств используют парацетамол и ибупрофен. Ибупрофен обладает выраженным жаропонижающим, анальгезирующим и противовоспалительным свойствами, тогда как у парацетамола последние выражены незначительно. Кроме того, применение парацетамола ассоциировано с побочными эффектами, в частности при его использовании на первом году жизни повышается риск развития бронхиальной астмы (БА), риноконъюнктивита и экземы в возрасте 6-7 лет (E. Vlaski et al., 2007). Молекула ибупрофена была синтезирована в 1962 г., а в 1983 г. на фармацевтический рынок был выведен оригинальный препарат ибупрофена. В настоящее время ибупрофен является препаратом первой линии в лечении лихорадки.



Выставка продукции фармацевтических компаний

в гене MTOR обнаруживаются в 2,4 раза чаще у здоровых детей, чем у больных БА и АД, что свидетельствует о протективной роли минорного генотипа полиморфизма гена MTOR.



Доклад на тему «Перинатальная патология, ассоциированная с очень низкой массой тела при рождении – современные направления диагностики, лечения и профилактики» представила заведующая кафедрой неонатологии

НМАПО им. П.Л. Шупика, главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Неонатология», доктор медицинских наук, профессор **Елизавета Евгеньевна Шунько**.

– Перинатальная патология является значимой медико-социальной проблемой в Украине и мире. В 2014 г. ВОЗ и ЮНИСЕФ совместно приняли глобальную инициативу «Каждая мать, каждый ребенок, каждый новорожденный». Основными целями инициативы является снижение перинатальной и материнской смертности, улучшение состояния здоровья и прогноза развития преждевременно рожденных детей, повышение эффективности медицинской помощи и обеспечение ее доступности для всех категорий населения.

В Украине частота преждевременных родов составляет 4,5-5%. В 2014 г. родилось 24000 недоношенных детей, из которых 3762 – с массой тела менее 1500 г. Для достижения целей, указанных в инициативе ВОЗ, в каждой стране должна быть разработана национальная программа. В Украине уже работает инициативная группа по созданию программы национальной стратегии, направленной на обеспечение здоровья матери и ребенка. Однако недостаточно разработать стандарты, важно реализовать их на практике, а это уже зависит как от государства в целом, так и от каждого врача в частности.

На сегодняшний день мероприятиями с доказанной эффективностью для снижения частоты преждевременных родов, а также для улучшения состояния здоровья новорожденного с низкой массой тела являются:

- антенатальное использование кортикостероидов;
- использование препаратов сурфактанта;
- использование антибиотиков;
- использование неинвазивных методов респираторной поддержки у новорожденных;
- качественный базовый неонатальный уход;
- выхаживание преждевременно рожденного ребенка по системе «мать-кенгуру»;
- профилактика боли;
- энтеральное и парентеральное питание преждевременно рожденных детей.

Для снижения количества преждевременных родов и предупреждения развития различных патологий у детей, рожденных с очень низкой (ОНМТ, 1000-1500 г) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ, 500-999 г) важно развитие профилактического направления здравоохранения. Имеются данные о том, что дети с ОНМТ и ЭНМТ чаще всего рождаются у пациенток с гинекологической патологией, хронической экстрагенитальной патологией, носительством TORCH-инфекций и другими хроническими заболеваниями.

У детей с ЭНМТ преобладают такие перинатальные патологии: в 8,5% случаев – перинатальные повреждения ЦНС, в 70,6% – анемия III степени, в 64,7% – ретинопатия недоношенных III степени и в 17,7% – врожденные пороки развития. У детей с ОНМТ все вышеперечисленные патологии также наблюдаются, однако в меньшем проценте случаев: в 57,6% – перинатальные повреждения

ЦНС, в 33,7% – анемия III степени, в 23,3% – бронхолегочная дисплазия, в 17,4% – ретинопатия недоношенных III степени и в 18,5% – врожденные пороки развития. Таким образом, очевидно, что продление периода гестации даже на несколько недель значительно снижает риски развития врожденной патологии. Необходимо использовать все доступные средства для предупреждения преждевременных родов, при этом учитывая интересы как матери, так и плода.



Второе пленарное заседание конференции было посвящено медико-социальной реабилитации детей с особенностями по тремостям и паллиативной помощи. Один из наиболее актуальных и значимых докладов представил

главный специалист МЗ Украины по специальности «Детская психиатрия», доктор медицинских наук, профессор Игорь Анатольевич Марценковский.

Он выступил с докладом «Коморбидные нарушения при эпилепсии: от этиопатогенетической концептуализации к современным терапевтическим стратегиям». – Проблема распространения коморбидных нарушений у детей с эпилепсией является весьма значимой, так как именно эти нарушения чаще, чем приступы самой эпилепсии, становятся причиной того, что ребенок не может влиться в коллектив общеобразовательных учебных заведений и социум в целом.

Риск развития депрессии у детей, больных эпилепсией, составляет от 11 до 60% (в общей популяции 2-4%) (J.C. Anthony et al., 1995), тревожных расстройств – 19-45% (2,5-6,5%) (M.M. Weissman et al., 1986), психозов – 2-8% (0,5-0,7%) (R.C. Kessler et al., 1994), расстройств с дефицитом внимания и гиперактивностью (РДВГ) – 15-35 (2-10%) (E.J. Costello, 1989).

Часто дети с эпилепсией не получают помощи, направленной на коррекцию коморбидных нарушений. Проблема заключается в том, что детские психиатры часто не распознают у своих пациентов эпилепсию, тогда как неврологи, которые наблюдают детей по поводу эпилепсии, не диагностируют и игнорируют коморбидные психические и поведенческие нарушения.

Ряд специалистов считают, что расстройства психики и поведения являются осложнениями или проявлениями эпилепсии (Л.Ю. Глухова, 2012; С.К. Евушенко, 2012; Л.Н. Кирилова, 2014), другие говорят о наличии двухсторонне направленных причинно-следственных связей между ними (A. Gaitatzis et al., 2004; E. Baggan, J. Hernandez, 2005; И.А. Марценковский, 2014). Депрессия в анамнезе увеличивает риск развития эпилепсии в 4-7 раз, а РДВГ – в 3-7 раз, тогда как эпилепсия увеличивает риск развития депрессии в 5-25 раз (A.M. Kanner, 2005). У трети пациентов с эпилепсией развивается депрессия и тревожные расстройства, у четверти бывают суицидальные мысли, проблемы с концентрацией внимания и когнитивные нарушения (J.F. Tellez Zenteno, 2007). Мы также проводили собственные исследования, в результате которых выяснили, что у 25% детей с впервые диагностированной идиопатической эпилепсией первому приступу предшествовало депрессивное расстройство, у такого же количества пациентов в анамнезе были тревожные и гиперкинетические расстройства (И.А. Марценковский, 2014).

Во время конференции прозвучало еще очень много интересных докладов, однако в рамках одного обзора осветить их все не представляется возможным. С наиболее значимыми докладами вы сможете ознакомиться на страницах этого и следующего тематического номера.

Подготовила **Екатерина Васютина**



Медична газета «Здоров'я України» Тематичний номер «Педіатрія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор Інституту генетичної та регенеративної медицини НАМН України
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор Інституту отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- В.Г. Майданик**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології НАМН України, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- Л.Г. Розенфельд**, д. мед. н., професор, академік НАМН України
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології Інституту медицини праці НАМН України
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор Національного інституту фізіотерапії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора з наукової роботи Інституту нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

Медична газета «Здоров'я України» Тематичний номер «Педіатрія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво – ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідоцтво КВ № 17675-6525ПР від 04.04.2011 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс 37638
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
ШЕФ-РЕДАКТОР	Олена Терещенко	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Антон Вовчек	Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Сандул Анна Аксьонова	Контактні телефони: Редакція 521-86-98, 521-86-97 Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86 Відділ передплати та розповсюдження 521-86-98
ДИЗАЙНЕРИ	Олена Дудко Ірина Лесько Наталія Дехтяр Олександр Воробійов	Газета віддрукована в ДП «Преса України», просп. Перемоги, 50. Підписано до друку 30.06.2016 р. Замовлення № Наклад 15 000 прим. Юридично підтверджений наклад.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	
ПРОВІДНІ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова Інна Головоко	
МЕНЕДЖЕРИ	Зоя Маймескул Мирoslava Табачук	
АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Ганна Дребот Леся Іванченко	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	

Применение пробиотических бактерий в педиатрической практике

17-18 марта 2016 г. в Киеве состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы клинической, социальной педиатрии и детской неврологии», в которой приняли участие более 350 специалистов из Украины, России, Беларуси, Молдавии и Германии. В рамках этого мероприятия прозвучало много интересных докладов, посвященных диагностике, профилактике и лечению детских болезней. Особый интерес аудитории вызвал доклад об особенностях применения пробиотиков в педиатрической практике, с которым выступил известный отечественный ученый-педиатр, заведующий кафедрой педиатрии № 2 НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Вячеслав Владимирович Бережной.

— Сегодня в нашей стране зарегистрировано около 100 пробиотических средств, и очевидно, что досконально знать свойства каждого из них практикующий детский врач не может. Однако еще в 2009 г. Всемирная организация гастроэнтерологии (WGO) опубликовала Руководство по пробиотикам и пребиотикам, в котором было особо подчеркнута, что конкретный профилактический или лечебный эффект имеет только определенный пробиотический штамм. Доказательства его эффективности были получены в адекватных контролируемых клинических исследованиях, и данный эффект не переносится на другие штаммы бактерий (даже этого вида). К сожалению, в нашей стране до сих пор нередко можно услышать ошибочное мнение о том, что теми или иными благоприятными клиническими эффектами априори обладают все пробиотики как класс.

Одним из наиболее изученных пробиотических штаммов нормальной микрофлоры человека, входящих в состав биопленки слизистой оболочки кишечника, является *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG®)*. Эту бактерию впервые выделили из организма человека в 1985 г. американские ученые Шервуд Горбач и Барри Голден. В клеточной структуре данных бактерий присутствуют так называемые пили, которые обеспечивают высокую степень адгезии к клеткам кишечного эпителия. Благодаря этому штамм успешно встраивается в эпителиальную биопленку и оказывает ряд благоприятных эффектов на здоровье человека.

LGG® обладает устойчивостью к воздействию соляной кислоты желудочного сока и желчи. Также LGG® продуцирует молочную кислоту и содействует образованию бактерицидных и перекиси водорода в кишечнике и влагалище, способствуя сдвигу pH в кислую сторону, что приводит к угнетению роста патогенных бактерий. Кроме этого, LGG® стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток кишечника и восстанавливает их барьерную функцию, а также подавляет адгезию к эпителиальным клеткам кишечника энтеропатогенных *E. coli* (O127: H6).

Слизистая оболочка кишечника может повреждаться в результате воздействия различных факторов, ведущее место среди которых занимают кишечные инфекции и применение антибиотиков. Повреждение слизистой оболочки кишечника и, следовательно, снижение его барьерной функции, приводит к усилению абсорбции аллергенов из просвета кишечника и попадание их в кровь. После применения LGG® барьерная функция кишечника восстанавливается, увеличивается плотность межклеточных соединений и снижается частота проникновения аллергенов в кровь (Banaszak et al., Khaled et al., 2002), то есть, пробиотические бактерии LGG® могут оказывать благоприятное влияние на течение аллергической патологии.

Следует отметить, что в ходе клинических исследований была изучена не только эффективность пробиотической культуры LGG®, но и ее безопасность. От Научного комитета европейской комиссии по лекарствам и продуктам питания (EFSA Scientific Committee) LGG® получил документально подтвержденный статус безопасного пробиотика. Кроме того, высокий профиль безопасности пробиотических бактерий LGG® был официально признан Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США, которое разрешило их добавление в детские молочные смеси. Еще раньше, в 2002 г. Dani и соавт. доказали, что LGG® не вызывает неблагоприятных побочных эффектов у детей (в том числе у грудных и недоношенных) и пожилых людей. Групп риска, которым было бы противопоказано применение пробиотического комплекса на основе LGG®, не выявлено.

LGG® является одним из наиболее изученных пробиотических штаммов и имеет солидную доказательную базу, включающую внушительное количество научных публикаций. Так, в базах данных PubMed и National Library of Medicine по состоянию на сентябрь 2012 г. было опубликовано 662 статьи, касающихся LGG®.

Во время проведения многочисленных исследований были выявлены следующие благоприятные эффекты LGG®:

- снижение интенсивности роста патогенов в пищеварительном тракте;
- снижение транслокации кишечных бактерий в ткани;

- нормализация барьера слизистой оболочки кишечника;
- увеличение эпителиальных клеток в ворсинках;
- модуляция и усиление иммунного ответа слизистой оболочки кишечника;
- активация системного иммунного ответа посредством макрофагов и дендритных клеток, повышение выработки γ -интерферона, sIgA, интерлейкина-10 (IL);
- усиление индукции синтеза антител во время вирусной инфекции и IgA-антител против ротавирусного антигена;
- обеспечение перенаправления иммунного ответа с T-хелперов 2 типа на T-хелперы 1 типа;
- увеличение совместно с аттенуированной сальмонеллезной вакциной фагоцитарной активности и прироста специфического сывороточного IgA по сравнению с *L. lactis* или плацебо;
- снижение продукции провоспалительных цитокинов TNF и IL-2.

В 2001 г. T. Gatakka и соавт. провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие 513 здоровых детей из 18 разных детских садов г. Хельсинки (Финляндия). В результате данного исследования, посвященного изучению влияния LGG® на продолжительность респираторных инфекций у детей, было установлено, что дети, которые в течение 5 дней в неделю (3 р/день) получали обогащенное LGG® молоко, реже пропускали посещение детского сада по причине болезни, чем дети из группы контроля. Также у детей из группы, получавшей LGG®, острые респираторные вирусные инфекции протекали в более легкой форме и с меньшим количеством осложнений. Соответственно, им реже назначали антибактериальные препараты.

В других исследованиях было установлено, что LGG® снижает риск развития кишечных инфекций и острой диареи у новорожденных (Stajewska et al., 2001), а также то, что профилактическое назначение LGG® предотвращает развитие нозокомиальной диареи (6,7% в группе детей, получавших LGG®, и 33% – в группе плацебо) и ротавирусного гастроэнтерита (2,2 и 16,7% соответственно). В 1991 г. в исследовании E. Isolour и соавт. было продемонстрировано, что применение LGG® сокращает продолжительность острой диареи на 1,5-2 дня. По данным J.A. Vanderhoof и соавт. (1999), LGG® является эффективным для профилактики антибиотикассоциированной диареи. Так, у детей, получавших LGG® и антибиотики, жидкий стул, диарея и боль в животе отмечались значительно реже по сравнению с группой плацебо. При синдроме раздраженного кишечника LGG® значительно уменьшает количество эпизодов боли и ее интенсивность.

В 2009 г. Hojzas и соавт. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие 742 ребенка, посещавших дошкольные образовательные учреждения. В результате было выявлено, что употребление LGG® значительно уменьшает проявления респираторной и кишечной инфекции.

Перспективным направлением применения пробиотиков является профилактика острого воспаления среднего уха. Так, Hatakka и соавт. установили, что у детей, получающих обогащенные LGG® молочные продукты, инфекционные заболевания (в том числе отиты) встречаются реже.

Нередко пробиотики назначают детям с целью профилактики экземы и атопического дерматита (АД), при этом следует учитывать, что данный эффект пробиотиков является штамм-специфическим, и далеко не все пробиотические штаммы могут использоваться с этой целью (S. van Hemert, 2011). В 1997 г. H. Majamaa и соавт. исследовали эффективность применения LGG® для профилактики развития АД у детей с аллергией на коровье молоко. Было установлено, что один месяц применения гидролизованной смеси, содержащей LGG®, значительно уменьшает проявления АД по сравнению с плацебо, а также приводит к уменьшению воспалительных процессов в кишечнике.

По данным Nasoda и соавт. (1994, 1998), употребление молочных продуктов с добавлением LGG® увеличивает частоту дефекаций у детей и способствует устранению дискомфорта, связанного с процессом дефекации при запоре. Nieni и соавт. (2001) также выявили, что LGG® усиливает



В.В. Бережной

слабительный эффект пищевых волокон (фруктоолигосахаридов – ФОС). Кроме этого, пробиотические бактерии LGG® способствуют выведению из организма токсинов. Они связывают токсические соединения – в частности, афлатоксин В, который является смертельно опасным микотоксином и потенциальным канцерогеном.

Еще одним интересным эффектом LGG® является профилактика кариеса. Показано, что употребление детьми молока, содержащего пробиотик LGG®, снижает риск развития кариеса на 44%. Особенно сильно этот эффект выражен у детей 3-4 лет. Также, по данным Н.В. Андреевой (2011), на фоне употребления молока, в котором содержится пробиотик LGG®, отмечается меньшая степень колонизации зубной бляшки *S. mutans*.

В 2012 г. в Украине появилась линейка симбиотиков Према®, выпускаемых в различных формах: Према® капсулы, Према® саше, капли Према® для детей (Preema® kids) и капли Према® для детей Дуо (Preema® kids Duo). В состав данных пробиотических комплексов Према® в виде жизнеспособных (а не лиофилизированных) бактерий входит запатентованный штамм LGG®. При изготовлении пробиотиков Према® используется уникальная технология микроэнкапсулирования, которая обеспечивает сохранение жизнеспособности бактерий при хранении и транспортировке, а также при прохождении желудочного барьера.

Помимо пробиотических бактерий в состав Према® входят и пребиотики (ФОС), количество которых отличается в разных формах продукта, имеющих разную направленность действия. Према® в форме капсул (№ 8) содержит 1,5 млрд жизнеспособных бактерий LGG®, вспомогательными веществами являются ФОС. Благодаря большому содержанию LGG® и меньшему других веществ данную форму пробиотического комплекса целесообразно использовать при диарее. Према® в форме порошка (саше 2,8 г, № 10) содержит 1 млрд микроэнкапсулированных LGG®, и соответственно больше вспомогательных веществ – ФОС. Эта форма пробиотического комплекса оптимальна для детей со склонностью к запорам. Према® в форме саше применяют у детей с рождения и до 12 лет (по 1 саше 1 р/сут), растворив содержимое саше в 50 мл воды или молока. У взрослых и детей старше 12 лет пробиотик Према® применяют по 1-2 саше (капсулы) во время еды 1 р/сут.

Особого внимания педиатров заслуживают пробиотики Према®, выпускаемые в каплях – Према® для детей (Preema® kids) и Према® для детей Дуо (Preema® kids Duo). Их применение также разрешено у детей уже с первых дней жизни. В 10 каплях Према® для детей содержится 1 млрд жизнеспособных бактерий. Према® для детей употребляют независимо от приема пищи, растворяя в теплой воде, молоке или молочной смеси.

Совсем недавно в Украине появился новый пробиотический комплекс линейки Према® – Према® для детей Дуо (Preema® kids Duo). Главным отличием данной формы является содержание в ней не только LGG® (0,5·10⁹ КОЕ), но и *Bifidobacterium breve BR03* (0,5·10⁹ КОЕ), благодаря чему данный пробиотик при применении с первых дней жизни ребенка способствует колонизации кишечника здоровой микрофлорой, а также адекватному развитию и становлению иммунитета.

Таким образом, на сегодняшний день пробиотики очень широко используются в педиатрической практике. Однако при выборе конкретного пробиотика для применения у ребенка врачу необходимо учитывать наличие доказательной базы в отношении его эффективности и безопасности, международный опыт применения и возможности достижения тех целей, ради которых планируется его использовать. В этом контексте пробиотические комплексы Према®, созданные на основе наиболее изученной в мире пробиотической бактерии LGG®, представляются обоснованным выбором.

Подготовила Екатерина Васюткина

Современные возможности коррекции гастроинтестинальной аллергии у детей

В настоящее время в Украине детскому здоровью уделяется очень большое внимание. Ежегодно врачи всех специальностей собираются на многочисленных симпозиумах, конгрессах и конференциях, чтобы поделиться своим личным опытом и ознакомиться с наиболее актуальными вопросами педиатрии как с точки зрения узкой специализации, так и междисциплинарного подхода. Так, 20-21 апреля 2016 года в Киеве состоялся научный симпозиум с международным участием «Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии», на котором наше внимание привлек доклад заведующей кафедрой педиатрии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Елены Николаевны Охотниковой, посвященный вопросу гастроинтестинальной аллергии у детей и современным методам ее коррекции.



Е.Н. Охотникова

Гастроинтестинальная аллергия (ГИА) — это такая форма пищевой аллергии, которая не просто имеет системные проявления, но и характеризуется поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Это происходит вследствие иммунного ответа на компоненты пищи с клиническими проявлениями аллергических реакций со стороны органов пищеварения и возможным повреждением различных отделов ЖКТ. Данная патология встречается более чем у 50% больных с пищевой аллергией, при этом наиболее часто — у детей раннего возраста. Клинические проявления аллергических поражений ЖКТ при ГИА чаще сочетаются с кожным синдромом (типичная сыпь при пищевой аллергии), реже — с поражением дыхательных путей и анафилактическими реакциями (наиболее частая причина анафилактического шока — пища!). Тем не менее клиническое течение ГИА может проходить в изолированной форме, при которой наблюдаются «симптомы-хамелеоны».

При пищевой аллергии на белок коровьего молока, как правило, будут наблюдаться следующие клинические проявления:

- гастроинтестинальные: эозинофильные эзофагит и гастроэнтерит;
- кожные: атопический дерматит, ангионевротический отек (отек Квинке), зудящие кореподобные высыпания, крапивница;
- респираторные: острый риноконъюнктивит, бронхоспазм, бронхиальная астма, синдром Хейнера;
- генерализованные: анафилактический шок, генерализованная крапивница.

К общим проявлениям ГИА относятся:

- изменения в ротовой полости: гиперемия, зуд, жжение, отек губ, языка и неба, отказ от приема пищи;
- рвота (в течение первых 4-6 час после приема пищи);
- колики (сразу или через несколько часов после приема пищи);
- анорексия (к предполагаемому пищевому аллергену или к пище вообще);
- запор;
- диарея (наиболее частый симптом);
- симптомы энтероколита: боль в животе, метеоризм, снижение аппетита, головная боль, головокружение, слизь и эозинофилы в кале.

Лечение ГИА может быть специфическим и неспецифическим. В первом случае основные усилия стоит сконцентрировать на элиминации пищевых аллергенов посредством специализированных диет либо прибегнуть к аллергенспецифической иммунотерапии пищевыми аллергенами, однако этот метод еще недостаточно изучен. Неспецифическое лечение (фармакотерапия), в свою очередь, основывается на назначении системных кортикостероидов (КС), превентивных и иммуномодулирующих средств, а также панкреатических ферментов, гепатопротекторов, про- и пребиотиков.

Следует отметить, что диетотерапия в качестве основного метода лечения пищевой аллергии используется давно. При этом ведущая роль принадлежит элиминационной диете и диетической коррекции. Основным принципом данного вида специфической терапии пищевой аллергии является исключение из рациона не только конкретного пищевого продукта, вызывающего аллергию, но и каких-либо других, в состав которых он входит даже в следовых количествах.

Не стоит также забывать об индивидуальном подходе к каждому ребенку, адекватной замене элиминированных продуктов эквивалентными по питательной ценности и калорийности, с хорошей переносимостью и усвояемостью.

Что касается лечения аллергии на белок коровьего молока, то и в этом случае методом выбора является элиминационная терапия. При этом детям, находящимся на грудном вскармливании, нет необходимости назначать лечебные смеси, а тем, кто находится на искусственном вскармливании, абсолютно показана замена базовой смеси на лечебную с аминокислотами или глубоким гидролизом белка.

Далее хотелось бы рассмотреть наиболее удобный алгоритм выбора смеси при пищевой аллергии.

- Аллергия на белок коровьего молока:
 - тяжелая форма — назначение аминокислот;
 - среднетяжелая и легкая формы — назначение смесей на основе глубокого гидролиза белка.
- Здоровый ребенок:
 - в случае аллергии в семейном анамнезе — назначение смесей с частичным гидролизом белка (гипоаллергенные);
 - при отсутствии аллергии в семейном анамнезе — назначение цельного белка.

Разумное предложение: все дети, находящиеся на искусственном вскармливании независимо от наличия или отсутствия отягощенного аллергологического анамнеза, должны получать гипоаллергенные смеси.

При назначении диетотерапии смесями на основе сои важно помнить, что они не являются гипоаллергенными и в дополнение к многочисленным побочным эффектам имеют высокий сенсибилизирующий потенциал. Поэтому они ни в коем случае не должны использоваться у детей с аллергией на белок коровьего молока в возрасте до 6 мес. В то же время смеси на основе частичного гидролиза белка показаны только для профилактики аллергии у здоровых детей, относящихся к группе высокого риска.

В случае назначения КС важно помнить, что такая терапия может назначаться короткими курсами из-за развития побочных явлений и высокой (90%) вероятности рецидива после ее отмены. А пероральная терапия КС — эффективна в 80% случаев. Однако, следует учесть, что аэрозоль КС (не вдыхая, необходимо распылять в ротовую полость) из ротовой полости со слюной попадает в пищевод, что вызывает развитие кандидоза пищевода у 10-15% пациентов. В то же время медикаментозная терапия с применением антигистаминных средств характеризуется малой эффективностью, а антилейкотриенов — используется пока редко (доказательная база их эффективности малоизучена).

В качестве альтернативы для лечения пищевой аллергии можно прибегнуть к энзимотерапии или энтеросорбентам. Однако панкреатические ферменты целесообразно назначать курсом не более 2-3 недель, а при аллергии на белок коровьего молока препараты на основе ферментов поджелудочной железы крупного рогатого скота противопоказаны в связи с возможной перекрестной

аллергией. При этом особо важным является строгое соблюдение времени приема пищи и ферментов для синхронизации моторики ЖКТ с секреторной активностью поджелудочной железы.

Применение таких современных сорбентов, как диоксид кремния, диосмектит и гидрогель метилкремниевой кислоты будет целесообразно как в остром периоде пищевой аллергии, так и во время ремиссии. Последние создают в химусе кишечника микроколонию и обеспечивают возможность пристеночной локализации и более выраженный антагонистический эффект. Таким образом, в настоящее время существуют новые возможности управления пищевой аллергией с помощью пробиотиков, из которых особого внимания заслуживает пробиотический комплекс Према®.

Пробиотик Према® содержит жизнеспособные лактобактерии *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG®)*, которые способствуют повышению неспецифической резистентности организма, проявляют иммуномодулирующие свойства: усиливают специфический IgA-ответ и снижают выработку связанных с аллергическим воспалением цитокинов; синтезируют аминокислоты, пантотеновую кислоту, витамины группы

В и К; способствуют всасыванию железа, кальция и витамина D. Удобство применения пробиотика Према® обусловлено наличием различных лекарственных форм: капли (для детей с рождения), саше (для детей с запорами), капсулы (для детей от 12 лет).

Следует отметить, что пищевая аллергия с возрастом утрачивает свою интенсивность, а IgE-опосредованная — может сохраняться достаточно долго. У большинства детей, имевших в раннем возрасте аллергию на белок коровьего молока, яйца, цитрусовые, сою и пшеничный белок (глютен), пищевая аллергия постепенно исчезает. Однако аллергия на рыбу, морепродукты, лесные орехи, арахис и пищевые красители, как и пищевая аллергия с дебютом в возрасте после 10 лет, сохраняется в течение всей жизни. Поэтому назначение пробиотика Према® является аргументированным выбором для профилактики и комплексной коррекции пищевой аллергии и атопического дерматита в раннем возрасте.

Подготовил **Антон Вовчек**







Якщо тільки дієта при алергії не допомагає, додай Према®³

Лактобактерії, що входять до складу Према®, – *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG®)*

- підвищують ефективність терапії харчової алергії на 40%³
- мають найбільшу в світі доказову базу ефективності та безпеки при атопічному дерматиті¹



Дітям з 12 років та дорослим – однократно 10 капсул на добу



Дітям від народження – однократно 10 крапель на добу



Якщо алергія супроводжується запорами, – однократно 1 саше на добу



1. Probiotics and prebiotics: the prevention and reduction in severity of atopic dermatitis in children, N. Foolad and A.W. Armstrong Department of Dermatology, University of California at Davis School of Medicine, 3301 C Street, Suite 1400, Sacramento, CA 95816, USA; Wagonen Academic Publishers, Beneficial Microbes, 2014; 5(2): 151-160
 2. Матеріал на основі, що клінічно доведено ефективність та безпеку дієти харчової Према® – *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG®)*.
 3. Майданька Н., Юрська Е. Пробиотики: сучасний підхід до лікування харчової алергії // J. Allergy Clin. Immunol., 1997; 99(2): 179-85.
 Представителю «Дельта Медікал Промоушнс АГ» (Швейцарія) в Україні, 08132, м. Вишневе, вул. Червонової, 43, тел. (044) 585-00-41. На правах реклами. Не є лікарським засобом.
 Према саше високим ДЖЕ №05.03.02-03/10084 від 17.07.2011. Према капс. високим ДЖЕ №05.03.02-03/115038 від 29.11.2011. Према/Према, пребіоSWISS, SCHONEN – торгові знаки Дельта Медікал Промоушнс АГ (Швейцарія)/Delta Medical Promotions AG (Switzerland). LGG – торговельна марка, що використовується за ліцензією від Valio Ltd., Фінляндія. DM.PRE.15.03.03.
 © проміжкована. Діється нестис-пакування та текст етикетки.

Cefpodoxime Proxetil

Цефодокс

Дружній,
завдяки технології **Prodrug***



* Проліки

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: діюча речовина: cefpodoxime; 1 таблетка містить цефподоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг; 5 мл суспензії містять цефподоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою; порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до цефподоксиму збудниками: ЛОР-органів (включаючи синусит, тонзиліт, фарингіт); для лікування тонзиліту і фарингіту Цефодокс призначають у разі хронічної або рецидивуючої інфекції, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкозастосовуваних антибіотиків; дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит); шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнений гонококовий уретрит. Протипоказання. Підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспоринів, пеніцилінів. Дитячий вік до 12 років (таблетки). Спадкова непереносимість фруктози або недостатність сахарози-ізомальтази. Спосіб застосування та дози. Суспензія Цефодокс призначена для застосування у педіатрії. Готову суспензію слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Таблетки Цефодокс слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Немає необхідності змінювати дози для дітей з печінковою недостатністю. Порушення функції нирок: немає необхідності змінювати дозу лікарського засобу Цефодокс якщо кліренс креатиніну >40 мл/хв., якщо концентрація креатиніну нижче 40 мл/хв., фармакокінетичні дослідження вказують на збільшення періоду напіввиведення та максимальної концентрації у плазмі крові, тому доза препарату повинна бути відкорегована; хворим, які перебувають на гемодіалізі, призначають розраховану залежно від маси тіла разову дозу після кожного сеансу діалізу. Дітям віком від 5 місяців до 12 років препарат призначають у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у 2 прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальною функцією нирок рекомендовані такі дози: синусит – 200 мг двічі на добу, інші інфекції ЛОР-органів (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) – 100 мг двічі на добу; інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) – 100-200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції верхніх сечовивідних шляхів (гострий пієлонефрит) - 200 мг двічі на добу, неускладнені інфекції нижніх сечовивідних шляхів (цистит) - 100 мг двічі на добу; інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки) - 200 мг двічі на добу; неускладнений гонококовий уретрит - 200 мг одноразово. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Пацієнти літнього віку: немає необхідності змінювати дозу пацієнтам літнього віку з нормальною функцією нирок. Побічні реакції. Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$). Інфекції та інвазії: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибами роду Candida, нечутливими до цефподоксиму; дуже рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків. З боку кровотворення: рідко – еозинфілія; дуже рідко – лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, агранулоцитоз, зниження концентрації гемоглобіну, гемолітична анемія. З боку імунної системи: рідко – гіперчутливість, анафілактичні реакції. Метаболічні порушення: рідко – зневоднення, подагра, периферійний набряк, збільшення маси тіла. З боку кістково-м'язової системи: рідко – міалгія. З боку нервової системи: нечасто – цефалгія; рідко – вертиго; дуже рідко – запаморочення, безсоння, сонливість, невроз, роздратованість, нервозність, незвичні сновидіння, погіршення зору, сплутаність свідомості, нічні жахи, парестезія. З боку дихальної системи: рідко – астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, ядуха, плевральний випіт, пневмонія, синусит. З боку травного тракту: рідко – діарея; нечасто – біль у животі, нудота; рідко – відчуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт. З боку гепатобіліарної системи: рідко – холестатичне ураження печінки. З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макульозні висипання, грибок шкіри, злущування, сухість шкіри, випадання волосся, везикулярні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стивенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема. З боку сечостатевої системи: рідко – гематурія, інфекції сечових шляхів, метрорагія, дизурія, часті сечовиділення, протейнурія, вагінальний кандидоз. З боку серцево-судинної системи: рідко – застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцебиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія. З боку органів чуття: рідко – порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах. Загальні розлади: рідко – дискомфорт, втомлюваність, астенія, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у попереk), гарячка, генералізований біль, мікробіологічне дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція, набряк обличчя, бактеріальні інфекції, паразитарні інфекції. Лабораторні показники: рідко – підвищення показників функціональних печінкових тестів АсАТ, АлАТ, рівня лужної фосфатази, білірубину, сечовини і креатиніну, псевдодозитивна реакція Кумбса. Передозування. Симптоми: нудота, блювання, абдомінальний біль, діарея. У разі передозування, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, можливе виникнення енцефалопатії. Випадки енцефалопатії, як правило, оборотні при низьких рівнях цефподоксиму у плазмі крові. Лікування. Гемодіаліз, перитонеальний діаліз. Терапія симптоматична.

Р.п.: UA/4152/01/01, UA/4152/02/01, UA/4152/01/02, UA/4152/02/02

Антибиотикорезистентність в педіатричеській практиці: проблема і її рішення

14-16 квітня 2016 року в г. Одесі відбулася VIII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародним участям «Нові медичні технології в педіатрії та сімейній медицині», присвячена пам'яті видатного українського ученого-педіатра, академіка Бориса Яковлевича Резніка. В цьому році ведучі отечественні та зарубіжні учасники затримали такі актуальні теми сучасної педіатрії, як принципи лікування та діагностики гострих респіраторних інфекцій, проблеми нутриціології, дитячої гастроентерології, алергології та др. Однією з ключових тем, розглянутих в рамках конференції, стала проблема антибиотикорезистентності та адекватної антибіотикотерапії у дітей.

Заведуюча кафедрою госпітальної педіатрії та дитячих інфекційних захворювань Української медичної стоматологічної академії, доктор медичних наук, професор Тат'яна Александрівна Крючко привлекла увагу аудиторії до проблем безпеки антибіотикотерапії у дітей.

— Захворювання органів дихання залишаються найбільш розповсюдженою патологією в структурі захворюваності населення України, складаючи 15 873,8 випадків на 100 тис. дорослого населення (ВОЗ, 2015). Інфекції нижніх дихальних шляхів та грипс являються найчастішою причиною смерті від інфекційних захворювань в США. Щорічно внебольничні інфекції дихальних шляхів стають приводом для звернення до лікаря більше ніж в 200 млн випадків. Кожен рік від захворювань легких в країнах Європи гине 600 тис. осіб, що є причиною захворюваності в Європі. Високою смертністю характеризується захворюваннями викликані кожні 8-9 смерті в Європі (The European Lung white book).

Однією з причин такої тривожної статистики служить широке розповсюдження резистентності патогенних мікроорганізмів до сучасних антибіотиків. Масове та зазвичай необґрунтоване використання антибіотиків призводить до того, що резистентність патогенних мікроорганізмів з кожним роком зростає. Слабка чутливість до антибіотиків значно підвищує рівень смертності та збільшує витрати на лікування.

Необґрунтоване призначення протимікробних препаратів — явище повсюдне, і розвинені країни не виняток. В країнах Європейського Союзу антибіотикотерапія в амбулаторній практиці, на жаль, все ще рутинно призначається при гострому бронхіті, гострому респіраторному вірусному інфекції, гострому фарингіті, гострому назофарингіті. Нерациональне використання антибіотиків при лікуванні дітей зазвичай може стати причиною значного погіршення стану пацієнта або навіть його смерті. Розповсюдженість антибиотикорезистентності змушує лікарів вдаватися до використання препаратів резерву та лікарських засобів, протипоказаних до призначення в педіатричеській практиці. В зв'язі з цим в 2011 г. Управління по контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) та Європейське агентство лікарських засобів (EMA) разом з Європейською 7-ю рамочною програмою розробили проекти, присвячені оптимізації використання лікарських засобів при лікуванні дітей. Так, проект Global Research in Pediatrics сприяє розвитку педіатричеської клінічної фармакології поряд з безпечним використанням лікарських засобів. В даний час основними пріоритетами цього проекту є питання застосування азитромицину, флуконазола та ципрофлоксацину в неонатології.

В 2015 г. Всесвітня організація охорони здоров'я розробила план дій по боротьбі

з стійкістю до антибіотиків, направленою на підвищення свідомості та пропаганду правильного використання антибіотиків серед населення, медичних працівників та політиків. В цьому році на 14-20 листопада заплановано проведення Всесвітньої тижня раціонального використання антибіотиків «Антибіотики: використовуйте відповідально» з метою підвищення інформованості лікарів про необхідність адекватної антибіотикотерапії, особливо в педіатричеській практиці.

Міжнародне наукове співтовариство дуже обурено зростанням антибиотикорезистентності, і тому в США під егідою Американського товариства інфекційних захворювань було прийнято Всесвітнє обов'язкове 10 X '20 необхідності створення 10 нових антибіотиків до 2020 г.

В 2015 г. вперше за практично 30 років в результаті досліджень в Німеччині, Великобританії та США з бактерії *Eleftheria terrae* було виділено нове антибіотичне речовина — теїксобактин, однак на даний час воно знаходиться на стадії клінічних досліджень.

Поміж нерационального використання антибіотиків проблеми при антибіотикотерапії можуть виникати внаслідок розвитку небажаних побічних ефектів, використання неякісних або недозволених лікарських засобів, гострої та хронічної отруєння лікарськими засобами, зловживання лікарськими засобами, а також небажаних взаємодій препаратів.

Ще одним фактором широкого розповсюдження резистентності до антибіотиків є раннє припинення антибіотикотерапії. Слід пам'ятати, що антибіотичні препарати призначаються не для клінічного ефекту, а для ерадикації збудника. Клінічний ефект може наступити значно раніше, ніж ерадикується інфекційний агент. Припинення антибіотикотерапії при досягненні клінічного ефекту може призвести до модифікації мішені дії, ферментативної інактивації антибіотика, активного виведення його з мікробної клітки (еффлюкс), порушенню проникності зовнішніх структур мікробної клітки та формуванню біопленок та метаболічного «шунта».

В більшості випадків етіологія інфекцій дихальних шляхів є предсказуемою, і це дає ключ до вибору емпіричної антибіотичної терапії. Вибір антибіотичного препарату, згідно рекомендацій Ради по раціональному використанню антибіотикотерапії (CARAT), проводиться на основі високої природної чутливості збудників, високої клінічної ефективності, терапевтичних переваг, високого профілю безпеки, співвідношення ціна/якість та наявності оптимальних режимів дозування.

На даний час лідируюче місце в схемі сучасної протимікробної терапії розповсюджених

захворювань в дитячому віці займають β-лактамі антибіотики.

В практиці сучасної педіатрії найбільш широко застосовуються цефалоспорины. На даний час існує 5 поколінь цієї групи β-лактамов, однак у дітей використовуються тільки препарати I-III поколінь. Використання цефалоспоринових препаратів супроводжується появою побічних ефектів, серед яких домінують гастроінтестинальні порушення. В частині, цефтриаксон в 46% випадків призводить до розвитку внутрішньочеревного слишкового застою, особливо у осіб, яким не були призначені адекватні стимулятори жовчовиділення. У 10% дітей, які отримують цефтриаксон, розвивається псевдохолелітиаз, який зникає після припинення препарату. Алергічні реакції при використанні антибіотиків цефалоспоринового ряду зустрічаються у 2-18% пацієнтів. Найбільш часті вони виникають на фоні застосування цефтриаксона, рідше — при використанні цефуроксима (А.П. Вікторов, 2005). Використання пролекарств дозволяє підвищити біодоступність, прискорити абсорбцію препарату, захистити активне речовина від руйнування, а також мінімізувати токсичність та вплив препарату на кишечну мікробіоту.

Широке застосування в педіатричеській практиці знайшли пероральні цефалоспорины-пролекарства — неактивні сполучення, які під впливом гідролази (ферменту стінки тонкого кишечника) трансформуються в діючу речовина. Саме це активне сполучення забезпечує бактерицидний ефект, не впливаючи при цьому на мікробіоценоз кишечника. Основними перевагами пероральних пролекарств є: покращення прийнятності терапії для пацієнта, оптимізація абсорбції, розподілу, метаболізму та елімінації препарату, зниження ризику токсичності.

К цефалоспорином-пролекарствам належать цефотам гексил, цефобіпрол медокаріл, цефуроксима аксетил та цефподоксим проксетил. З цих препаратів на українському фармацевтичному ринку представлені тільки цефуроксима аксетил (Цефуріл®, компанія «Мегаком») та цефподоксим проксетил (Цефодокс, компанія «Мегаком»), ефективність та безпека яких була доведена в численних дослідженнях. Так, в 2009-2010 г. в Україні було проведено проспективне дослідження «Цеф-Просто», метою якого було оцінити ефективність та переносимість цефалоспоринового антибіотика III покоління для перорального застосування цефподоксима проксетилу (препарату Цефодокс) у дітей з неважкими внегоспітальними пневмоніями. В нього були включені 240 пацієнтів в віці від 5 міс до 18 років, госпіталізованих в педіатричеське відділення стаціонару з діагнозом неважкої внебольничної пневмонії. В дослідженні брали участь ведучі педіатричеські центри



А.Е. Абатуров



Т.А. Крючко

в Києві, Харківі, Донецьку, Дніпропетровську, Полтаві, Запоріжжі, Львові та Сімферополі. З моменту госпіталізації в педіатричеське відділення пацієнтам призначали Цефодокс в дозі 10 мг/кг/сут (2 р/день), незалежно від прийому їжі. Препарат застосовували в формі таблеток або суспензії в залежності від віку дитини. Довготривалість антибіотичної терапії визначалася індивідуально лікуючим лікарем та становила 5-10 днів. Через 2 тижні після закінчення лікування препаратом Цефодокс проводили фінальний огляд пацієнтів. Вони могли приймати муколітичні, протигрибкові, антигістамінні, вітамінні, спазмолітичні, жаропонижуючі препарати за показаннями. При цьому передбачалося щоденне спостереження за хворими в умовах педіатричеського стаціонару. Після закінчення антибіотичної терапії пацієнтів направляли на повторний аналіз крові та сечі. При необхідності повторно виконували рентгенографію. Результати дослідження продемонстрували високу ефективність та безпеку цефподоксима проксетилу (Цефодокс) в лікуванні дітей з неважкими внегоспітальними пневмоніями. Тільки у 4,5% пацієнтів відзначалися легкі гастроінтестинальні порушення, які не вимагали припинення препарату.

С принципами етіологічного лікування пневмонії у дітей ознайомили слухачів завідувач кафедри педіатрії № 1 та медичної генетики Дніпропетровської медичної академії Міністерства охорони здоров'я України, доктор медичних наук, професор Александр Евгеньевич Абатуров.

— Антибіотична терапія становить основу етіотропного лікування пневмоній. Емпіричний вибір антибіотичних препаратів залежить від особливостей сучасної етіологічної структури пневмоній. На даний час основними збудниками у дітей 1-го року життя є *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*; 1-6 років — *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*; 7-15 років — *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*.

В останні роки відзначається неуклонна тенденція до зростання поширеності пеніцилінрезистентних штамів *S. pneumoniae*, стійких до амінопеніцилінів та цефалоспоринов I-II поколінь, в той же час показана вплив на їх життєдіяльність цефалоспоринов III покоління. Також в країнах Європи щорічно реєструється більше 25 тис. випадків смертей, викликаних мультирезистентними бактеріями (М.І. Канєва, 2012).

Продолжение на стр. 16.

Антибиотикорезистентність в педіатричеській практиці: проблема і її рішення

Продолжение. Начало на стр. 15.

В исследовании Z. Daoud (2011) из 121 пневмококкового штамма, выделенного у больных с острой инфекцией респираторного тракта, только 58 были чувствительны к пенициллину, 61 имел промежуточную чувствительность и 2 были полностью устойчивы к пенициллину. В то же время в отношении 100% всех протестированных изолятов проявлял активность цефподоксим.

Сегодня ведущее место в лечении острых бактериальных респираторных заболеваний в условиях стационара занимают антибактериальные препараты, предназначенные для парентерального введения. Однако при стабилизации состояния ребенка и улучшении течения заболевания они в большинстве случаев заменяются на пероральные формы, которые исключают возникновение постинъекционных осложнений и психотравмирующего эффекта.

Среди антибактериальных препаратов для лечения пневмоний у детей уверенно лидируют цефалоспорины, так как они обладают широким спектром противомикробной активности, бактерицидным механизмом действия, характеризуются низкой резистентностью микроорганизмов, хорошей переносимостью, небольшой частотой побочных эффектов, а кроме того, существуют и в пероральной форме.

Особого внимания в клинической практике заслуживают пероральные цефалоспорины в виде пролекарств, активация которых происходит в кишечнике путем отщепления неактивной частицы препарата. К таким лекарственным средствам относится цефподоксим проксетил – цефалоспирин III поколения для приема внутрь, зарегистрированный в Украине под торговой маркой Цефодокс. Цефподоксим проксетил обладает высокой антибактериальной активностью по отношению к широкому спектру грамположительных и грамотрицательных бактерий, а именно: *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *S. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Str. agalactiae*, *Streptococcus spp.* (группы C, F, G), *E. coli*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *P. mirabilis*, *C. diversus*, *H. parainfluenzae*, *K. oxytoca*, *P. vulgaris*, *Providencia rettgeri*, анаэробов (*Peptostreptococcus magnus*) и др.

Цефодокс представлен в двух лекарственных формах – суспензия 50 мл со вкусом лимона (в 5 мл – 50 или 100 мг цефподоксима проксетила) и таблетки, покрытые пленочной оболочкой (100 и 200 мг).

Попадая в тонкий кишечник, Цефодокс деэтерифицируется, превращаясь в активный метаболит цефподоксим, что уменьшает риск развития дисбиоза кишечника. После приема от 100 до 400 мг препарата через 1,9-3,1 ч достигается терапевтическая концентрация 1,0-4,5 мг/л. Период полувыведения колеблется от 2,09 до 2,84 ч. Абсолютная биодоступность достигает 50%. Цефподоксим практически не метаболизируется и не экскретируется с калом, а выделяется преимущественно с мочой.

После приема внутрь концентрация цефподоксима проксетила в течение 3-6 ч достигает концентрации в легочной ткани 0,6-0,9 – 0,5-0,8 мг/кг, что составляет 70-80% от содержания в плазме крови, в слизистой бронхов – 0,9 мг/кг (50%), в альвеолярных клетках – 0,1-0,2 мг/кг (10%), а в плевральной и воспалительной жидкости накапливается до 70-100% от концентрации цефподоксима в плазме крови.

Концентрация цефподоксима в легочной ткани через 6-8 ч во много раз

выше МПК90 для таких респираторных возбудителей, как *M. catarrhalis* – в 2 раза, *H. influenzae* и *S. pneumoniae* – в 20 раз, *S. pyogenes* – примерно в 70 раз.

По данным Z.Y. Sun и соавт. (2007), чувствительность *Str. pneumoniae* к цефалоспорином первого (цефалексин), второго (цефаклор) и третьего (цефподоксим) поколения цефалоспоринов составляет 6; 45,1 и 88,7% соответственно. При сравнительном анализе антибактериальной активности наиболее часто назначаемых оральных цефалоспоринов (цефаклора, цефдинира, цефподоксима, цефпрозила, цефуоксима аксетила, цефалексина) и амоксициллина/клавуланата было показано, что цефподоксим по активности против *H. influenzae* превосходит другие средства.

Основными показаниями для назначения препарата Цефодокс являются инфекции ЛОР-органов, внебольничные инфекции дыхательных и мочевыводящих путей. Показано, что Цефодокс может быть использован не только как стартовый антибиотик при лечении респираторных бактериальных инфекций, но и как компонент ступенчатой терапии, которая была начата парентеральными цефалоспорином III поколения (цефтриаксон, цефотаксим).

W.T. Jansen и соавт. в 2008 году продемонстрировали повышение частоты резистентности штаммов *H. influenzae* к амоксициллину. В то же время цефиксим и цефподоксим сохраняют высокую активность в отношении вырабатывающих бета-лактамазы штаммов *H. influenzae*, и, таким образом, являются современными вариантами антибактериальной терапии пациентов с инфекциями дыхательных путей.

M.E. Pichichero и соавт. (2008) показали, что наиболее активными антибактериальными средствами при лечении инфекций респираторного тракта, вызванных *H. influenzae*, являются цефподоксим (98,9%) и цефтибутен (95,3%). Напротив, другие цефалоспорины, такие как цефаклор и цефиксим, менее эффективны, чем цефподоксим.

Согласно данным исследования R. Lodha (2013), препаратом выбора при амбулаторном лечении детей с внебольничной пневмонией является амоксициллин. Препаратами второго ряда считают цефподоксим и антибиотики в сочетании с клавулановой кислотой (R. Lodha, 2013).

В ряде научных исследований, проведенных под руководством профессора А.П. Волосовца, была представлена мультифакторная оценка эффективности препарата Цефодокс при лечении неосложненных пневмоний. Эффективность лечения препаратом Цефодокс была оценена как «очень хорошая» в 72,7% случаев и как «хорошая» – в 27,3%.

Таким образом, Цефодокс по праву можно считать одним из важнейших стартовых антибактериальных препаратов, применяемых при лечении внебольничных пневмоний. Этот препарат характеризуется высоким профилем безопасности, отсутствием выраженных побочных эффектов и отрицательных психотравмирующих факторов. Учитывая результаты многочисленных клинических исследований, Цефодокс можно уверенно рекомендовать для лечения неосложненных внебольничных пневмоний у детей.

Подготвила Анастасія Лазаренко



Переділама з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укріошми»!
За передплатними індексами:

Здоров'я України

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – XXI СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ»

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ»

86683

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день

О.Ю. Белоусова, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Особенности функционального запора у детей раннего возраста

У детей часто возникают нарушения или затруднения актов дефекации, наиболее распространенным из которых является запор. Разнообразные расстройства стула вызывают тревогу родителей и привлекают внимание педиатров уже с первых дней жизни ребенка. У новорожденных они обусловлены в первую очередь периодом активной адаптации организма к внешним условиям, который тесно связан с характером физиологических отпавлений. Вследствие этого какие-либо нарушения нормальных физиологических актов, в частности дефекации, негативно влияют на рост и развитие детского организма, существенно сказываясь на качестве жизни как самого ребенка, так и его семьи. За первое десятилетие XXI века только в США частота встречаемости запоров среди всего населения увеличилась в 4 раза, причем наибольшее число обращений к врачу приходится на детей в возрасте до 15 лет. Пациентам с диагнозом запор было выписано 5,4 млн рецептов, что свидетельствует о растущей актуальности данной проблемы среди детей всего мира [4].

Каждый седьмой житель нашей планеты испытывает затруднения при дефекации. Согласно эпидемиологическим исследованиям, от 5 до 21% взрослой популяции (в среднем 14%) страдают запорами, хотя к врачу обращаются только 3-5% [17]. По данным детских гастроэнтерологов, хроническим запорам подвержено около 70% детского населения [2, 18], однако следует отметить, что подлинная частота запоров у детей остается невыясненной, поскольку не все случаи заболеваний регистрируются из-за невысокой обращаемости родителей, особенно на начальном этапе заболевания. Не расценивая запоры у ребенка как заболевание, родители самостоятельно применяют клизмы, слабительные препараты и обращаются к врачу только при возникновении серьезных проблем. Это нередко приводит к усугублению запора, нарушениям пищеварительного процесса и даже развитию тех или иных осложнений. Существующее мнение, что дети «перерастают» проблему запоров, не подтверждается длительными наблюдениями: у 30-52% детей симптомы сохраняются в течение последующих 5 лет, около 25% продолжают страдать запорами во взрослом возрасте. По мнению ряда авторов [5, 10, 15, 16], значительная распространенность данного заболевания среди взрослого населения во многом обусловлена недостаточным вниманием педиатров к проблеме хронического запора у детей.

Несмотря на очевидную высокую социальную значимость и чрезвычайно широкую распространенность данной патологии, по сей день педиатры разных стран мира не могут не только дать единое определение данному состоянию, но и даже четко установить, какую же кратность дефекаций считать нормальной, а какую – патологической. Связано это прежде всего с возрастными и индивидуальными особенностями дефекации, а также с тем, что характер и частота испражнений напрямую зависят от типа вскармливания ребенка.

Нельзя отрицать тот факт, что особое беспокойство родителям причиняют запоры именно у грудных детей, причем такие дети далеко не всегда своевременно получают врачебную помощь. Во многом это связано с тем, что само понятие «запор» многие родители и даже педиатры понимают по-разному. Одни считают запором затруднение акта дефекации или слишком плотную консистенцию кала даже при ежедневном стуле, другие – нерегулярный стул вне зависимости от его консистенции или небольшое количество фекалий при регулярной дефекации.

В широком смысле слова запор (*constipation; obstipacia*) – в дословном переводе «скопление» – представляет собой нарушение функции кишечника, выражающееся в увеличении интервалов между актами дефекации по сравнению с индивидуальной физической нормой или систематическом недостаточном опорожнении кишечника. В норме частота стула колеблется в значительных пределах (у детей имеются индивидуальные особенности выделительной функции толстой кишки, кроме того, возможны случайные эпизоды кратковременной задержки стула) и зависит от многих факторов: у детей раннего возраста это прежде всего характер питания и питьевой режим.

Поэтому если у детей старше 3 лет частота дефекаций в норме должна быть не менее 2 раз в неделю, а задержку опорожнения кишечника более чем на 36 ч уже следует рассматривать как склонность к запору, то у детей первых 3 лет (особенно первого года) жизни частота стула по-прежнему варьирует в достаточно широких пределах.

В настоящее время принято считать, что при искусственном вскармливании частота стула в норме должна быть не более и не менее 1 р/сут, тогда как при естественном вскармливании, особенно в первые месяцы жизни ребенка, она может составлять 1 раз в несколько дней или совпадать с числом кормлений (но не превышать 6 р/сут). В дальнейшем, по мере взросления, кратность стула постепенно уменьшается, и ко времени введения прикорма (т.е. при достижении ребенком 6 месяцев) дефекация осуществляется обычно 1-2 р/день.

При этом следует помнить, что частота стула не может быть единственным и достаточным критерием запора. Более того, на сегодняшний день наиболее важным фактором, определяющим понятие «запор», считают не число дефекаций, а полноту опорожнения кишечника – в случае неполного, неэффективного опорожнения запор диагностируют даже при соответствующей возрасту частоте дефекаций.

Редкая же дефекация не считается патологией при полном опорожнении кишечника, обычной консистенции кала, отсутствии признаков хронической интоксикации и нутритивной недостаточности, рвоты и срыгиваний, других признаков заболевания, удовлетворительном физическом развитии и сохранном аппетите. Проведенная А. Коч и соавт. [7] оценка чувствительности симптомов для разных вариантов хронического запора подтвердила важность чрезмерного натуживания как наиболее чувствительного признака запора (чувствительность 94%). Наиболее существенными вспомогательными критериями запора были определены ощущение незавершенной дефекации и плотный комковатый кал. К похожему выводу пришли и международные эксперты, участвовавшие в формулировании Римских критериев III: в дополнение к их определениям функционального запора был включен важный тезис о том, что о запоре говорят даже в случаях ежедневной дефекации, если она сопровождается болезненными ощущениями, натуживанием, изменением характера стула (большой диаметр фекаломы, фрагментированный кал).

Таким образом, если нормальный стул ребенка, находящегося на естественном вскармливании, имеет кашицеобразную консистенцию, то при запоре у детей раннего возраста отмечают изменения характера стула, а также болезненные ощущения, натуживание, плач и беспокойство при акте дефекации. У большинства детей встречаются все эти признаки, однако некоторые из них могут отсутствовать или встречаться эпизодически. Все эти симптомы сами по себе неприятны, беспокоят ребенка и его родителей, влияют на сон, поведение и аппетит и, безусловно, требуют устранения. Это следует иметь в виду, так как в последние годы в литературе появились сообщения (правда, относящиеся к запорам у взрослых), которые пытаются опровергнуть возможность кишечной интоксикации при хроническом запоре [4, 9]. Авторы основываются на том, что токсины, всасывающиеся из кишечника, никогда не были выявлены и нет возможности экспериментально подтвердить их наличие. Исходя из этого, они делают вывод, что регуляция стула зачастую не является необходимостью. С точки зрения педиатрии такое суждение представляется неверным. Во-первых, хронические запоры, в особенности продолжающиеся более нескольких суток, всегда сопровождаются проявлениями

хронической неспецифической интоксикации (вялостью или беспокойством, отсутствием аппетита, головной болью), которые невозможно связать с другими причинами. Во-вторых, даже если выраженные проявления интоксикации отсутствуют, при хроническом запоре отмечаются симптомы, связанные с нарушением моторно-эвакуаторной функции кишечника: прежде всего абдоминальная боль. Устранение болезненных ощущений при хроническом запоре необходимо в любом возрастном периоде, особенно у детей раннего возраста, вне зависимости от наличия или отсутствия проявлений кишечной интоксикации, которых, по мнению некоторых авторов, при запорах быть не должно.

Несмотря на то что современная Международная классификация заболеваний (МКБ-10) под рубрикой К.059.0 выделяет запор в качестве самостоятельной нозологической формы, правильнее говорить о симптомокомплексе хронического запора [12], так как он обуславливается различными этиологическими факторами, имеет разные механизмы развития, нередко является лишь одним из симптомов какого-либо заболевания и требует дифференцированных подходов к коррекции. Это определяет необходимость выяснения в каждом конкретном случае причины возникновения запора и выделение его основных характеристик (параметров).

Общепринятым считается мнение, что в детском возрасте основной причиной ненормальной работы толстой кишки (редких самостоятельных дефекаций или их отсутствия) являются функциональные запоры, то есть нарушения регуляции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Об этом свидетельствует и официальная статистика Американской ассоциации педиатров, согласно которой у 95% детей с запорами органическая патология отсутствует [16].

Кроме того, многие этиологические факторы функциональных нарушений ЖКТ у детей 1-го года жизни тесно связаны с анатомо-физиологическими особенностями его развития. Так, за этот период рост ребенка увеличивается в среднем на 25 см, что сопровождается определенными клиническими симптомами, формированием физиологической долихоsigмы, одним из проявлений которой является предрасположенность к запору.

Наши многолетние наблюдения за детьми, страдающими нарушениями акта дефекации, подтверждают, что в подавляющем большинстве случаев хронические запоры у детей раннего возраста носят алиментарный характер и связаны с нарушениями моторно-эвакуаторной функции толстой кишки в результате дискоординации тонических и пропульсивных сокращений стенки кишечника [12, 13, 14]. Такая дискоординация может быть как спастической (протекать по типу гипертонической дискинезии, т.е. сопровождаться выделением фрагментированного плотного «овечьего» кала и схваткообразной болью в животе), так и гипокинетической (по типу гипомоторной дискинезии, сопровождающейся формированием фекаломы диаметром, значительно превышающим диаметр анального сфинктера, и ноющей разлитой болью). Факторы риска развития функциональных запоров у детей раннего возраста различны и при естественном вскармливании чаще всего связаны с неправильным режимом и характером питания



О.Ю. Белоусова

Продолжение на стр. 18.

Особенности функционального запора у детей раннего возраста

Продолжение. Начало на стр. 17.

кормящей матери, а в случаях искусственного вскармливания — с быстрым одномоментным переходом на него, недостаточным поступлением воды в организм, форсированным переходом с одной смеси на другую и использованием молочных смесей с малоадаптированным жировым компонентом.

! **Диагноз функционального запора в соответствии с Римскими критериями III (Функциональный запор, G7) устанавливается для детей до 4 лет при проявлении в течение месяца не менее двух из следующих признаков:**

- два или менее опорожнений кишечника в неделю;
- по крайней мере один эпизод недержания кала в неделю после приобретения гигиенических навыков;
- эпизоды задержки дефекации;
- болезненное опорожнение кишечника или твердые испражнения типа 1 или 2 по Бристольской шкале;
- большое количество фекальных масс в прямой кишке;
- образование каловых камней, затрудняющих дефекацию.

Наличие перечисленных признаков обычно сопровождается раздражительностью, снижением аппетита и/или чувством раннего насыщения. Указанные признаки исчезают немедленно после акта дефекации. Разумеется, необходимо подчеркнуть, что эти критерии могут применяться только в тех случаях, когда не выявляются структурные или биохимические изменения, способные объяснить кишечное расстройство [6, 9].

Помимо общеизвестной Бристольской шкалы, при помощи которой в настоящее время принято определять характер стула, существует Амстердамская шкала оценки стула — шкала Беккали, которая специально разработана для детей раннего возраста и описывает количество стула (по 4 пунктам), его консистенцию (по 4 пунктам) и цвет (по 6 категориям). Шкала удобна для применения как у доношенных, так и у недоношенных детей [1]. Согласно этой шкале, частота стула у детей считается нормальной, если в возрасте до 4 мес происходит 1-7 актов дефекации в сутки, от 4 мес до 2 лет — 1-3, в возрасте старше 2 лет допускается норма от 2 р/день до 1 раза в 2 дня.

На наш взгляд, разделение запоров на функциональные и органические является наиболее значимым параметром классификации хронического запора, предложенной нами еще в 2001 г. [11]. Причем такое разграничение не только является определяющим с точки зрения понимания механизма развития процесса, но и служит ориентиром (критерием) для разработки принципов дифференцированной терапии.

Органические запоры обусловлены непосредственно структурной патологией кишечника и связаны либо с врожденными (приобретенными) аномалиями развития или положения толстой кишки («внутрипросветные» — болезнь Гиршпрунга и другие формы нейрональной интестинальной дисплазии; дис- и гипоганглиоз; синдром Пайра; аномалии ротации и фиксации кишечника, идиопатический мегаколон и мегаректум; свищевые формы атрезии прямой кишки; изолированная гипертрофия внутреннего анального сфинктера, аномальная фиксация толстой кишки эмбриональными тяжами), либо с аноректальными аномалиями и заболеваниями («внепросветные» запоры — геморрой; анальная трещина, опухоли, стриктуры, приводящие к нарушению проходимости толстой кишки, в том числе при стенозирующей форме болезни Крона, спаечной болезни). В противоположность им функциональные запоры обусловлены не структурными поражениями кишечника (анатомические дефекты кишки отсутствуют), а нарушениями механизмов регуляции моторной деятельности желудочно-кишечного тракта. Совершенно очевидно, что и подходы к терапии, и объем диагностических исследований при функциональных и органических запорах у детей являются если не принципиально разными, то, во всяком случае, имеющими свои особенности.

Очень большую роль играет оценка двигательных нарушений толстой кишки, которые определяют не только клинические проявления заболевания, но и принципы

проводимой терапии. Двигательные нарушения обычно ограничиваются оценкой состояния кинетики и подразделяются на гипомоторные (гипокинетические), гипермоторные (гиперкинетические) и смешанные. Однако такая оценка часто оказывается недостаточной, поскольку не включает характеристику исходного тонуса кишки (гипотония, гипертония, нормотония). Проведенные нами исследования [12] свидетельствуют о том, что двигательные нарушения при хроническом запоре носят обычно сочетанный характер в виде дискинезий и дистоний, наблюдающихся в разных вариантах с преобладанием гипотонической дистонии и гипокинетической дискинезии. Поэтому мы считаем целесообразным выделить 4 основных типа двигательных нарушений при хроническом запоре, отражающих как состояние кинетики, так и тонус толстой кишки: гиперкинетическая дискинезия — гипертоническая дистония, гиперкинетическая дискинезия — гипотоническая дистония, гипокинетическая дискинезия — гипертоническая дистония, гипокинетическая дискинезия — гипотоническая дистония. Такой подход делает более обоснованным назначение прокинетики при замедлении двигательной функции и ослаблении тонуса кишки и кишечных спазмолитиков — при усилении моторики и кишечной гипертонии.

Следующей важной категорией классификации является преимущественная топография запора — кологенные или проктогенные. Такое разделение, на наш взгляд, вполне оправданно, несмотря на то что в ряде случаев запор может носить колопроктогенный характер. Отражая локализацию процесса, эти термины в значительной степени определяют и механизм развития запора — замедление пассажа по толстой кишке при кологенных и нарушение акта дефекации при проктогенных запорах. Различный генез определяет особенности клинического течения и принципы коррекции кологенных и проктогенных запоров, разумеется, с учетом других характеристик — наличия или отсутствия органики и характера тонуса и моторики.

Таким образом, несмотря на безусловное превалирование функциональных запоров, особенно в раннем детском возрасте, первоочередной этап диагностики направлен на выявление возможных «механических» или органических причин запора. Кроме того, необходимо помнить, что даже те запоры, которые изначально манифестировали как функциональные, при неадекватной коррекции могут «перерождаться» в органическую патологию. Так, у 35% девочек и у 55% мальчиков в возрасте от 6 до 12 лет, страдающих запорами, формируется анальная инконтиненция (энкопрез), что приводит к их социальной дезадаптации. Несмотря на то что в 95% случаев хронический запор изначально носит функциональный характер и может быть купирован немедикаментозными методами, позднее обращение за медицинской помощью, нежелание пациента менять характер питания и двигательной активности, низкая комплаентность пациентов к терапии приводят к декомпенсации и формированию органической патологии толстой кишки [12].

В идеале клиническое обследование детей с запорами должно быть комплексным, при этом направление исследований, содержание которых определяется в каждом конкретном случае, должно быть от простых к более сложным. Важнейшим диагностическим приемом при осмотре ребенка с хроническим запором является поверхностная ориентировочная и глубокая скользящая пальпация живота. При пальпации живота необходимо установить наличие болезненности по ходу толстой кишки или только сигмовидной ее части, обратить внимание на спазмированность сигмы, наличие урчания по ходу толстой кишки.

Особенно информативной является пальпация сигмовидной кишки, которая при хроническом запоре часто заполнена каловыми массами, иногда спазмирована, чувствительна или болезненна при пальпации. Урчание свидетельствует о наличии в сигме жидкого содержимого и газов. Утолщение стенки кишки, усиление и учащение ее перистальтики, болезненность при пальпации связаны с сопутствующим запору воспалительным процессом. При наличии фиброзных изменений или новообразований кишка может стать бугристой.

Сращения или рубцовые изменения в брыжейке ограничивают подвижность сигмовидной кишки, а при врожденных аномалиях развития, удлинении кишки и ее брыжейки подвижность увеличивается, что иногда затрудняет обнаружение сигмы в ее обычном месте.

Перкуссия кишечника у детей применяется значительно реже. У здорового ребенка над областью живота определяется перкуторный звук различных оттенков. Усиление тимпанического звука отмечается при метеоризме, притупление — над петлями кишечника, переполненными каловыми массами при запоре, однако последнее свойственно лишь при прилегании кишечника непосредственно к передней стенке живота. Аускультация дает возможность исследовать двигательную функцию кишечника. У здорового ребенка через 5-7 ч после еды в зоне проекции слепой кишки выслушиваются ритмические шумы. Усиленная перистальтика кишечника обычно наблюдается при механической непроходимости; при энтероколитах она может сочетаться с громким урчанием.

Накопленный клинический опыт и научные исследования позволяют утверждать, что хорошо собранного анамнеза и тщательно проведенного клинического осмотра ребенка (который помимо визуального осмотра и пальпации должен обязательно сопровождаться ректальным пальцевым исследованием и осмотром перианальной области) обычно достаточно, чтобы исключить органическую причину запора [12, 15]. В этой ситуации нет необходимости проводить сложный комплекс обследований и лабораторных анализов, прежде чем начинать лечение. Только при отсутствии улучшения на фоне проводимой традиционной терапии или в атипичных случаях с тревожными клиническими симптомами (наличие патологических примесей, таких как кровь и слизь, к каловым массам; вздутие кишечника (при хроническом запоре увеличенный в объеме живот позволяет предположить органическую природу заболевания — болезнь Гиршпрунга, целиакию, тогда как отсутствие увеличения живота свидетельствует о функциональных нарушениях дефекации); метеоризм; субфебрилитет; другие внекишечные проявления, включая расчесы, пигментные пятна, аллергические высыпания, ангулиты, ангулярные стоматиты) показаны дальнейшие исследования, из которых базовыми являются копрограмма, клинический анализ крови, в ряде случаев — изучение микробного пейзажа кишечника. К инструментальным исследованиям — ультразвуковое исследование толстой кишки, ректоскопия, ирригография, колоноскопия, морфологическое исследование слизистой оболочки кишечника, электроколография, баллонографическая компьютеризированная многоканальная манометрия, колопроктодефекография, электромиография — прибегают лишь в отдельных случаях по строгим показаниям [14, 15]. Однако если вероятность наличия органической патологии, порока или аномалии развития очень велика, такое специализированное комплексное обследование, включающее в первую очередь ирригографию как один из самых информативных методов выявления структурных изменений толстой кишки, позволяющих определить ее диаметр, наличие илеоцекального рефлюкса, длительную задержку жидкости, состояние контуров и гаустр, должно быть проведено незамедлительно.

! **Таким образом, диагноз хронического запора устанавливается клинически, а параклинические исследования имеют своей целью выявить только его причину: наличие органической патологии кишечника и (или) аноректальной зоны, воспалительные заболевания толстой кишки, а также оценить функциональное состояние толстой кишки и состав кишечного биоценоза.**

В основе профилактики хронических запоров лежит прежде всего сбалансированное, рациональное, соответствующее возрасту ребенка питание и воспитание культуры гигиенических навыков, в том числе акта дефекации. Именно от этих параметров зависит нормальное функционирование желудочно-кишечного тракта и, как следствие, нормальные физиологические отправления организма. Причем реализация этих условий должна начинаться сразу же после рождения ребенка.

Чтобы предотвратить развитие запора у грудного ребенка, следует как можно дольше сохранять грудное вскармливание. Общеизвестно, что материнское молоко – наиболее подходящий для питания ребенка первых месяцев жизни продукт, уникально адаптированный к его потребностям. Необоснованная замена грудного молока адаптированной молочной смесью или, что еще хуже, неадаптированными продуктами на основе коровьего (козьего) молока, может быть чревата не только нарушением адаптации пищеварительного тракта ребенка и манифестациями атопических реакций, но и формированием функционального запора. Причиной замедления моторики кишки может быть как непосредственно состав адаптированной молочной смеси (повышенный уровень белков по отношению к углеводам, соотношение кальция и фосфора, неадаптированный или частично адаптированный жировой компонент), так и аллергия на белки коровьего молока (БКМ). В последнем случае запоры могут возникать и в период грудного вскармливания при употреблении матерью продуктов, содержащих неадаптированный белок коровьего (козьего) молока. По патогенетическому механизму БКМ-индуцированные запоры относят к типично функциональным, связанным с нарушением слизиобразования в толстой кишке, что приводит к замедленному пассажу каловых масс в дистальном направлении. Морфологической основой этой патологии является лимфоцитарная инфильтрация, гипертрофия лимфоидной ткани, интерстициальный отек, эозинофильная инфильтрация собственной пластинки с интраэпителиальными «эозинофильными абсцессами» [3].

Для нормального развития здоровому ребенку первого полугодия жизни вполне достаточно материнского молока, поэтому не следует стремиться к раннему (до 6 мес) введению прикорма. Это нерационально в связи с функциональной незрелостью желудочно-кишечного тракта; ранний прикорм может снижать частоту и интенсивность сосания и, как следствие, выработку грудного молока. При таких условиях вводимый прикорм будет не столько дополнять грудное молоко, сколько частично замещать его, что физиологически неоправданно. Кроме того, преждевременное введение прикорма может вызвать у ребенка запор и другие нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта – замедление моторики кишечника при ранней смене качественного состава питания в основном обусловлено ферментативной, регуляторной и моторной морфофункциональной незрелостью органов пищеварительного тракта у детей первого полугодия жизни. В то же время нерационально и слишком позднее введение прикорма (значительно позже полугодия), так как впоследствии у ребенка могут возникнуть проблемы с адаптацией организма к твердой пище, что тоже будет косвенно способствовать формированию алиментарных запоров.

Независимо от типа вскармливания (естественное, искусственное, смешанное) в течение первого года жизни ребенка, кормление грудью (или смесью) по требованию должно продолжаться с такой же частотой и интенсивностью, как и в период исключительного грудного вскармливания, и грудное молоко или адаптированная смесь должны оставаться главным источником жидкости, пищевых веществ и энергии.

Чрезвычайно важен и рациональный подбор продуктов, рекомендуемых в качестве первого прикорма. Первой предложенной ребенку пищей должны быть размятые в пюре продукты, состоящие из одного ингредиента, без добавления сахара, соли или острых приправ. Оптимальным, согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, считается введение в качестве первого прикорма злаков (традиционные злаковые продукты, не содержащие глютен, – гречка, кукуруза, овес; рис, а тем более манная крупа, детям с функциональными запорами на первом году жизни крайне не рекомендуются) или овощного пюре (из кабачка, брокколи, цветной капусты, картофеля, тыквы, белокочанной капусты, моркови, позднее – томатов и зеленого горошка), причем для размягчения в них можно добавлять грудное молоко или детскую адаптированную смесь. В овощное пюре также рекомендуют добавить 2-3 капли нерафинированного растительного масла.

Спустя 3-4 недели после введения в рацион ребенка овощей и каш рекомендуют начинать давать ему фрукты и мясо (предпочтительно индейки и кролика как

наименее аллергенные сорта): постепенно, внимательно наблюдая за реакцией ребенка и соблюдая очередность вводимых продуктов. Детям, страдающим функциональными запорами, как и остальным детям первого года жизни (согласно приказу Министерства здравоохранения Украины от 20.03.2008 № 149), не рекомендуется раннее введение в рацион соков (их следует начинать давать уже после того, как в рацион введены все остальные продукты прикорма, то есть по достижении 12-месячного возраста) и молочных продуктов, особенно творога (лишенного балластных веществ высокобелкового продукта). Кроме того, вопреки распространенному мнению, что кисломолочные продукты способствуют облегчению дефекации, не следует слишком рано их вводить. Особенно это касается кефира, который потенциально может увеличить опасность развития метаболического ацидоза вследствие избыточного содержания белка и высокого содержания аминокислот, а также неспособности почек экскретировать полученные ионы водорода.

Любой новый продукт следует включать в рацион ребенка постепенно и с максимальной осторожностью, начиная с минимальных доз (несколько ложек с последующим докормом привычной едой – материнским молоком, смесью). Попытки форсировать введение продуктов обычно заканчиваются формированием стойкого и упорного запора и появлением других функциональных гастроинтестинальных расстройств. Следует помнить, что чем постепеннее вводится любой новый продукт, тем меньше риск возникновения дисфункции кишечника.

Ни в коем случае нельзя вводить одновременно несколько новых продуктов. Время адаптации должно быть тем длительнее, чем младше ребенок, и составлять в среднем 7-14 дней.

С достижением ребенком годовалого возраста постепенно уменьшают объем и частоту кормлений грудью, увеличивая количество твердой пищи и жидкости. По мере снижения потребности ребенка в грудном молоке уменьшается секреция его у матери, что обычно не вызывает беспокойства и позволяет со временем отказаться от кормления грудью. Следует отметить, что в связи с несомненной пользой грудного молока для растущего детского организма в целом и становления иммунной системы в частности в настоящее время ВОЗ советует сохранять грудное вскармливание как можно дольше – до 2 лет.

При невозможности грудного вскармливания, недостатке или полном отсутствии материнского молока приходится прибегать к назначению искусственных смесей.

Все выпускаемые смеси условно делятся на 3 категории: базисные (стартовые), следующие и нестандартные формулы. Базисные смеси, имеющие высокую степень адаптации, идеально подходят для вскармливания детей от рождения до полугодия, следующие предназначены, как правило, для детей второго полугодия жизни и старше, нестандартные – для вскармливания недоношенных детей или детей с гипотрофией. Переходить от одной смеси к другой необходимо только в том случае, когда возникает повод для серьезного беспокойства: например, масса тела ребенка перестает увеличиваться или нарушается характер стула. Любое изменение питания сопряжено с риском срыва адаптации, поэтому проблемы со стулом только усугубляются, когда родители начинают лихорадочно менять одну смесь на другую.

В настоящее время уже ни у кого не возникает сомнений, что разведенное цельное коровье молоко уступает современным адаптированным смесям и по качеству, и по степени адаптации белкового, углеводного, жирового компонентов, и по количеству аминокислот, витаминов, микроэлементов. Все эти продукты в ходе исследований подтвердили свое благоприятное воздействие на микрофлору кишечника и его выделительные функции. К тому же существует множество так называемых специальных смесей, предназначенных для вскармливания недоношенных детей, детей с малой массой тела, детей с лактазной недостаточностью и пр. Так как для детей раннего возраста главным аллергеном служит белок коровьего молока, то основным принципом диетотерапии в этой группе является не только полное исключение коровьего молока и продуктов на его основе из рациона ребенка или матери, о чем уже было сказано выше, но и, в случаях искусственного вскармливания, использование заменителей грудного

молока на основе частичного белкового гидролиза. Для терапии запоров, вызванных дисахаридазной недостаточностью (транзиторная лактазная недостаточность, распространенная среди детей первых месяцев жизни, приблизительно у 10% детей протекает с запорами вследствие спазма кишки, вызванного кислым рН содержимого толстой кишки), детям, находящимся на искусственном вскармливании, могут быть рекомендованы адаптированные молочные смеси с различным сниженным содержанием лактозы [13].

Особенно благоприятное действие на детей, склонных к запору, оказывают смеси, обогащенные пребиотиками – галактоолигосахаридами (ГОС) и фруктоолигосахаридами (ФОС).

Помимо того что пребиотические волокна вносят существенный вклад в формирование здоровой кишечной микрофлоры, улучшая трофику эпителиоцитов, они благоприятствуют нормализации перистальтической активности ЖКТ и способствуют формированию регулярного мягкого стула. Эксперты Комитета по питанию Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN) в своем систематическом обзоре, посвященном изучению эффективности и безопасности дополнительного включения в состав молочных смесей пребиотиков (2011), отметили, что молочные смеси, обогащенные пребиотиками, достоверно снижают рН кишечного содержимого, увеличивают частоту опорожнения кишечника, смягчают каловые массы, увеличивают количество бифидобактерий и лактобацилл в составе кишечной микрофлоры, поэтому введение их в рацион ребенка, страдающего запорами функционального происхождения, должно начинаться как можно раньше.

Крайне важным вопросом в плане профилактики функциональных запоров также являются особенности жирового компонента, представленного в смесях. Известно, что и в грудном молоке, и в его заменителях примерно 45-50% энергии аккумулировано именно в жирах, которые в современных смесях содержатся в таком же количестве, как и в грудном молоке, но существенно отличаются от последнего профилем содержащихся жирных кислот. В грудном молоке основная насыщенная жирная кислота – пальмитиновая – находится в физиологичной бета-позиции прикрепления к молекуле триглицерида, тогда как обычные смеси часто содержат пальмитиновую кислоту в альфа-позиции, что имеет существенное значение для переваривания, абсорбции и последующего метаболизма жира. Если пальмитиновая кислота находится в альфа-позиции, то в кишечнике под действием панкреатической липазы она высвобождается, связывает кальций и образует нерастворимые жирно-кислые мыла, которые в дальнейшем выводятся из организма вместе с калом. При этом значительно снижается энергетическая ценность смеси, уменьшается всасывание жиров и кальция. Последнее приводит к нарушению минерализации костей, и кроме того, кальциевые мыла жирных кислот меняют консистенцию испражнений, существенно уплотняя и «цементируя» их, что нарушает перистальтику и обуславливает формирование функциональных запоров. В то же время пальмитиновая кислота, эстерифицированная в бета-позиции молекулы глицерина, эффективно поглощается энтероцитами слизистой оболочки кишок как моноглицерид без предварительного расщепления, не меняет консистенцию испражнений, способствует повышенному всасыванию кальция, необходимого для минерализации костей, и используется как важный энергетический субстрат детского питания.

В настоящее время на рынке появились принципиально новые инновационные формулы – смеси, соответствующие рекомендациям ЕС относительно питания специального медицинского назначения, сочетающие в себе одновременно несколько функциональных компонентов, позволяющих решить проблему функциональных запоров у детей раннего возраста, находящихся на искусственном вскармливании. Такие смеси, не являясь лечебными, содержат все необходимые компоненты и в определенных пропорциях служат полноценным заменителем грудного молока. Кроме того, благодаря своему многофункциональному составу, они

Продолжение на стр. 20.

Особенности функционального запора у детей раннего возраста

Продолжение. Начало на стр. 17.

полностью соответствуют всем требованиям и рекомендациям ESPGHAN, предъявляемым к продуктам функционального питания, используемым для лечения и профилактики запоров:

- содержание частично гидролизованной молочной сыворотки;
- сниженное количество лактозы;
- комплекс ГОС/ФОС;
- содержание жиров с β -пальмитиновой кислотой.

За счет пребиотического комплекса ГОС/ФОС, содержащихся в таких смесях, с одной стороны, обеспечивается бифидогенный эффект и угнетается рост условно-патогенной и патогенной флоры, с другой – под воздействием микрофлоры из данных веществ образуются короткоцепочечные жирные кислоты, которые являются основным источником энергии для колонцитов, что способствует закислению среды и стимулирует перистальтику, формируя мягкий, регулярный стул. Гидролизированный белок легче переваривается в пищеварительном тракте ребенка, уменьшает физиологические для детей раннего возраста кишечные колики. Бета-пальмитиновая кислота сокращает абсорбцию жира и снижает количество кальциевых солей жирных кислот, способствующих уплотнению каловых масс и замедлению перистальтических волн. Пониженное содержание лактозы препятствует сдвигу рН кишечника в кислую сторону и нормализует перистальтику.

Также не следует забывать о том, что существуют заменители грудного молока, обогащенные не ГОС/ФОС, а иным пребиотическим компонентом – лактулозой.

Лактулоза как идеальное слабительное для детей младшего возраста была впервые описана F. Mayerhofer и F. Retuely еще в 1959 г. С тех пор было проведено большое количество исследований, подтвердивших эффективность лактулозы при запорах. Механизм ее действия сводится к увеличению концентрации короткоцепочечных карбоновых кислот алифатического ряда, которые снижают внутрикишечный уровень рН и, как следствие, стимулируют моторику кишки и повышают осмотическое давление кишечного содержимого, что способствует задержке жидкости, разжижению химуса, увеличению его объема и активизации перистальтики кишки. Определенное значение отводится увеличению биомассы сахаролитической микрофлоры, что также увеличивает объем кишечного содержимого. Именно на этих моментах «завязан» эффект лактулозы, которая, в отличие от других слабительных, одновременно корректирует два основных патофизиологических механизма запора: 1) стимулирует моторную активность толстой кишки; 2) увеличивает объем и размягчает кишечный химус. При этом лактулоза, являясь синтетическим дисахаридом, близким к пищевым волокнам, не оказывает раздражающего действия на слизистую оболочку кишки, положительно влияет на состав кишечной микрофлоры и не вызывает привыкания.

После введения в рацион питания твердой пищи для профилактики запора необходимо, чтобы ребенок получал продукты, содержащие клетчатку (продукты растительного происхождения) и пищевые волокна (хлеб, мясо, орехи). Пища не должна быть механически, химически и термически щадящей, напротив, желателен включение в меню сырых овощей и фруктов, салатов, винегретов, грубых каш, овощных супов, блюд из мяса и птицы (лучше куском). При склонности к запору прежде всего следует попытаться восстановить нормальную работу кишечника за счет питания, используя продукты, обладающие послабляющим действием: сырые овощи и фрукты, бахчевые (арбуз, дыню), морскую капусту, косточковые ягоды (сливу, вишню, абрикос), грубые рассыпчатые каши (овсяную, гречневую, кукурузную, перловую), хлеб из муки грубого помола (ржаной, с отрубями), растительное масло. Одновременно следует уменьшить употребление продуктов, обладающих крепящим действием (творог, рис, мучные изделия, чай, кофе, шоколад, какао). Возможно использование контраста температур: вслед за горячим блюдом

целесообразно выпить стакан холодного сока, компота или минеральной воды. Для определения продукта, вызывающего затруднения стула у ребенка, полезно вести пищевой дневник, записывая все, что ребенок съедает ежедневно. Причиной запора может послужить избыточное количество молока или других молочных продуктов, бананов, риса, яблочного пюре. Следует максимально разнообразить меню ребенка, включая в него булочки из отрубей с изюмом, такие овощи, как морковь и сельдерей, в перерывах между приемами пищи – побольше яблок и груш, фруктовые и овощные салаты с добавлением растительного масла.

Тщательно сбалансированный рацион, включающий достаточное количество продуктов растительного происхождения и пищевых волокон, и соблюдение принципов рационального питания являются важнейшими условиями профилактики развития запора у детей любого возраста.

Диетическое питание должно сочетаться с правильным питьевым режимом. Потребление достаточного количества жидкости (не менее 1-2 л в сутки в зависимости от возраста) необходимо во все периоды роста и развития ребенка, но оно становится особенно важным, если ребенок получает в составе пищи отруби и продукты с высоким содержанием клетчатки. Жидкость способствует ее размягчению в кишечнике, что приводит к образованию мягкого, легко выходящего кала. Особенно показаны при хроническом запоре минеральные воды, содержащие высокое количество магния.

Следует помнить, что одной из важных причин развития запора является гиподинамия и связанная с ней мышечная гипотония. Необходимо нормализовать двигательный режим ребенка. Здоровый ребенок должен быть активным, полезны пешие прогулки, бег, плавание, из пассивных нагрузок – общий массаж, способствующий укреплению мышц, который особенно показан детям с мышечной гипотонией и замедленным формированием рефлексов. Детям старшего возраста назначают лечебную физкультуру, направленную на укрепление мышц брюшного пресса.

У детей первых месяцев жизни еще слабо развит рефлекс на опорожнение кишечника, что способствует развитию запора. С целью стимуляции рефлекса на дефекацию целесообразно незадолго до кормления провести легкий (в течение 5-7 мин) массаж живота по часовой стрелке, дополненный прижиманием ножек к животу и выкладыванием ребенка на живот. Использовать для профилактики алиментарного запора слабительные средства недопустимо, для лечения – крайне нежелательно!

В детском (особенно младенческом) возрасте нервно-рефлекторные связи еще несовершенны; механизм дефекации вырабатывается постепенно в зависимости от окружающей обстановки и индивидуальных особенностей организма. Навык опорожнения кишечника начинает формироваться с первых месяцев жизни и закрепляется по типу условного рефлекса. Формирование навыка ежедневной утренней одномоментной дефекации столь же важно, как и всех прочих гигиенических навыков (умывания, чистки зубов, причесывания и т.д.). Поэтому воспитание ребенка играет исключительно важную роль в профилактике развития хронического запора и проктологических заболеваний, а актуальной проблемой профилактики условно-рефлекторных запоров является решение вопросов психологического и социального характера, иногда требующее вмешательства детского психотерапевта.

Многие профилактические мероприятия при запоре у детей раннего возраста являются одновременно и лечебными (диетический и водный режимы, массаж живота, стимуляция рефлекса на дефекацию и т.д.). Прибегать к назначению слабительных препаратов следует только в случаях полной безуспешности неспецифических мероприятий.

Лечение хронического запора у детей первых 3 лет жизни требует не только опыта и соответствующих врачебных знаний, но и обязательно индивидуального

подхода с учетом особенностей конкретного ребенка, находящегося в конкретных условиях.

Начинать профилактику запора у детей следует сразу же после рождения, организуя сбалансированное питание и развивая условный рефлекс на акт дефекации. Эти мероприятия ни в коей мере не утрачивают своего значения по мере взросления ребенка. Только соблюдение этих условий позволит решить серьезную медико-социальную проблему, которую представляют собой хронические запоры у детей. Для этого необходима широкая медицинская пропаганда среди населения.

Помимо обучения, необходимо давать четкие советы по питанию, учитывая достаточный питьевой режим и потребление пищевых волокон. Детям в возрасте старше 2 лет рекомендовано употреблять пищевые волокна в количестве, равном сумме возраста ребенка (в годах) + 5 г/сут. Клиническое исследование методом «случай – контроль» (уровень доказательности В) выявило связь между запорами и низким потреблением пищевых волокон – отношение шансов 4,1 (достоверность 95%; доверительный интервал 1,64-10,32) [8]. Необходимо увеличивать потребление фруктов и овощей, грубой клетчатки, свежих кисломолочных продуктов.

Таким образом, лечение детей с запорами должно быть комплексным и подбираться индивидуально в зависимости от возраста ребенка и конкретной ситуации. К медикаментозной терапии рекомендуют прибегать только при отсутствии эффекта от диетотерапии.

Причем она должна сводиться не к строгой диете или соблюдению определенного лечебного стола, а к обеспечению физиологического рациона питания, основой которого для ребенка раннего возраста является естественное вскармливание или правильно подобранный полноценный многокомпонентный и многофункциональный заменитель грудного молока. Именно он позволит предупреждать формирование затрудненного акта дефекации и будет способствовать смягчению и учащению стула при уже имеющихся функциональных запорах.

Литература

1. Bekkali N., Hamers S., Reitsma J. et al. Infant Stool Form Scale: development and results // Journal of Pediatrics. – 2009; 154 (4): 521-526.
2. Bongers M.E.J., Benninga M.A. Long-term follow-up and course of life in children with constipation // JPGN. – 2011; 53 (2): 55-56.
3. Borowitz S.M., Cox D.J., Tam A. et al. Precipitants of constipation during early childhood // J. Am. Board. Fam. Pract. – 2003; 16 (3): 213-218.
4. Everhart J.E., Ruhl C.E. Burden of digestive diseases in the United States part II: lower gastrointestinal diseases // Gastroenterology. – 2009; 136: 741-754.
5. Giannetti E., Sciorio E., Staiano A. Treatment of constipation: Where do we go? // JPGN. – 2011; 53 (2): 53-54.
6. Hyman P.E., Milla P.J., Benninga M.A. et al. Childhood functional disorders: neonate/toddler // Gastroenterology. – 2006; 130: 1519-1526.
7. Koch A., Voderholzer W.A., Klauser A.G. et al. Symptoms in chronic constipation. Dis Colon Rectum. – 1997. – № 40: 902-906.
8. Morais M.B., Vitolo M.R., Aguirre A.N. et al. Measurement of low dietary fiber intake as a risk factor for chronic constipation in children // J. Pediatr Gastroenterol Nutr. – 1999; 29: 132-135.
9. Rasquin A., Di Lorenzo C., Forbes D., Guiraldes E., Hyams J.S., Staiano A. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent // Gastroenterology. – 2006; 130: 1527-1537.
10. Southwell B.R. Treatment of slow transit constipation in children // JPGN. – 2011; 53 (2): 51-53.
11. Белоусов Ю.В., Белоусова О.Ю. Клиническая классификация хронического запора у детей // Врачебная практика. – 2001. – № 5. – С. 80-83.
12. Белоусов Ю.В., Белоусова О.Ю. Хронический запор у детей / Учебное пособие. – Харьков: «Факт», 2009. – 158 с.
13. Белоусова О.Ю. Современный взгляд на функциональные запоры у детей раннего возраста: особенности вскармливания и принципы немедикаментозной коррекции. // Здоровье ребенка. – № 1 (60), 2015. – С. 140-153.
14. Белоусова О.Ю. Профилактика хронического запора у детей раннего возраста // Здоров'я України. – Педіатрія. – 2012. – № 1 (20). – С. 31-33.
15. Думова Н.Б., Кручина М.К. // Функциональный запор у детей разных возрастных групп // Российский медицинский журнал. – Т. 11-2012. – С. 72-79.
16. Пахомовская Н.Л., Потапов А.С. Рациональная терапия хронических запоров при нарушении моторики толстой кишки у детей // Медицинский совет. Гастроэнтерология. – 2013. – № 1. – С. 24-29.
17. Руденко Н.Н. Лечение хронического запора: от теории к практике / Н.Н. Руденко, О.В. Томаш, А.Э. Дорофеев // Новости медицины и фармации – 2013. – № 457. – Гастроэнтерология. – С. 37-39.
18. Хавкин А.И., Комарова О.Н. Алгоритм обследования и лечения детей раннего возраста с запорами // РМЖ. – 2016. – № 6. – С. 358-360.

НОРМОЛАКТ

Відчуй легкість

Lactulose

- Нормалізація роботи кишечника
- Біфідогенна активність: сприяє зростанню біфідо- та лактобактерій, пригнічує протеолітичну мікрофлору
- М'який проносний ефект
- Детоксикуюча дія
- Не викликає звикання
- Безпечний з перших днів життя



Вікова група	Початкова добова доза, мл	Підтримуюча добова доза, мл
Діти віком до 1 року	5	5
Діти віком від 1 до 6 років	5-10	5-10
Діти віком від 7 до 14 років	15	10-15
Дорослі та діти старше 14 років	15-45	15-30

* Для дітей віком до 1 року препарат відмірюють відповідно до шкали, позначеної на мірній ложці. Всю добову дозу краще приймати в один прийом вранці під час їди. Можливо змішування із фруктовими та овочевими соками або харчовими сумішами.

НОРМОЛАКТ Сироп.

Фармакотерапевтична група: Код АТС А06А D11. Осмотичні проносні засоби. Лактулоза. **Склад:** 1 мл препарату містить 670 мг лактулози. Показання для застосування: запори; стани, що потребують полегшення дефекації: портосистемна печінкова енцефалопатія. **Протипоказання:** підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату; непереносимість галактози, недостатність лактази, синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції; гострий біль в абдомінальній ділянці невідомого походження; нудота, блювання; шлунково-кишкова непрохідність/стеноз кишечника; ректальні кровотечі; тяжке зневоднення. **Побічні ефекти.** Нормолакт зазвичай добре переноситься, але інколи під час лікування (переважно на початку) можуть виникнути: метеоризм; нудота; блювання; діарея (якщо дози надто високі).

Категорія відпуску. Без рецепта. Р/п. Моз. України № UA/6468/01/01 від 08.06.12.

Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

®

Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»,
03680 Україна, м. Київ-134, вул. Миру, 17.
(044) 205-41-23 (консультація), (044) 406-03-08 (аптека)

Фасування із форми «in bulk»
фірми-виробника «Fresenius Kabi
Austria GmbH», Австрія

БХФЗ  bcpp
www.bcpp.com.ua

Особливості клініки та діагностики ентеровірусних захворювань у дітей в сучасних умовах



С.О. Крамарьов



О.В. Виговська

Протягом останніх років у світі спостерігається чітка тенденція до збільшення кількості випадків захворювань, зумовлених ентеровірусами. Епідеміологічно значиме підвищення рівня захворюваності спостерігається як у розвинутих країнах, так і в країнах, що розвиваються. У літературі описано спалахи ентеровірусних менінгітів у Франції (2002 року виявлено 559 випадків, спричинених еховірусами), у Японії (2000 року захворіли сотні людей, було декілька летальних випадків), у США (2001 року зафіксовано понад 100 випадків захворювання, спричиненого ентеровірусом серотипу 71), в Іспанії, Німеччині, Туреччині. Найбільшу кількість спалахів описано в Сінгапурі (2000 року захворіло понад 1000 осіб), на Тайвані (у 1998, 2000 рр. захворіло понад 3000 осіб). У 1998 році в Україні вірус Коксаки В4 був причиною хвороби у 294 людей. За даними останніх досліджень, ентеровірус виявляють у 59% госпіталізованих із гарячкою дітей віком до 3 міс, у 48% новонароджених та в 33-65% дітей старше 1 року.

Ентеровірусні захворювання об'єднують велику групу гострих вірусних хвороб, які мають подібні патогенетичні механізми розвитку і характеризуються широким спектром клінічних ознак від безсимптомного перебігу до тяжких уражень нервової системи чи внутрішніх органів.

Етіологічні особливості

Назва роду ентеровіруси відображає важливе значення органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у патогенезі захворювань, які спричиняють ці віруси, у ШКТ відбувається первинна інвазія, реплікація вірусу, травний тракт стає джерелом подальшої трансмісії збудника.

Ентеровіруси відносяться до родини *Picornaviridae*. У людини прояви спричиняють три підгрупи ентеровірусів: поліовіруси, віруси Коксаки й еховіруси. Назва вірусу Коксаки походить від назви району Нью-Йорка, де цей збудник вперше було відкрито, назва еховіруси – це абревіатура з англійських слів enteric cytopathic human orphan viruses.

Епідеміологія

Високий рівень захворюваності зумовлений як великим про шарком у популяції неімунного

до ентеровірусів контингенту населення, так і тривалим вірусносійством (вірус може виділятися з організму людини до 5 міс), яке сприяє розповсюдженню збудника серед осіб різних вікових груп. Ентеровірусні інфекції поширені в усіх регіонах планети. У країнах із помірним кліматом пік захворюваності припадає на літо й початок осені, хоча деякі збудники можуть циркулювати в популяції упродовж усього року. До факторів ризику захворюваності та тяжкого перебігу інфекції відносять ранній вік дитини, чоловічу стать, порушення правил гігієни, перенаселення житла, низький соціально-економічний статус. Людина виступає єдиним резервуаром збудників, вірус поширюється від особи до особи респіраторним чи фекально-оральним шляхом, описано випадки вертикальної трансмісії від матері до дитини – протягом антенатального чи інтранатального періодів (рис. 1).

Клініка

Серед широкого спектра клінічних проявів захворювання, викликаного ентеровірусами, як правило, виділяють форми з асимптоматичним перебігом чи з нез'ясованими гарячковими станами або ж вираженими симптомами з боку дихальних

шляхів. Рідше ентеровіруси зумовлюють хвороби з тяжким чи дуже тяжким перебігом – міокардити, менінгоенцефаліти, сепсис у новонароджених. Інкубаційний період ентеровірусних інфекцій зазвичай становить 3-6 днів, винятками є гострий геморагічний кон'юнктивіт, за якого період інкубації дещо коротший (1-3 дні). Інфіковані діти, які мають симптоматичний чи безсимптомний перебіг хвороби, виділяють вірус із дихальних шляхів протягом 1-3 тижнів від часу зараження, із фекаліями виділення збудника може сягати 7-11 тижнів від моменту інфікування.

Єдиної класифікації ентеровірусної інфекції в світі не існує, зазвичай усі захворювання, спричинені цими збудниками, поділяють на два типи:

- **потенційно тяжкі хвороби:** серозні менінгіти, енцефаліти, гострі захворювання з паралічами, неонатальна ентеровірусна інфекція, міо-, перикардити, гепатити, інфекції, що виникають у пацієнтів на фоні імунодефіцитних станів;
- **захворювання, які не становлять загрози для життя:** гарячка, герпангіна, плевродинія, геморагічний кон'юнктивіт, фарингіт, увеїт, діарея.

Клінічні форми

Неспецифічні ентеровірусні гарячки. Найбільш часто хворіють діти перших трьох років життя. Захворювання починається раптово з підвищення температури тіла до 38,5-40°C, недомогання, млявості, підвищеної дратівливості. У частини дітей виникає слабкість, нудота, блювання, діарея, біль у горлі, біль чи дискомфорт у животі, респіраторні симптоми, висипання на шкірі. Старші діти нарікають на головний біль, біль у м'язах. Під час обстеження цих пацієнтів виявляють помірні симптоми кон'юнктивіту, незначну гіперемію слизової зіву, мигдаликів, гіперплазію шийних лімфатичних вузлів. Іноді спостерігаються слабо позитивні менінгеальні симптоми, у немовлят може розвинути серозний менінгіт, проте без типових клінічних симптомів. Гарячка триває в середньому 3 дні, інші симптоми захворювання зазвичай спостерігаються протягом 4-7 днів, проте описані випадки тривалості хвороби як 1 день, так і більше 7 днів. Загальний аналіз крові й інші результати рутинних клінічних обстежень переважно в межах вікових норм. Поєднані ентеровірусно-бактерійні інфекції трапляються вкрай рідко.

Для ентеровірусних гарячок, які викликаються еховірусами серотипів 9, 11, 16, 25, вірусами Коксаки А серотипів 2, 4, 9 і Коксаки В серотипів 3, 4, 5 притаманні висипання на шкірі – макулярні, макулопапульозні, уртикарні, везикулярні, інколи петехіальні.

Захворювання рук, стопи, порожнини рота (Hand-foot-and-mouth disease, ентеровірусний везикулярний стоматит). Захворювання здебільшого спостерігається у дітей шкільного віку та підлітків

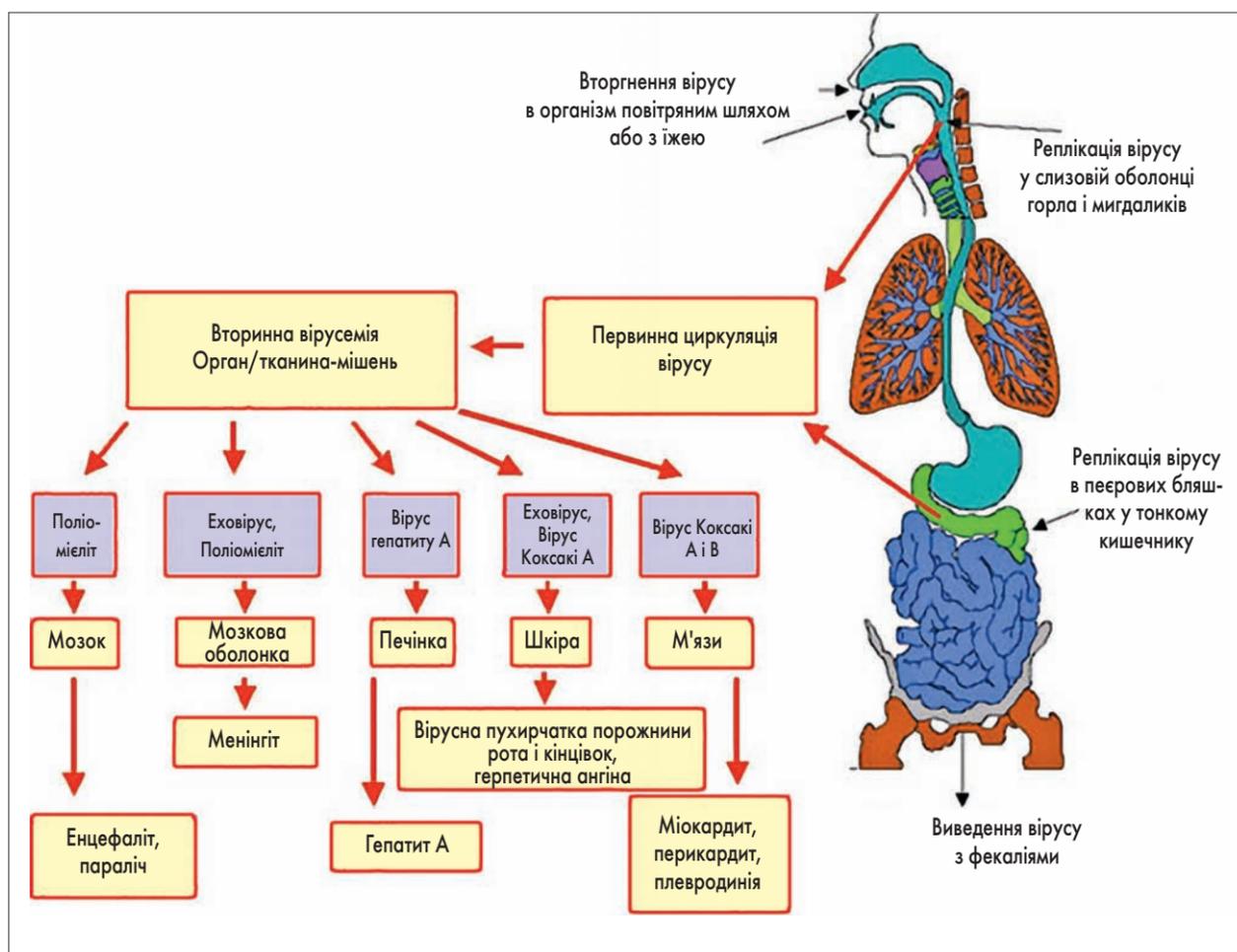


Рис. 1. Патогенез ентеровірусної інфекції

і викликається вірусами Коксакі А серотипів 4, 5, 6, 7, 9, 10, 24 і Коксакі В серотипів 2, 5. Це нетяжке захворювання без гіпертермії чи з невисокою температурою тіла. У пацієнтів виявляють гіперемію і набряк слизової рота й горла, поодинокі везикули на язичку, слизовій шік, губ, піднебінні, задній стінці горла, які оточені червоним вінчиком (рис. 2). Везикули швидко трансформуються у невеликі ерозії. Макулопапульозні, пустульозні чи везикулярні висипання одночасно можуть виникати на кистях рук, ніг, на пальцях, долонях, стопах. Значно рідше везикули з'являються на сідницях, геніталіях. Частіше висипання виникають на руках, ніж на ногах. Везикули зникають протягом тижня. У дітей з atopічними дерматитами чи екземами висипання можуть охопити великі ділянки тіла, цей стан характеризують як *eczema coxsackium*.

Герпангіна. Герпангіну можуть викликати різноманітні серотипи ентеровірусів, найбільш часто збудниками є серотипи вірусів Коксакі (A1-A10, A16-A32, B1-B5), рідше еховіруси серотипів 3, 6, 9, 16, 17, 25 і 30. Здебільшого хворіють діти віком 3-10 років. Герпангіна характеризується раптовим початком, швидким підвищенням температури тіла, болем у горлі, особливо під час їди й ковтання, ураженням задньої стінки горла (*posterior pharynx*). Температура може підвищуватися до 41°C, гіпертермічний синдром більш притаманний дітям раннього віку. Діти старшого віку скаржаться на головний біль; біль у животі, блювання спостерігається у 25% пацієнтів. Патогномонічними симптомами



Рис. 3. Герпангіна (фото авторів)

хвороби є поява на мигдаликах, м'якому піднебінні, язичку, задній стінці горла, на слизовій шік поодиноких, дрібних (1-2 мм) везикул або виразок, які протягом наступних 2-3 днів збільшуються і сягають розмірів у 3-4 мм (рис. 3, 4). Найчастіше кількість елементів на слизовій коливається в межах 1-15, у середньому 5. Інші ділянки слизової ротоглотки майже не змінені або ж дещо гіперемовані. У дітей раннього віку з різко вираженим больовим синдромом під час ковтання виникає певний ризик розвитку зневоднення. У більшості випадків гострий період хвороби триває 1-4 дні, повністю симптоми зникають на 3-7 добу. Герпангіни відносять до захворювань зі спонтанним одужанням.

Неспецифічні екзантеми. Ентеровіруси часто можуть спричиняти екзантеми в дітей перших п'яти



Рис. 4. Герпангіна



Рис. 2. Везикулярний висип на кистях, стопах, обличчі, язиці (фото авторів)



Рис. 5. Неспецифічні екзантеми (фото авторів)

років життя, особливо влітку та восени. Класична ентеровірусна екзантема (викликана еховірусом серотипу 9) являє собою макулярні, яскраво-рожеві висипання, що нагадують краснуху. Елементи бліднуть при натисканні. Менш характерними елементами висипу є макулопапульозні чи уртикарні елементи, везикули, петехії (рис. 5). Висип не супроводжується гіперплазією лімфатичних вузлів. Очищення шкіри від висипу настає протягом 3-5 днів. Здебільшого елементи висипу на шкірі є єдиним симптомом ентеровірусної інфекції, проте еховіруси можуть спричиняти гіпертермію чи асептичні менінгіти.

Плевродинія. Плевродинія вперше була описана в 1872 році в Норвегії лікарями Daae і Nomann. Вона має багато назв: епідемічна міалгія, епідемічний сухий плеврит, хвороба Drangedal, хвороба Bam, хвороба Bornholm's, хвороба Sylvest. Рідше причиною захворювання є еховіруси серотипів 6, 9, 16 і 19, Коксакі А серотипів 4, 6, 9, 10.

Після продромального періоду, симптомами якого є слабкість, міалгії, головний біль, настає гострий період хвороби, під час якого на фоні різкого підвищення температури (до 39,5°C і вище) раптово виникає сильний спазматичний, плевральний біль, який є більш інтенсивним у грудній клітці, верхніх відділах живота. Пацієнти можуть чітко визначити розмір болючої ділянки, яка зазвичай не перевищує розміру долоні. Біль посилюється при кашлі, чханні, глибокому диханні, при рухах пацієнта. Іноді вдається чітко визначити місце болю – міжреберні м'язи, трапецеподібний м'яз, м'язи спини, прямі м'язи живота. У дітей більш

Продовження на стор. 26.

Особливості клініки та діагностики ентеровірусних захворювань у дітей в сучасних умовах

Продовження. Початок на стор. 24.

характерні спазми і болючість біля пупка, у нижніх відділах живота. При пальпації болючі групи м'язів дещо припухлі, незначне натискання на м'язи чи стискання їх провокує біль. Напади болю тривають від декількох хвилин до декількох годин, інтенсивний біль, прискорене поверхневе дихання, експіраторний стогін часто призводять до помилкової діагностики пневмонії. Часом (до 7% випадків) вислуховується шум тертя плеври, хоча на рентгенограмах ніяких змін не виявляють. Спазматичні болі в животі, підвищена пітливість, різка блідість можуть нагадувати клінічну картину апендициту чи перитоніту. Перебіг захворювання переважно триває 3-6 днів, інколи довше, до декількох тижнів, у більшості пацієнтів спостерігається друга хвиля або і декілька хвиль із періодичністю 7-8 днів. Під час повторних хвиль температура, як правило, нормальна. Плевродинія може поєднуватися з менінгітом, орхітом, міокардитом, перикардитом. Частота цих ускладнень не перевищує 10%.

Гострий геморагічний кон'юнктивіт. Ентеровіруси серотипу 70 і Коксаки А24 викликають гостре, висококонтагіозне захворювання – гострий геморагічний кон'юнктивіт. На відміну від більшості інших ентеровірусних інфекцій збудник гострого геморагічного кон'юнктивіту значно частіше передається через брудні руки і предмети гігієни, ніж через респіраторні секрети чи фекалії.

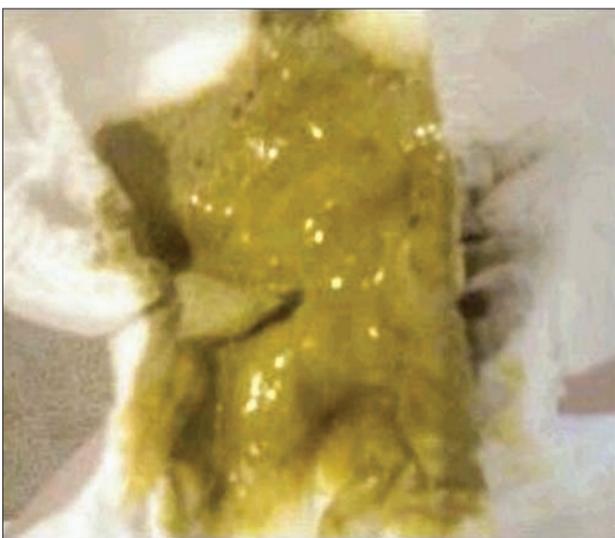
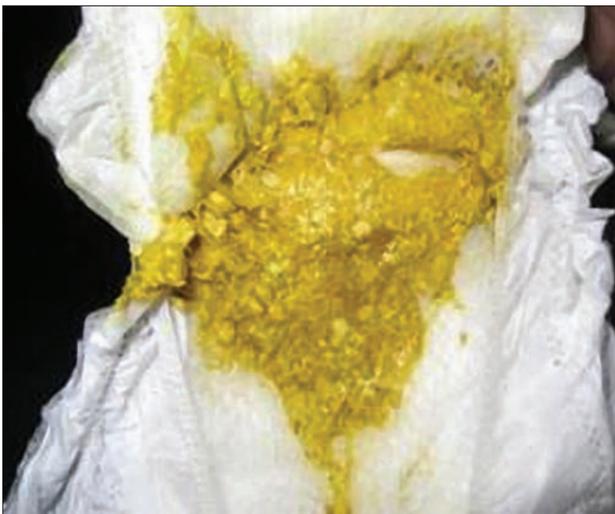


Рис. 6. Ентеровірусна діарея

Хвороба розпочинається гостро і супроводжується світлобоязню, порушенням зору, слезовиділенням, гіперемією кон'юнктив очей, набряком повік, периаурикулярною лімфаденопатією (з другої доби хвороби), субкон'юнктивальними крововиливами і поверхневим точковим кератитом. Виділення з очей на початкових стадіях хвороби є серозними, згодом, через приєднання бактеріальних інфекцій, стають гнійними. У 90% пацієнтів на кон'юнктиві з 3 по 5-й день хвороби виявляють дрібні фолікули. На гарячку, головний біль, що є системними ознаками хвороби, скаржаться лише 20% пацієнтів. Одужання настає через 1-2 тижні, у частини пацієнтів тривало виявляють знебарвлені ділянки на місцях крововиливів. Друга хвиля захворювання виникає у 70% пацієнтів. Ускладненнями гострих геморагічних кон'юнктивітів, які зумовлюють лише ентеровіруси серотипу 70, є полірадикулонейропатії, проте вони виникають рідко.

Інші серотипи ентеровірусів спричиняють гострі кератокон'юнктивіти, хоріоретиніти, неврити зорового нерва, однобічні гострі ідіопатичні макулопатії. Ендемічні та спорадичні увеїти викликаються еховірусами серотипів 11, 19 і часто призводять до тяжких ускладнень – деструкції рогівки, катаракт, глаукоми.

Ентеровірусні міокардити і перикардити. Ентеровіруси у 25-35% випадків є причинами міокардитів і перикардитів. Етіологічними чинниками захворювання вважають віруси Коксаки В (усі серотипи, проте у 30-50% випадків збудниками захворювання є серотипи В2-В5), Коксаки А4, А16, еховіруси серотипів 2, 22.

Найбільш часто хворіють хлопці старшого шкільного віку і підлітки, проте міоперикарди можуть бути проявом десимінованої ентеровірусної інфекції, яка виникає в новонароджених. Захворювання може мати різні форми перебігу – від легкої до форми з дуже тяжким перебігом.

На тлі незначних респіраторних симптомів, які можуть на 7-10 днів передувати розвитку міокардитів, підвищується температура тіла, виникає слабкість, біль за грудиною здебільшого тупого характеру, задишка, порушення серцевого ритму, серцева недостатність (частота виникнення якої може сягати 20%). У разі виникнення перикардитів клінічна картина доповнюється різким болем (що нагадує стенокардію) та швидким погіршенням загального стану дитини. Клінічна картина може нагадувати інфаркт міокарду, бути причиною раптової смерті (у дітей раннього віку). Шум тертя перикарду вказує на розвиток перикардиту. Під час рентгенологічних досліджень виявляють кардіомегалію, при ехокардіографії (ЕКГ) – порушення ритму, зміни сегменту ST (підвищення чи деформація), аномалії Т-хвилі, на ЕхоКГ – дилатацію серця, зниження скоротливої функції серцевого м'яза, іноді перикардальний випіт. У тяжких випадках спостерігається поява Q-хвилі, шлуночкові тахіаритмії, різні ступені атріовентрикулярної блокади. Міокардальні ензими зазвичай підвищені. Прогноз при міокардитах у дітей значно кращий, ніж у дорослих. Показники летальності можуть сягати 4%, частота ускладнень (кардіоміопатії, запальні мікроаневризми коронарних судин,

стійкі зміни на ЕКГ) становить у середньому 10%. Ризик розвитку ускладнень є вищий у дітей із менш тяжким перебігом захворювання.

При міоперикардитах можуть спостерігатися інші ознаки ентеровірусних хвороб – серозні менінгіти, гепатити, міозити, орхіти.

Респіраторні прояви. Прояви з боку дихальних шляхів (гострий тонзиліт, риніт) іноді можуть бути або супутніми захворюваннями, або єдиними ознаками ентеровірусних інфекцій. У пацієнтів часто наявні симптоми ураження дихальних шляхів (утруднене дихання, апное, респіраторний дистрес), зумовлені пневмонією, бронхіолітом, крупом, загострення бронхіальної астми, паротит, отит середнього вуха.

Ентеровірусні діареї. Переважно хворіють діти раннього віку. Захворювання розпочинається гостро, з підвищення температури тіла, блювання, характеризується появою частих рідких випорожнень. Частота випорожнень може сягати 10-15 протягом доби, випорожнення рідкі, жовті чи жовто-зелені, з домішками слизу, іноді пінисті (рис. 6). Живіт здутий, бурчить, іноді різко болючий при пальпації. Окрім гастроентериту в більшості дітей спостерігаються запальні зміни верхніх дихальних шляхів – гіперемія слизової оболонки ротоглотки, гіперемія мигдаликів зіву. Гіпертермія спостерігається 2-3 дні, на 3-4 добу відзначається нормалізація випорожнень.

Ентеровірусні менінгіти, енцефаліти. Збудниками захворювання є серотипи вірусу Коксаки В2-В5, еховірусів 4, 6, 7, 9, 11, 16, 30 типу, ентеровірусів серотипів 70, 71. Переважно спостерігається в дітей раннього віку, у яких часто відсутні специфічні симптоми. У більшості випадків виявляють гарячку (у 50-100%), надмірну дратівливість, млявість, сонливість, головний біль, світлобоязнь, нудоту, блювання, анорексію, міалгії, симптоми ураження верхніх дихальних шляхів. Характерний зовнішній вигляд хворого: обличчя гіперемоване, злегка пастозне, склери ін'єктовані. Слизові оболонки ротоглотки гіперемовані, виявляється зернистість на м'якому піднебінні та задній стінці глотки. Чіткі менінгеальні симптоми виявляються більш ніж у половині дітей старших 1-2 роки. Часто менінгеальний синдром виражений слабо або неповно, відсутні окремі симптоми (дисоціація менінгеального симптомокомплексу, тобто може бути тільки симптом Керніга або незначна ригідність потиличних м'язів). Менінгеальні симптоми виявляються на висоті температурної реакції, вони короточасні. Гарячка зникає за 3-5 днів, інші перераховані симптоми спостерігаються не довше 7 днів. У деяких випадках перебіг захворювання має дві фази: після гострого періоду настає кількадечний проміжок, коли відсутні симптоми, далі знову з'являється гіпертермія і симптоми подразнення менінгеальних оболонок.

Зміни у лікворі характеризуються помірним плеоцитозом (як правило, кількість лейкоцитів не перевищує 500 в 1 мм³, проте може сягати 1000-3000). У перші 48 год від початку захворювання в лікворі переважають нейтрофіли, потім – лімфоцити. Наприкінці першої доби від початку захворювання кількість нейтрофілів не повинна перевищувати 50%. Рівень глюкози нормальний чи дещо знижений, рівень білка нормальний або дещо підвищений. У дітей перших місяців життя зміни в лікворі взагалі можуть не виявлятися, незважаючи на позитивну культуру вірусу чи виявлення РНК вірусу за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Ускладнення виникають приблизно у 10% дітей, передусім це судоми, підвищення внутрішньочерепного тиску, синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону, вентрикуліти, перехідна церебральна артеріопатія.

Ентеровіруси у 10-20% випадків є причиною енцефалітів, найбільш часто це Коксаки А9, В2-В5, еховіруси 3, 4, 6, 9, 11 типу, ентеровіруси серотипу 71.

Енцефаліти характеризуються широким спектром клінічних ознак – від зміни поведінки та настрою дитини до глибокої коми, децеребраційного статусу чи смерті пацієнта. Після початкових неспецифічних симптомів виникає порушення свідомості, летаргія, слабкість, дратівливість. На тлі

загального пригнічення з'являються вогнищеві симптоми (фокальні судоми), гостра церебральна атаксія, афазія, екстрапірамідні симптоми.

Паралітичні ентеровірусні захворювання. Вони переважно зумовлені вірусами Коксакі А7 та ентеровірусом серотипу 71, рідше іншими серотипами ентеровірусів). Зазвичай це нетяжкі хвороби зі спонтанним одужанням, у дітей часто мають дві фази перебігу. Ці захворювання за клінічним перебігом нагадують поліомієліт, і лише за даними вірусологічних обстежень вдається встановити причину хвороби. Єдиною клінічною відмінністю більшості ентеровірусних паралітичних хвороб від поліомієліту є дещо легший їх перебіг – менш виражена м'язова слабкість, коротший перебіг, менша частота бульбарних розладів. Гіпертермічний синдром та інтенсивний м'язовий біль супроводжуються зниженням чи повною відсутністю сухожильних рефлексів. Паралічі виникають раптово і спричиняють повну втрату моторної функції однієї чи декількох кінцівок. Зниження моторних функцій сягає максимуму на 5-ту добу від початку захворювання. Головною ознакою паралітичних ентеровірусних хвороб є асиметричний парез чи параліч, проксимальні відділи кінцівок втягуються у патологічний процес частіше, ніж дистальні, паралічі ніг виникають частіше, ніж рук. Розлади функції сечового міхура й атонія кишок тривають 1-3 дні. Біль, ригідність м'язів спини і потилиці, гіпертонус інших груп м'язів зумовлені ураженням стовбура мозку, спинальних гангліїв, задніх стовбурів спинного мозку. Розлади черепно-мозкових нервів виникають у 5-35% пацієнтів. Сенсорні порушення можливі лише за дуже тяжкого перебігу захворювання.

Гіпоксія є частим ускладненням поліомієлітоподібних станів і виникає внаслідок слабкості міжреберних м'язів, м'язів діафрагми, залучення дихальних центрів або ураження 9, 10, 12 пар черепно-мозкових нервів. Втягнення в патологічний процес черепно-мозкових нервів призводить до паралічу піднебіння, голосових зв'язок, м'язів гортані.

Ентеровірусні стовбурові енцефаліти. Більшість випадків енцефалітів реєструють у дітей перших 5 років життя. У пацієнтів спостерігається блювання, атаксія, ністагм, клонічні судоми (myoclonus), причиною різкого погіршення стану переважно є респіраторний дистрес, набряк легень.

Синдром Гійєна-Барре (Guillain-Barré syndrome). Це гострий, ідіопатичний, набутий запальний демієлінізуючий полірадикулоневрит, який характеризується симетричною прогресуючою висхідною слабкістю, арефлексією, різноманітними сенсорними розладами та підвищенням рівня білка в лікворі без плеоцитозу. Захворювання виникає через інфекційно-опосередковані імунні механізми з переважним ураженням моторних нейронів.

Гостра запальна демієлізуюча полірадикулопатія є найбільш частою формою синдрому Гійєна-Барре, що розвивається протягом 2-4 тижнів після перенесених фебрильних респіраторних чи кишкових інфекцій.

До типових ознак відносять парестезії пальців рук і ніг, симетричну слабкість у ногах, висхідне поширення слабкості на верхні кінцівки, дихальні м'язи. Черепно-мозкові нерви уражаються у 30-40% пацієнтів, це може виникнути в будь-яку фазу захворювання, найбільш частим є ураження лицевих нервів. Рідше в процес втягується центральна нервова система.

Ентеровірусні захворювання в новонароджених. Новонароджені є високосприйнятливими до ентеровірусів. Деякі з них викликають у немовлят захворювання, які за клінічним перебігом подібні до проявів у старших дітей (серозні менінгіти, екзантеми), певні серотипи ентеровірусів (серотипи 2-5 вірусу Коксакі групи В, серотип 11 еховірусу) зумовлюють стани, що мають фульмінантний перебіг і часто закінчуються летально. Порівняно легшим є перебіг захворювання в новонароджених, спричиненого вірусами Коксакі групи А – серотипи 3, 9, 16. Протягом останніх років у новонароджених зареєстровані захворювання паравірусами (Parvoviruses – PeV1, PeV2), які у попередні роки класифікували як Еховірус 22 і Еховірус 23.

Генералізовані ентеровірусні інфекції в новонароджених зазвичай зумовлюють міокардит або фульмінантний гепатит, які часто супроводжуються синдромом енцефалопатії. У більшості немовлят симптоми захворювання з'являються між 3 і 5 днем життя, значно рідше хворіють немовлята на 1-2 добу постнатального періоду. У хлопчиків і передчасно народжених немовлят прогноз захворювання більш серйозний. Перші симптоми захворювання переважно неспецифічні: млявість, анорексія, непостійний респіраторний дистрес. Гіпертермія спостерігається лише у частини немовлят.

Клінічними ознаками неонатальних міокардитів є швидкий розвиток серцевої недостатності з респіраторним дистресом, тахікардією (понад 200 уд/хв), кардіомегалією. Виникає температурна нестабільність, ціаноз, циркуляторний колапс, гепатомегалія. Міокардит часто супроводжується менінгоенцефалітом, симптомами якого є летаргія, судоми, випинання тім'ячка та плеоцитоз при обстеженні ліквору. Летальність від ентеровірусних міокардитів становить приблизно 50%, смерть настає протягом 7 днів від початку захворювання. Фатальні наслідки зумовлені дисемінацією вірусу з ураженням інших органів – центральної нервової системи, печінки, підшлункової залози, наднирників. Під час патологоанатомічного обстеження померлих дітей виявляють кардіомегалію, множинні ділянки некрозу міокарду, лімфоцитарні інфільтрації в мозку, легенях, селезінці, наднирниках, підшлунковій залозі. У дітей, які одужали на 8-10 день від початку хвороби, спостерігається швидке відновлення функцій міокарду. На електрокардіограмі визначається зниження вольтажу, порушення ритму та провідності, при ЕКГ часто виявляють зниження скоротливої функції лівого шлуночка.

Ентеровірусні гепатити в новонароджених можуть виникати як самостійні захворювання або супроводжувати ентеровірусні міокардити. Ступінь ураження печінки може бути різним, проте значну питому вагу займають тяжкі ураження, які характеризуються масивним некрозом гепатоцитів чи фульмінантним перебігом захворювання. До початкових симптомів ентеровірусного ураження печінки відносять летаргію, апное, знижене смоктання, наростання жовтяниці. Ці симптоми є неспецифічними і часто спостерігаються при бактеріальних інфекціях. У наступні 1-2 дні наростає жовтяниця, виникає кровоточивість із місць ін'єкції, метаболічний ацидоз. Причиною значного погіршення стану чи смерті дитини є тяжкий геморагічний діатез, який не піддається лікуванню, печінкова недостатність, ниркова недостатність, судоми. Виявляється значне підвищення рівнів трансаміназ, анемія, тромбоцитопенія, подовження протромбінового часу, парціального тромбoplastичного часу. При ентеровірусних гепатитах летальність перевищує 50%, діти зазвичай помирають через кілька днів від початку захворювання, незважаючи на адекватну інтенсивну терапію. На аутопсії діагностують масивний гепатонекроз, поширені геморагії на шкірі, крововиливи у шлуночки мозку, гемоперикард, крововиливи у внутрішні органи. Запальні зміни іноді вдається виявити в печінці, наднирниках, серці, оболонках головного мозку. За відносно сприятливого перебігу захворювання в неонатальному періоді в подальших вікових періодах може розвинути фіброз печінки та хронічна печінкова недостатність.

Еховіруси серотипів 6, 9, 11 можуть спричинити пневмонії у новонароджених. У більшості випадків симптоми виникають в перші години життя дитини, ці захворювання теж спричиняють високу летальність. Відносно легшим перебігом відрізняються пневмонії, зумовлені еховірусами 7 і 22 серотипів.

Клініко-епідеміологічні критерії

Виникнення захворювання у весняно-літній сезон; тривала лихоманка, частіше двофазного характеру; поліморфізм клінічних проявів, який особливо під час спалахів у дитячих колективах (герпангіна, міалгія, серозний менінгіт, екзантема, діарея тощо).

Діагностика

Виділення культури вірусів вважають стандартом у діагностиці ентеровірусних захворювань. Чутливість цього методу коливається в межах 50-75%, а може бути і вищою при заборі матеріалу з різних місць організму (наприклад, культура ліквору, мазка з горла, випорожнень). У новонароджених як матеріал для обстеження додатково використовують кров і сечу. Ідентифікація серотипу збудника з використанням нейтралізуючих антисироваток проводиться в референт-лабораторіях.

Визначення вірусних нуклеїнових кислот методом ПЛР у режимі реального часу дозволяє виявити більшість ентеровірусів у крові, лікворі, фекаліях, мазках із горла, прямої кишки, пунктатах печінки, тканинах міокарду. Цей діагностичний метод має високу чутливість і специфічність. Серологічні методи (наростання нейтралізуючих чи типоспецифічних антитіл, фіксація комплементу, ELISA, визначення сероспецифічних IgM антитіл) придатні для використання лише у випадках, коли є висока ймовірність захворювання, спричиненого певним (передбачуваним) серотипом збудника. Чутливість серологічних методів є значно нижчою від ПЛР чи методів виділення культури збудника. Важливе значення у діагностиці мають парні серологічні дослідження – визначення наростання титру специфічних антитіл у 4 і більше разів.

Лікування

Стационарному лікуванню підлягають хворі з ураженням нервової системи, серця, новонароджені чи пацієнти з тяжким перебігом захворювання.

Лікування симптоматичне, використовують нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикоїди (при ентеровірусних менінгоенцефалітах, міокардитах). Дітям із серцевою недостатністю призначають іонотропні препарати, діуретики. При геморагічному синдромі новонародженим вводять еритроцитарну, тромбоцитарну масу, свіжозаморожену плазму, вітамін К.

В Україні етіотропні препарати для лікування ентеровірусних захворювань не зареєстровані. У деяких розвинених країнах світу за тяжкого перебігу ентеровірусних інфекцій використовують рекомбінантні інтерферони (α -2a, α -2b). Друга група препаратів, що використовуються для лікування ентеровірусної інфекції, – імуноглобуліни. Згідно з літературними даними показана їх клінічна ефективність у хворих на ентеровірусну інфекцію на фоні імунодефіцитного стану, а також у неонатальній практиці у хворих новонароджених, у яких були відсутні антитіла до ентеровірусів. Третя група – капсидінгібуючі препарати. Найефективнішим із цієї групи є плеконарил. Це найбільш популярний у розвинених країнах етіотропний засіб, який пройшов клінічні випробування. Плеконарил продемонстрував широкий спектр протівірусної активності щодо ентеровірусної інфекції, відрізняється високою біодоступністю (70%) при ентальному прийомі. Широко застосовується цей препарат для лікування менінгітів, енцефалітів, респіраторних інфекцій, спричинених ентеровірусами.

Профілактика

Застосовується неспецифічна профілактика, що передбачає ізоляцію можливого джерела інфекції та переривання шляхів її передачі контактним шляхом. Вакцини проти ентеровірусної інфекції немає, але можна застосовувати препарати інтерферонів, імуноглобулінів.

Література

1. Кишкурно Е.П. Энтеровирусная инфекция у детей: клиника, диагностика, подходы к терапии / Е.П. Кишкурно, Т.В. Амвросьева // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 2 (9). – С. 125-128.
2. Гейдарова Н.Ф. Отягощающее влияние энтеровирусной инфекции на течение и исход беременности / Н.Ф. Гейдарова // Украинский журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2011. – № 4, Т. 6. – С. 70-74.
3. Богомолов Б.П. Острый миокардит, вызванный вирусом ЕСНО / Б.П. Богомолов, А.В. Девяткин, С.А. Митюшина, Т.Н. Молякова // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 85, № 2. – С. 68-70.
4. Сапрыкина П.А. Энтеровирусная инфекция / П.А. Сапрыкина // Избранные лекции по инфекционным болезням у детей: руководство / под ред. В.Т. Киклевича. – Иркутск, 2012. – С. 300-315.
5. Сапрыкина П.А. Новый взгляд на энтеровирусную инфекцию в настоящее время / П.А. Сапрыкина // Здоровье детей Сибири. – 2016. – № 1. – С. 64-67.



Bionorica®

Захворювання органів дихання?

Імупрет®

7 рослинних компонентів



-  перешкоджає поширенню інфекції¹
-  зміцнює імунітет²
-  захищає від рецидивів та ускладнень³

Розкриваючи силу рослин

Імупрет®. Показання до застосування: Захворювання верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт, ларингіт). Профілактика ускладнень та рецидивів при респіраторних вірусних інфекціях внаслідок зниження захисних сил організму. **Спосіб застосування та дози:** В залежності від симптомів захворювання, препарат застосовують в таких дозах: гострі прояви: Дорослі та діти від 12 років по 25 крапель або по 2 табл. 5-6 разів на день, діти 6-11 років по 15 крапель або по 1 табл. 5-6 разів на день, діти з 2 до 5 років по 10 крапель 5-6 разів на день, діти з 1 до 2 років по 5 крапель 5-6 разів на день. Після зникнення гострих проявів доцільно приймати ще протягом тижня. **Протипоказання:** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Не рекомендується застосовувати у період вагітності та годування груддю. **Побічні ефекти:** рідко можуть виникати шлунково-кишкові розлади, алергічні реакції.

1. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) лютий 2004.
2. Імуномодулюючі властивості препарату Тонзилгон Н (О. Мельников) «Здоров'я України» № 5 (136) Лютий 2006; Експериментальне дослідження імуномодулюючих властивостей Тонзилгону Н in vitro (О. Мельников, О. Рильська), ЖУНГБ № 3/2005, (стр 74-76).
3. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) Лютий 2004; саногенетична корекція стану мукозального імунітету у дітей з використанням сучасних рослинних імуномодуляторів (О. Цодікова, К. Гарбар) «Сучасна педіатрія» № 3 (43) / 2012; Здоров'я у сезон застуд завдяки комбінованому рослинному препарату (M. Rimmele) Naturamed 5/2010, Medical Nature № 5/2011.

Імупрет® краплі: Р.С. №UA/6909/01/01 від 26.07.12. **Імупрет® таблетки:** Р.П. №UA/6909/02/01 від 26.07.12. ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



Скоро в детский сад и школу: как укрепить иммунную защиту?

Как гласит хорошо известная поговорка, сани нужно готовить еще летом. Это же прекрасное и беззаботное время года можно с успехом использовать для укрепления иммунной защиты детского организма и подготовки ребенка к посещению организованного детского коллектива. Ответственные родители задаются вопросом о том, как сделать так, чтобы их ребенок, которому уже осенью предстоит в первый раз пойти в детский сад или школу, был готов к этому психологически, быстро адаптировался в детском коллективе и как можно реже болел. Кто-то старается оздоровить летом ребенка на море, кто-то использует летнее время для интенсивных учебных занятий по подготовке к школе. Однако ни в том, ни в другом случае не стоит забывать об укреплении иммунной защиты организма ребенка. О том, как это можно сделать, мы и расскажем в данном обзоре.

Как хорошо известно практикующим педиатрам, острым респираторным инфекциям (ОРИ) наиболее подвержены дети в возрасте 2-6 лет, иммунная система которых находится в стадии формирования, дети, посещающие организованные коллективы, дети с аллергической патологией и с очагами хронической инфекции в носоглотке (Г.И. Смирнова, 2011). Именно поэтому в этой возрастной категории детей, которым предстоит начать посещение организованных детских коллективов (а значит и контактировать с на порядок большим количеством респираторных вирусов и бактериальных патогенов), приоритетное значение имеет своевременное проведение мероприятий, способствующих укреплению неспецифической иммунной защиты организма.

Программы неспецифической иммунопрофилактики и иммуно-реабилитации должны включать в себя нормализацию питания, режима дня, рациональное закаливание, санаторно-курортное лечение, а также использование препаратов натурального происхождения, влияющих на неспецифическую иммунную резистентность организма ребенка. Особой проблемой современной педиатрии является комплексная иммунореабилитация часто болеющих детей, склонных к рецидивирующим респираторным инфекциям, поскольку именно у них зачастую значимо снижается активность иммунитета и формируются хронические заболевания органов дыхания, а также детей с теми или иными хроническими соматическими заболеваниями. Известно, что частые, длительные и тяжелые ОРИ могут приводить к нарушению физического и психо-психического развития детей, способствовать нарушениям адаптации ребенка к социуму ввиду систематических пропусков занятий в школе или детском саду и ограниченности общения со сверстниками, а также развитию ряда педагогических проблем (в частности, плохой успеваемости).

В настоящее время все большее внимание ученых и практикующих педиатров привлекают возможности профилактики ОРИ и реализации комплексных программ иммунореабилитации с использованием растительных лекарственных средств. При этом на современном этапе развития медицины и фармации речь идет в первую очередь о применении стандартизированных фитопрепаратов, разработанных на основе современных технологий, самой передовой из которых можно по праву назвать концепцию фитонинга. Последняя подразумевает использование инновационных технологий и современных научных методов (инжиниринг) с целью создания стандартизированных многокомпонентных высококачественных фитопрепаратов, содержащих строго дозированное количество биологически активных веществ лекарственных растений и характеризующихся максимально прогнозируемой биологической эффективностью и безопасностью. Именно таким лекарственным средством, по праву заслужившим доверие врачей Европы и Украины, является Имупрет® («Бионорика», Германия) – комплексный препарат растительного происхождения, в состав которого входят стандартизированные растительные компоненты: корень алтея, цветки ромашки, трава хвоща и тысячелистника, одуванчик, листья ореха и кора дуба. Компоненты, входящие в состав препарата Имупрет®, проявляют комплексную фармакологическую активность (табл.). Убедительно доказанные на сегодняшний день разнонаправленные эффекты препарата Имупрет® – иммуномодулирующий, противовоспалительный, обволакивающий, антибактериальный и противовирусный – обосновывают его применение не только в качестве средства терапии заболеваний верхних дыхательных путей, но и с целью неспецифической иммунопрофилактики ОРИ у детей. С 1997 г. этот препарат хорошо известен украинским врачам под названием Тонзилгон Н, а в 2007 г. он был перерегистрирован под названием Имупрет®, что отражает его главный – иммуномодулирующий – эффект.

Имупрет® оказывает иммуномодулирующее и противовоспалительное действие: повышает фагоцитарную активность

макрофагов, гранулоцитов, увеличивает скорость разрушения фагоцитированных микроорганизмов, снижает проницаемость капилляров, уменьшает отек слизистой оболочки дыхательных путей. Поскольку в составе препарата Имупрет® содержатся флавоноиды, он также обладает выраженными антиоксидантными свойствами (Е.П. Карпова, Э.Ф. Фейзуллаев, 2012). Противовирусный эффект препарата был оценен в группе часто болеющих детей (Г.И. Смирнова, 2001). Было установлено, что прием этого лекарственного средства способствовал повышению противовирусного иммунитета в данной группе детей за счет увеличения продукции α- и γ-интерферонов. На фоне лечения также был подтвержден иммуномодулирующий эффект препарата у часто болеющих детей в виде повышения фагоцитарной активности лейкоцитов, улучшения функционального состояния иммунитета за счет увеличения уровня секреторного иммуноглобулина А и лизоцима в слюне, повышения концентрации антител группы А и М в сыворотке крови и уменьшения дисглобулинемии.

Имупрет® удобен в применении у детей разных возрастных групп, поскольку выпускается как в форме таблеток, так и в виде капель, не вызывающих у ребенка неприятных вкусовых ощущений при приеме.

Профилактика ОРИ и заболеваний ЛОР-органов

К возбудителям ОРИ относится огромное число микроорганизмов – с учетом отдельных серотипов их насчитывается более 200 видов (М.В. Гарашенко, 2011). Однако основными возбудителями ОРИ бесспорно являются вирусы: риновирусы, аденовирусы, вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус и др. Следует отметить, что грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) в настоящее время остаются практически неконтролируемыми вследствие значительной изменчивости антигенной структуры вирусов гриппа и гетерогенности группы респираторных вирусов. Для специфической профилактики гриппа используется вакцинация, однако нестабильность генома вирусов гриппа, а также многочисленность других возбудителей ОРВИ и их серотипов препятствуют созданию эффективных универсальных вакцин. В связи с этим практикующие врачи широко используют возможности неспецифической профилактики ОРИ, которая предполагает в том числе и назначение препаратов природного или синтетического происхождения, повышающих общую иммунную резистентность организма.

Эффективность препарата Имупрет® в качестве средства экстренной неспецифической профилактики гриппа и ОРВИ изучалась в открытом контролируемом проспективном рандомизированном клинико-эпидемиологическом исследовании (М.В. Гарашенко, 2011) с участием 150 детей младшего школьного возраста (6-10 лет). Имупрет® назначался курсом 25 дней. Было показано, что в период эпидемии ОРВИ заболели только 16% детей, получавших Имупрет®, тогда как в группе детей, не получавших никакой профилактики – 58%. Таким образом, курсовой прием препарата Имупрет® обеспечил высокую степень защиты от ОРВИ у детей младшего школьного возраста даже в ситуации экстренной профилактики. Заболеваемость среди детей, получавших препарат, снизилась в 3,6 раза по сравнению с группой детей, не получавших профилактических препаратов. Среднее число пропущенных по болезни дней школьных занятий на фоне приема препарата уменьшилось в 1,5 раза. Кроме того, значительно сократилась (в 4,3 раза) частота случаев тяжелого течения ОРИ (с 56 до 13%).

Интересные результаты также были получены Е.Ю. Радциг и соавт. (2011), которые провели оценку профилактической эффективности препарата Имупрет® при его пролонгированном (в течение 1 мес) приеме у детей в группах восстановительного лечения дошкольного детского учреждения в период эпидемического подъема заболеваемости ОРИ. В исследовании участвовало 50 детей

в возрасте 3-6 лет (27 мальчиков и 23 девочки). Все дети относились к категории часто болеющих и посещали отделение восстановительного лечения (дневной стационар) на базе детского сада. Препарат Имупрет® назначали перорально в дозе 10 капель 3 р/день в течение 1 мес. Анализ данных показал, что среди детей, принимавших исследуемый препарат, отмечено снижение заболеваемости ОРИ в 1,71 раза. При этом в группе сравнения не было зафиксировано статистически достоверного снижения заболеваемости. Отличная и хорошая переносимость препарата была отмечена в 98% случаев. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать препарат Имупрет® для профилактики сезонного всплеска ОРИ у детей, в том числе в организованных детских коллективах.

Профилактическое применение препарата Имупрет® (в комбинации с известным фитопрепаратом Синупрет®) оказалось особенно эффективным у дошкольников с такой функциональной патологией лимфоидного кольца, как гипертрофия глоточных и небных миндалин. Известно, что барьерная функция этих органов особенно напряжена в дошкольном возрасте, когда круг общения ребенка существенно расширяется (прежде всего в связи с началом посещения организованных детских коллективов) и, естественно, при столь значительной функциональной нагрузке происходит гипертрофия лимфоидных органов. При выраженной гипертрофии миндалин они становятся благоприятной средой для персистенции вирусов и бактерий, вследствие чего формируется очаг хронического воспаления, ослабевает локальная иммунная защита и закономерно повышается заболеваемость ОРИ. В ходе клинического исследования с участием 55 посещавших детский сад детей в возрасте 3,5-4 года с гипертрофией глоточных и небных миндалин, за которыми осуществлялось длительное последующее наблюдение (вплоть до достижения возраста 5,5-6,5 года), было показано, что комплексная курсовая фитопрофилактика с включением препарата Имупрет® обеспечивала значимое снижение количества эпизодов ОРИ в течение всего периода последующего наблюдения – с 7-8 до 1-3 р/год. При этом в группе контроля, не получавшей фитопрепараты, отмечалось сохранение высокой заболеваемости ОРИ, а в периоды отсутствия острых симптомов – постоянное затруднение носового дыхания и скудное слизистое отделяемое из полости носа (Т.Е. Привалова и соавт., 2009).

Море + Имупрет® = отличное сочетание!

Одним из основных методов реабилитации часто болеющих детей и детей с хронической патологией органов дыхания и ЛОР-органов является санаторно-курортное оздоровление. Действительно, сочетание целебных сил природы (таких как морская вода, чистый воздух и солнечные ванны) с грамотно подобранными специалистом физиотерапевтическими процедурами, проводимыми в условиях детского санатория, может обеспечить хороший реабилитационный и профилактический эффект. Однако всем родителям и педиатрам известна столь частая ситуация, когда ребенок, сменивший климатическую зону и прибывший в санаторий с целью оздоровления, внезапно заболевает ОРИ. Соответственно, в таком случае любые физиотерапевтические процедуры становятся противопоказанными, и вместо отдыха и санаторно-курортного лечения приходится проводить терапию возникшего острого заболевания. Дело в том, что у часто болеющих детей и у детей с хронической патологией органов дыхания и ЛОР-органов часто наблюдается изменение ряда показателей иммунограммы, свидетельствующее о вторичном иммунодефиците. Когда такой ребенок попадает в условия, требующие адаптации к смене климата и привычной среды, иммунная система зачастую дает «сбой», и детский организм становится особенно чувствителен к различным патогенам, в первую очередь – респираторным. В этой ситуации полезным может быть заблаговременное курсовое применение фитонимномодулятора Имупрет®, который способствует активации неспецифических факторов защиты организма за счет повышения фагоцитарной активности макрофагов и гранулоцитов. Эффективность этого препарата в комплексе профилактических мероприятий на этапе санаторно-курортного лечения и реабилитации подтверждается данными клинических исследований. Так, было показано, что применение препарата Имупрет® у пациентов с хроническим тонзиллитом в стадии ремиссии на этапе санаторно-курортного лечения способствовало выполнению в полном объеме индивидуального комплекса восстановительного лечения и позволило значительно снизить (в 3 раза) внутрисанаторную заболеваемость детей ОРВИ, в том числе – частоту развития среднетяжелых форм данных заболеваний (Е.И. Кондратьева и соавт., 2010).

Таким образом, включение фитонимномодулятора Имупрет® в комплекс профилактических и реабилитационных мероприятий как у практически здоровых детей, так и у детей с частыми рецидивирующими респираторными заболеваниями и хронической соматической патологией, позволяет укрепить неспецифическую иммунную защиту и открывает реальный путь к оздоровлению перед таким непростым и стрессовым событием, как начало посещения организованного детского коллектива.

Подготовила Елена Терещенко

Таблица. Основные эффекты растительных компонентов, входящих в состав препарата Имупрет® (Е.Ю. Радциг и соавт., 2011)

Компоненты	Ингредиенты	Эффекты				
		противовоспалительный	иммуномодулирующий	обволакивающий	антибактериальный	другие
Корень алтея	Муцины, полисахариды		+			Снимает раздражение
Цветки ромашки	Эссенциальные масла, полисахариды, флавоноиды	+	+		+	Дезодорирует
Трава хвоща	Кремниевая кислота, сапонины, флавоноиды	+	+			
Листья ореха	Танины, эссенциальные масла	+		+	+	
Трава тысячелистника	Горечи, хамазулен, азуленогены	+		+	+	Холеретик, спазмолитик
Кора дуба	Танины			+		Вирусостатик
Трава одуванчика	Горечи, производные стеролов	+				Диуретик

А.В. Катилів, к. мед. н., Вінницький національний медичний університет ім. Н.І. Пирогова;
С.В. Зайков, д. мед. н., професор, Національна медична академія післядипломного образования ім. П.Л. Шупика;
Д.В. Дмитрієв, к. мед. н., Вінницький національний медичний університет ім. Н.І. Пирогова;
С.Ю. Макаров, Дитяча обласна клінічна лікарня, г. Вінниця

Спонтанний пневмоторакс у дітей: діагностика і тактика ведення

Пневмотораксом називають наличие воздуха или газа в плевральной полости (пространстве между висцеральной и париетальной плеврой). Пневмоторакс может приводить к нарушению вентиляции легких и оксигенации крови. Клинические последствия пневмоторакса зависят от степени коллапса легкого на пораженной стороне. Если пневмоторакс существенный, это может приводить к смещению органов средостения и нарушать системную гемодинамику. Воздух может проникать в плевральную полость из окружающей среды через дефект грудной стенки (например, вследствие травмы) или из легочной паренхимы (при повреждении висцеральной плевры).



А.В. Катилів



С.В. Зайков

Различают следующие виды пневмоторакса:

- **спонтанный пневмоторакс** — развивающийся внезапно, без очевидной причины (первичный, то есть возникающий без предшествующей истории легочных заболеваний, и вторичный, который может возникать на фоне целого ряда заболеваний с поражением легочной паренхимы);
- **ятрогенный** (вследствие диагностических или лечебных манипуляций, приводящих к повреждению плевры и умышленному или ненамеренному попаданию воздуха в плевральную полость);
- **травматический** (вследствие проникающего ранения грудной клетки или тупой травмы грудной клетки с разрывом легкого);
- **напряженный** (жизнеугрожающее состояние, характеризующееся нарастающим давлением воздуха в плевральной полости из-за наличия клапанного механизма проникновения воздуха, что приводит к существенному смещению органов средостения и нарушению не только вентиляции легких, но и гемодинамики);
- **пневмомедиастинум** (наличие воздуха или газа в средостении, возникающее спонтанно или вследствие травмы/манипуляций).

Первичный спонтанный пневмоторакс (ПСП) — относительно редкое состояние в педиатрической практике. Тем не менее среди всех случаев нетравматического пневмоторакса он составляет 80–85%.

По данным литературы, ежегодная заболеваемость ПСП в общей популяции составляет 5–10 случаев на 100 тыс. населения. В США среди детей и подростков частота ПСП составляет 4 случая на 100 тыс. населения среди лиц мужского пола и 1,1 случая на 100 тыс. среди лиц женского пола. Высокая частота распространения отмечается у молодых людей в возрасте от 10 до 30 лет и редко старше 40. Пик заболеваемости приходится на возраст от 16 до 24 лет [12, 13]. Курение достоверно повышает риск возникновения пневмоторакса примерно в 20 раз [1, 2, 5].

Основным отличием ПСП от вторичного является то, что последний возникает на фоне хронического обструктивного заболевания легких и связанной с ним эмфиземы легких. Кроме того, вторичный пневмоторакс может развиваться у больных с интерстициальными заболеваниями легких (гистиоцитоз Х и лейомиоматоз), острыми инфекционными деструкциями легких, бронхолитом, первичными и метастатическими опухолями, тромбоэмболией, легочным эндометриозом, туберкулезом и мукосцидозом. По данным литературы, вторичный спонтанный пневмоторакс встречается не более чем в 15% случаев [2, 5].

Патофизиология. Обычно у пациентов с ПСП не выявлялась явная клинически значимая легочная патология, что и отображает название этого состояния — «спонтанный». Хотя у 76–100% таких пациентов при проведении инструментальных методов обследования (видеоторакоскопия, открытая торакотомия) обнаруживаются субплевральные буллы [1, 2]. Буллами легкого принято считать наполненный воздухом тонкостенный пузырь более 1 см в диаметре, не имеющий эпителиальной выстилки. Буллы могут быть множественными

и одиночными, иметь разную форму и размер. Считается, что причиной развития булл являются локальные нарушения проходимости бронхов и мелких бронхов с образованием в них клапанного механизма в результате рубцовых изменений. При этом рубцовые изменения приводят к формированию бронхиального клапана в направлении альвеол. Со временем происходит постепенное растягивание альвеол, атрофия перегородок между ними и формирование напряженных тонкостенных полостей [2]. Буллы могут быть стабильными или достигать больших размеров. Чаще всего буллы являются проявлениями системных заболеваний: дисплазии соединительной ткани, недостаточности α 1-антитрипсина. В связи с этим спонтанный пневмоторакс часто наблюдается при таких наследственных заболеваниях, как синдром Элерса-Данлоса, синдром Марфана. Таким образом, разрыв субплеврально расположенных булл в легком является основной причиной возникновения данного заболевания. Механизм формирования булл остается до конца неясным. При спонтанном пневмотораксе происходит повышение внутриплеврального давления, которое способствует полному или частичному сдавлению легкого (снимок). Значительный первичный спонтанный пневмоторакс приводит к резкому уменьшению жизненной емкости легких и увеличению альвеолярно-артериального градиента по кислороду, в результате чего развивается гипоксемия различной степени тяжести. Кроме того, гипоксемия является результатом нарушения вентиляционно-перфузионных отношений и появления шунта справа налево, а тяжесть этих расстройств зависит от величины пневмоторакса.

Следует заметить, что кроме анатомических предпосылок для возникновения пневмоторакса необходимо еще и воздействие так называемых триггерных факторов. К ним относятся все случаи резкого повышения внутригрудного давления: сильный кашель, подъем тяжестей, игра на духовых инструментах, резкие движения, при которых происходит резкое повышение внутригрудного давления, что приводит к разрыву булл.

Классификации спонтанного пневмоторакса в значительной степени условны и имеют больше педагогическую значимость. В публикациях встречаются классификации различной степени подробности, однако принципиальных различий между ними мы не отметили [1, 2]. Для клинической практики большее значение имеет разделение пневмоторакса на напряженный и ненапряженный, а также распространенность пневмоторакса. Таким образом, клиницисту следует ориентироваться на степень коллапса легкого (по данным лучевых методов исследования), проявления дыхательной недостаточности (клинически) и определение газового состояния крови.

Классификация первичного спонтанного пневмоторакса

1. По распространенности:
 - полный коллапс легкого;
 - неполный коллапс легкого;
 - ограниченный пневмоторакс.

2. По кратности:

- первичный;
- повторный (рецидивирующий).

Осложнениями спонтанного пневмоторакса являются пневмомедиастинум и подкожная эмфизема, которые встречаются редко.

Клиническая картина. Подавляющее большинство случаев ПСП возникают в покое. Воздействие триггерных факторов (физическая нагрузка, пение, крик и др.) обычно отмечают за 1–2 суток до возникновения заболевания. Основной жалобой у пациентов со спонтанным пневмотораксом является боль в грудной клетке со стороны расположения пневмоторакса. Интенсивность боли может варьировать от минимальной до выраженной, первоначально пациенты ее описывают как острую, а позднее — как ноющую или тупую. Обычно боль в грудной клетке исчезает в первые двое суток, даже если пневмоторакс остается нелеченым. Боль зачастую локализуется в передней части грудной клетки, при значительных объемах пневмоторакса может иррадиировать в шею или спину. Редко отмечается иррадиация боли в эпигастральную область.

Вторым по значимости симптомом является одышка, которая напрямую коррелирует со степенью коллапса легкого. Только при значительном объеме пневмоторакса пациенты жалуются на одышку в покое, в остальных случаях одышка появляется при выполнении физической нагрузки или подъеме по лестнице. Во всех случаях у пациентов наблюдается тахипное, таким образом, нормальная частота дыхания исключает наличие спонтанного пневмоторакса у пациента.

В 62% случаев наблюдается редкий сухой кашель, усиливающийся при глубоком вдохе или физической нагрузке. Появление продуктивного кашля и мокроты с прожилками крови, как правило, указывает на значительный объем пневмоторакса и коллапс легкого.

Большинство пациентов со спонтанным пневмотораксом имеют характерный фенотип (признаки дисплазии соединительной ткани): высокий рост, астеническое телосложение, слабо выраженное развитие подкожно-жировой клетчатки. По результатам собственных наблюдений, мальчики составляют 96% пациентов со спонтанным пневмотораксом.

Симметричность грудной клетки и участие ее сторон в акте дыхания также являются важными диагностическими критериями. При наличии пневмоторакса более чем в 15% случаев отмечается уменьшение объема грудной клетки на стороне поражения и возникновение функционального (компенсаторного) сколиоза. Пальпация грудной клетки безболезненна.

При наличии объема поражения более $1/2$ гемиторакса наблюдается уменьшение экскурсии грудной клетки на пораженной стороне, а также отмечается коробочный оттенок перкуторного звука, ослабление голосового дрожания и дыхания. Важное диагностическое значение имеет тахикардия, которая наблюдается у подавляющего количества пациентов со спонтанным пневмотораксом.

Цианоз у пациентов со спонтанным пневмотораксом отмечается крайне редко и указывает на полный коллапс легкого у детей раннего возраста

или же на напряженный пневмоторакс. Увеличение объема грудной клетки на стороне поражения, расширение межреберных промежутков и уменьшение дыхательной экскурсии легкого, а также тимпанит и смещение границ средостения в противоположную сторону являются симптомами напряженного пневмоторакса. Смещение средостения приводит к сдавлению нижней полой вены и к значительному уменьшению венозного возврата. Без соответствующей коррекции напряженный пневмоторакс быстро приводит к кардиореспираторному коллапсу. Для диагностики данного состояния рентгенологическое исследование грудной клетки, как правило, не требуется. Необходима экстренная торакотомия, промедление с проведением которой может привести к остановке сердца.

Следует отметить, что у пациентов с небольшим пневмотораксом, занимающим менее 15% от объема гемиторакса, физикальная симптоматика обычно отсутствует.

Таким образом, к ведущим диагностическим критериям спонтанного пневмоторакса относятся:

– боль в грудной клетке (специфичность – 57%, чувствительность – 79%);

– одышка (специфичность – 43%, чувствительность – 98%);

– аускультативные изменения при их наличии (специфичность – 98%, чувствительность – 90%).

Наличие одновременно всех трех симптомов с высокой вероятностью предполагает пневмоторакс в 99% случаев, а при наличии только одышки и аускультативных изменений вероятность пневмоторакса также велика – 98%. Сочетание боли в груди и одышки характерно для пневмоторакса, но менее специфично и отмечается в 40% случаев. Изолированный симптом одышки встречается при пневмотораксе только в 12% случаев, а изолированная боль в грудной клетке описана только в 2% наблюдений [2, 11]. Спонтанный пневмоторакс без вышеописанных симптомов наблюдался менее чем у 1% детей.

Сильный кашель и физическая нагрузка у пациентов со спонтанным пневмотораксом могут приводить к резкому изменению внутригрудного давления и расслоению медиастинальных тканей, что провоцирует возникновение подкожной эмфиземы с распространением ее в область шеи и на переднюю грудную стенку. У пациентов с подкожной эмфиземой признаки спонтанного пневмоторакса могут быть стерты.

Наиболее частыми осложнениями спонтанного пневмоторакса являются:

– внутриплевральные кровотечения вследствие надрыва легочной паренхимы;

– напряженный спонтанный пневмоторакс. Развиваются прогрессирующая дыхательная недостаточность, медиастинальная подкожная эмфизема;

– серозно-фибринозный пневмоплеврит.

Диагностика. Диагноз ПСП устанавливается на основании данных анамнеза и определения свободного края легкого (становится видимой тонкая линия висцеральной плевры) на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки, выполненной в положении стоя. При этом рекомендовано проведение рентгенографии в двух проекциях: прямой и боковой. Для выявления пневмоторакса небольшого объема, особенно верхушечного, следует выполнять рентгенографию на выдохе, так как постоянный объем воздуха в плевральной полости при пневмотораксе более четко прослеживается тогда, когда общий размер данной половины грудной клетки уменьшается при выдохе. При необходимости целесообразно получение боковых снимков в положении больного лежа (пораженная сторона легких должна находиться внизу).

Рентгенологически для пневмоторакса небольшого объема характерны сверхпрозрачность и исчезновение легочного рисунка на периферии, а также появление тонкой линии, представляющей рефракцию висцеральной плевры от париетальной. Значительно реже может отмечаться присутствие небольшого количества плевральной жидкости на стороне поражения, о чем можно судить по сглаживанию реберно-диафрагмального угла.

Пневмоторакс следует дифференцировать с кожными складками, артефактами на грудной стенке (например, из-за одежды больного), а также с большими субплеврально расположенными буллами в паренхиме легкого или тонкостенными воздушными кистами. При проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать, что буллы и кисты имеют вогнутые внутренние края и закругленные контуры.

Компьютерная томография (КТ) грудной клетки на настоящий момент является «золотым» стандартом для диагностики и дифференциальной диагностики спонтанного пневмоторакса. По результатам КТ у 89% пациентов с ПСП обнаруживают буллы.

В отдельных публикациях у пациентов со спонтанным пневмотораксом рекомендуют определять функцию легких методом стандартной спирометрии, пытаться провести корреляцию между функцией внешнего дыхания и тяжестью пневмоторакса. Однако на практике получить достоверные данные результатов спирометрии у пациентов со спонтанным пневмотораксом не удается, кроме того,

проведение самого исследования чревато увеличением объема спонтанного пневмоторакса и ухудшением общего состояния.

Ультразвуковое исследование может быть использовано в комплексном обследовании таких пациентов с целью определения наличия воздуха в плевральных полостях, но оценить объем пневмоторакса по данным эхографии затруднительно [5]. Положительная прогностическая ценность ультразвукового исследования в диагностике пневмоторакса, по данным Goodman [6], составляет 100%, а отрицательная – 82%.

Средняя частота рецидивов, по данным литературы [1, 2, 11], при ПСП составляет 30% случаев. Как правило, это обусловлено наличием у пациентов буллезной эмфиземы или дисплазии соединительной ткани. В большинстве случаев рецидив ПСП развивается в течение 6 мес после его первого эпизода. У пациентов с рецидивом спонтанного пневмоторакса рентгенологически часто определяется фиброз легочной ткани. Курение является независимым фактором риска рецидивов пневмоторакса [1, 2, 11].

Тактика терапии спонтанного пневмоторакса

На данный момент медицинская наука и практика еще далеки от того, чтобы утверждать, что оптимальная тактика в отношении пневмоторакса однозначно определена и стандартизирована, особенно у детей. Лечение детей с пневмотораксом, главным образом, базируется на опыте ведения взрослых пациентов, который экстраполирован на педиатрическую практику. На сегодняшний день основными рекомендациями по данной проблеме являются рекомендации Американской коллегии врачей по заболеваниям грудной клетки [14] и Британского торакального общества [15].

В целом тактика ведения данной категории пациентов зависит, в первую очередь, от объема пневмоторакса, наличия и выраженности дыхательной недостаточности, а также тех или иных сопутствующих заболеваний. Основной целью лечения является удаление воздуха из плевральной полости и профилактика рецидивов пневмоторакса.

Лечение может быть консервативным, ограничиваемым выжидательным наблюдением и кислородной поддержкой, или инвазивным. Хотя показания к консервативной терапии достаточно хорошо определены, критерии для проведения дренажных процедур являются довольно противоречивыми. Спектр возможных вмешательств включает в себя плевральную пункцию с аспирацией содержимого, дренирование плевральной полости с или без проведения плевродеза, а также более инвазивные хирургические вмешательства.

Пациенты со спонтанным пневмотораксом нуждаются в госпитализации в торакальное или пульмонологическое отделение. Вопрос о тактике их лечения иногда еще является предметом дискуссий между пульмонологами и торакальными хирургами, на что указывает анализ зарубежных публикаций. В результате опроса американских пульмонологов и торакальных хирургов об их тактике лечения пациентов с пневмотораксом выяснилось, что более 50% опрошенных придерживаются тактики простого наблюдения при ПСП с неполным коллапсом легкого. При рецидиве же пневмоторакса выполняется дренирование плевральной полости, а противорецидивное лечение проводят не более 40% опрошенных врачей [8]. Решение вопроса о проведении плеврального дренирования следует рассматривать только при наличии спонтанного пневмоторакса объемом более 20% гемиторакса. Если же объем пневмоторакса составляет менее 20% гемиторакса, то решение относительно дренирования зависит от конкретной клинической ситуации. У представленных нами на рис. 1, 2, 3 пациентов консервативная тактика была успешна, а выздоровление наблюдалось на 9-11-е сутки от момента его диагностики.

Таким образом, вычисление объема пневмоторакса является важным параметром выбора дальнейшей тактики терапии у детей со спонтанным пневмотораксом. В практической медицине наиболее

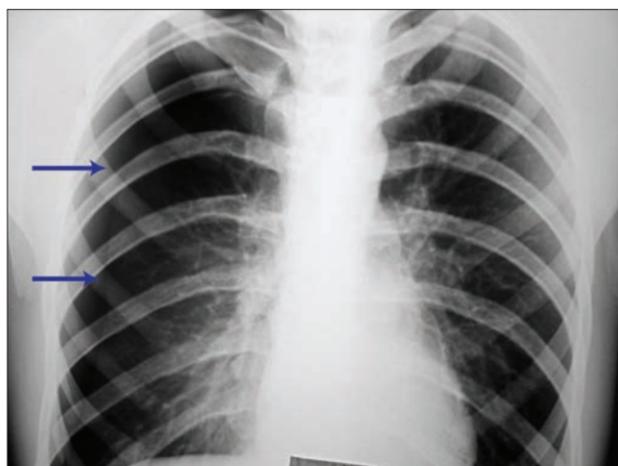


Рис. 1. Рентгенологическая картина спонтанного пневмоторакса справа

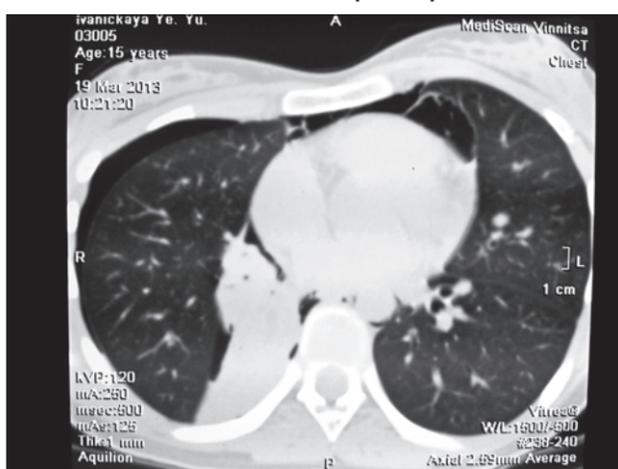


Рис. 2. Спонтанный пневмоторакс справа на компьютерной томограмме

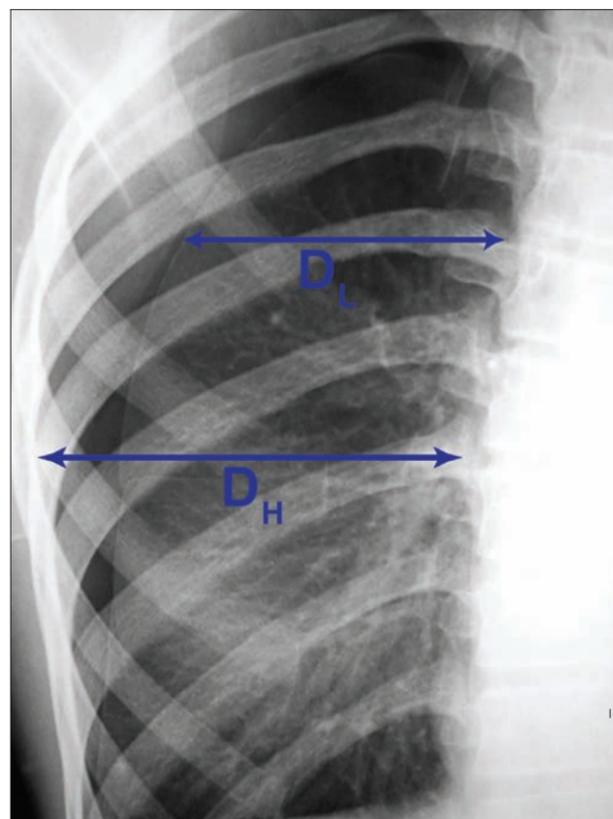


Рис. 3. Схема расчета объема пневмоторакса по формуле R. Light (измерения D_1 и D_n проводятся на одном уровне)

Продолжение на стр. 32.

А.В. Катилов, к. мед. н., Вінницький національний медичний університет ім. Н.І. Пирогова;
С.В. Зайков, д. мед. н., професор, Національна медична академія післядипломного освіти ім. П.Л. Шупика;
Д.В. Дмитрієв, к. мед. н., Вінницький національний медичний університет ім. Н.І. Пирогова;
С.Ю. Макаров, Дитяча обласна клінічна лікарня, г. Вінниця

Спонтанний пневмоторакс у дітей: діагностика і тактика ведення

Продолжение. Начало на стр. 30.

приемлема формула R. Light [3], основанная на том, что диаметр одного легкого (D_L) и диаметр гемиторакса (D_H) пропорциональны величине их диаметров в третьей степени. Измерения проводятся на рентгенограмме в прямой проекции и выражаются в сантиметрах (рис. 3).

Объем (V) пневмоторакса в % = $(1 - D_L / D_H) \times 100$

У взрослых и подростков по рекомендациям экспертов Британского торакального общества предлагается еще более простой метод определения объема пневмоторакса. Необходимо отметить, что существуют различия в месте измерения дистанции от грудной клетки до края легкого в английской

(«b» на рис. 4) и американской медицинских школах («a» на рис. 4).

При этом пневмоторакс у подростков и взрослых в зависимости от расстояния между легким и грудной стенкой подразделяется на:

- **малый** (<2 см);
- **большой** (>2 см) [1, 2].

Пневмотораксы объемом <15% гемиторакса по формуле R. Light или <2 см от грудной клетки до края легкого по рекомендациям руководства Британского торакального общества и при стабильном клиническом состоянии пациента рекомендовано вести консервативно.

Консервативная терапия спонтанного пневмоторакса у детей основана на положении пациента лежа с приподнятой головой и туловищем до 30-35° (положение Фовлера). При наличии признаков дыхательной недостаточности обязательным является проведение оксигенотерапии методом носовых канюлей или через маску. При наличии даже минимального кашля целесообразно профилактическое назначение противокашлевых средств коротким курсом (3-5 дней). Рекомендовано применение препаратов центрального механизма действия (например, рапитус, синекод, пакселадин). Это направление терапии обусловлено тем, что кашель может привести к увеличению объема пневмоторакса. С целью купирования болевого синдрома необходимо применение нестероидных противовоспалительных препаратов, которые обычно требуют одно- или двукратного приема. В редких случаях при более выраженном болевом синдроме для анальгезии можно использовать методы регионального обезболивания (эпидуральная, межреберная и паравerteбральная блокады). Антибиотикотерапия при ПСП не показана. **Скорость разрешения спонтанного пневмоторакса составляет 1,25% объема гемиторакса в течение 24 ч, что позволяет прогнозировать время разрешения пневмоторакса у пациента.**

По результатам исследования A. Bobbio и соавт. (2015), консервативная терапия спонтанного пневмоторакса имеет высокую эффективность [16]. При общем количестве наблюдаемых 4259 хирургических процедуры выполнялись только у 24% пациентов.

Общепризнано недопустимым является проведение плевральных пункций у пациентов с ПСП, которые во многих случаях могут привести к ухудшению течения заболевания. При необходимости возможно проведение простой аспирации воздуха при помощи катетера. По данным литературы, простая аспирация при ПСП у детей приводит к расправлению легкого в 59-80% случаев. Необходимо также учитывать, что простая аспирация воздуха имеет определенные преимущества перед дренированием плевральной полости (менее болезненна, значительно лучше переносится детьми).

Показаниями к дренированию плевральной полости являются:

- напряженный пневмоторакс;
- значительный объем пневмоторакса или коллапса легкого (рис. 5);
- рецидив спонтанного пневмоторакса;
- отсутствие эффекта от консервативной терапии.

Плевральное дренирование при спонтанном пневмотораксе у детей следует проводить в пятом межреберье по передней аксиллярной линии или во втором межреберье по среднеключичной линии. Эффективность плеврального дренажа составляет 84-97%. Использование источника отрицательного давления при дренировании плевральной полости может затягивать разрешение пневмоторакса, поэтому наиболее приемлемо использование методики «водяного замка». Показанием для удаления дренажа является отсутствие сброса воздуха через дренаж в течение суток. Невозможность путем дренирования расправить легкое в течение 3-4 суток, стойкое нестабильное состояние пациента диктуют рассмотрение вопроса о проведении оперативного вмешательства путем торакотомии.

В исследовании Aparup Dhua и соавт. (2015) приводятся данные о частоте возникновения осложнений у взрослых при лечении спонтанного пневмоторакса методом дренирования плевральной полости [16]. Частота осложнений, возникающих при дренировании плевральной полости, по данным указанных авторов (рис. 6), является достаточно высокой (31,6% случаев), к наиболее частым из которых относятся подкожная эмфизема (16,6%) и бронхоплевральная фистула (8,3%).

Химический плевродез обычно проводят путем введения через дренажную трубку доксициклина или взвеси талька в физиологическом растворе. В педиатрической практике необходимо учитывать, что тетрациклины противопоказаны для применения у детей до 9 лет. После введения склерозирующего препарата необходимо перекрывать дренажную трубку на час. Данный вид лечения показан пациентам с повторным эпизодом (рецидивом) пневмоторакса с одной стороны, но может предлагаться и при первом эпизоде заболевания в случае эмфизематозных изменений в легочной паренхиме, а также при имевших место эпизодах пневмоторакса как с одной, так и с другой стороны. Учитывая развитие значительного болевого синдрома при проведении данной процедуры, ей должна предшествовать адекватная анестезия [2, 7].

Таким образом, своевременная постановка диагноза и взвешенный подход к терапии с четким разграничением показаний для инвазивной и консервативной терапии является залогом успешного и рационального лечения спонтанного пневмоторакса у детей.

Литература

1. Справочник по пульмонологии / Под ред. А.Г. Чучалина, М.М. Ильковича. – Москва: ГЭОТАР-медиа, 2009. – 927 с.
2. Henry M., Arnold T., Harvey J. et al. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax // Thorax. – 2003. – Vol. 58 (Suppl II). – P. 39-52.
3. Light R.W. Pneumothorax. In: Pleural diseases. – 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995. – P. 242-277.
4. Gupta D., Hansell A., Nichols T. et al. Epidemiology of pneumothorax in England // Thorax. – 2000. – Vol. 55. – P. 666-671.
5. Siström C.L., Reiheld C.T., Gay S.B., Wallace K.K. Detection and estimation of the volume of pneumothorax using real-time sonography: efficacy determined by receiver operating characteristic analysis // Am J Roentgenol. – 1996 Feb. – Vol. 166 (2). – P. 317-321.
6. Goodman T.R. et al. Ultrasound detection of pneumothorax // Clinical Radiology. – 1999. – Vol. 54. – P. 736-739.
7. Noppen M., Alexander P., Driesen P. et al. Manual aspiration versus chest tube drainage in first episodes of primary spontaneous pneumothorax // Am J Respir Crit Care Med. – 2002. – Vol. 165. – P. 1240-1244.
8. Hansen A.K., Nielsen P.H., Møller N.G. et al. Operative pleurodesis in spontaneous pneumothorax // Scand J Thorac Cardiovasc Surg. – 1989. – Vol. 23. – P. 279-288.
9. Hamed H., Fentiman I.S., Chaudary M.A. et al. Comparison of bleomycin and talc for the control of pleural effusions secondary to carcinoma of the breast // Br J Surg. – 1989. – Vol. 76. – P. 1266-1267.
10. Light R.W. Tension pneumothorax // Intensive Care Med. – 1994. – Vol. 20. – P. 468-469.
11. Baumann M.H., Strange C., Heffner J.E. et al. Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement // Chest. – 2001. – Vol. 119. – P. 590-602.
12. Davis A.M., Wensley D.F., Phelan P.D. Spontaneous pneumothorax in paediatric patients // Respir Med. – 1993. – Vol. 87 (7). – P. 531.
13. Robinson P.D., Cooper P., Ranganathan S.C. Evidence-based management of paediatric primary spontaneous pneumothorax // Paediatr Respir Rev. – 2009. – Vol. 10 (3). – P. 110.
14. Baumann M.H., Strange C., Heffner J.E. et al. AACP Pneumothorax Consensus Group. Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement // Chest. – 2001. – Vol. 119 (2). – P. 590.
15. MacDuff A., Arnold A., Harvey J., BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. – Thorax. – 2010. – Vol. 65.
16. Aparup Dhua et al. Assessment of spontaneous pneumothorax in adults in a tertiary care hospital // Lung India. – March-April 2015. – Vol. 32. – P. 132-136.
17. Bobbio A. et al. Epidemiology of spontaneous pneumothorax: gender-related differences // Thorax. – 2015. – Vol. 70. – P. 653-658.

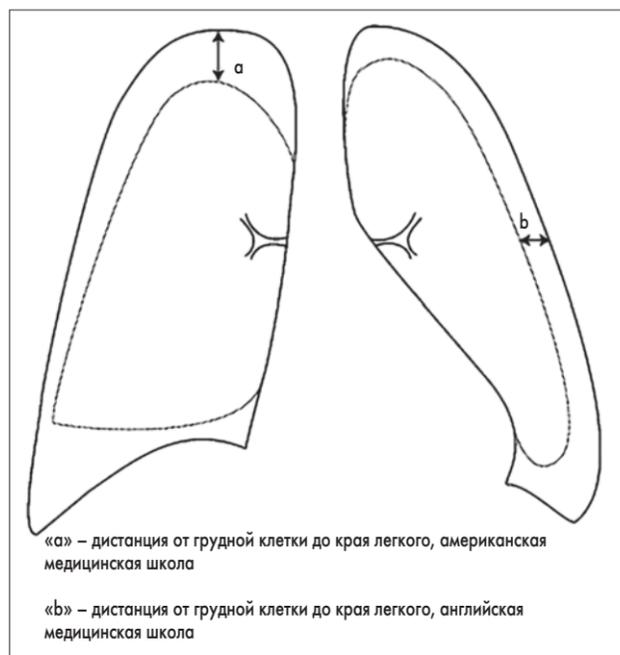


Рис. 4. Схема оценки объема (малый, большой) пневмоторакса у подростков и взрослых [15]

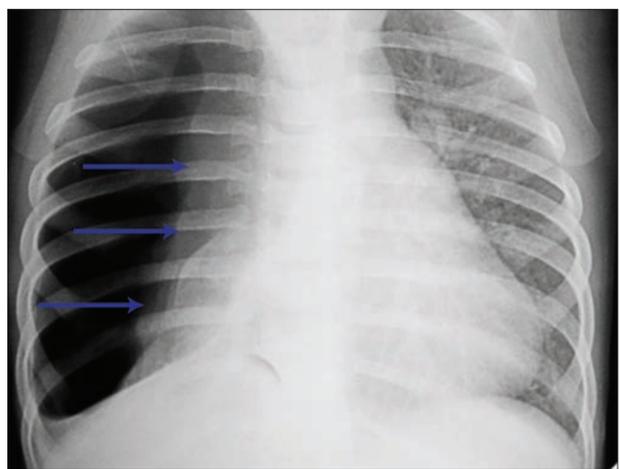


Рис. 5. Рентгенологическая картина спонтанного пневмоторакса справа (наличие абсолютных показаний к дренированию плевральной полости)

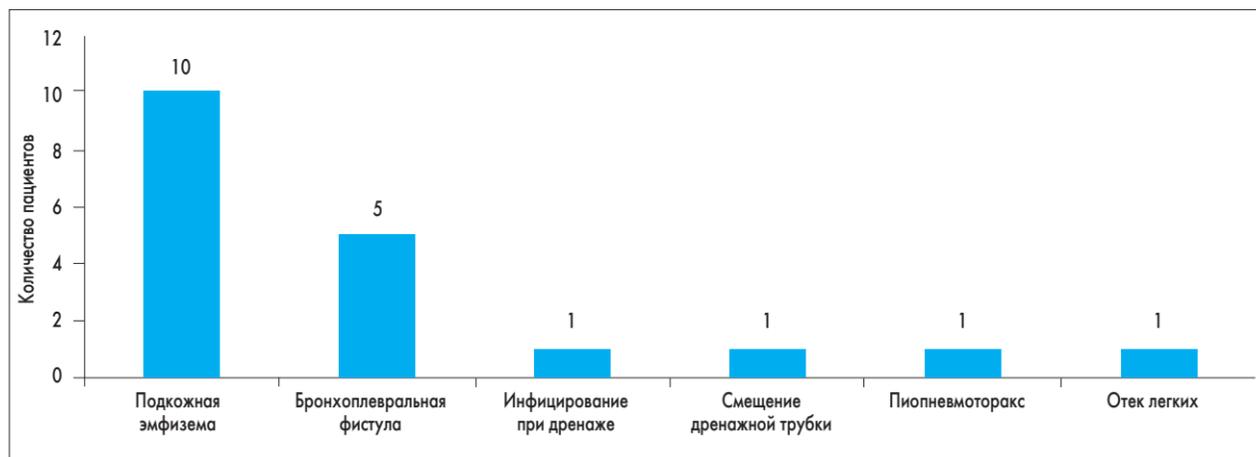


Рис. 6. Частота осложнений дренирования плевральной полости у взрослых при лечении спонтанного пневмоторакса (60 пациентов) [16]

Сателлитный симпозиум GSK: современный взгляд на проблему ротавирусной диареи у детей раннего возраста



25 апреля 2016 года, г. Киев

5 апреля 2016 года в г. Киеве при поддержке ГлаксоСмитКляйн (GSK) Фармасьютикалс Украина в рамках научно-практической конференции с международным участием «Современный взгляд на проблему ротавирусной диареи у детей раннего возраста» в режиме веб-каста прошел сателлитный симпозиум.

В мероприятии, посвященном улучшению профилактики ротавирусной инфекции у детей раннего возраста, приняли участие ведущие зарубежные и украинские эксперты сферы здравоохранения, представители научных учреждений, иммунологи, семейные врачи, педиатры, неонатологи. Формат сателлитного симпозиума позволил присоединиться к обсуждению темы специалистам из регионов: Харькова, Днепропетровска, Запорожья, Одессы и Львова.

Международные эксперты представили информацию о клинических аспектах ротавирусной инфекции, акцентировали внимание на проблеме ротавирусного гастроэнтерита на Ближнем Востоке, в Северной Африке и в Украине, а также ознакомили со статусом вакцинации против ротавирусной инфекции и рекомендациями относительно проведения вакцинации в Европе. Во время сателлитного симпозиума было продемонстрировано видео, которое дало представление об эмоциональном состоянии семьи, в которой ребенок заболел ротавирусным гастроэнтеритом.

Ротавирусная инфекция – высококонтагиозная острая кишечная инфекция с фекально-оральным путем передачи, которая сопровождается диарейным синдромом. У детей до 5 лет ротавирусы часто являются причиной тяжелой дегидратации и тяжелой диареи. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире ротавирусная инфекция приводит к 500 тыс. случаев смерти от диареи и 2 млн случаев госпитализации среди детей. Диарейные заболевания являются второй по значимости после пневмонии причиной детской смертности, вызванной болезнями, которые можно предупредить с помощью вакцинации¹.

Учитывая тяжесть и серьезность последствий сопровождающихся диареей заболеваний у детей раннего возраста, а также исходя из данных о безопасности и эффективности вакцинации против ротавирусной инфекции, ВОЗ считает приоритетным ее включение в национальные программы иммунизации¹.

Доктор Патриция Бруджинг-Верхаген из Медицинского центра при Утрехтском университете (Нидерланды) в рамках симпозиума рассказала об аспектах ротавирусной инфекции и их влиянии на эмоциональное состояние родителей: «По результатам исследований, в 50% случаев заболеваний детей ротавирусным гастроэнтеритом инфекция может распространяться и на других членов семьи. Течение ротавирусного гастроэнтерита у ребенка существенно влияет и на эмоциональное состояние родителей. У них нет специальных препаратов, которые можно дать ребенку, они ждут улучшения состояния младенца естественным образом, что

в итоге может привести к необходимости госпитализации ребенка в случае развития острой дегидратации».

Доктор Анил Дутта, Вице-президент, Медицинский директор региона Развивающихся рынков GSK, анализируя ситуацию с заболеваемостью ротавирусным гастроэнтеритом на Ближнем Востоке, в Северной Африке и в Украине, отметил: «Проблема ротавирусного гастроэнтерита является чрезвычайно важной для всех стран вне зависимости от их уровня жизни и развития инфраструктуры здравоохранения. Наиболее высокий уровень подверженности ротавирусной инфекции и тяжелое течение заболевания наблюдается у детей в возрасте до 5 лет. По результатам исследований, проведенных в разных регионах мира, наибольшее количество госпитализаций по поводу ротавирусной инфекции зафиксировано среди детей в возрасте до 2 лет, в Украине этот показатель составляет около 60%».

«Ежегодно вакцинация против ротавирусной инфекции способна предотвратить до 2,5 млн случаев детской смерти и госпитализации, являясь самым эффективным инструментом профилактики заболевания с точки зрения не только снижения смертности, но и экономической эффективности для системы здравоохранения. По состоянию на 2016 год 83 страны уже ввели в свои Национальные календари прививок вакцинацию против ротавирусной инфекции. Это страны с высоким уровнем дохода и страны, поддерживаемые Глобальным альянсом по вакцинам и иммунизации», – добавил доктор Анил Дутта, сосредоточив внимание международного сообщества на важности вакцинопрофилактики.

Информируя участников сателлитного симпозиума об опыте вакцинации против ротавирусной инфекции в Европе, доктор Карло Джагвинто из Университета Падуи (Италия), отметил: «Исследование, которое проводилось в 7 европейских странах около 10 лет назад, демонстрирует, что более чем в 50% случаев госпитализации детей с острым гастроэнтеритом тест на ротавирус был положительным во всех 7 странах. С момента внедрения программ иммунизации количество госпитализаций и случаев детской смерти существенно сократилось. В Европе уже в течение 10 лет используются вакцины против ротавирусной инфекции, тем не менее статус внедрения программ иммунизации в разных европейских странах по состоянию на сегодняшний день отличается. Первыми странами, которые включили вакцинацию против ротавирусной инфекции в свои Национальные календари прививок, были Бельгия и Австрия (с частичным представлением вакцин за государственные средства). В настоящее время охват вакцинацией в Бельгии составляет уже около 90%. Позднее к внедрению программ вакцинации присоединились Финляндия и Германия. Несмотря на то что в Великобритании программа по вакцинопрофилактике была внедрена только в июле 2015 года, страна быстро сумела достичь охвата 90%.



В Испании и Греции, где вакцинация не полностью осуществлялась за государственные средства, были достигнуты неплохие результаты по охвату – 40-45%. Во многих странах Европы сейчас действуют только некоторые рекомендации научных обществ, но вакцина не предоставляется за государственные средства или же компенсируется государством частично».

Доктор Карло Джагвинто среди ключевых причин, препятствующих эффективному внедрению программ по вакцинации против ротавирусной инфекции в Западной Европе отмечает недооценку тяжести этого заболевания и указывает на недостаточно активную работу по информированию представителей органов государственной власти относительно тяжести течения ротавирусного гастроэнтерита.

Эксперт отметил, что с 2008 года научные общества и организации, в том числе Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) и Европейское общество детских инфекционных заболеваний (ESPID) активно поддерживают и рекомендуют проводить вакцинацию против ротавирусной инфекции всем новорожденным в Европе.

Также участникам симпозиума были представлены следующие существующие в Европе рекомендации относительно вакцинации против ротавирусной инфекции:

- следует вакцинировать всех здоровых новорожденных, находящихся как на грудном, так и на искусственном вскармливании, поскольку тип вскармливания на эффективность вакцины не влияет;

- вакцинация против ротавирусной инфекции может проводиться параллельно с другими прививками Национального календаря прививок;

- первый этап вакцинации должен быть проведен как можно раньше – первая доза вакцины должна быть введена в возрасте от 6 до 12 недель, поскольку существуют данные, подтверждающие исключение всех рисков инвагинации при введении вакцины в первые 12 недель жизни;

- вакцина является эффективной и безопасной, поэтому вакцинацию рекомендуется проводить и недоношенным младенцам.

Наталья Васецкая, медицинский советник фармацевтической компании GSK Украина, еще раз обратила внимание участников мероприятия на тяжесть течения ротавирусного гастроэнтерита в Украине и сделала акцент на важности вакцинопрофилактики заболевания: «В среднем около 40% детей в Украине, которые госпитализируются в инфекционные отделения, имеют положительные результаты теста на ротавирусы; 50% госпитализируемых детей с ротавирусным гастроэнтеритом – это дети в возрасте до 6 месяцев. В настоящее время вакцинация против ротавирусного гастроэнтерита является наиболее эффективным методом защиты и рекомендована международным медицинским сообществом для программ универсальной массовой вакцинации. Ключевыми факторами успеха подобных программ по иммунизации являются охват и своевременность введения доз вакцины».

В рамках международного веб-каста специалисты сферы здравоохранения, представители научных учреждений, семейные врачи, педиатры и неонатологи со всего мира, в том числе и из Украины, присоединились к дискуссии, получили рекомендации экспертов и возможность углубить свои знания о ротавирусной инфекции у детей раннего возраста.

GSK – один из мировых лидеров фармацевтической индустрии, который занимается научными исследованиями в области фармацевтики и здравоохранения, посвящая свою деятельность улучшению качества жизни людей, помогает людям делать больше, чувствовать себя лучше и жить дольше. Больше информации о компании GSK в Украине и мире – на сайте: ua.gsk.com

Контакты для СМИ:
Марина Куземко
marina.kuzemko@180prpa.com.ua
+380503876389
Анна Дзюба
anna.dziuba@180prpa.com.ua
+380504124721

UA\ROT\0014\16.04.08

¹ www.who.int/mediacentre/news/releases/2009/rotavirus_vaccines_20090605

Актуальные аспекты «атопического марша» у детей: что нужно знать педиатрам?

Атопические заболевания в настоящее время занимают первое место среди самых распространенных хронических заболеваний в детском возрасте (PRACAL, 2006). По данным эпидемиологических исследований, 25-30% населения развитых промышленных стран имеют те или иные аллергические проявления: 10-15% населения страдает аллергическим ринитом, 10% – атопическим дерматитом (АД), 5-10% – аллергической астмой, 2% – пищевой аллергией. Замечена определенная закономерность – в детском возрасте чаще встречаются пищевая аллергия и АД, в подростковом и взрослом – аллергический ринит и аллергическая бронхиальная астма, в пожилом возрасте выраженность клинической симптоматики аллергических заболеваний снижается. Эта закономерность получила название «атопический марш». Под атопическим маршем понимают естественное течение атопических заболеваний, характеризующееся возрастной последовательностью развития сенсибилизации и клинических симптомов. Предпосылки к формированию атопического марша закладываются на генетическом уровне и закрепляются в период внутриутробного развития (S. Illi et al., 2014), а после рождения манифестируют АД, к которому впоследствии могут присоединяться другие атопические заболевания (в частности, аллергический ринит и бронхиальная астма). Именно поэтому так важно начинать адекватную комплексную терапию при первых проявлениях аллергии у ребенка. Об основных особенностях атопического марша и о современных возможностях медикаментозного лечения атопических заболеваний пойдет речь в этой статье.

Термин «атопический марш» известен врачам уже более 20 лет. Самым известным исследованием в этой области является лонгитудинальное мониторинговое исследование состояния здоровья 100 младенцев из семей с отягощенным по атопии наследственным анамнезом (H.L. Rhodes, R. Sporik, P. Thomas et al., 2001). Результаты 22-летнего наблюдения показали, что частота АД была максимальной на первом году жизни, достигая пика к 12-месячному возрасту (20%), а далее снижалась до 5% к концу исследования. При этом распространенность аллергического ринита медленно нарастала и со временем увеличилась с 3 до 15%. Число пациентов, родители которых сообщали о наличии свистящих хрипов в легких увеличилось с 5% на первом году исследования до 40% – в последний год его проведения.

Аналогичные данные были получены и при повторном проспективном исследовании, в ходе которого в течение 8 лет проводили мониторинг состояния здоровья 94 детей с АД. Особо подчеркивалось, что АД являлся первой клинической манифестацией атопии. При этом авторы отметили, что с течением времени регресс выраженности симптомов этого атопического процесса имел место у 84 из 92 детей. Однако уменьшение частоты проявлений АД сопровождалось манифестацией других атопических заболеваний. Так, у 43% пациентов в течение 8 лет наблюдения развилась бронхиальная астма и у 45% – аллергический ринит. Особый интерес вызывал тот факт, что только у детей с минимальными проявлениями АД в дальнейшем не отмечалось развития аллергического ринита или бронхиальной астмы, в то время как при тяжелом его течении развитие бронхиальной астмы имело место у 70% пациентов. Это позволило сделать вывод о том, что степень тяжести АД наряду с уровнями общего и специфического IgE в сыворотке крови может быть рассмотрена в качестве фактора риска последующего развития бронхиальной астмы (H.C. Oettgen, R.S. Geha, 2001).

Таким образом, классический первый «шаг» атопического марша – стартовая сенсибилизация у новорожденных и грудных детей, обуславливающая возникновение аллергических заболеваний, вызываемых в большинстве случаев сенсибилизацией к пище. У детей раннего возраста одними из ведущих провокаторов атопических заболеваний являются пищевые аллергены: коровье молоко, яйца, злаки, рыба, соя. Чаще всего пищевая аллергия у детей до 1 года проявляется в виде АД.

Второй «шаг» атопического марша отмечается у детей младшего дошкольного возраста. При сохранении значимости пищевой аллергии в развитии аллергической патологии возрастает значение сенсибилизации к бытовым и эпидермальным аллергенам. У детей старше 2 лет в развитии аллергической реакции большое значение приобретают клещевые (*Dermatophagoides pteronissimus* и *Dermatophagoides farinea*), эпидермальные, а позже – пыльцевые аллергены. С возрастом спектр пищевых аллергенов изменяется и по качеству, и по частоте выявления, в частности, возрастает значение инфекционных антигенов (*Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*) (Е.Н. Охотникова, 2008). В указанном возрастном периоде помимо АД и гастроинтестинальных нарушений отмечается манифестация бронхиальной астмы, аллергического ринита, поллиноза.

Третий «шаг» атопического марша характеризуется тем, что в старшем дошкольном и младшем школьном периоде у ребенка превалирует сенсибилизация к ингаляционным аллергенам. На первый план выходит бронхиальная астма, аллергический ринит, поллиноз. У детей старшего возраста в большинстве случаев отмечается развитие сочетанных проявлений при вовлечении в патологический процесс нескольких органов-мишеней, что в большинстве случаев обусловлено поливалентной сенсибилизацией. Клинико-эпидемиологические исследования показывают, что 19-38% детей с аллергическим ринитом имеют астматические симптомы и, наоборот, аллергическая риносинусопатия встречается у 80% пациентов с бронхиальной астмой. Риск развития бронхиальной астмы у больных с аллергическим ринитом в 3 раза выше, чем у атопиков без него.

Такое представление о возрастной эволюции атопических заболеваний не только является интересным клиническим наблюдением, но и предполагает целенаправленный поиск возможных проявлений аллергического ринита или бронхиальной астмы у ребенка, который наблюдается по поводу АД.

В последнее время уделяется внимание распространенности сенсибилизации к аэроаллергенам у младенцев из группы риска. Прик-тесты с аэроаллергенами у маленьких детей дали интересные результаты. Самый ранний возраст, при котором дети были чувствительны к бытовым и эпидермальным аллергенам, составлял: в 4 мес – к эпителию собаки, в 6 мес – эпителию кошки, в 9 мес – клещам домашней пыли, в 11 мес – эпителию мыши, в 16 мес – к тараканам; в 11 мес – к пыльцевым аллергенам (к пыльце

деревьев и трав – в 13 мес, к пыльце амброзии – в 23 мес). В отличие от других пыльцевых аллергенов, сенсибилизация к пыльце деревьев возникает раньше и гораздо чаще встречается у детей младшего возраста. В целом у 31,3% детей в возрасте до 1 года, которые прошли тестирование, выявлена гиперчувствительность по крайней мере к одному из аэроаллергенов (Л.А. Разина, Е.Н. Супрун, Ю.С. Смолкин, 2012). LeMasters и соавт. (2009) сообщили, что сенсибилизация к аэроаллергенам в возрасте до 1 года в группе детей, имеющих родителей с атопией, составляет 18%, из них 9,7% детей были чувствительны к пыльце растений.

Результаты подобных исследований подчеркивают важность рассмотрения вопроса о своевременном раннем выявлении сенсибилизации к причинно-значимым аллергенам с целью профилактики развития аллергических заболеваний в будущем.

Хронологическая последовательность симптомов атопии в детском возрасте иногда бывает неоднозначна. По данным исследований, у 45% больных аллергический ринит проявляется первым; у 35% – бронхиальная астма и аллергический ринит возникают одновременно; у 20% – бронхиальная астма опережает развитие аллергического ринита; у 69% – симптомы аллергического ринита предшествуют бронхиальной астме либо проявляются одновременно; у 46% больных отмечена явная связь между симптомами аллергического ринита и эпизодами бронхиальной астмы. (О.Л. Ласица, Т.С. Ласица, С.М. Нездельська, 2004).

Частое сочетание атопических заболеваний объясняется их общим патогенезом. Изменения на коже, слизистой оболочке полости носа и бронхов поддерживаются при этих заболеваниях эозинофилами, Т-лимфоцитами, тучными клетками и клетками моноцитарного ряда. Очень важен тот факт, что и для атопических заболеваний характерен единый спектр провоспалительных медиаторов (гистамин, лейкотриены), цитокинов Th2-лимфоцитов (интерлейкинов-4, -5, -13), хемокинов и молекул адгезии. Аллергены, вызывающие АД, могут выступать в качестве триггеров и по отношению к слизистой оболочке носа и бронхов.

Основным принципом лечения аллергических заболеваний в любом возрасте является элиминация аллергенов. Тяжесть клинических проявлений аллергического процесса непосредственно коррелирует с концентрацией аллергенов, поэтому в комплексной терапии аллергических заболеваний большое внимание уделяется контролю

за состоянием окружающей среды и мероприятиям, направленным на удаление причинно-значимых аллергенов. К сожалению, полное прекращение контакта с аллергеном в большинстве случаев невозможно.

Патогенетическая терапия включает большой арсенал лекарственных средств, ингибирующих развитие аллергических реакций. При этом следует учитывать основное патогенетическое звено процесса – развитие аллергического воспаления с массивным выделением биологически активных веществ. Именно поэтому одним из элементов базовой терапии аллергических заболеваний являются антигистаминные препараты, что определяется ведущей ролью гистамина в патогенезе большинства симптомов аллергии.

В настоящее время H₁-блокаторы подразделяют на классические (препараты первого поколения) и новые антигистаминные средства (препараты второго поколения). H₁-блокаторы первого поколения обладают рядом нежелательных свойств, которые существенно ограничивают их применение.

Группой исследователей Инициативы по проблемам аллергического ринита и его влияния на развитие астмы (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Initiative) и ВОЗ был сформулирован ряд требований к фармакологическим и фармакокинетическим свойствам H₁-блокаторов, к которым относятся:

- селективная блокада H₁-рецепторов;
- высокий антиаллергический эффект;
- быстрое наступление клинического эффекта;
- продолжительность действия 24 ч;
- отсутствие тахифилаксии (возможность длительного применения без снижения клинической эффективности);
- отсутствие клинически значимых взаимодействий с пищей и лекарственными препаратами.

Были также предъявлены дополнительные требования к безопасности применения H₁-блокаторов:

- отсутствие седации и влияния на познавательные и психомоторные функции;
- отсутствие атропиноподобного действия;
- отсутствие эффекта увеличения массы тела;
- отсутствие кардиотоксических эффектов.

Всем перечисленным критериям соответствует такой современный и высокоэффективный антигистаминный препарат второго поколения, как дезлоратадин.

Дезлоратадин обладает фармакодинамическими свойствами, сходными с таковыми у лоратадина, однако по активности превосходит лоратадин и другие препараты этой группы в 2,5-4 раза.

Выявлено, что дезлоратадин, кроме выраженного антигистаминного эффекта обладает противовоспалительным и мембраностабилизирующим свойствами, реализующимися посредством угнетения каскада различных реакций, лежащих в основе развития аллергического воспаления, а именно высвобождения провоспалительных медиаторов, таких как цитокины (интерлейкины ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13) из тучных клеток и базофильных гранулоцитов, выделение провоспалительных хемокинов, продукцию супероксидного аниона активированными полиморфноядерными нейтрофильными гранулоцитами, адгезию и хемотаксис эозинофильных гранулоцитов, экспрессию молекул адгезии, таких как Р-селектин, IgE-зависимое выделение гистамина, простагландина D₂ и лейкотриена C₄.

Применение H₁-блокаторов нового поколения, к которым относится и дезлоратадин, помогает уменьшить интенсивность проявления атопических заболеваний. Так, в многоцентровом исследовании ЕТАС показано, что использование антигистаминного препарата нового поколения у детей с двумя и более факторами риска атопии снижает заболеваемость АД на 30%. Антигистаминные препараты нового поколения оказывают положительный терапевтический эффект в лечении обострений атопических заболеваний, которые сопровождаются снижением уровня сенсибилизации и достоверным уменьшением эозинофилов в органах-мишенях.

Дезлоратадин является селективным антагонистом H₁-рецепторов, в связи с чем лишен побочных эффектов классических антигистаминных средств, обладая при этом рядом преимуществ. Он характеризуется более высоким профилем безопасности благодаря селективности по отношению к H₁-рецепторам гистамина и незначительному проникновению через гематоэнцефалический барьер. Дезлоратадин связывается с H₁-рецепторами (неконкурентно), образовавшийся комплекс диссоциирует сравнительно медленно, чем и объясняется более продолжительное действие данных лекарственных средств, благодаря которому возможно назначение препарата раз в сутки. Кроме того, при длительном курсе лечения не снижается терапевтическая активность медикаментозной терапии и нет необходимости в ее изменении.

В отличие от антигистаминных препаратов первого поколения, дезлоратадин не имеет седативного эффекта и не оказывает влияния на психомоторные функции. Это препарат, характеризующийся высоким профилем безопасности: он не оказывает кардиотоксического действия и не вызывает изменений интервала QT поскольку не блокирует кальциевые каналы кардиомиоцитов.

Н.В. Нагорная, Е.В. Бордюгова, А.В. Лебедева (2011) изучили эффективность и безопасность применения отечественного препарата Эдем (дезлоратадин) у детей с АД, выгодным

отличием которого от ряда аналогов является более доступная стоимость и отсутствие в составе сиропа ароматизаторов, которые могут вызывать или усиливать аллергию. Применение сиропа Эдем у детей в период обострения АД сопровождалось положительными изменениями самочувствия и состояния кожи, начиная с первых суток лечения, исчезновением клинических симптомов АД легкой степени к 8-м суткам, средней – к 12-м суткам. Быстрое наступление эффекта, отсутствие побочных явлений, сохранение достигнутых результатов у всех детей спустя 2 недели после окончания лечения является основанием для рекомендаций включения Эдема

в комплексную терапию и реабилитацию детей с АД.

В.В. Корнева, В.В. Бережной (2013) описали опыт применения препарата Эдем у детей с различной гастроэнтерологической патологией в сочетании с аллергическими реакциями. Опыт авторов свидетельствует о терапевтической эффективности этого препарата, его хорошей переносимости и отсутствии индивидуальных побочных эффектов. Кроме противоаллергической и противовоспалительной активности препарата Эдем, важным является практическое отсутствие побочных реакций на фоне его использования со стороны желудочно-кишечного тракта, что

выгодно отличает его от других антигистаминных средств и создает клинические предпосылки для его широкого применения в комплексном лечении аллергических реакций у детей с различными гастроэнтерологическими заболеваниями. Следует отметить, что препарат Эдем выпускается как в таблетированной лекарственной форме, так и в специально предназначенной для использования у детей форме сиропа. В педиатрической практике это особенно важно, поскольку препарат в форме сиропа можно применять, начиная с шестимесячного возраста.

Подготовил Филипп Синичкин



Едем — відчуй життя без алергії!



ПРЕДСТАВЛЕНИЙ У ТРЬОХ ФОРМАХ:

Едем таблетки – проти загальних проявів алергії¹

Едем сироп – зручна форма дезлоратадину для дітей¹

Едем Ріно спрей – засіб для місцевого лікування алергічного риніту²

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Едем, Едем Ріно:

1. Форма випуску: таблетки, сироп. Діюча речовина: дезлоратадин; 1 таблетка містить дезлоратадину у перерахуванні на безводну 100% речовину 5 мг; 1 мл сиропа містить дезлоратадину у перерахуванні на 100% речовину 0,5 мг; Код АТС R06A X27. Показання для застосування. Усунення симптомів, пов'язаних з: алергічним ринітом (чихання, виділення з носа, свербіж, набряк та закладеність носа, свербіж та почервоніння очей, слюзотеча, свербіж у ділянці піднебіння та кашель), кропив'ячкою (свербіж, висипання). Спосіб застосування. Дорослим і дітям від 12 років препарат призначають у формі таблеток у дозі 5 мг (1 таблетка) 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі. Дітям: віком від 6 до 11 місяців: по 2 мл сиропа (1 мг дезлоратадину) 1 раз на добу; віком від 1 до 5 років: по 2,5 мл сиропа (1,25 мг дезлоратадину) 1 раз на добу; віком від 6 до 11 років: по 5 мл сиропа (2,5 мг дезлоратадину) 1 раз на добу. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого з компонентів препарату чи лоратадину. Побічні ефекти. Зазвичай дезлоратадин добре переноситься, але іноді можливе виникнення побічних ефектів. З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, діарея, біль у животі, нудота, блювання, диспепсія.

РП № UA/8360/01/01 від 02.04.2015
РП № UA/7746/01/01 від 21.10.13
РП № UA/14054/01/01 від 01.12.14

Інформація подана скорочено, з повною інформацією можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату Едем таблетки, сироп, Едем Ріно

УКР/ПРОМО/04/2016/ЕДЕ/ПБ/003

2. Форма випуску: спрей назальний, розчин. Діючі речовини: 1 мл препарату містить фенілефрину 2,5 мг, диметидену малеату 0,25 мг; Код АТС R01A B01. Показання до застосування. Симптоматичне лікування застуди, закладеності носа, гострих і хронічних ринітів, сезонний (сінна лихоманка) і несезонний алергічний риніт, гострі та хронічні синусити, вазомоторні риніти. Допоміжна терапія при гострому середньому отиті. Підготовка до хірургічного втручання в ділянці носа і усунення набряку слизової оболонки носа і додаткових паху після хірургічного втручання. Спосіб застосування та дози. Дорослим і дітям старше 6 років. По 1 впорскуванню в кожну ніздру 3-4 рази на добу. Тривалість лікування не повинна перевищувати 7 днів і залежить від перебігу захворювання. Протипоказання. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. Через вміст фенілефрину цей препарат, як і інші судинозвужувальні засоби, протипоказаний при атрофічному риніті, а також пацієнтам, які приймають інгібітори моноаміноксидази (МАО) або приймали їх попередні 14 днів. Побічні ефекти. Зазвичай препарат добре переноситься. В окремих випадках можливі слабко виражені тимчасові місцеві реакції з боку слизової оболонки носа (відчуття печіння або сухості). Дуже рідко: розвиток алергічних реакцій (зокрема місцеві реакції з боку шкіри, свербіж, набряк повік, обличчя, загальна слабкість).

Виробник ПАТ "Фармак",
вул. Фрунзе 63, Київ,
04080, Україна
Додаткова інформація за тел.
+38 (044) 496-87-87,
e-mail: info@farmak.ua



САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Ацетонемический синдром у детей: современные возможности терапии и профилактики

В повседневной клинической практике врач-педиатр постоянно сталкивается с ацетонемическим синдромом у детей. Данное состояние представляет собой совокупность симптомов, которые обусловлены повышением содержания в крови продуктов распада жирных кислот и кетогенных аминов – кетоновых тел: ацетона, ацетоуксусной кислоты и β -оксимасляной кислоты. Различают первичный (идиопатический) и вторичный (на фоне соматических, инфекционных, эндокринных заболеваний, опухолей и поражений центральной нервной системы) ацетонемический синдром. Основными проявлениями ацетонемического синдрома являются стереотипные повторные приступы рвоты, чередующиеся с периодами полного благополучия. Примерно 50% пациентов с этой патологией нуждаются в госпитализации и внутривенном введении жидкости.

Основополагающим фактором в развитии ацетонемического синдрома считается аномалия конституции – так называемый нервно-артритический диатез, однако любые стрессогенные, токсические, алиментарные, эндокринные влияния на энергетический обмен, даже у детей без данной аномалии, могут вызывать развитие ацетонемической рвоты. Немаловажное значение в возникновении кетоза у детей имеют инфекционные заболевания различной этиологии. Пусковым фактором развития кетоза является стресс с относительным преимуществом контринсулярных гормонов и алиментарные нарушения в виде голодания или чрезмерного потребления жирной и белковой пищи (кетогенных аминокислот) при недостатке углеводов. Кроме того, синдром интоксикации, сопровождающий инфекционные заболевания у детей, особенно раннего возраста, очень часто проявляется рвотой и отказом ребенка от еды, независимо от нозологической формы заболевания. Возникает алиментарное голодание, в том числе и углеводное, которое дает старт развитию кетоза.

Увеличение количества кетоновых тел в крови запускает целый каскад патологических изменений, которые ухудшают течение заболевания и состояние ребенка. Во-первых, при кетозе возникает метаболический ацидоз с увеличенным анионным интервалом – кетоацидоз. Его компенсация осуществляется за счет гипервентиляции, которая приводит к гипоксии, вызывающей вазоконстрикцию, в том числе и церебральных сосудов. Во-вторых, избыток кетоновых тел оказывает наркотическое влияние на центральную нервную систему, вплоть до развития комы. В-третьих, ацетон является жирорастворителем и повреждает липидный бислой клеточных мембран.

Помимо этого, повышенная концентрация кетоновых тел приводит к раздражению слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что клинически манифестирует рвотой и абдоминальным болевым синдромом. Перечисленные неблагоприятные эффекты кетоза в сочетании с другими расстройствами водно-электролитного и кислотно-основного равновесия (гипо-, изо- и гипернатриемическое обезвоживание, метаболический ацидоз вследствие потерь бикарбоната и/или накопления лактата) увеличивают продолжительность пребывания ребенка в отделении интенсивной терапии.

Клиническая симптоматика ацетонемического синдрома включает в себя проявления непосредственно кетоза и синдромы, характерные для того или иного патологического процесса-триггера (гастроэнтерит, пневмония, респираторная инфекция, нейроинфекция и др.). Непосредственно кетоз характеризуется многократной или неукротимой рвотой (при попытке напоить или покормить ребенка), бледностью кожи с характерным румянцем, гиподинамией, мышечной гипотонией. Беспокойство и возбуждение в начале криза сменяются вялостью, слабостью, сонливостью, в редких случаях возможны симптомы менингизма и судороги. Возникают гемодинамические нарушения (гиповолемия, ослабление сердечных тонов, тахикардия, аритмия), спастический абдоминальный синдром (схваткообразная или упорная боль в животе, тошнота, задержка стула). Температура тела повышается до $37,5-38,5^{\circ}\text{C}$; в моче, рвотных массах, выдыхаемом воздухе появляется ацетон, в крови возрастает концентрация кетоновых тел. Интенсивность этих симптомов нарастает на протяжении нескольких суток. При объективном обследовании, как правило, определяются симптомы обезвоживания: сухость слизистых оболочек и кожи, снижение тургора, отсутствие слезовыделения, запавшие глаза. Диурез снижается в зависимости от степени обезвоживания.

Диагностика ацетонемического синдрома базируется на изучении анамнеза, анализе жалоб, клинической симптоматики и результатов определенных инструментальных и лабораторных методов обследования. Необходимо обязательно установить природу ацетонемического синдрома: является ли он первичным или вторичным.

Диагностические критерии синдрома циклической ацетонемической рвоты (первичного АС) определены международным консенсусом (1994).

Обязательные критерии:

- повторные, тяжелые, отдельные приступы рвоты;
- различной продолжительности периоды совершенно нормального самочувствия между приступами;
- продолжительность приступов рвоты от нескольких часов до суток;
- отрицательные лабораторные, рентгенологические и эндоскопические результаты обследования, которые

могли бы объяснить этиологию рвоты как проявление патологии органов ЖКТ.

Дополнительные критерии:

- рвота характеризуется стереотипией, и каждый приступ аналогичен предыдущему по времени, интенсивности и продолжительности;
- приступы рвоты могут заканчиваться спонтанно и без лечения;
- сопутствующие симптомы включают тошноту, боль в животе, головную боль, слабость, фотофобию, заторможенность;
- сопутствующие признаки включают лихорадку, бледность, диарею, дегидратацию, чрезмерную саливацию и социальную дезадаптацию;
- рвотные массы часто содержат желчь, слизь и кровь. Гематемезис преимущественно является следствием ретроградного пролабирования кардиальной части желудка через гастроэзофагеальный сфинктер (то есть пропульсивной гастропатии).

Лечение ацетонемического синдрома можно разделить на два этапа: купирование ацетонемического криза и проведение в период между приступами мероприятий, направленных на профилактику рецидивов.

Всем пациентам с ацетонемическим синдромом назначается диета, подразумевающая употребление легкоусвояемых углеводов и большого количества жидкости с ограничением в рационе жиров. Раннему восстановлению нормального пищеварительного процесса способствует назначение прокинетики (домперидон, метоклопрамид, ондансетрон), ферментов и кофакторов углеводного метаболизма (тиамин, кокарбоксилаза, пиридоксин).

При обезвоживании 1-й степени показана диетотерапия с включением легкодоступных углеводов и пероральная регидратация (компот из сухофруктов, чай с сахаром или препараты, содержащие регидратационные соли).

Если ацетонемический синдром сопровождается дегидратацией 2-й степени (6-9% потери массы тела), то необходимо проведение инфузионной терапии.

При этом объем жидкости для внутривенного введения должен составлять 40-50% от суммы дефицита жидкости и физиологической потребности для данного возраста. Для ее расчета используется простое эмпирическое правило: 100 мл/кг на первые 10 кг массы тела, 50 мл/кг на следующие 10 кг массы тела, 20 мл/кг на каждый килограмм массы тела свыше 20 кг.

Задача инфузионной терапии – быстро устранить гиповолемию и дефицит внеклеточной жидкости с целью улучшения перфузии и микроциркуляции. Она должна включать ощелачивающие препараты, повышающие уровень бикарбонатов плазмы и нормализующие

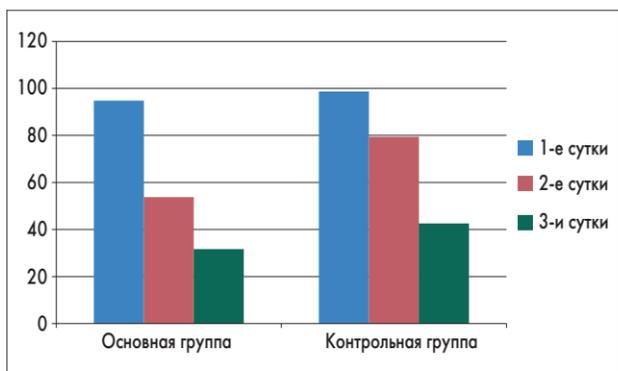


Рис. 1. Объем инфузионной терапии (мл/кг в сутки)

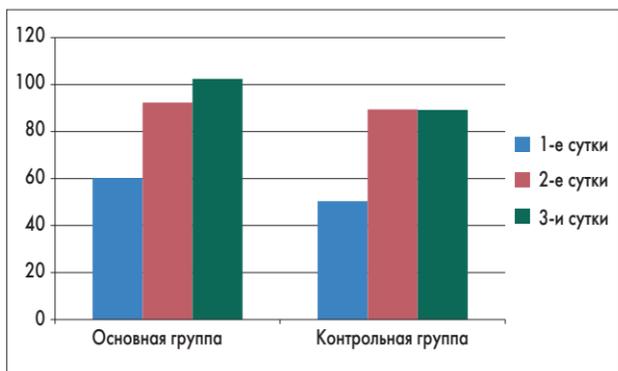


Рис. 2. Объем энтерального питания (мл/кг в сутки)

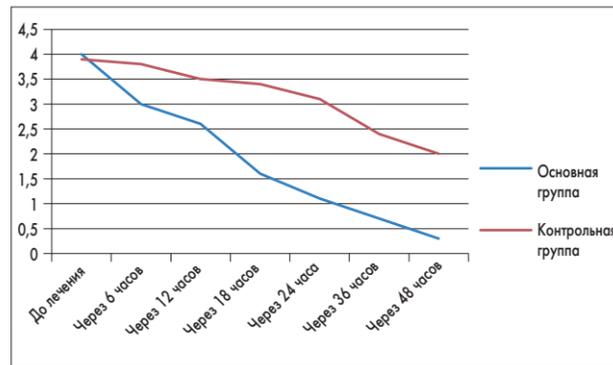


Рис. 3. Динамика кетонурии на разных этапах инфузионной терапии

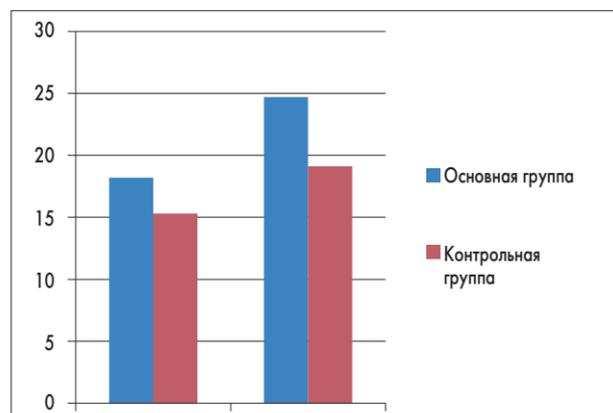


Рис. 4. Избыток или недостаток буферных оснований (BE) (ммоль/л)

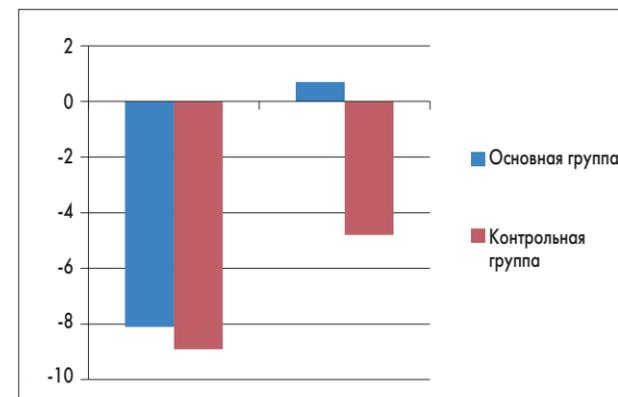


Рис. 5. Концентрация истинных бикарбонатов крови (AB, ммоль/л)

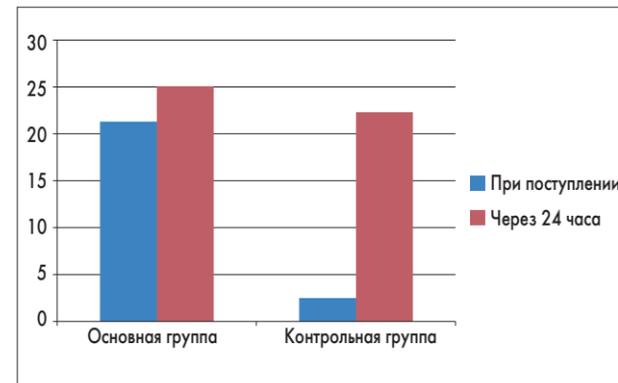


Рис. 6. Анионный интервал (Agap, ммоль/л)

кислотно-основное состояние, а также достаточное количество легкоусвояемых углеводов, которые метаболизируются разными путями, в том числе и независимо от инсулина.

Показаниями для назначения инфузионной терапии являются:

- стойкая и многократная рвота, которая не прекращается после назначения прокинетики;
- умеренная (до 10% массы тела) и/или тяжелая (до 15% массы тела) дегидратация;
- декомпенсированный метаболический ацидоз с увеличенным анионным интервалом;
- гемодинамические и микроциркуляторные расстройства, признаки расстройств сознания (сопор, кетоацидотическая кома);
- анатомические и функциональные нарушения, препятствующие оральной регидратации (пороки развития лицевого скелета и полости рта);
- неврологические расстройства (бульбарные и псевдобульбарные нарушения).

В качестве инфузионных растворов используются 5-10%-ный раствор глюкозы с инсулином и кристаллоидные натрийсодержащие растворы (0,9%-ный раствор натрия хлорида, раствор Рингера) в соотношении 1:1 или 2:1 с учетом показателей водно-электролитного обмена. Относительно новым препаратом, обладающим более выраженными антикетогенными свойствами по сравнению с другими углеводами (глюкозой, сахароспиртами), является **Ксилат**[®], два основных компонента которого – ксилитол и натрия ацетат. Ксилитол представляет собой пятиатомный спирт, который при внутривенном введении быстро включается в общий метаболизм и способствует утилизации кетоновых тел. В отличие от фруктозы и сорбита, ксилитол не вызывает снижения уровня нуклеотидов в печени и безопасен для пациентов с непереносимостью фруктозы. Натрия ацетат, также входящий в состав препарата **Ксилат**[®], обладает ошлывающим действием. Этот компонент постепенно корректирует метаболический ацидоз, благодаря чему у пациентов не возникает резких колебаний pH. Оба компонента обеспечивают гиперосмолярность раствора **Ксилат**[®], а также реологическое, дезинтоксикационное и антикетогенное действие. За счет действия препарата **Ксилат**[®] уменьшаются проявления периферического вазоспазма и тканевой гипоксии, а также обеспечивается мягкий диуретический эффект. В результате усиливается выведение кетоновых продуктов с мочой и снижается интоксикация. Благодаря мягкому действию на кислотно-основное состояние **Ксилат**[®] способствует снятию приступов тошноты и рвоты и устраняет основные клинические симптомы ацетонемического синдрома.

В нашей стране было проведено клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата **Ксилат**[®] в лечении недиабетического кетоацидоза у детей в возрасте от 1 до 5 лет с различной инфекционной патологией (М.А. Георгеянц, 2006). В нем участвовало 18 детей, у 6 из которых был диагностирован гастроэнтероколит, у 4 – гнойный менингит, у 5 – пневмония, у 3 – острая респираторная инфекция с судорожным синдромом. Дети были госпитализированы на 2-4-е сутки от начала заболевания. Нарушение сознания отмечалось у 6 (33,3%) детей, обезвоживание I степени – у 4 (22,2%), II степени – у 14 (77,8%). Основную группу представляли 10 больных, которым помимо традиционной терапии была назначена внутривенная инфузия препарата **Ксилат**[®] в дозировке 20 мл/кг. Контрольная группа пациентов (n=8) получала стандартное лечение. В ходе исследования было обнаружено, что у 80% пациентов из основной группы рвота прекращалась уже на 1-е сутки, а у пациентов из контрольной группы рвотные позывы отмечались у 12,5% даже на 4-е сутки от начала терапии. Уменьшение диспептических явлений у ребенка позволяет существенно снизить объем инфузионной терапии и значительно раньше отказаться от внутривенного введения препаратов, что улучшает качество жизни пациента и нивелирует негативное отношение к лечению (рис. 1). У пациентов из основной группы толерантность к энтеральному питанию восстановилась гораздо быстрее по сравнению с детьми, которые получали стандартную терапию (рис. 2). Включение в программу инфузионной терапии у детей с ацетонемическим синдромом комплексного препарата **Ксилат**[®] способствовало достоверному уменьшению кетонурии уже через 12 ч от начала лечения (рис. 3). Использование препарата **Ксилат**[®] приводит к нормализации таких показателей кислотно-основного состояния, как BE (base excess – отклонение концентрации буферных оснований от нормальных значений), который характеризует сдвиг ионов всех буферных систем и указывает на природу нарушений кислотно-основного гомеостаза (рис. 4), AB (aktual bikarbonate – истинные бикарбонаты) (рис. 5), а также

Agur – анионного интервала (рис. 6) до начала 2-х суток терапии. Также в ходе исследования были изучены изменения основных показателей кровообращения, таких как конечный диастолический объем, сердечный индекс, центральное венозное давление и частота сердечных сокращений в обеих группах (табл.).

При выраженном абдоминальном спастическом синдроме парентерально вводятся спазмолитики (папаверин, платифиллин, дротаверин в возрастной дозировке). Если ребенок возбужден, беспокоен, выражена гиперестезия, применяют транквилизаторы – препараты диазепам в средневозрастных дозировках.

Таблица. Изменения показателей кровообращения в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Конечный диастолический объем (мл)	28,7±2,7	38,1±4,7
Центральное венозное давление (мм рт. ст.)	0,6±0,3	0,8±0,4
Частота сердечных сокращений (уд./мин)	146,7±7,6	147±8,3
Сердечный индекс (мл/мин/м ²)	4,6±0,3	5,4±0,5

В период между приступами проводятся мероприятия по профилактике рецидивов ацетонемических кризов, включающие ряд направлений, главным из которых является лечебное питание с ограничением употребления продуктов, богатых пуринами, а также пищевых аллергенов и алергизирующих веществ. Необходимо ограничить употребление мяса молодых животных, птицы и субпродуктов (почки, сердце, печенка, легкие, мозг, кровяная и ливерная колбаса), поскольку они содержат большое количество пуринов, бобовых культур (горох, соя, бобы, фасоль), некоторых видов рыбы (шпроты, сардины, килька, треска, судак, щука), грибов (белый гриб), соли, поскольку она задерживает жидкость в тканях и препятствует выведению через почки мочекислых соединений. Следует исключить из рациона холодец, соусы, мясные и рыбные бульоны, так как 50% пуринов при отваривании переходят в бульон. Не следует злоупотреблять продуктами, стимулирующими центральную нервную систему (кофе, какао, крепкий чай, острые закуски, пряности). Слабоминерализованные минеральные воды действуют диуретически, активизируют процессы гломерулярной фильтрации, нормализуют водно-солевой обмен. Минеральные воды назначают из расчета 3-5 мл/кг на прием трижды в сутки на протяжении месяца 3-4 курсами в год. Ощелачивание мочи повышает растворимость мочевой кислоты и препятствует формированию уратных конкрементов.

Подготовила **Анастасия Лазаренко**

37

Комплексний інфузійний препарат для усунення ацетонемічних станів у дітей

КСИЛАТ[®]



- Має виражену антикетогенну дію
- Сприяє виробленню ендогенного інсуліну, тим самим покращуючи вуглеводний обмін
- Відновлює водно-електролітний баланс, в першу чергу гіпокаліємію
- Надає виражену ліпотропну дію
- Відновлює кислотно-лужну рівновагу

Інформація про лікарський препарат КСИЛАТ[®] (КСИЛАТ, ДІЮЧІ РЕЧОВИНИ: 100 мг розчину містить ксилітолу 2000 мг, натрію ацетату 200 мг, адреноліну 600 мг, кальцію глюконату 10 мг, натрію хлориду 30 мг, магнію хлориду 10 мг, ЛІКАРСЬКА ФОРМА: розчин для інфузій. Фармакологічна група: Кровообігнення та перфузійні розчини. Електроліти в розчині. Інфузійні препарати. Код АТХ: B05X АЗ1. ПОКАЗАННЯ: Для зниження інтоксикації, покращення мікроциркуляції, для частотного контролю температури у дитини, що виникає при циркульному набутті та інших енцефалопатіях, при травматичному, операційному, гемолітичному та інфекційному шокі (з урахуванням осмотичності крові та сечі, при передопераційній підготовці та у післяопераційний період, при гострій кровопералі, а також при сильній лихоманці, при запаленні пупка, при різних інфекційних захворюваннях та кров'яних токсичних гепатитах. ПРОТИПОКАЗАННЯ: Гіперосмолярна кома, анурія. КСИЛАТ[®] не треба вводити у випадках, коли протипоказано вливання рідин (набряки, крововиливи у мозок, тромбоз судин). Особливо суворо дотримуватися артеріальну гіпертензію III ст. Ізобілі рідини. Алергичні реакції (сильні, кропив'янка), діарея – токсикація, підвищення температури тіла, подражання периферичних вен у місці введення. Не рекомендується застосування препарату при загальному зневодненні та порушеннях водно-електролітного обміну. Може викликати гіпернатріємію, у разі великої введених препаратів. Інструкції щодо контролю артеріального тиску. ІНСТРУКЦІЯ ВІДПУСКУ. За рецептом. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування та зазначеними застереженнями. РТМ03 України ПЧ/Л 10/07/01/01 від 28.03.2014. Розробка макету: ТОВ «Бі-Брайв Медіа». Фото: Shutterstock.com

ЮРІЯ-ФАРМ

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua



Актуальные вопросы детской гепатологии

19 мая 2016 года в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция, посвященная вопросам детской гепатологии. В своих докладах отечественные педиатры, детские гастроэнтерологи, гепатологи, инфекционисты подняли проблемы вирусных и аутоиммунных поражений печени, наследственной патологии гепатобилиарной системы, хирургии и трансплантологии.



Заведующая отделением детской гепатологии, ученый секретарь ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Валентина Сергеевна Березенко подробно остановилась на вопросе диагностики и лечения аутоиммунного гепатита и хронических вирусных гепатитов у детей.

Аутоиммунный гепатит (АГ) — это незавершенное воспаление печени неизвестной этиологии, которое характеризуется хроническим течением, перипортальным или более распространенным воспалительным процессом. Для АГ характерны значительная гипергаммаглобулинемия, появление в сыворотке крови широкого спектра аутоантител и высокая частота гаплотипов HLA D8, DR3, DR4, 7. Отличительной особенностью АГ является положительная реакция на иммуносупрессивную терапию.

АГ — это орфанное заболевание, которое встречается достаточно редко. Однако во всем мире отмечается тенденция к повышению распространенности АГ, которая в Европе составляет 15-25 случаев на 100 тыс. населения. Это заболевание встречается во всех возрастных и этнических группах, однако имеются

некоторые отличия в течении заболевания. От 20 до 70% детей с хроническими заболеваниями страдают АГ. У 30-40% лиц, страдающих АГ, дебют болезни приходится на возраст до 20 лет. Средний возраст начала болезни у детей — 10-14 лет, но встречается и на первом году жизни. АГ чаще болеют девочки (3:1 по отношению к мальчикам). В 3,3% случаев это заболевание является причиной трансплантации печени в детском возрасте.

Триггером АГ могут выступать различные факторы: вирусы, прием медикаментов, чрезмерная инсоляция и др. Часто наличие маркеров вирусного гепатита приводит к неверной постановке диагноза. Следует помнить, что вирусы могут выступать в качестве триггера, поэтому наличие маркеров вирусных гепатитов не исключает диагноза АГ.

Несвоевременная диагностика АГ является причиной развития тяжелых осложнений и смерти пациента. Прогноз у таких больных определяется своевременным началом иммуносупрессивной терапии. При нелеченном АГ 5-летняя выживаемость составляет 50%, 10-летняя — 10%. Если лечение АГ было назначено своевременно, 10-летняя выживаемость возрастает до 80-93%.

Трудности диагностики АГ связаны в первую очередь с наличием маркеров вирусных гепатитов, отсутствием характерных аутоантител при серонегативном варианте АГ, сочетанием с другой аутоиммунной патологией. АГ протекает

бессимптомно у 25-30% больных, что также затрудняет диагностику.

У 75% пациентов АГ имеет клинику острого гепатита, гораздо реже (у 3-6%) встречается фульминантный АГ, который дебютирует с печеночной недостаточности.

Помимо характерных симптомов гепатита в ряде случаев могут наблюдаться внепеченочные проявления АГ: артралгии и миалгии, тиреоидит, субфебрилитет, потеря массы тела, плеврит, анемия, тромбоцитопения, гиперэозинофильный синдром, фиброзирующий альвеолит.

Согласно современной классификации различают 3 типа АГ (табл. 1).

- Критерии диагностики АГ у детей:**
- высокий уровень трансаминаз — более 10 норм;
 - наличие аутоантител:
 - ANA и/или SMA в титре >1:20 (1 тип АГ);
 - анти-LKM-1 в титре >1:10 или анти-LC1 (2 тип АГ);
 - анти-SLA (3 тип АГ);
 - высокий уровень иммуноглобулинов, гамма-глобулинов — 1,5 нормы и выше;
 - по данным биопсии печени умеренный или тяжелый интерфейс-гепатит;
 - исключены другие поражения печени: вирусные гепатиты, болезнь Вильсона, целиакия, системная красная волчанка, медикаментозный гепатит;
 - нет патологических изменений на магнитно-резонансной холангиографии.

Проведение гистологического исследования является обязательным в диагностике АГ.

Морфологические критерии АГ: интерфейс-гепатит, лимфоплазмодитарная инфильтрация, эмпириоплез, розетко-видная регенерация гепатоцитов, перипортальный некроз, баллонная дистрофия гепатоцитов и значительный фиброз. У 50% детей при проведении первичного исследования диагностируют цирроз печени, как правило, макронодулярного типа.

При проведении дифференциальной диагностики между типами АГ обращает на себя внимание не только разница в маркерах аутоиммунного воспаления, но и различия в клинической картине (табл. 2).

Целью лечения АГ является уменьшение или ликвидация воспаления в печени, достижение ремиссии и предупреждение дальнейшего развития болезни. Под ремиссией подразумевают полное клиническое выздоровление, нормализация уровня трансаминаз и IgG (биохимическая ремиссия), отсутствие аутоантител или снижение их титра <1:20, отсутствие гистологических признаков воспаления (гистологическая ремиссия).

Детям необходимо проводить иммуносупрессивную терапию безотлагательно с момента установления диагноза независимо от степени выраженности клинических симптомов (табл. 3). Характерно, что у детей с АГ требуется назначение более высоких доз кортикостероидов в начале лечения, чем у взрослых. Терапия АГ может быть отсрочена у детей с уровнем печеночных ферментов менее 3 норм, со спонтанными ремиссиями. Однако пациенты этой группы должны находиться под тщательным наблюдением

Таблица 1. Классификация АГ

I тип	II тип	III тип
Антитела к ядерным антигенам (ANA), антитела к гладкой мускулатуре (SMA) выявляются у 75% больных	Антитела к микросомам печени и почек I типа (анти-LKM-1) выявляются у 66% больных	Характерно наличие антител к растворимому печеночному антигену (анти-SLA), антител к печеночно-панкреатическому антигену (анти-LP)
Могут определяться перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (p-ANCA)	Могут определяться анти-LKM-3, анти-LC-1 (антитела к печеночному цитозольному протейну)	Часто ассоциируется с антителами к протейну Ro52
40% пациентов — дети; в 25% случаев обнаруживается цирроз печени	80% пациентов с АГ этого типа составляют дети; характерно снижение уровня IgA, клиника острого гепатита	Этот тип АГ выявляется у 30% больных, характеризуется более тяжелым течением
Как правило, пациенты дают хороший ответ на терапию кортикостероидами	Нередко этот тип АГ плохо поддается лечению кортикостероидами, часто рецидивирует	Слабый ответ на терапию кортикостероидами

Таблица 2. Дифференциальная диагностика типов АГ

	Тип 1 АГ	Тип 2 АГ
Средний возраст начала заболевания	11 лет	7 лет
Острый гепатит	47%	40%
Острая печеночная недостаточность	3%	25%
Бессимптомное начало	38%	25%
Сопутствующие иммунные заболевания	22%	20%
Воспалительные заболевания толстого кишечника	20%	12%
Семейный анамнез аутоиммунных заболеваний	43%	40%
ANA/ASMA	100%	25%
Anti-LKM-1	0%	100%
pANCA	45%	11%
Повышение IgG	84%	75%
Ступенчатые и мостовидные некрозы	66%	72%
Гипербилирубинемия	28%	6%
Цирроз	69%	38%
Ремиссия после иммуносупрессивной терапии	97%	87%

урсодезоксихолевая кислота

Урсофальк®

референтный препарат урсодезоксихолевой кислоты в странах Евросоюза

- 1 Цитопротективный
- 2 Холеретический
- 3 Антихолестатический
- 4 Антифибротический
- 5 Антиапоптотический
- 6 Гипохолестеринемический
- 7 Иммуномодулирующий
- 8 Антиоксидантный
- 9 Литолитический
- 10 Канцеропреентивный

Урсофальк®

- улучшает симптоматику
- замедляет прогрессирование
- защищает от осложнений
- увеличивает продолжительность жизни при холестатических заболеваниях печени

Alpen Pharma Group
Представительство «АльпенФарма Груп»
04075, Киев, Пуща Водица, ул. Лесная, 30-А
Тел. +38 (044) 401-81-03, +38 (044) 401-81-04
www.alpenpharma.ua
www.alpenpharma.com

Дозировка. Урсодезоксихолевая кислота. Лечебная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 500 мг, суспензия для перорального применения 250 мг/5 мл (вкусный томатный сок) 250 мг. Фармакогепатология. Группы. Засоби, що заспокують для лікування печінки та жовчанина шляхом. Засоби, що заспокують при більшому гепатиті. Код АТС: A05B. Засоби, що заспокують у разі захворювання печінки, літотрипного речовини. Код АТС: A05B. Показання. Для розчинення рентгенігнативних холестеринних жовчаних каменів розміром не більше 15 мм у діаметрі у хворих з функціонуючим жовчним міхуром, незалежно від тривалості захворювання. Для лікування гострої та рецидивуючої жовтяниці. Для симптоматичного лікування первинного білярного цирозу (ПБЦ). За умов відсутності демієлінованого цирозу печінки. Фармакологічні властивості. Згідно з сучасними знаннями вважають, що ефект урсодезоксихолевої кислоти при захворюванні печінки та холестатичних захворюваннях обумовлений відсутністю зв'язки з рецепторами, подібними до детермінанти зв'язки з рецепторами холестеринних жовчаних каменів. Печінка ефективно з'єднує урсодезоксихолеву кислоту, підвищуючи середній вміст гепатотитів та жовчаних кислот. Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту були частіше повідомлені або рідко виліковані або діарою під час терапії урсодезоксихолевою кислотою. Дуже рідко можуть спостерігатися висипання (ерітема). Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних працівників.

с мониторингом биохимических и иммунологических маркеров раз в 3 мес. В случае ухудшения лабораторных показателей назначают соответствующую терапию.

Мишенью иммуносупрессивной терапии являются аутореактивные Т- и В-лимфоциты. Под действием терапии происходит угнетение клонообразования и контроль их продукции в течение лечения. Препаратами первой линии в лечении АГ являются кортикостероиды (преднизолон, будесонид) и азатиоприн. Кортикостероиды угнетают экспрессию молекул адгезии и транскрипции генов, провоспалительных цитокинов, активность фосфолипазы А2 и циклооксигеназы-2, стимулируют апоптоз Т- и В-лимфоцитов, тормозят образование соединительной ткани. Азатиоприн обладает антимитотической активностью за счет нарушения синтеза нуклеиновых кислот, что приводит к торможению пролиферации и дифференциации Т- и В-лимфоцитов.

При развитии тяжелых побочных эффектов на фоне лечения преднизолоном можно применять топический кортикостероид будесонид. Будесонид не назначают больным с уже сформированным циррозом печени. У пациентов без цирроза печени будесонид (Буденофальк®) в комбинации с азатиоприном может быть использован для индукции ремиссии, особенно при невозможности назначения преднизолона. В исследованиях также показано, что комбинация Буденофалька с азатиоприном в терапии больных с АГ без цирроза печени более эффективна для поддержания длительной ремиссии по сравнению с комбинацией преднизолон + азатиоприн.

Частота развития стероид-обусловленных побочных эффектов в группе, которая получала будесонид, составила 28%, в то время как в группе, получавшей преднизолон, этот показатель достигал 53,4%.

В качестве альтернативных препаратов у детей выступают циклоsporин в дозе 4 мг/кг/день до достижения концентрации 250 мг/мл в течение 3 мес, затем постепенное снижение дозы в течение 6 мес; мофетил микофенолат (для лечения резистентных случаев) в дозе 20 мг/кг 2 раза в сутки; такролимус.

Обследование ребенка проводят до начала лечения, еженедельно в первый месяц терапии, каждые 2 недели при снижении

дозы препарата, каждый квартал на поддерживающей терапии. Поддерживающую терапию продолжают не менее 24-36 мес после биохимической ремиссии. Это связано с отставанием гистологической ремиссии от биохимической приблизительно на 6 мес. Если достигнута гистологическая ремиссия, дозу кортикостероида постепенно снижают до полной отмены. Контроль биохимических и иммунологических маркеров проводят раз в 3-6 мес.



Заведующая кафедрой педиатрии № 2 Винницкого национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Вероника Михайловна Дудник подробно остановилась на проблеме диагностики и лечения синдрома холестаза

у детей раннего возраста.

У 15-20% детей раннего возраста определяются клинические признаки поражения гепатобилиарной системы. При этом 65-75% патологии гепатобилиарной системы – это расстройства билиарного тракта. Холестазом называют задержку желчи в желчевыводящих путях: уменьшение канальцевого тока желчи, печеночной экскреции воды и/или органических анионов (билирубина, желчных кислот); накопление желчи в гепатоцитах и желчевыводящих путях; задержку компонентов желчи в крови (желчных кислот, липидов, билирубина).

Различают внутривнутрипеченочный и внепеченочный холестаз. Патогенез внутривнутрипеченочного холестаза связан с нарушением образования желчных кислот из холестерина в эндоплазматическом ретикулуме, задержкой выделения желчных кислот, сгущением желчи за счет потери воды и проникновения белка из клеток в желчь, образованием желчных тромбов и поражением печени (вирусным, лекарственным и др.). В основе внепеченочного холестаза, как правило, лежит повышение давления в желчных протоках вследствие нарушения оттока желчи при обтурации протока изнутри (конкременты, воспаление, опухоли) или снаружи (рубцы, аномалии развития) или нарушение экскреции желчи.

Причины холестаза у детей отличаются в зависимости от возраста (табл. 4).

По механизму развития различают также функциональный холестаз (обусловлен нарушением режима питания, стрессом и неполноценным питанием, лекарственными средствами), воспалительный (внутриутробные инфекции, гепатиты) и органический (обусловлен аномалиями развития гепатобилиарной системы).

Клинически холестаз проявляется стеатореей, диареей, мальабсорбцией и мальдигестией, синдромом желтухи.

Выделяют конъюгационные желтухи периода новорожденности (транзиторные), гемолитические, холестатические и печеночные (паренхиматозные).

Физиологическая желтуха – это переходное состояние новорожденности, которое обусловлено повышенным образованием билирубина и снижением его экскреции и конъюгации. Транзиторная конъюгационная желтуха встречается у 60-70% новорожденных.

Желтуха не является физиологической, если:

- концентрация билирубина в сыворотке крови в первый день жизни >86 мкмоль/л, на второй день – >171 мкмоль/л, на 3-й и в последующие дни – >256 мкмоль/л у доношенных и >171 мкмоль/л у недоношенных детей;
- относительное увеличение прямой фракции билирубина составляет >20%.

Транзиторный неонатальный холестаз связан с нарушением экскреторной функции печени, что обусловлено совокупностью патологических (воспаление) и ятрогенных факторов перинатального периода.

При гемолитической болезни новорожденных наблюдается сгущение желчи, которое связано с повышением вязкости желчи на фоне интенсивного

гемолиза и избыточного образования билирубина. Первые симптомы возникают в возрасте 5-12 дней, иногда в конце первого месяца жизни, чаще среди детей с поражением центральной нервной системы и дефицитом массы тела. Среди доношенных новорожденных гемолитическая болезнь встречается у 8,5%. Для гемолитической желтухи характерна непрямая гипербилирубинемия, ранняя анемия и повышенный ретикулоцитоз. Гемолитическая желтуха появляется, как правило, в первые 24 ч после рождения, нарастает на 3-5 сутки жизни и исчезает к концу первого месяца жизни.

На паренхиматозный характер желтухи у новорожденного указывает раннее появление желтушного синдрома, волнообразное его течение, увеличение печени и селезенки. Для паренхиматозных желтух характерно раннее появление геморрагического синдрома, что прямо указывает на вовлечение в патологический процесс печеночной паренхимы. Кроме того, отмечается темно-желтое окрашивание мочи, непостоянная ахолия стула. Подтверждением паренхиматозного характера желтухи служит повышение уровней печеночных трансфераз в 8-10 раз, снижение уровней альбумина и фибриногена.

Затяжная желтуха у новорожденных требует госпитализации в таких случаях:

- длительность более 1 мес;
- нарастание желтухи;
- появление неврологической симптоматики;
- обесцвечивание кала и потемнение мочи;
- повышение уровня непрямого билирубина >200 мкмоль/л у доношенных и 170 мкмоль/л у недоношенных.

Продолжение на стр. 40.

Стартовая терапия	Поддерживающая терапия	Конечная точка лечения
Преднизолон 1-2 мг/кг (максимально – 60 мг/сут) – 2 недели монотерапии или в комбинации с азатиоприном 1,5-2 мг/кг	Преднизолон на 6-8 недель в дозе 0,1-0,2 мг/кг или 5 мг/сут. Доза азатиоприна не изменяется. Режим приема кортикостероидов – ежедневно или через день в зависимости от ответа на лечение	Исчезновение клинических симптомов, нормализация функциональных проб печени, IgG, гамма-глобулинов на фоне лечения в течение 2-3 лет. После биохимической ремиссии лечение продолжается еще 2-3 года до достижения гистологической ремиссии Отсутствие обострений за этот период Отсутствие воспаления по данным биопсии

Возрастная группа	Причины внутривнутрипеченочного холестаза	Причины внепеченочного холестаза
Дети до 1 года	Фетальный гепатит (токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция, герпетическая инфекция) муковисцидоз галактоземия неонатальный гемохроматоз гипотиреоз обменные заболевания длительное парентеральное питание синдром сгущения желчи	Атрезия внепеченочных желчных протоков врожденный стеноз общего желчного протока желчные пробки общего желчного протока желчнокаменная болезнь
Дети старше 1 года	Вирусный гепатит токсические медикаментозные поражения печени	Врожденный стеноз желчного протока холелитиаз неспецифический язвенный колит гастроэзофагеальный рефлюкс синдром Жильбера

Сильна протизапальна дія

Швидко полегшення симптомів

Інноваційна форма будесоніду для ректальної терапії

- Топічна та ефективна
- Добре переноситься
- Легко використовувати

1 балон спрею на 2 тижні лікування (містить 14 доз)
14 пластикових мішків для гігієнічної утилізації аппликаторів

Інформація про лікарський засіб
БУДЕНОФАЛЬК®. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/6964/02/01 від 19.05.2014. **Діюча речовина.** Будесонід. **Лікарська форма.** Піна ректальна. Кожна доза (1 розпилювання) містить 2 мг будесоніду. **Фармакогруппа.** Протизапальні засоби, що застосовуються при захворюваннях кишечника. Кортикостероїди місцевої дії. **Код АТХ** A07EA06. **Показання.** Лікування активного виразкового коліту, обмеженого прямою і сигмовидною кишкою. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будесоніду або до інших інгредієнтів, що входять до складу лікарського засобу. Локальні інфекції кишечника (бактеріальні, грибкові), амєбні, вірусні). Цироз печінки з ознаками портальної гіпертензії, наприклад, на пізній стадії первинного біліарного цирозу. **Фармакологічні властивості.** Спосіб дії будесоніду в основному базується на місцевій дії в кишечнику. Будесонід є глюкокортикоїдом з високою протизапальною активністю. Ректальна піна Буденофальк, досліджена в добовій дозі до 4 мг будесоніду, фактично не впливає на рівень кортизолу в крові. **Побічні реакції.** Часто: відчуття печіння в прямій кишці. Залежно від дозування, тривалості застосування, супутнього або попереднього прийому інших глюкокортикоїдів та індивідуальної чутливості можуть спостерігатися побічні ефекти, типові для діючих системно глюкокортикоїдів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація** міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності спеціалістів з охорони здоров'я.

Alpen Pharma AG
Представництво «АльпенФарма АГ»
04075, м. Київ, Пуша-Водиця, вул. Лисова, 30-А
Тел. (044) 401-81-03, 401-81-04, 401-84-31
Факс. (044) 401-81-01
www.alpenpharma.ua
www.alpenpharma.com

Будесонід

Буденофальк®

Ректальна піна

При виразковому коліті

Актуальные вопросы детской гепатологии

Продолжение. Начало на стр. 38.

Неонатальный холестаз, холестаз на фоне эндокринной патологии и метаболических расстройств, ятрогенный холестаз являются показаниями для проведения патогенетической терапии препаратами урсодезоксиголевой кислоты – УДХК (Урсофальк®). Сегодня на отечественном фармацевтическом рынке Урсофальк® является единственным препаратом УДХК европейского производства, который выпускается в форме суспензии для перорального применения, разрешенной для применения у детей раннего возраста (с рождения). Стартовая лечебная доза Урсофалька® составляет 15-20 мг/кг/сут однократно на ночь. При недостаточной эффективности доза может быть увеличена до 30-40 мг/кг. При проведении длительного лечения поддерживающая доза – 10 мг/кг. Длительность приема определяется индивидуально, лечение проводят до разрешения холестаза.

Заведующий отделением проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Детская гастроэнтерология», президент Ассоциации детской гастроэнтерологии и нутрициологии Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Геннадьевич Шадрин в своем докладе затронул проблемные вопросы диагностики и лечения заболеваний печени у детей раннего возраста.



– Формирование патологии гепатобилиарной системы у детей раннего возраста обусловлено, с одной стороны, увеличением количества инфекций, поражающих печень, с другой – увеличением генетического бремени.

Сегодня 5% всех новорожденных имеют генетические дефекты.

Проблема патологии гепатобилиарной системы крайне актуальна в гастроэнтерологии раннего возраста. Связано это в первую очередь с тем, что дети этой возрастной группы составляют приблизительно 30% среди всех детей с патологией печени. У детей грудного возраста применение инструментальных методов диагностики ограничено, в то же время при изолированном повышении уровней печеночных трансаминаз у новорожденных и детей младшего возраста только в 57% случаев выявляются гистологические изменения в печени.

Генетически детерминированные заболевания занимают в структуре поражений печени у детей раннего возраста 20-25%, при этом только у 25% больных с наследственной патологией заболевание манифестирует уже в периоде новорожденности.

Значительная часть поражений печени связана с отягощенным течением

перинатального периода, парентеральным питанием, токсическим действием лекарственных средств.

По данным госпитальной статистики, 31,8% детей имеют затяжное течение желтухи в период новорожденности. В структуре диффузных поражений печени у детей раннего возраста врожденный гепатит занимает львиную долю – 58%, хронический гепатит – 16,7%, патология печени, связанная с врожденными обменными нарушениями и наследственными заболеваниями, – 15,3%, врожденные пороки развития гепатобилиарной системы – 10,0%. У 36,7% детей с гепатитом так и не удается установить причину заболевания. Поэтому крайне важно вовремя определить патологический характер желтухи у новорожденного.

Для патологической желтухи характерно следующее:

- появление ее в первые сутки жизни;
- уровень билирубина в крови >220 мкмоль/л;
- длительность >14 дней у доношенных и >22 дней у недоношенных детей;
- волнообразное течение заболевания, появление желтухи после 14-го дня;
- относительная доля прямой фракции билирубина >20%.

Дети с такими симптомами требуют дополнительного обследования с целью исключения гепатита, метаболического или наследственного заболевания. Если синдром желтухи сопровождаются гепатоспленомегалия, гипогликемия, ацидемия, гипергаммониемия и гипотромбинемия, повторная рвота, задержка развития,

гипотония, катаракта, рахит, такого ребенка следует проконсультировать у генетика.

Холестаз приводит к нарушению эмульгации и расщепления жиров, недостаточному поступлению желчи в кишечник, стеаторее, задержке роста и развития, мальабсорбции жиров и жирорастворимых витаминов.

Холестаз у детей раннего возраста повышает потребность в энергии и нутриентах почти вдвое. Дети грудного возраста с холестазом требуют более частого прикладывания к груди, добавления к рациону лечебных смесей со среднецепочечными триглицеридами при сохранении грудного вскармливания.

Комплексное лечение заболеваний печени и желчевыводящих путей у детей должно включать в себя диетотерапию, препараты интерферона (при вирусных поражениях печени), пробиотики, сорбенты, препараты рыбьего жира и урсодезоксиголевую кислоту (УДХК).

В нашем отделе в качестве гепатопротектора широко применяются препараты УДХК, так как они имеют многогранное действие на патогенез желтухи, безопасны для детей раннего возраста и беременных, не имеют побочных эффектов. УДХК в виде суспензии является одним из немногих гепатопротекторов, чья эффективность клинически доказана. Урсофальк® в форме суспензии для перорального приема уже через 2-3 недели терапии приводит к уменьшению выраженности клинических симптомов, интенсивности проявлений холестаза, цитолиза, фиброгенеза в печени.

Подготовила Мария Маковецкая

Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые для отправки
тематического номера «Педиатрия»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Педиатрия»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Педиатрия»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении
врачебной квалификации?

И.И. Князькова, д. мед. н., профессор кафедры клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Особенности фармакодинамики лекарственных средств у детей: значение фармакогеномики и фармакогенетики

Тенденцией нынешнего времени является гораздо более сложное, чем за всю историю медицины положение врачей. Это обусловлено наличием огромного выбора фармакологических средств для лечения большинства заболеваний, чего не было когда-либо прежде, при этом классы лекарственных препаратов и их механизм действия становятся все более сложными. Определенные трудности возникают в лечении взрослых пациентов, но проблема еще более усугубляется в силу целого ряда обстоятельств в педиатрической популяции, особенно в неонатологии. Так, для многих лекарственных средств фармакокинетический профиль существенно отличается у детей и взрослых. Приверженность к лечению у детей сильно зависит от лекарственной формы препарата, его вкусовых характеристик, внешнего вида и простоты применения, а также особых факторов, связанных с родителями или опекунами (в частности, их убеждений в отношении медикаментозной терапии и представлений о соотношении пользы и риска препаратов). Важно также то обстоятельство, что в педиатрии широко применяется практика назначения лекарственных средств по незарегистрированным показаниям (off-label) и нелегализованных (unlicensed) фармакологических препаратов.

Данные о безопасности и эффективности большинства применяемых в клинике фармакологических средств изучены у взрослых, и лишь сравнительно небольшое число лекарств, представленных на фармацевтическом рынке, разрешены к применению у детей. Так, в проспективном обсервационном исследовании [1], включавшем педиатрических пациентов в возрасте до 12 лет, госпитализированных в стационар 3-го уровня медицинской помощи, оценивали назначение лекарственных средств off-label. Установлено, что из 1645 прописанных препаратов 1152 (70%) были назначены в режиме off-label по 14 категориям, среди которых наиболее частыми были несоответствие дозировок препаратов и возрастных ограничений пациентов, указанных в инструкции по применению лекарственных средств. Чаще всего не по строгим показаниям назначались препараты для лечения бронхолегочных заболеваний (82%), антибактериальные средства (73%), а также препараты для медикаментозной терапии патологии центральной нервной системы (53%). Показано, что важными предикторами назначения off-label у педиатрических пациентов были возраст до 2 лет (относительный риск (ОР) 1,68 при 95% доверительном интервале (ДИ);

$p < 0,001$) и длительность нахождения пациента в стационаре от 6 до 10 дней (ОР 1,91 при 95% ДИ; $p < 0,001$).

Важно отметить, что лекарственные средства для детей являются значительно менее прибыльным сегментом фармацевтического рынка. Большинство выпускаемых лекарственных средств (65-80%) не были протестированы на детях. Производители сталкиваются с экономическими, этическими, техническими и правовыми проблемами при проведении клинических исследований в данной возрастной группе [2]. Однако потребность в безопасных лекарственных средствах для применения в педиатрической практике остается крайне высокой. Показатели фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств различаются при применении у разных возрастных групп, что может значительно снизить их эффективность и привести к развитию нежелательных реакций при применении у детей. Именно поэтому мы сочли своевременной публикацию тематического раздела, посвященного педиатрическим назначениям. В представленном обзоре рассматриваются вопросы, касающиеся применения лекарственных средств в детской популяции.



И.И. Князькова

Чтобы определить способ применения лекарственных средств у детей, необходимо знать онтогенез всех систем, связанных с воздействием препаратов, и ответную реакцию организма. Основным направлением при разработке препаратов для педиатрических пациентов является установление безопасных и эффективных дозировок лекарственных средств с применением научных методов и рациональных подходов к их использованию (в основном посредством оценки безопасности, эффективности и фармакокинетических исследований в детской популяции). При этом у детей необходимо обеспечить безопасность и эффективность лекарственного средства уже при первом его приеме.

Расчет терапевтической дозы лекарства у детей обычно проводится в соответствии с массой тела или площадью поверхности тела пациента без учета изменения функции органов и систем быстрорастущего организма [3]. Долговременная медикаментозная терапия должна быть индивидуализированной и учитывать особенности фармакокинетических и/или фармакодинамических параметров препарата (рис.). На фармакокинетические параметры препаратов оказывает влияние ряд физиологических (масса и объемы различных тканей и органов организма, скорость кровотока, экскреция почками или с желчью), физико-химических (коэффициент разделения между органом/тканью и кровью) и биохимических факторов (скорость метаболизма лекарственных средств) [4]. Возраст-зависимые изменения абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции могут привести к значительным различиям фармакокинетических параметров и реакции на лекарства у новорожденных, детей более старшего возраста и взрослых.

В последние десятилетия при исследовании фармакологических свойств лекарственных средств приоритет отдавался изучению фармакокинетики, а фармакодинамике уделялось меньшее внимание, в частности, в педиатрической популяции, включая ее возрастные особенности. Фармакокинетика лекарственных средств у детей более подробно освещена нами ранее [3]. Суммарно различия фармакокинетических свойств лекарственных средств у детей и взрослых представлены в таблице 1.

Ряд важных мишеней лекарственных средств не описаны у детей, в некоторых случаях информация о фармакодинамике препарата основывается на экспериментальных данных, реже – на исследованиях у взрослых [6]. В то же время данные фармакодинамики имеют большое значение в понимании возрастных особенностей действия и в разработке эффективных лекарственных средств для детей, особенно новорожденных [7]. Так, в эксперименте на животных установлено, что максимальная экспрессия ряда рецепторов отмечается сразу после рождения [8].

Фармакодинамика

Фармакодинамика – это раздел фармакологии, изучающий биохимические и физиологические эффекты препарата и механизмы его действия на организм человека [9]. При этом свойства и способ введения лекарственного средства определяют возможность воздействия лишь в определенной части тела (ткани-мишени). Терапевтический эффект достигается в результате взаимодействия лекарственного средства с органом-мишенью. Однако

Таблица 1. Особенности фармакокинетики фармакологических средств у детей и взрослых [5]

	Изменения в процессе роста и развития детей	Влияние на фармакокинетику ЛС	Изменения действия лекарств	Примеры
Абсорбция	↓ кишечный транзит	↓ C _{max} и ↓ AUC	плохорастворимые ЛФ с замедленным высвобождением	теофиллин
	↓ pH в желудке	↑ C _{max} слабых кислот	слабые кислоты	пенициллин
		↓ C _{max} слабых оснований	слабые основания	итраконазол
	↓ синтез и общий объем солей желчных кислот у новорожденных	↓ C _{max} и ↓ AUC	плохорастворимые	гидрокортизон
Распределение	состав тела	↔ V _d (содержание жира у новорожденных относительно меньше, чем у младенцев, имеющих более высокое содержание жира, чем у взрослых, а содержание внеклеточной воды относительно выше у новорожденных в сравнении с младенцами)	липофильные ЛС: ↓ V _d у новорожденных и ↑ V _d у младенцев в сравнении со взрослыми. Гидрофильные препараты: ↑ V _d у новорожденных в сравнении с младенцами	диазепам аминогликозиды, в частности гентамицин
	↓ белки в плазме крови	↑ свободная фракция ЛС в плазме ↑ V _d	высокая степень связывания с белками плазмы	фенитоин, салицилаты, ампициллин, нафциллин, сульфисоксазол, сульфаметоксипиридазин
Метаболизм	у детей печень имеет относительно большие размеры, чем у взрослых	↑ печеночный клиренс ЛС	ЛС, которые интенсивно метаболизируются	теофиллин, кофеин, карбамазепин и вальпроевая кислота
	онтогенез печеночных ферментов	↔ печеночный метаболизм ЛС	метаболизм ЛС осуществляется с помощью специфических путей, например UDP- глюкуронозилтрансферазы	хлорамфеникол
	интенсивная колонизация бактериями	↑ C _{max} и ↑ AUC	ЛС, которые интенсивно метаболизируются в кишечнике	дигоксин
Элиминация	почки у детей раннего возраста относительно больше, чем у взрослых	↑ почечный клиренс у младенцев и детей дошкольного возраста	ЛС, которые выводятся в неизменном виде с мочой	леветирацетам, циметидин и цетиризин
	онтогенез канальцевых транспортеров	↔ почечный клиренс ЛС	ЛС, которые элиминируются почками путем тубулярной секреции	дигоксин

Сокращения: ЛС – лекарственные средства; ЛФ – лекарственные формы; C_{max} – максимальная концентрация в крови, AUC – Area Under the Curve (площадь под кривой) – характеризует суммарную концентрацию препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения; V_d – кажущийся объем распределения (гипотетический объем жидкости организма, необходимый для равномерного распределения всего количества ЛС (введенной дозы) в концентрации, аналогичной таковой в плазме крови).

Продолжение на стр. 42.

И.И. Князькова, д. мед. н., профессор кафедры клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Особенности фармакодинамики лекарственных средств у детей: значение фармакогеномики и фармакогенетики

Продолжение. Начало на стр. 41.

влияние на другие клетки, ткани или органы способно приводить к появлению нежелательных побочных реакций [10]. Возраст ребенка, а также генетические вариации, наличие патологии и нутрициональный статус могут оказывать влияние на фармакодинамику (и фармакокинетику) и общий клинический ответ на препарат.

Фармакодинамика изучает такие показатели, как мишени к лекарственным средствам (рецепторы, ионные каналы, ферменты, транспортные системы, гены), сигнальные механизмы, эффекторы и химическое взаимодействие [7]. У детей в зависимости от возраста отличается количество рецепторов, их локализация в различных тканях и, соответственно, возможность связывания с препаратом, что оказывает влияние на выраженность основного фармакологического эффекта. Следует подчеркнуть то обстоятельство, что доказанная эффективность у взрослых не гарантирует столь же благоприятный эффект и профиль безопасности у детей, подтверждая необходимость проведения клинических исследований в педиатрической популяции для оценки эффективности и токсичности лекарственного средства. Например, предполагается, что большой кислотосупрессивный эффект лансопризола у детей раннего возраста обусловлен снижением элиминации препарата [11]. Продемонстрировано, что у детей младшего возраста отмечается более высокая гепатотоксичность вальпроевой кислоты, связанная с повышенным образованием гепатотоксических метаболитов [12].

Наряду с фармакокинетическими данными фармакодинамика позволяет объяснить связь между введенной дозой препарата и наблюдаемым ответом и занимает центральное место при определении оптимальных режимов дозирования [13]. Так, результаты клинических исследований [14] позволили установить, что у детей препубертатного возраста отмечается усиленный фармакологический ответ на стандартную дозу варфарина (антикоагулянт непрямого действия, в течение многих лет применяемый в педиатрии) по сравнению с более старшими детьми (12-18 лет) и взрослыми пациентами (37-76 лет). Окончательный механизм большей чувствительности к варфарину остается неизвестным. В ряде

проспективных исследований [15] установлено, что при использовании варфарина у детей существуют определенные трудности, в частности, пациентам в возрасте до 12 мес требуются относительно большие дозы для достижения и поддержания международного нормализованного отношения (МНО) в необходимом терапевтическом интервале, более быстрая коррекция терапии при изменении МНО для предупреждения передозировки препарата, более частый лабораторный контроль при подборе дозы, а затем более редкий – при ее поддержании. Нестабильность фармакодинамики препарата, множественные лекарственные взаимодействия, зависимость от диеты пациента требуют более тщательного контроля терапии и нередко коррекции дозы. Кроме того, в связи с отсутствием детских дозировок при низкой массе тела пациента, а также повышенной чувствительности ребенка к данным препаратам, возможно, возникнет необходимость в дроблении дозы препарата и даже его аптечной навеске.

Другим примером является изменение иммуносупрессивного действия циклоспорина в зависимости от возраста детей. Так, в группе детей до 1 года отмечен более выраженный иммуносупрессивный эффект циклоспорина в сравнении со старшими детьми и взрослыми, что, как предполагается, связано с определенной незрелостью иммунной системы у детей и оказывает влияние на терапевтическую эффективность различных дозировок препарата [16]. Кроме того, метаболизм циклоспорина зависит от возраста. Показано, что клиренс циклоспорина у детей в 1,5-2 раза выше, а период полувыведения меньше в сравнении со взрослыми лицами, что обуславливает применение более высоких дозировок циклоспорина в педиатрической практике, чем у взрослых пациентов [17, 18]. Данных об изменении фармакодинамики лекарственных средств в растущем и развивающемся организме ребенка в настоящее время недостаточно. Имеющиеся данные касаются экспрессии рецепторов органов-мишеней к лекарственным препаратам, тесно связанной с возрастом. Вместе с тем в этом направлении необходимы дальнейшие исследования, включая проведение клинических испытаний.

Рецепторы лекарственных средств

С молекулярно-биологической точки зрения термин «рецептор» обозначает белковую структуру, которой присуща способность специфически распознавать природный агонист, активироваться под его воздействием и вызывать передачу сигнала в клетку или между внутриклеточными компартментами [19].

Рецепторы фармакологических средств представляют собой биологические компоненты, локализованные на клеточной мембране (мембранные рецепторы) или в цитоплазме (внутриклеточные рецепторы), селективно связывающиеся с сигнальными молекулами лекарств и инициирующие фармакологический ответ [20]. Установлено 4 основных типа рецепторов.

1. Рецепторы, сопряженные с ионными каналами, обеспечивающие проницаемость мембран для ионов. Так, никотиновые холинорецепторы (Н-холинорецепторы) усиливают проницаемость мембран для ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , вызывая деполяризацию и возбуждение функции клеток [21]. Другим примером являются рецепторы ГАМКА, при активации которых отмечается изменение проницаемости плазматических мембран для ионов Cl^- , следствием чего является деполяризация (пресинаптическое торможение) или гиперполяризация (постсинаптическое торможение) [22].

2. Рецепторы, ассоциированные с G-белками (M-холинорецепторы, адренорецепторы, гистаминовые рецепторы). С их помощью осуществляется опосредованное через G-белки влияние на ионные каналы и на активность ферментов, регулирующих образование вторичных мессенджеров (циклические мононуклеотиды: циклический аденозинмонофосфат, циклический гуанозинмонофосфат, инозитолтрифосфат, диацилглицерин и др.) [23]. G-белки регулируют активность протеинкиназ, обеспечивающих внутриклеточное фосфорилирование важных регуляторных белков и формирование разнообразных эффектов.

3. Рецепторы, сопряженные с ферментами. Они связаны с плазматической мембраной клеток, фосфорилируют белки клеток и изменяют их активность. К ним относятся рецепторы к инсулину, лимфокинам, эпидермальному и тромбоцитарному факторам роста.

4. Рецепторы – регуляторы транскрипции ДНК. Они являются внутриклеточными и представляют собой растворимые цитозольные или ядерные белки. Функция рецепторов – активация или ингибирование транскрипции генов. К таким рецепторам относятся: суперсемейство рецепторов с внутренней тирозинкиназной активностью, рецепторы для трансформирующего фактора роста β , рецепторы, сопряженные с JAK-киназами и другими типами тирозинкиназ, рецепторы с гуанилатциклазной активностью [24].

Первые три типа относятся к мембранным рецепторам и локализованы на цитоплазматической мембране, а четвертый – к цитозольным рецепторам.

Рецепторы, обеспечивающие проявление действия определенных веществ, называют специфическими. Так, рецепторы с тирозинкиназной активностью взаимодействуют с гормонами (инсулин, инсулиноподобный фактор роста) и паракринными/аутокринными регуляторами (тромбоцитарный фактор роста, эпидермальный фактор роста) [25]. В возрасте 1-3 лет полностью завершается формирование и созревание рецепторного клеточного аппарата, в связи с чем на фоне разбалансированности различных звеньев (например, завершение формирования α - и β -адренорецепторов происходит с большим разрывом во времени) высок риск развития извращенных эффектов и характерен неадекватный ответ в виде гиперреакции на введение адреномиметиков.

Результаты экспериментальных исследований на моделях животных позволили установить преобразование экспрессии опиоидных рецепторов в перинатальном периоде. В частности, определенные типы рецепторов более распространены сразу после рождения, а другие появляются у детей постарше [26]. Модификация чувствительности рецепторного звена наблюдается в период полового созревания. Так, чувствительность μ -рецепторов к опиатам возрастает, и для достижения адекватного анальгетического эффекта требуется меньшие дозы наркотических анальгетиков наряду с более быстрым формированием наркотической зависимости. Кроме того, снижается чувствительность M-холинорецепторов, гистаминовых рецепторов; выявлена высокая связывающая способность альбуминов крови к большинству ксенобиотиков [27] (табл. 2).

Фармакогеномика и фармакогенетика

Большая часть данных по фармакогеномике и фармакогенетике получена в исследованиях у взрослых, что создает определенные трудности при их интерпретации в соответствующих клинических рекомендациях для детей. В то же время разрабатываются подходы к накоплению такой информации в детской популяции. Так,

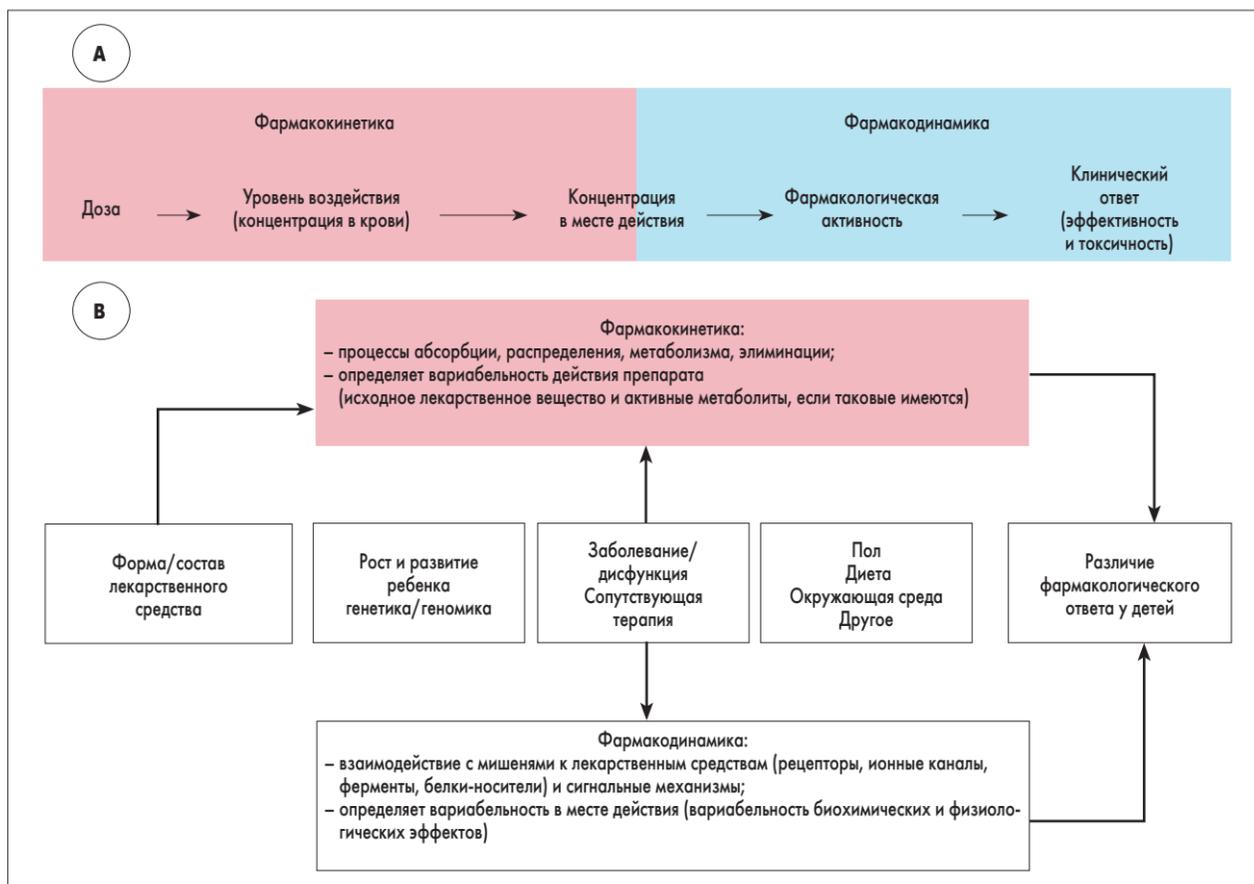


Рис. Факторы, влияющие на вариабельность фармакологического ответа у детей [38]

А. Уровень воздействия (концентрация лекарственного средства в системном кровотоке) определяется фармакокинетическими характеристиками – абсорбция, распределение, метаболизм и элиминация из организма. В соответствии с уровнем воздействия фармакодинамические свойства, в частности взаимодействие фармакологического средства с рецепторами, определяют активность препарата в месте действия.

Б. В целом вариабельность фармакологического ответа у детей определяется фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками, подверженными влиянию изменений, связанных с ростом и развитием детей, и многочисленных факторов конкретного пациента, включая генетические вариации. Форма или состав лекарственного средства не только существенно влияют на приверженность к лечению педиатрической популяции, но и способны изменять биодоступность препарата. Другие модифицируемые факторы (например, заболевание, диета, окружающая среда) хотя и отмечены на рисунке, но выходят за рамки представленного сообщения.

для уточнення взаємозв'язки хорошо известных неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства с генетическими мутациями данные по фармакогеномике, как правило, сопоставляются с информацией, полученной как от Службы фармаконадзора, так и по результатам исследования геномных ассоциаций (Genome Wide Association Studies, GWAS). Кроме того, такую информацию также можно получить при проведении специально спланированных исследований с применением панелей, предназначенных для изучения наиболее вероятных генов [29].

Основной задачей исследования геномных ассоциаций является выявление новых терапевтических мишеней и, в зависимости от генетических вариантов, — прогнозирование ответа на медикаментозное лечение [30]. Среди примеров исследований геномных ассоциаций в педиатрической популяции следует отметить болезнь Кавасаки, острый лимфобластный лейкоз, раннее начало бронхиальной астмы и хронические воспалительные заболевания кишечника у детей [30]. Вместе с тем существуют определенные трудности при интерпретации исследований геномных ассоциаций. Так, анализ статистической значимости в исследованиях с определением десятков тысяч генов требует достаточного опыта в области генетико-статистического анализа, позволяющего извлечь наиболее значимый паратипический информационный «шум», превышающий генотипический «сигнал» [31]. Еще одна проблема — необходимость повторения результатов и функциональное подтверждение, позволяющие интерпретировать основные механизмы рассматриваемых эффектов [32]. Это особенно важно при разработке подходов к проведению интервенционных или терапевтических вмешательств. В этой связи специально спланированные исследования, по-видимому, позволят подтвердить известные механизмы, и, возможно, выявить ранее неизвестные ассоциации. В качестве примера можно привести определение генетических вариантов, связанных с цисплатин-индуцированной потерей слуха у детей с раком [33]. В этом направлении в педиатрической популяции необходимы дальнейшие исследования, включающие данные исследований геномных ассоциаций, которые позволят создать столь необходимую доказательную базу.

Исследования по оценке нежелательных лекарственных реакций при конкретных генетических полиморфизмах могли бы быть особенно ценными с позиций их прогнозирования. Так, у лиц с повышенной скоростью метаболизма фермента *CYP2D6* низкие дозы кодеина могут оказаться токсичными. Известен случай, когда в Канаде младенец умер после получения высокой дозы морфина через грудное молоко, при этом мать принимала кодеин в качестве обезболивающего [34]. Опубликованы данные об интоксикации и/или смерти после применения кодеина у детей с повышенной скоростью метаболизма фермента *CYP2D6* [34a].

Несмотря на многообещающие перспективы изучения вариабельности ответа на медикаментозную терапию, фармакогеномика и фармакогенетические исследования также создают целый ряд проблем. Среди них — важные и сложные этические вопросы, связанные с исследованиями по сбору генетических данных у детей. Исследователи должны заручиться согласием родителей или опекунов на участие детей в любом генетическом

исследовании, в том числе на получение биологических образцов, даже при проведении долгосрочных исследований по изучению риска неблагоприятных событий, когда ребенок достигнет зрелого возраста. Также существует целый ряд технических проблем, например с получением биологических образцов при проведении педиатрического исследования. Кроме того, некоторые системы наблюдения побочных эффектов лекарственных средств основаны на спонтанных сообщениях и содержат недостаточно данных для проведения соответствующего исследования. Зачастую количество включенных в исследования участников контрольной группы недостаточно для определения генетических различий, а за основу контроля берутся данные взрослой популяции или других исследований, которые не могут быть непосредственно сопоставимы с детьми [34].

Исследования последних лет были сфокусированы на оценке экспрессии генов или фенотипа без изменений в последовательности ДНК. Многие из этих изменений, как предполагается, обусловлены метилированием ДНК или модификацией гистонов, которые могут влиять на экспрессию генов без изменений в его кодирующей последовательности (эпигенетические изменения) [35]. Например, появляются работы, в которых предполагается, что различия в характере метилирования ДНК в клетках имеют большое значение для роста и развития плода [36]. В то же время эпигенетика является относительно новой областью, и клинические последствия медикаментозной терапии у детей в основном остаются неизученными. Так, в настоящее время большая часть генетических исследований проводится на моделях животных. Существуют определенные трудности в широкомасштабном изучении согласованности генотипов и фенотипов; имеющиеся исследования были проведены у взрослых, и поэтому не отражают генотипических (фенотипических) различий в педиатрической популяции. Продолжение этой работы для детей позволит продемонстрировать, как такие изменения влияют на клинически значимые результаты, в том числе ответ на лекарственную терапию. Несмотря на то что в ряде исследований отмечена связь между полиморфизмом генов и эффектом лекарственных средств или фенотипическим ответом у детей, в рекомендациях такая информация не указывается. Чтобы устранить этот пробел, Консорциум по имплементации клинической фармакогенетики работает над созданием руководящих принципов, позволяющих учитывать результаты генетических исследований при назначении конкретных препаратов. Для интеграции фармакогеномики в клиническую практику потребуются связать определенные генотипы с соответствующими фенотипами и, наконец, — учесть эти данные в клинических рекомендациях [37].

Заключение

Применение лекарственных средств в педиатрической практике должно проводиться с осторожностью, необходимо учитывать физиологические особенности различных возрастных групп. Для проведения эффективной и безопасной фармакотерапии у детей обязательным условием является фундаментальное понимание возрастных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств. Фармакотерапия заболеваний детского

возраста должна проводиться с обязательным участием клинического фармаколога, владеющего знаниями в области фармакокинетики, фармакодинамики, а также об эффективности и безопасности лекарственных средств.

Литература

- Sayed M.M., Lalwani T., Rana D. Off-Label Medicine Use in Pediatric Inpatients: A Prospective Observational Study at a Tertiary Care Hospital in India // *Int J of Ped.* — V. 2014 (2014), Article ID415815, 6 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/415815>
- Маличенко В.С., Маличенко С.Б., Явися А.М. Роль международных правовых механизмов регулирования обращения лекарственных средств в обеспечении эффективной онкологической помощи // *Российский онкологический журнал.* — 2014. — № 1.
- Беловол А.Н., Князькова И.И. Клиническая фармакология лекарственных средств у детей: особенности фармакокинетики // *Здоров'я України. Тематичний номер «Педіатрія».* — 2015. — № 3.
- Василевский И.В. Клиническая фармакология и педиатрическая практика // *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье.* — 2014. — № 6. — С. 5-23.
- Batchelor H.K., Marriott J.F. Paediatric pharmacokinetics: key considerations // *Br J Clin Pharmacol.* — 2015. — Mar. — 79 (3): 395-404.
- Use of medicines in children — St. James's Hospital // *Материалы сайта www.stjames.ie*
- Tayman C., Rayyan M., Allegaert K. Neonatal Pharmacology: Extensive Interindividual Variability Despite Limited Size // *J Pediatr Pharmacol Ther.* — 2011. — Jul.-Sep. — 16 (3): 170-184.
- Funk R.S., Brown J.T., Abdel-Rahman S.M. Pediatric pharmacokinetics: Human development and drug disposition. *Pediatric Clinics of North America.* — 2012. — 59 (5). — 1001-1016.
- Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 976 с.
- Беловол А.Н., Князькова И.И., Фролова Т.В. К вопросу о коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков // *Здоров'я України. Тематичний номер «Педіатрія».* — 2012. — № 3. — С. 17, 19.
- Kearns G.L., Winter H.S. Proton pump inhibitors in pediatrics: relevant pharmacokinetics and pharmacodynamics // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* — 2003. — Nov.-Dec. — 37. — Suppl. 1: S52-9.
- Anderson G.D. Children versus adults: pharmacokinetic and adverse-effect differences // *Epilepsia.* — 2002. — 43. — Suppl. 3: 53-9.
- Allegaert K., van de Velde M., van den Anker J. Neonatal clinical pharmacology // *Paediatr Anaesth.* — 2014. — Jan. — 24 (1): 30-8.
- Takahashi H., Ishikawa S., Nomoto S. et al. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin enantiomers in Japanese children // *Clin Pharmacol Ther.* — 2000. — Nov. — 68 (5): 541-55.
- Bonduel M.M. Oral anticoagulation therapy in children // *Thromb. Res.* — 2006. — 118. — 85-94.
- Marshall J.D., Kearns G.L. Developmental pharmacodynamics of cyclosporine // *Clin Pharmacol Ther.* — 1999. — Jul. — 66 (1): 66-75.
- Drosos A.A., Voulgari P.V., Katsaraki A. et al. Influence of cyclosporin A on radiological progression in early rheumatoid arthritis patients: a 42-month prospective study // *Rheumatol. Int.* — 2000. — V. 19, № 3. — P. 113-118.
- Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е., Валиева С.И. и др. Опыт пятнадцатилетнего применения циклоспорина в детской ревматологии // *Вопросы современной педиатрии.* — 2008. — № 6. — С. 104-117.
- Humphrey P.P.A., Barnard E.A. International Union of Pharmacology. XIX. The IUPHAR receptor code: a proposal for an alphanumeric classification system. *Pharmacol Rev.* — 1998. — 50. — 271-277.
- Danhof M., de Jongh J., de Lange E.C. et al. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling: biophase distribution, receptor theory, and dynamical systems analysis // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* — 2007. — 47. — 357-400.
- Changeux J.-P., Edelstein S.J. Allosteric mechanisms in normal and pathological nicotinic acetylcholine receptors. *Curr. Opin. Neurobiol.* — 2001. — 11. — 369-377.
- Тюренок И.Н., Перфилова В.Н. ГАМКА-рецепторы: структура и функции // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* — 2010. — Т. 73, № 10.
- Крутецкая З.И., Лебедев О.Е., Курилова Л.С. Механизмы внутриклеточной сигнализации. — С.-Пб.: Изд-во С.-Петербург. ун-та. — 2003. — 208 с.
- Черников М.В. Клеточные рецепторы: современный взгляд на классификацию и архитектуру // *Бiol. Волгоградского научного центра РАН.* — 2009. — № 1. — С. 13-16.
- Weinman E.J., Hall R.A., Friedman P.A. et al. The association of nherf adaptor proteins with g protein-coupled receptors and receptor tyrosine kinases // *Annual Review of Physiology.* — 2006. — Vol. 68: 491-505.
- Neville K.A., Becker M.L., Goldman J.L., Kearns G.L. Developmental pharmacogenomics. *Paediatric Anaesthesia.* — 2011. — 21 (3). — 255-265.
- Лозинский Е.Ю., Елисеева Е.В., Шмыкова И.И., Галанова Ю.Д. Особенности клинической фармакологии детского возраста // *Pacific Medical Journal.* — 2005. — № 3. — P. 14-18.
- Mulla H. Understanding developmental pharmacodynamics: Importance for drug development and clinical practice // *Paediatric Drugs.* — 2010. — 12 (4). — 223-233.
- Carleton B. Demonstrating utility of pharmacogenetics in pediatric populations: Methodological considerations // *Clin Pharmacol & Ther.* — 2010. — 88 (6). — 757-759.
- Neville K.A., Becker M.L., Goldman J.L., Kearns G.L. Developmental pharmacogenomics // *Paediatric Anaesthesia.* — 2011. — 21 (3). — 255-265.
- Martin L.J., Gao G., Kang G. et al. Improving the signal-to-noise ratio in genome-wide association studies // *Genetic Epidemiology.* — 2009. — 33. — Suppl. 1. — S29-32.
- Stranger B.E., Stahl E.A., Raj T. Progress and promise of genome-wide association studies for human complex trait genetics // *Genetics.* — 2011. — 187 (2). — 367-383.
- Pussegoda K., Ross C.J., Visscher H. et al. Replication of TPMT and ABCG3 genetic variants highly associated with cisplatin-induced hearing loss in child-renal // *Clin Pharmacol & Therap.* — 2013. — 94 (2). — 243-251.
- Carleton B. Demonstrating utility of pharmacogenetics in pediatric populations: Methodological considerations // *Clin Pharmacol & Therap.* — 2010. — 88 (6). — 757-759.
- Codeine in normal doses to breastfeeding mothers can in rare cases cause serious adverse reactions in the infant. Internet Document. Swedish Med.I Products Agency. — Dec. 2006 (www.lakemedelsverket.se).
- Лебедев И.Н. Эпимутации импринтированных генов в геноме человека: классификация, причины возникновения, связь с наследственной патологией / И.Н. Лебедев, Е.А. Саженова // *Генетика.* — 2008. — Т. 44, № 10. — С. 1356-1373.
- Banister C.E., Koestler D.C., Maccani M.A. et al. Infant growth restriction is associated with distinct patterns of DNA methylation in human placentas // *Epigenetics.* — 2011. — 6 (7). — 920-927.
- Caudle K.E., Klein T.E., Hoffman J.M. et al. Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice: The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline Development Process // *Current Drug Metabolism.* — 2014. — 15 (2). — 209-217.
- Improving medicines for children in Canada / The Expert Panel on Therapeutic Products for Infants, Children, and Youth. — 2014. — 268 p.

Таблица 2. Изменение мишеней лекарственных средств в процессе роста и развития детей [28]

Примеры соответствующих мишеней лекарственных средств	Класс препаратов	Профиль в процессе роста и развития	Источник данных	Потенциальное значение у детей
Лиганд-зависимый ионный канал	Противоэпилептические препараты, влияющие на ГАМК-эргическую систему	ГАМК переключается с возбуждающего на тормозной нейромедиатор вскоре после рождения; отмечается изменение плотности и распределения ГАМКА-рецепторов в процессе развития	В эксперименте на модели животных и клинические данные у детей	Парадоксальные реакции
Белок-носитель	Антидепрессанты — ингибиторы обратного нейронального захвата норадреналина	На состояние нервно-психического развития оказывает влияние нейроэндокринная регуляция, включая симпатико-адреналовую систему	В эксперименте на модели животных	Неэффективность трициклических антидепрессантов
Рецепторы, ассоциированные с G-белками	Опиоидные анальгетики	Изменение экспрессии опиоидных рецепторов	В эксперименте на модели животных	Повышенная чувствительность к опиоидным анальгетикам
Ионные каналы	Сердечно-сосудистые средства, удлиняющие интервал QT (например, соталол, амиодарон)	Формирование калиевых каналов в миокарде	В эксперименте на модели животных	Повышенная предрасположенность к удлинению интервала QT, что может инициировать аритмию сердца

Сокращение: ГАМК — γ-аминоасляная кислота.

Цефіікс

Вчасно в потрібному місці



- Широкі клінічні випробування та багаторічний досвід застосування цефіксиму показали його високу ефективність при гострих та ускладнених формах урологічної інфекції^{1,2}.
- Цефіксим ефективний при кишкових інфекціях, що викликані штамми сальмонел, шигел, патогенних ешерихій, що стійкі до дії антибіотиків, які традиційно використовуються при лікуванні цих захворювань¹.
- Може використовуватися на пероральному етапі ступеневої терапії після застосування парентеральних цефалоспоринів III-IV генерації³.

1. И.П. Фомина, Л.Б. Смирнова. Современное значение орального цефалоспорины III поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций.
2. Н.А. Коровина, Э.Б. Мумладзе, И.Н. Захарова, Е.М. Овсянникова, В.И. Свиницкая. Пероральные цефалоспорины III поколения при воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей.
3. Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. Современная антимикробная химиотерапия. /Руководство для врачей/.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФІКС

Склад: діюча речовина: цефіксим; 1 капсула містить цефіксиму (у формі тригідрату) 400 мг; 5 мл суспензії містять цефіксиму (у формі тригідрату) 100 мг. Лікарська форма. Капсули; порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції верхніх дихальних шляхів (у тому числі запалення середнього вуха) та інші інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт бактеріальної етіології) у випадку відомої або підозрюваної стійкості збудника до інших часто використовуваних антибіотиків, або у разі ризику неефективності лікування; інфекції нижніх дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт та загострення хронічного бронхіту); інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, цистоуретрит, неускладнений пієлонефрит). Клінічно ефективний при лікуванні інфекцій, спричинених найчастішими патогенними мікроорганізмами, включаючи *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Haemophilus influenzae* (бета-лактамазопозитивні та негативні), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (бета-лактамазопозитивні та негативні) та *Enterobacter species*. Має високий ступінь стабільності у присутності бета-лактамаз. Більшість штамів ентерококів (*Streptococcus faecalis*, *Streptococci* групи D) та *Staphylococci* (зокрема коагулазопозитивні, коагулазонегативні та метициліностійкі штамми) стійкі до цефіксиму. Крім того, більшість штамів *Pseudomonas*, *Bacteroides fragilis*, *Listeria monocytogenes* та *Clostridia* стійкі до цефіксиму. Протипоказання. Підтверджена гіперчутливість до антибіотиків групи цефалоспоринів або до інших компонентів препарату; підвищена чутливість до пеніцилінів; порфірія. Спосіб застосування та дози. Прийом їжі не впливає на всмоктування цефіксиму. Тривалість курсу лікування залежить від тяжкості захворювання та встановлюється індивідуально. Зазвичай курс лікування становить 7 днів, у разі необхідності – 14 днів. При інфекціях, спричинених *Streptococcus pyogenes*, курс лікування має бути не менше 10 днів. При лікуванні неускладнених циститів курс лікування становить 3 дні. Дорослі та діти віком від 12 років з масою тіла більше 50 кг: рекомендована доза становить 400 мг 1 раз на добу. Для лікування неускладнених уретральних або цервікальних гонококових інфекцій рекомендується одноразова доза 400 мг. Пацієнти літнього віку: призначати препарат у рекомендованій для дорослих дозі. Слід контролювати функцію нирок та скоригувати дозу при тяжкій нирковій недостатності (див. «Дозування при нирковій недостатності»). Дозування при нирковій недостатності: цефіксим слід з обережністю призначати пацієнтам з нирковою недостатністю. Доза коригується з урахуванням кліренсу креатиніну (КК). Якщо КК більший або 60 мл/хв, призначати стандартну дозу, якщо КК 21–60 мл/хв або пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі – 75 % від стандартної дози зі збереженням інтервалів між застосуванням, якщо КК менше 20 мл/хв або пацієнтам, які перебувають на перитонеальному діалізі, призначати ½ стандартної дози зі збереженням інтервалів між застосуванням. Ні гемодіаліз, ні перитонеальний діаліз не видаляють значущої кількості цефіксиму з організму. Передозування. Симптоми: посилення проявів побічних реакцій, таких як: запаморочення, нудота, блювання, діарея. Лікування: промивання шлунка, застосування антигістамінних засобів і глюкокортикоїдів; оксигенотерапія. Гемодіаліз або перитонеальний діаліз лише незначною мірою сприяють виведенню цефіксиму з організму. Терапія симптоматична. Специфічних антидотів для лікування передозувань немає. Побічні реакції. Побічні реакції, спричинені цефіксимом, незначні та виникають рідко. Можливі такі порушення: з боку нервової системи: головний біль, запаморочення, дисфорія, гіперактивність. З боку органів слуху та вестибулярного апарату: втрата слуху, з боку дихальної системи: диспное. З боку системи крові та лімфатичної системи: еозинофілія, гранулоцитопенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, нейтропенія, гемолітична анемія, гіпопротромбінемія (кровотечі та синці без видимих причин), тромбобліт, подовження тромбінового та протромбінового часу, агранулоцитоз. З боку травного тракту: спазми у шлунку та кишечнику, біль у животі, діарея*, нудота, блювання, кандидоз слизової оболонки рота, псевдомембранозний коліт, сухість у роті, диспепсія, метеоризм, дисбактеріоз, у подиноких випадках – стоматит, глосит. З боку обміну речовин і харчування: анорексія. З боку гепатобілярної системи: гепатит, холестаза, транзиторне підвищення активності трансаміназ печінки та лужної фосфатази, гіпербілірубінемія, холестатична жовтяниця, іктеричність склер, іктеричність шкіри. З боку ниркова недостатність, включаючи інтерстиціальний нефрит у якості основного патологічного стану, гематурія. З боку імунної системи та з боку шкіри та підшкірної клітковини: реакції гіперчутливості, включаючи: висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, анафілактичні реакції; реакції, подібні до сироваткової хвороби; медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS); набряк обличчя, гіперемія шкіри, кропив'язянка, мультиформна еритема або синдром Стівенса-Джонсона, сироваткова хвороба, пурпура, артралгія, гарячка, макулопапульозні та везикулопульозні висипання, грибовий дерматит, злущення епітелію, сухість шкіри, випадання волосся, сонячні опіки, токсичний епідермальний некроліз. Інфекції та інвазії: вагінальні кандидози (вагінальний свербіж або виділення). Випадки діареї після застосування цефіксиму можуть бути пов'язані із *Clostridium difficile*. Дані лабораторних показників: більшість лабораторних змін транзиторні та не мають клінічного значення. Можливі підвищення сечовини крові, підвищення сироваткового креатиніну, хибно-позитивні результати тесту Кумбса, також можлива позитивна реакція на кетони у сечі в тестах із застосуванням нітропруссиду, але не з нітроферриціанідом. Прийом цефіксиму може призводити до хибно-позитивних тестів на глюкозу в сечі, тому слід використовувати ферментні тести, зміни показників печінкових та ниркових проб. Загальні розлади: підвищене потовиділення, підвищена втомлюваність, слабкість, запалення слизових оболонок. * Діарея зазвичай пов'язана із застосуванням препарату у вищих дозах. Повідомляти про випадки діареї, від помірно до тяжкої; у такому випадку припинення терапії є виправданим. При виникненні тяжкої діареї застосування цефіксиму слід припинити.

Р.н.: UA/4151/02/01, UA/4151/01/01

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

СХ201602

Диагностика и терапия инфекций мочевой системы у детей

Инфекции мочевой системы (ИМС) у детей продолжают оставаться одной из актуальных проблем в педиатрии, при этом занимают первое место в структуре нефропатий и второе – после острых респираторных инфекций. Наиболее часто ИМС наблюдаются у детей первого года жизни. В периоде новорожденности ИМС более характерны для мальчиков, чем для девочек, и преобладают у недоношенных по сравнению с доношенными детьми. Увеличение частоты ИМС у мальчиков наблюдается в первые 3 мес жизни, в последующем данные заболевания чаще встречаются у девочек. До шестилетнего возраста ИМС развиваются у 7,8% девочек и у 1,6% мальчиков. Рецидивы ИМС наблюдаются у 12-30% детей спустя 6-12 мес после первого эпизода инфекции.

Среди факторов, которые способствуют развитию ИМС, наибольшее значение имеют нарушения уродинамики (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструктивная уропатия, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря), выраженность патогенных свойств микроорганизмов (определенные серотипы, способность кишечной палочки к адгезии на уроэпителии, способность протей выделять уреазу и др.), особенности иммунного ответа пациента (снижение клеточно-опосредованного иммунитета под действием факторов, продуцируемых макрофагами и нейтрофилами, недостаточная продукция антител), обменные нарушения (сахарный диабет, гипероксалурия, гиперкальциурия, мочекаменная болезнь). О принципах диагностики и лечения ИМС у детей в рамках ежегодной всеукраинской научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти академика НАН и АМН Украины Б.Я. Резника (14 апреля 2016 года, г. Одесса), рассказала доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии 3 и неонатологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» Тамара Петровна Борисова.



Т.П. Борисова

– ИМС – воспалительный процесс в органах мочевой системы без специального указания на локализацию (мочевые пути или почечная паренхима) и характер. ИМС подразделяются на пиелонефрит и инфекции мочевыводящих путей (цистит, уретрит).

Выделяют неосложненные и осложненные ИМС. Под осложненной формой понимают развитие инфекционного процесса в органах мочевой системы на фоне аномалий развития почек и мочевыводящих путей, приводящих в большинстве случаев к нарушению уродинамики. Неосложненные ИМС характеризуются отсутствием каких-либо пороков развития мочевой системы.

В клинической практике выделяют острое и хроническое (>3 мес) течение ИМС.

Клиническое течение и критерии диагностики инфекций верхних и нижних мочевыводящих путей принципиально отличаются. Ведущим синдромом в клинической картине пиелонефрита у детей является интоксикационный, выраженность которого значительно варьирует в зависимости от возраста ребенка. Особенность интоксикации при пиелонефрите у грудных детей заключается в наличии рвоты, срыгивания, жидкого стула, увеличения печени и селезенки (в 1/3 случаев). У новорожденных отмечается дегидратация, тахикардия, недостаточность периферического кровообращения, гипотензия, гипотермия.

При лабораторных исследованиях при ИМС выявляют нейтрофильный лейкоцитоз, повышение уровня СОЭ и С-реактивного белка, мочевой синдром (положительная реакция на нитриты и эстеразу лейкоцитов, лейкоцитурия >10/мл, бактериурия >10⁴ КОЕ/мл, возможно – протеинурия). Для клинической картины инфекции нижних мочевыводящих путей характерны дизурические явления, лейкоцитурия >10/мл, иногда эритроцитурия, бактериурия >10³ КОЕ/мл.

Диагностические мероприятия при ИМС проводятся согласно действующему протоколу (Приказ МЗ Украины от 03.11.2008 № 627 «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом»). Так, детям с ИМС показано ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря, выполнение микционной цистографии: мальчикам – при наличии более одного эпизода ИМС, девочкам – более двух. Основной целью терапии ИМС является ликвидация бактериальной инфекции, которая в большинстве случаев представлена грамотрицательными микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli* – 41,3-83,3%, *Klebsiella* – 5,0-8,0%, *Proteus* – 2,3-8,5%, *Enterobacter* – 5,7-12,7%, *Enterococcus* – 3-12,3%). Поэтому препаратами выбора в эмпирической терапии являются цефалоспорины II и III поколений.

Объем, характер и длительность лечения определяются уровнем поражения мочевой системы. Амбулаторное лечение ИМС проводится у детей без нарушения общего состояния, при отсутствии дегидратации и гипертермии, с признаками поражения нижних мочевых путей. Показано пероральное применение антимикробных средств при первом эпизоде цистита в течение 5 дней, при втором эпизоде – 7 дней.

При пиелонефрите антибактериальная терапия назначается с учетом степени активности заболевания. При II или III степени активности пиелонефрита, сопровождающейся нарушением общего состояния, лечение проводится в условиях стационара. Наиболее оправданными в качестве эмпирической терапии пиелонефрита являются цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефоперазон, цефтазидим, цефтриаксон). При III степени активности заболевания показано внутривенное введение данных антибиотиков в течение 3-5 дней с последующим переходом на пероральный прием цефалоспоринов III поколения. Стандартная длительность терапии пиелонефрита антибиотиками составляет 10-14 дней. Затем больной в течение двух недель получает нитрофураны (фурагин, фурамаг).

Одним из ярких представителей пероральных цефалоспориновых антибиотиков III поколения является цефиксим. На украинском фармацевтическом рынке этот современный высокоэффективный препарат представлен компанией «Мегаком» под названием Цефикс. Он активен в отношении многих грамотрицательных микроорганизмов, в частности *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*. Цефикс может использоваться в качестве монотерапии, а также при проведении ступенчатой терапии. При пероральном приеме он быстро всасывается в пищеварительном тракте и уже через 4 ч в сыворотке крови достигается его максимальная концентрация. Тот факт, что 50% цефиксима выводится с мочой в неизменном виде, делает этот препарат действительно незаменимым в лечении ИМС. Цефикс представлен в двух лекарственных формах – в виде капсул и порошка для приготовления оральной суспензии. Детям от 6 мес до 12 лет Цефикс назначается в дозе 8 мг/кг/сут в 1-2 приема, детям старше 12 лет – по 400 мг 1 р/сут.

Эффективность и безопасность препарата Цефикс была доказана в ходе многочисленных клинических исследований. Так, в клиническом исследовании, проведенном В.Г. Майданником и соавт. (2013), в котором принимали участие 54 ребенка в возрасте 3-15 лет с различными клиническими вариантами течения ИМС (18 больных с инфекцией мочевыводящих путей (ИМП), 14 – с острым пиелонефритом, 22 – с хроническим необструктивным пиелонефритом), проводилась оценка эффективности препарата Цефикс. Пациентам с пиелонефритом в первые 3-4 дня пребывания в стационаре назначали парентеральную антибактериальную терапию цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон и др.) или аминогликозидами (гентамицин, тобрамицин, амикацин) с последующим переходом на пероральный прием цефиксима (Цефикс) курсом 7-10 дней. Суммарная продолжительность лечения в этой группе составила 10-14 дней. У пациентов с ИМП использовали только пероральную терапию, назначая Цефикс в течение 3-5 дней. У детей в возрасте до 12 лет Цефикс применяли в виде суспензии из расчета 8 мг/кг/сут, а у пациентов более старшего возраста – в форме капсул по 400 мг 1 р/сут, что обеспечивало высокую комплаентность. В группе больных с ИМП к пятому дню лечения клиническая эффективность составила 100%. У пациентов

с острым пиелонефритом к 12-14-му дню от начала лечения эффективность препарата Цефикс составила 92,8%, а при хроническом необструктивном пиелонефрите – 86,4%. Только у 2 пациентов в группе хронического необструктивного пиелонефрита, получавших Цефикс, эффект отсутствовал, и у 1 пациента наблюдалось ухудшение, связанное с наличием в моче *P. aeruginosa*.

Высокая эффективность цефиксима в лечении ИМС также была подтверждена в исследовании С.В. Кушниренко, Д.Д. Иванова (2007). В него было включено 60 детей: 20 пациентов с острым необструктивным пиелонефритом в активной стадии без нарушения функции почек, 20 больных с хроническим необструктивным пиелонефритом в активной стадии без нарушения функции почек и 20 пациентов с хроническим циститом в стадии обострения. Клинико-лабораторная эффективность применения Цефикса была оценена как высокая у 95% детей с острым пиелонефритом и у 90% пациентов с хроническим циститом и пиелонефритом; у остальных детей эффективность лечения соответствовала критериям удовлетворительных результатов. Наиболее чувствительными к цефиксиму были: *E. coli* – 100%, *Enterobacter spp.* – 98%, *K. pneumoniae* – 93%. Также к препарату Цефикс были чувствительны 84% штаммов *P. mirabilis*, 85% – *S. aureus* и 84% – *P. aeruginosa*.

При тяжелых инфекционно-воспалительных процессах цефиксим можно включать в схемы ступенчатой терапии после 3-4-дневного внутривенного введения антибиотиков. Эффективность цефиксима при пиелонефрите у детей составляет не менее 92% и не отличается от таковой при использовании более дорогостоящих цефалоспоринов (F. Gok, A. Duzova, E. Baskin et al., 2001).

В многоцентровом рандомизированном исследовании, включившем 306 детей в возрасте от 1 мес до 2 лет с ИМС и лихорадкой, была продемонстрирована высокая эффективность цефиксима как в монотерапии (I группа), так и в качестве перорального компонента ступенчатой антибактериальной терапии после 3-дневного лечения цефтриаксоном (II группа). Стерильность мочи была достигнута в обеих группах пациентов через 24-25 ч от начала терапии. Через 6 мес после окончания лечения клинические и микробиологические симптомы рецидива инфекции наблюдались в 5,3 и 8,5% случаев соответственно (A. Noherman et al., 1999).

В работе Воскует и соавт. (2012) сравнивали эффективность 10-дневного курса пероральной терапии цефиксимом со ступенчатой терапией (внутривенное введение цефтриаксона в течение 4 дней, затем переход на пероральный прием цефиксима в течение 6 дней) у детей в возрасте 1-36 мес с первым эпизодом острого пиелонефрита. Частота рубцовых изменений почечной паренхимы (по данным скинтиграфии с DMSA через 6-8 мес после завершения лечения) не отличалась в обеих группах.

Таким образом, препарат Цефикс эффективен в лечении ИМС у детей и может быть использован как в виде монотерапии, так и в составе ступенчатой терапии цефалоспорины III поколения.

Подготовила Анастасия Лазаренко

О.В. Усачова, д. мед. н., професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб,
Н.В. Воробйова, клінічний ординатор, Запорізький державний медичний університет

Особливості синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку на тлі ротавірусної інфекції

Гострі кишкові інфекції (ГКІ) являються однією з найактуальніших проблем дитячої інфектології і займають провідне місце в структурі дитячої захворюваності та смертності [3]. Щорічно ГКІ стають причиною смерті більш ніж 1 млн дітей в світі [14, 15].

В останні роки близько 50–80% всіх випадків ГКІ у дітей складають секреторні діареї, збудниками яких переважно є віруси [5]. За даними багаточисельних закордонних досліджень провідне місце серед них належить ротавірусній інфекції (РВІ), яка сьогодні розглядається як головний етіологічний фактор ГКІ, особливо у дітей раннього віку [10, 16]. Щороку в світі реєструється близько 138 млн випадків ротавірусного гастроентериту, 600–900 тис. з яких закінчуються летально [3]. За даними ВООЗ, практично кожна дитина протягом перших п'яти років переносить РВІ незалежно від раси та соціально-економічного статусу. Ротавірус є найбільш поширеною причиною тяжкого гастроентериту у дітей віком до п'яти років, зумовлюючи близько 5% усіх смертей у цьому віці [4, 9].

Висока поширеність РВІ серед дитячого населення, значна частота розвитку ускладнених форм захворювання з тривалим перебігом, високий рівень дитячої смертності внаслідок цієї інфекції зумовили велику увагу вчених до вивчення різних аспектів епідеміології, патогенезу, клініки та лікування РВІ.

Фундаментальні дослідження геному ротавірусу та відкриття неструктурного протеїну NSP4 (ротавірусного ентеротоксину) дозволили значно розширити знання відносно патогенезу ротавірусного гастроентериту [1]. Сьогодні не викликає сумнівів його складність та багатокомпонентність. Основними компонентами діарейного синдрому при РВІ вважаються: секреторний (реалізується внаслідок індукції NSP4-ентеротоксином ротавірусу фосфоліпази С, що викликає підвищення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} та секрецію Cl^- і Na^+ ентероцитами кишечника; індукції NSP4-ентеротоксином швидкої генерації NO епітеліоцитами клубової кишки, що також веде до секреції Cl^- ; активації ентеральної нервової системи), ексудативний (реалізується шляхом підвищення NSP4-ентеротоксином парacellularної проникності з виходом міжклітинної рідини в просвіт кишечника за рахунок порушення щільних та адгезійних контактів між ентероцитами) та осмолярний (реалізується двома шляхами: порушенням абсорбції глюкози та галактози в тонкому кишечнику завдяки блокаді NSP4-пептидом білка-переносника SGLT1, який забезпечує ко-транспорт глюкози, галактози та Na^+ через щіткову облямівку зрілих ентероцитів, та вторинною дисахаридною недостатністю, головним чином – лактазою, так як за сучасними даними NSP4-пептид пригнічує активність ферменту апікальної частини щіткової облямівки ентероцита лактази-флоризингідролази, що гідролізує дисахарид лактозу на моносахариди: глюкозу і галактозу). Таким чином відбувається кумуляція вуглеводів в просвіті кишечника, що призводить до осмолярної діареї [11, 12, 13].

Особливо важливе місце серед патогенетичних ланок вторинна лактазна недостатність (ЛН) займає у дітей раннього віку, оскільки молоко та молочні продукти складають основу їх раціону, а лактоза становить 80–85% вуглеводів молока [6].

Діагностика ЛН базується на наступних критеріях: плоска глікемічна крива у пацієнта (приріст глікемії менше 1,1 ммоль/л) після навантаження лактозою; даних копрологічного дослідження (виявлення крохмалю, перетравлюваної клітковини, йодофільної флори, жирних кислот, рН фекалій <5,5); виявлення вуглеводів у фекаліях за допомогою проби Бенедикта (в нормі показник не повинен перевищувати 0,25% у дітей до 12 міс та бути негативним у дітей після першого року життя); підвищення екскреції з фекаліями коротколанцюгових жирних кислот (КЖК); підвищення концентрації водню у видихуваному повітрі після навантаження лактозою на 20 ppm (часток на мільйон) та зниження активності лактази-флоризингідролази в біопаті слизової оболонки тонкої кишки або у змивах, отриманих при ендоскопічному дослідженні [6, 7, 9]. На жаль, в діагностиці вторинної ЛН у дітей з РВІ використання

багатьох з цих методів обмежено через їх інвазивність, загрозу спровокувати чи посилити вже наявні симптоми ЛН, необхідність високоартісної апаратури. Крім того більшість діагностичних методів (проба Бенедикта, копрологічне дослідження, визначення екскреції КЖК, визначення глікемічної кривої після навантаження лактозою) дозволяють визначити лише наявність мальабсорбції вуглеводів, відображаючи сумарний результат розщеплення дисахаридів і всмоктування моносахаридів у тонкій кишці. Це диктує необхідність застосування і впровадження в широку практику більш специфічних методик для діагностики ЛН.

За літературними даними, мальабсорбція вуглеводів на тлі РВІ розвивається у 91,72% дітей раннього віку. У 95,41% з них лабораторно підтверджена наявність ЛН [2]. Проте в доступних нам літературних джерелах залишаються неосвітленими динамічні зміни виразності ЛН в синдромі мальабсорбції вуглеводів у дітей з РВІ, а також тривалість даного синдрому при РВІ. Поглиблене детальне вивчення даної проблеми має велику актуальність, оскільки розширить знання відносно важливої ланки патогенезу захворювання і дасть можливість оптимізувати патогенетичну терапію.

Мета роботи

Вивчити роль ЛН у складі синдрому мальабсорбції вуглеводів в динаміці РВІ у дітей раннього віку, які знаходяться на грудному вигодовуванні, та проаналізувати тривалість відповідного синдрому в динаміці РВІ у зазначеної категорії дітей.

Матеріали і методи

До проспективного дослідження увійшли 25 дітей раннього віку (від 3 до 18 міс) на грудному вигодовуванні, хворих на РВІ, які отримували лікування в дитячому кишковому відділенні ЗОІКЛ з 01.09.14 до 01.04.15 рр. (головний лікар В.Л. Шинкаренко). Діагноз РВІ встановлено на основі клінічної картини та підтверджено наявністю антигену ротавірусу в калі імунохроматографічним методом за допомогою тест-систем СІТОТЕСТ. Бактеріальна етіологія ГКІ була виключена бактеріологічними дослідженнями фекалій. Всі діти досліджуваної групи переносили середньотяжку форму РВІ з наявністю діарейного синдрому. До групи спостереження не залучалися діти, госпіталізовані пізніше третьої доби від появи перших ознак захворювання, пацієнти з явищами ЛН в анамнезі, з хронічною чи вродженою патологією шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Паралельно із загальноприйнятими клінічним, біохімічним, бактеріологічним обстеженням за для реалізації мети дослідження всім пацієнтам в динаміці спостереження (на третю, п'яту та сьому добу хвороби) проводилася рН-метрія фекалій, визначення загального рівня вуглеводів калу напівкількісним методом Бенедикта (в основі лежить реакція, що дозволяє ідентифікувати присутність в калі цукрів, здатних відновлювати мідь із стану Cu^{2+} в Cu^+ , до яких належать глюкоза, галактоза, лактоза, фруктоза, мальтоза), а також проба Мальфатті для визначення лактози у фекаліях. Дослідження показників мальабсорбції вуглеводів проводилося у копрофільтрах, які готували не пізніше, ніж через годину з моменту отримання матеріалу.

Реакція Мальфатті заснована на здатності лактози з аміаком в лужному середовищі при нагріванні утворювати забарвлені речовини (в присутності лактози розчин набуває помаранчево-червоного кольору). В залежності від швидкості появи та інтенсивності забарвлення розчину рівень лактози у копрофільтраті виражали напівкількісно: «0» – відсутність лактози, «+» – незначний вміст, «++» – середній вміст, «+++» – значний вміст. Результати оцінювали за кольоровою шкалою, створеною заздалегідь шляхом проведення реакції Мальфатті із розчинами лактози різної концентрації (від 0,5 до 5%).



О.В. Усачова

Всі діти групи спостереження отримували лікування згідно Наказу МОЗ України від 10.12.2007 № 803 «Протокол лікування гострих кишкових інфекцій у дітей». Жодна дитина в терапії додатково не отримувала препарати лактази та не була переведена на безлактозну чи низьколактозну дієту.

З метою визначення лабораторних ознак ЛН у дітей раннього віку нами була створена група контролю, яку склали 30 рота-негативних дітей віком 1–18 міс на грудному вигодовуванні без ознак діареї та проявів ЛН в анамнезі, які отримували лікування в соматичному стаціонарі з приводу захворювань органів дихання.

Статистична обробка матеріалу проведена за допомогою програми Microsoft Office Excel 2010 для Microsoft Windows, методів варіаційної статистики, прийнятих в медицині, із застосуванням непараметричного критерію Манна – Уїтні для малих вибірок та методів кореляційного аналізу.

Результати та їх обговорення

Відмічено, що загальна кількість вуглеводів у фекаліях є найвищою в гострий період РВІ: $0,98 \pm 0,4\%$ та $0,96 \pm 0,3\%$ з третьої до п'ятої доби відповідно без повної нормалізації, але з тенденцією до зниження наприкінці тижня від початку РВІ – $0,7 \pm 0,25\%$ (без достовірної різниці показників). Виключенням стали троє пацієнтів віком від 12 до 18 міс: в однієї дитини із незначним підвищенням показників проби Бенедикта в гострий період (0,4 та 0,25% на третю та п'яту добу хвороби відповідно) наприкінці тижня відбулася їх нормалізація, у двох пацієнтів взагалі не спостерігалось підвищення рівня вуглеводів у фекаліях протягом всього періоду спостереження (ці пацієнти були виключені з подальшого дослідження).

За результатами проби Мальфатті було виявлено, що в гострий період захворювання (на третю добу РВІ) рівень лактози у фекаліях «+» відмічався у 39,1% хворих, «++» – у 39,1% дітей, «+++» – у 8,7% хворих, і лише 13% дітей мали негативний результат даної проби. На п'яту добу хвороби ми спостерігали подібні показники (рис.), тоді як наприкінці тижня кількість лактози у фекаліях помітно знизилася: «+++» за пробою Мальфатті не відмічалось в жодного пацієнта, лише 8,7% дітей мали «++», більше половини дітей (52,2%) мали незначний вміст лактози в калі «+», а у 39,1% дітей ми спостерігали негативний результат даної проби.

Якщо виразити рівень лактози в балах: «0», «1», «2», «3» відповідно до «0», «+», «++», «+++», отримуємо наступні середні показники проби Мальфатті в динаміці РВІ: $1,43 \pm 0,30$ та $1,39 \pm 0,27$ на третю та п'яту добу РВІ і $0,69 \pm 0,44$ на сьомий день РВІ (табл. 1).

Нами було відмічено, що в гострому періоді РВІ (на третю добу хвороби) між загальною кількістю вуглеводів у фекаліях та рівнем лактози відмічався сильний прямий кореляційний зв'язок ($r = +0,86$; $p < 0,05$). Як видно з таблиці 1, негативна проба Мальфатті в цей термін хвороби відповідала $0,2 \pm 0,15\%$ рівню вуглеводів за пробою Бенедикта, «+» спостерігався у дітей із загальним рівнем вуглеводів $0,75 \pm 0,29\%$ за пробою Бенедикта, «++» – при показниках проби Бенедикта $1,48 \pm 0,21\%$; «+++» – при загальному рівні вуглеводів 2% і більше. Відмічена залежність зберігалась і на п'ятій добі хвороби і між показниками проб Бенедикта та Мальфатті також спостерігався сильний прямий кореляційний зв'язок ($r = +0,76$; $p < 0,05$). В даному випадку результати дослідження свідчать про те, що в гострому періоді захворювання (до п'ятої доби включно) в загальній кількості відновлюючих цукрів (глюкози, галактози, лактози, фруктози та манози), які екскретуються з фекаліями, превалює лактоза, що вказує на провідну роль саме ЛН в синдромі мальабсорбції вуглеводів в гострому періоді РВІ.

Наприкінці тижня від початку РВІ ми спостерігали прямий середній кореляційний зв'язок середньої сили

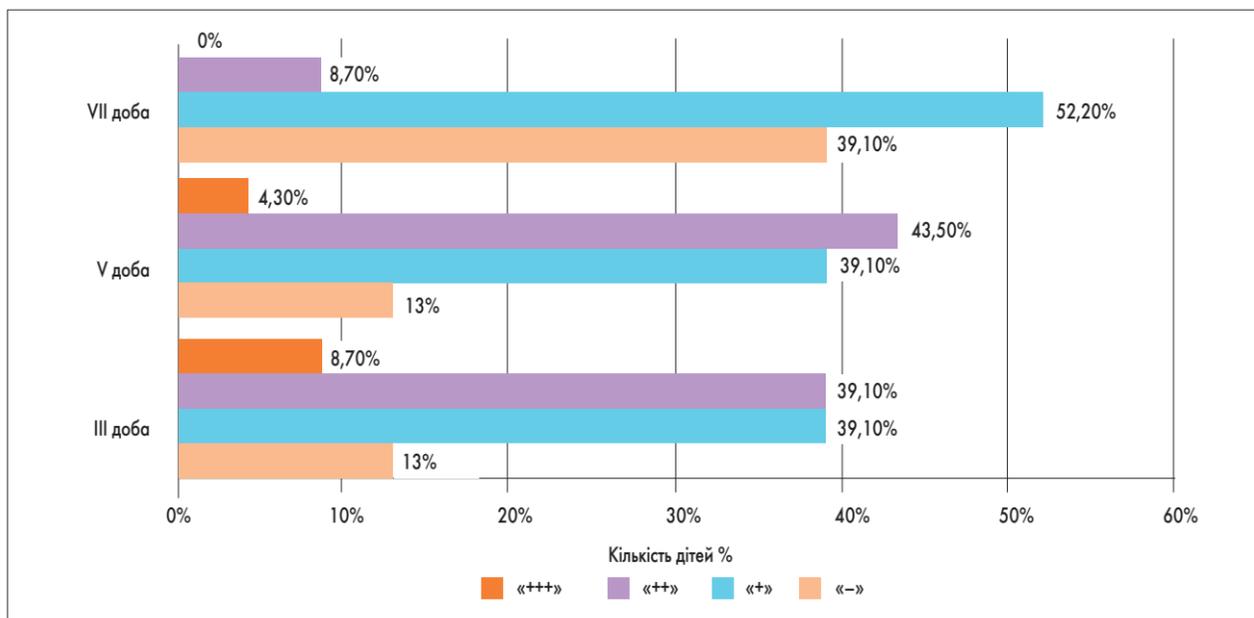


Рис. Показники рівню лактози у фекаліях в динаміці РВІ (за пробою Мальфатті)

між показниками проб Бенедикта і Мальфатті ($r=+0,6$; $p<0,05$). Так, на даному етапі показникам проби Бенедикта відповідали дещо нижчі показники рівню лактози у фекаліях порівняно із гострим періодом РВІ, але без достовірної різниці показників ($p<0,05$). Зважаючи на грудне вигодовування дітей і на особливості дієти при ГКІ, можна припустити що лактоза і продукти її гідролізу: глюкоза і галактоза складають переважну частку від загальної кількості відновлюючих цукрів, що екскретуються з фекаліями, порівняно із фруктозою і мальтозою. Таким чином, в період реконвалесценції РВІ відбувалося деяке зменшення долі лактози в загальній кількості відновлюючих цукрів із збільшенням рівню моносахаридів, внаслідок порушення їх абсорбції ворсинками тонкого кишечника.

Крім того, необхідно зазначити, що серед дітей групи спостереження у 2 пацієнтів (8,7%) віком до 1 року рівень лактози у фекаліях (від «-» до «+» протягом всього періоду дослідження) не відповідав високим показникам проби Бенедикта (1,5-2%). Вірогідно, у цієї категорії дітей серед відновлюючих цукрів, загальну кількість яких відображає результат проби Бенедикта, превалювали моносахариди, а не лактоза, як у більшості пацієнтів досліджуваної групи. Це вказує на провідну роль порушення всмоктування моносахаридів в синдромі мальабсорбції вуглеводів у наведених пацієнтів.

Результати рН-метрії фекалій, проведеної в динаміці хвороби (табл. 2), були наступними: в гострий період РВІ переважна більшість дітей мала різко кислий рН калу, яка в середньому дорівнювала $5,27\pm 0,14$ на третю добу (89,6% дітей мали рН $<5,5$) та $5,45\pm 0,17$ на п'яту добу захворювання (рН $<5,5$ визначалася у 69,6% пацієнтів). В період реконвалесценції РВІ (на сьому добу) спостерігалася нормалізація кислотності фекалій у більшості дітей: 73,9% з них мали кислий рН (5,5-6,9, що є нормою для даного віку). Середній показник в досліджуваній групі склав $5,7\pm 0,27$.

В наших попередніх дослідженнях було показано, що вже в першу-другу добу РВІ рН фекалій змінюється до різко кислого і є одним з ранніх лабораторних

показників ЛН, тоді, як рівень вуглеводів калу підвищується до $0,6\pm 0,3\%$, але досягає свого максимуму лише на третю добу хвороби [8]. Таким чином, наведені дані дають підставу припустити, що надлишкова кількість олігосахаридів (утворена внаслідок блокади NSP4-ентеротоксину ротавірусу лактази-флоризингідроліза ентероцитів та натрій-глюкозного ко-транспортера SGLT1) потрапляє в товстий кишечник вже в перші дні РВІ, але завдяки метаболічній активності кишкової мікрофлори ферментується з утворенням великої кількості газів (CO_2 , H_2 та ін.) і КЖК (за даними літератури – переважно оцтової, пропіонової, масляної, рідше – валеріанової та ізовалеріанової), що і спричиняє різке зниження рН фекалій вже в перші дні хвороби, тоді як рівень відновлюючих цукрів, які екскретуються з калом, перевищує вікову норму, але не досягає своїх максимальних значень. В розпал хвороби (до п'ятої доби РВІ, включно) активність процесів бродіння в кишечнику дуже висока, про що свідчать результати рН-метрії (зберігається різко кислий рН фекалій у переважній більшості дітей) та проб Мальфатті і Бенедикта: максимально накопичуються вуглеводи (переважно лактоза), надлишок яких неспроможна ферментувати кишкова мікрофлора.

В ході дослідження чітко вимальовується взаємозв'язок між ступенем виразності клінічних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів в динаміці РВІ та його лабораторними показниками. Діарейний синдром, який характеризувався появою водянистих, іноді пінистих випорожнень жовтого чи жовто-зеленого кольору з різким кислим запахом переважно без домішок або з незначними домішками слизу, зелені, неперетравлених шматочків, маніфестував у більшості дітей (86,9%) в перші 2 дні хвороби та набував максимальної виразності (максимальна частота дефекацій $7,95\pm 3,8$ разів) на $2,8\pm 1,2$ добу, супроводжуючись у 91,3% дітей проявами виразного кишкового метеоризму із здуттям живота, урчанням та флатуленцією. Саме на третю добу хвороби нами були зафіксовані найвищі рівні відновлюючих цукрів у фекаліях ($0,98\pm 0,4\%$ за пробою Бенедикта) і лактози окремо ($1,43\pm 0,3$ бали за пробою Мальфатті) та найнижчий

середній показник кислотності калу (рН $5,27\pm 0,14$). Крім того, у переважній більшості дітей в цей термін спостерігалися зміни копроцитограми, які вказували на розвиток ферментопатії: у 47,8% дітей в калі визначався крохмаль, у 52,2% – нейтральний жир, у 91,3% – перетравлена клітковина, йодофільна флора була присутня в 47,5% випадків.

За даними нашого дослідження, на п'яту добу РВІ у дітей групи спостереження зберігалися прояви виразного діарейного синдрому: 95,6% з них мали рідкі випорожнення (часто із домішками слизу, зелені, неперетравлених шматочків їжі) із середньою частотою $5,6\pm 2,3$ разів на добу. У 60,1% пацієнтів мали місце прояви кишкового метеоризму. Зазначеним клінічним даним відповідали високі показники проб Мальфатті ($1,39\pm 0,27$ бали), Бенедикта ($0,96\pm 0,3\%$) та різко кислий рН фекалій ($5,45\pm 0,17$), які практично не відрізнялися від показників, зафіксованих на третю добу спостереження ($p>0,05$). Крім того, у переважній більшості дітей зберігалися явища вторинної ферментопатії за даними копроцитограми: крохмаль визначався у 56,5% хворих, йодофільна флора – у 65%, перетравлювана клітковина – у 87%, нейтральний жир – у 61% дітей.

Тривалість діареї в групі спостереження склала $7,15\pm 1,3$ діб. При цьому на сьому добу в 56,5% дітей випорожнення набули калового характеру, частота їх зменшилася до $3,4\pm 1,5$ рази на добу. У 86,2% дітей в даний термін не було проявів кишкового метеоризму, тривалість якого в середньому складала $4,9\pm 1,6$ діб. Разом із усуненням діарейного синдрому наприкінці тижня спостерігалася зниження загальної кількості вуглеводів та рівню лактози у фекаліях до $0,7\pm 0,25\%$ та $0,69\pm 0,44$, відповідно. Між частотою випорожнень на добу та показниками проби Бенедикта спостерігався прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r=+0,54$; $p<0,05$). При цьому у всіх дітей, які мали рівень вуглеводів у фекаліях $\geq 1\%$ (34,7% пацієнтів) на сьому добу РВІ, зберігалися рідкі випорожнення, що вказує на підтримання діареї осмотичним компонентом патогенезу.

Висновки

1. У 92% дітей раннього віку на тлі РВІ реєструються клініко-лабораторні ознаки синдрому мальабсорбції вуглеводів. Максимальне підвищення загальної кількості відновлюючих цукрів та лактози у фекаліях спостерігається з третьою до п'ятої доби хвороби із збереженням клінічно значимої їх концентрації до сьомої доби хвороби включно.

2. Вторинна ЛН відіграє вирішальну роль в формуванні синдрому мальабсорбції вуглеводів у переважній більшості дітей раннього віку з РВІ (91,3%), які перебувають на грудному вигодовуванні.

3. У понад третини пацієнтів з РВІ (34,7%) і на сьому добу хвороби зберігається ЛН, що проявляється затяжним діарейним синдромом і потребує тривалої корекції.

Література

- Абатуров А.Е. Ротавирусная инфекция у детей / А.Е. Абатуров, Ю.Ю. Степанова. – К.: Айс принт, 2013. – 189 с.
- Денисюк Н.Б. Мальабсорбция углеводов при ротавирусной инфекции у детей раннего возраста: Автореф. дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.08 «Педиатрия» / Н.Б. Денисюк. – Оренбург, 2010. – 20, [3] с.
- Крамарев С.А. Ротавирусная инфекция: эпидемиология и профилактика / С.А. Крамарев, Л.В. Загороднец // Здоровье ребенка. – 2011. – № 1 (28). – С. 53-56.
- Незгода І.І. Ротавирусна інфекція у дітей / І.І. Незгода, О.В. Бондарюк // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2012. – № 5 (54). – С. 26-32.
- Підходи до лікування ротавірусної інфекції у дітей / О.Е. Абатуров, Ю.Ю. Степанова, О.Л. Кривуша [та ін.] // Современная педиатрия. – 2013. – № 1 (49). – С. 129-133.
- Седакова В.А. Особенности ферментации пищевых волокон под действием бифидо- и лактобактерий (in vitro) / В.А. Седакова, А.В. Клебанов, Н.А. Клебанова // Траектория науки. – 2016. – том 2, № 7. – С. 3.1-14.
- Современные подходы к диагностике и терапии дисахаридазной недостаточности у детей / Ю.Г. Мухина, П.В. Шумилов, М.И. Дубровская [и др.] // Трудный пациент. – 2006. – № 9 (4). – С. 12-16.
- Усачова О.В. Місце лактазної недостаточності в патогенезі РВІ та можливості її корекції / О.В. Усачова, Н.В. Тарасенко // Запорозький Медичинський Журнал. – 2014. – № 85. – С. 45-49.
- Щербак В.А. Лактазная недостаточность у детей / В.А. Щербак, Н.М. Щербак // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Том 8, № 3. – С. 90-93.
- Churgay S.A. Gastroenteritis in children: Part I. Diagnosis / S.A. Churgay, Z. Aftab // Am. Fam. Physician. – 2012. – Vol. 85, № 1. – P. 1059-1062.
- Deera R. Structure of the extended diarrhea-inducing domain of rotavirus enterotoxigenic protein NSP4 / R. Deera, C. Durga Rao, K. Suguna // Arch. Virol. – 2007. – Vol. 152, № 5. – P. 847-859.
- Grand R.J. Lactose malabsorption / R.J. Grand, R.K. Montgomery // Curr. Treat Options Gastroenterol. – 2008. – № 11 (1). – P. 19-25.
- Lorrot M. Mechanisms of net chloride secretion during rotavirus diarrhea in young rabbits: do intestinal villi secrete chloride? / M. Lorrot, H. Benhamadouche-Casari, M. Vasseur // Cell Physiol Biochem. – 2006. – Vol. 18, № 3. – P. 103-112.
- Parashar U.D., Gibson C.J., Bresee J.S., Glass R.I. Rotavirus and severe childhood diarrhea // Emer. Infect. Diseases. – 2006. – Vol. 12, № 2. – P. 304-306.
- Perez N. Rotaviruses: the clinical impact / N. Perez // European Rotavirus Journal. – 2005. – Vol. 1, № 1. – P. 8-9.
- 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis / J.E. Tate, A.H. Burton, C. Boschi-Pinto [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2012. – Vol. 12, № 2. – P. 136-141.

Таблиця 1. Відповідність показників проби Бенедикта результатам проби Мальфатті в динаміці РВІ

Результат проби Мальфатті	Середні показники проби Бенедикта		
	III доба	V доба	VII доба
«-»	0,2±0,15%	0,37±0,12%	0,49±0,22%
«+»	0,75±0,29%	0,72±0,12%	0,91±0,4%
«++»	1,48±0,21%	1,37±0,23%	1,4±0,12%
«+++»	2% і вище	2% і вище	-

Таблиця 2. Показники проб Бенедикта та рН-метрії калу дітей раннього віку в динаміці РВІ (n=23)

Показник	III доба (M±m)	V доба (M±m)	VII доба (M±m)	Контроль (n=30)
Загальна кількість вуглеводів в калі (%)	0,98±0,4% *	0,96±0,3% *	0,7±0,25% *	0,14±0,1%
рН калу	5,27±0,14*	5,45±0,17 *	5,7±0,27	5,8±0,3

Примітка: * $p<0,05$ відносно групи контролю за критерієм Манна – Уїтні



діє
24
ГОДИНИ



6
ВІД
МІСЯЦІВ

Desloratadine
Алердез

СПРАВЖНЄ ЖИТТЯ
БЕЗ АЛЕРГІЇ



УСУВАЄ:



Закладеність носа,
чхання



Почервоніння очей,
сльозотечу



Свербіж та
висипання

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Алердез сироп. Р. П. МОЗ України № UA/14492/01/01 від 24.07.2015 Склад: 1 мл сиропу містить 0,5 мг дезлоратадину. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. **Код АТХ** R06A X27. **Показання.** Для усунення симптомів, пов'язаних з алергічним ринітом та кропив'янкою. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до дезлоратадину або до будь-якого допоміжного компонента препарату, вагітність, годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати внутрішньо незалежно від прийому їжі. **Діти віком: 6-11 місяців:** по 2 мл сиропу (1 мг дезлоратадину) один раз на добу; **1-5 років:** по 2,5 мл сиропу (1,25 мг дезлоратадину) один раз на добу; **6-11 років:** по 5 мл сиропу (2,5 мг дезлоратадину) один раз на добу. **Дорослі та підлітки віком від 12 років:** 10 мл сиропу (5 мг дезлоратадину) один раз на добу. **Побічні реакції.** Зазвичай дезлоратадин добре переноситься, але іноді можливе виникнення побічних ефектів, запаморочення, сонливість, безсоння, психомоторна гіперактивність, судоми, головний біль, відчуття серцебиття, сухість у роті, діарея, біль у животі, нудота, підвищення активності печінкових ферментів, рівня білірубину в плазмі крові, гепатит, міальгія, реакції гіперчутливості (включаючи анафілаксію, набряк Квінке, задишку, свербіж, висипання, кропив'янка, підвищена втомлюваність, пропасниця. **Умови зберігання.** В оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Упаковка.** По 50 мл у флаконах, по 100 мл у флаконах разом з дозувальним пристроєм в пачці. **Виробник.** ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», 03680, Київ-134, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23 (консультація).

Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.
Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

БХФЗ  **bcpp**
www.bcpp.com.ua

Преимущества дезлоратадина в лечении аллергического ринита у детей

Распространенность аллергических заболеваний (АЗ) в мире продолжает неуклонно увеличиваться. Кроме того, наблюдается устойчивая тенденция к нарастанию тяжести течения АЗ и уменьшению ответа на лечение, в связи с чем многие пациенты (в том числе – дети) вынуждены принимать не менее двух противоаллергических препаратов. Проблема профилактики и лечения аллергических реакций особенно остро стоит в педиатрической практике, поскольку у многих детей они манифестируют уже в первые месяцы жизни в виде пищевой аллергии и атопического дерматита, а затем, по мере взросления ребенка, зачастую происходит поэтапное развитие других серьезных АЗ – феномен, известный как «атопический марш». В летний период, когда сезон поллинозиса в самом разгаре, на прием к практикующим педиатрам практически ежедневно обращаются родители детей, у которых отмечаются все классические симптомы сезонного аллергического ринита (АР) – заболевания слизистой оболочки носа, в основе которого лежит воспалительная IgE-опосредованная реакция, вызванная контактом с причинно-значимыми аллергенами. О современных возможностях лечения данного заболевания, причиняющего значительный дискомфорт детям в это прекрасное время года, и пойдет речь в нашем обзоре.

Во всем мире АР является одним из наиболее распространенных АЗ. Этой патологией страдает 10-40% населения планеты, что составляет минимум 400 млн людей (P. Surda, 2016). При этом у детей распространенность АР даже превышает таковую у взрослых, достигая 40% (Ю.Г. Левина и соавт., 2010). Подсчитано, что прямые затраты на лечение АР превышают аналогичные показатели для ишемической болезни сердца, бронхиальной астмы и сахарного диабета (M.D. Scagura, 2005). Кроме того, АР оказывает значительное отрицательное влияние на качество жизни пациентов, независимо от их возраста. Уровень ограничений, накладываемых АР на повседневную жизнь больного, был оценен пациентами в 5,7 балла, а семейными врачами – в 6,2 балла по 10-балльной шкале (G.W. Canonica, 2015).

АР вызывается множеством причинных агентов (в первую очередь такими аэроаллергенами, как пыльца растений, плесень, частички пыли и перхоть животных) и клинически проявляется одним или несколькими из следующих симптомов: чихание, зуд слизистой оболочки носа, заложенность носа, ринорея. Продолжительное течение АР может привести к развитию аллергического риносинусита, назальных полипов, хронического среднего отита, носовых кровотечений, стойких нарушений обоняния и даже бронхиальной астмы. При среднетяжелом и тяжелом течении АР у детей развиваются расстройства сна, нарушается повседневная активность, снижается успеваемость, становятся невозможными полноценные занятия спортом и нормальный отдых. Именно поэтому контроль симптомов АР столь важен и должен рассматриваться в качестве одной из приоритетных целей лечения.

В основе АЗ, в том числе и АР, лежат такие иммунопатологические механизмы, как хемотаксис и трансэндотелиальная миграция эозинофилов, предшественников тучных клеток, макрофагов, клеток Лангерганса и лимфоцитов, в частности Т-хелперов; проникновение вышперечисленных клеток в эпителий; их активация с высвобождением медиаторов; усиление локального и системного синтеза иммуноглобулина Е (IgE). Связывание аллергенов с молекулами IgE, фиксированными на поверхности тучной клетки, ведет к высвобождению медиаторов гиперчувствительности (гистамина, триптазы, простагландина D₂ и некоторых лейкотриенов). При этом ключевая роль в развитии клинической симптоматики АР принадлежит столь мощному медиатору, как гистамин. Его роль в патогенезе аллергической патологии не вызывает сомнений еще с первой четверти XX века. В 1927 г. Томас Льюис описал триаду симптомов, так называемый тройной ответ Льюиса, возникающий при внутрикожном введении гистамина. Эта триада представляет собой комплекс последовательно развивающихся сосудистых реакций: ограниченная эритема, обусловленная локальным расширением капилляров, ее быстрое распространение за счет расширения артериол, и образование волдыря вследствие увеличения проницаемости сосудов кожи, экссудации и отека.

После контакта с аллергеном ответ организма проявляется в двух фазах – ранним и поздним аллергическими ответами. Следует отметить, что ответ ранней фазы проявляется в течение нескольких минут после контакта с аллергеном и характеризуется чиханием, зудом и ринореей. Ответ поздней фазы возникает через 4-8 ч и характеризуется заложенностью носа, усталостью, раздражительностью и возможным когнитивным дефицитом. Гистамин является главным медиатором раннего ответа на воздействие аллергена. Он стимулирует чувствительные нервы, вызывая чихание; ведет к вазодилатации, экссудации плазмы; стимулирует клетки слизистой оболочки, вызывая ринорею и заложенность носа. Провоспалительная роль гистамина заключается в стимуляции высвобождения цитокинов и молекул адгезии.

Учитывая вышесказанное, ведущее место в патогенетическом лечении АР заслуженно принадлежит антигистаминным препаратам (АГП), хотя арсенал средств терапии этого заболевания сегодня включает немало количество групп препаратов (мембраностабилизаторы, назальные деконгестанты, топические и системные кортикостероиды и др.). Среди назначаемых детскими врачами АГП вполне закономерно лидируют препараты II поколения, которые эффективно купируют симптомы АР, причиняющие ребенку значительный дискомфорт.

Именно эти, так называемые современные или новые АГП (дезлоратадин, лоратадин, цетиризин, левоцетиризин, фексофенадин, рупатадин и мизоластин) в настоящее время рекомендуются рабочей группой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму) для применения в лечении АР у детей. По сравнению с АГП I поколения эти препараты имеют более высокую специфичность и аффинность к H₁-рецепторам, быстрее начинают действовать, обладают более продолжительным эффектом, не блокируют холинергические рецепторы, не проникают через гематоэнцефалический барьер и, соответственно, не вызывают седации. Современным АГП также не свойственны тахифилаксия и влияние пищи на степень абсорбции препарата.

Одним из наиболее оптимальных для применения в педиатрической практике неседативных АГП II поколения является дезлоратадин, представляющий собой первичный активный метаболит лоратадина. Дезлоратадин обладает очень высокой степенью сродства к H₁-рецепторам и подтвердил свою эффективность и безопасность в значительном количестве клинических испытаний. Например, в проведенном С. Vachert и М. Maurer (2010) анализе четырех пострегистрационных исследований была доказана безопасность, переносимость и эффективность дезлоратадина при лечении сезонного АР или хронической идиопатической крапивницы почти у 78 тыс. больных. При этом о развитии нежелательных явлений сообщили лишь 0,37% пациентов, что убедительно свидетельствует об отличной переносимости и высоком профиле безопасности дезлоратадина.

Дезлоратадин определяется в плазме в течение 30 мин после приема (максимальная концентрация достигается в среднем через 3 ч) и быстро действует, уменьшая симптомы сезонного АР с первой дозы (W.E. Berger, 2002). Препарат является эффективным в течение всего курса применения. При этом благодаря значительному по продолжительности периоду полувыведения (27 ч) дезлоратадин характеризуется длительным действием. Применение дезлоратадина в лечении АР у детей убедительно обосновано с позиций доказательной медицины. Так, эффективность применения дезлоратадина в форме сиропа была подтверждена в ходе крупного многоцентрового исследования с участием 455 детей в возрасте 6-12 лет, страдающих сезонным или круглогодичным АР (P. Tassinari et al., 2009). Было показано, что лечение дезлоратадином обеспечило статистически значимое купирование назальных симптомов, в том числе – заложенности носа. При этом достигнутое улучшение было аналогичным у детей, получавших монотерапию дезлоратадином, и у тех, кто получал его в комбинации с кортикостероидами. Улучшение или значительное улучшение клинического течения АР на фоне лечения дезлоратадином констатировали 94% родителей. Высокий профиль безопасности дезлоратадина в форме сиропа был доказан в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах, в которое были включены дети с АР и хронической идиопатической крапивницей: 111 детей в возрасте 2-5 лет и 120 детей в возрасте 6-11 лет (M. Bloom et al.,

2004). Частота нежелательных явлений на фоне лечения дезлоратадином в форме сиропа в обеих возрастных группах статистически не отличалась от таковой при применении плацебо. Также не было зарегистрировано ни одного тяжелого или серьезного нежелательного явления, каких-либо изменений клинико-лабораторных показателей, основных показателей жизнедеятельности или данных ЭКГ.

Помимо уменьшения выраженности симптомов АР, дезлоратадин также обладает способностью снижать уровни провоспалительных цитокинов. Такие данные были получены в ходе исследования С.І. Vocsan (2015), в котором было выявлено снижение уровней интерлейкина (1β, 6, 8) и фактора некроза опухоли после лечения дезлоратадином в течение 4 недель. В исследовании на мышах была также показана способность дезлоратадина улучшать течение острого бактериального риносинусита с аллергическим компонентом, что свидетельствует о выраженном противовоспалительном действии препарата (V. Kirtsreesakul, 2004).

Дополнительным преимуществом дезлоратадина является его длительное действие, которое позволяет применять препарат раз в сутки и значительно улучшить комплаенс пациентов. В таком режиме применяется большинство АГП II поколения. Тем не менее некоторые пациенты продолжают испытывать симптомы АР во время действия препарата, а также отмечают постепенное ослабление его эффекта под конец суток. Исследование L.M. Salmun (2002), проведенное с участием более 1 тыс. пациентов, показало полноценную активность дезлоратадина касательно назальных и экстраназальных симптомов сезонного АР в течение 24 ч. В этом же исследовании было подтверждено отсутствие значимых побочных эффектов при приеме дезлоратадина в дозах 5-20 мг.

Сегодня в Украине ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ» выпускает препарат дезлоратадина в форме сиропа под названием «Алердез», который представляет собой АГП II поколения и доступен по цене большинству украинских семей.

Дезлоратадин является безопасным при применении в педиатрической практике и не вызывает серьезных побочных эффектов, изменений ЭКГ или результатов лабораторных анализов у детей в возрасте от 6 мес (S. Gupta, 2007). По данным многочисленных исследований, не отмечалось ингибирования дезлоратадином цитохрома P450, которое ведет к отсутствию взаимодействия препарата с кетоконазолом, эритромицином, азитромицином, флуоксетином, циметидином и др.

Таким образом, на основании оптимальных для АГП фармакологических характеристик, высокой клинической эффективности и хорошей переносимости можно сделать вывод о том, что дезлоратадин (Алердез) может рассматриваться в качестве препарата выбора для лечения АР и других АЗ у детей. Следует отдельно отметить преимущества такой лекарственной формы как сироп, в которой выпускается препарат Алердез, поскольку они имеют особое значение именно в педиатрической практике. Во-первых, жидкие лекарственные формы всасываются и действуют быстрее, чем твердые; во-вторых, благодаря применению современных технологий лекарственное вещество в жидкой форме можно довести до оптимальной степени дисперсности, что повышает эффективность препарата. В-третьих, такая лекарственная форма, как сироп, безусловно, является наиболее оптимальной при лечении детей раннего и дошкольного возраста, которым сложно проглотить целую таблетку или капсулу. Использование лекарственного препарата в форме сиропа с соответствующим дозирующим устройством позволяет обеспечить максимальную индивидуальную точность дозирования из расчета на килограмм массы тела ребенка. В случае дробления таблеток, к которому иногда самостоятельно прибегают родители, невозможно обеспечить точное дозирование препарата; кроме того, при этом нарушается целостность оболочки таблетки, что может отрицательно повлиять на фармакокинетику действующего вещества и, как следствие, – на его эффективность.

Также применение препарата в лекарственной форме сиропа может быть целесообразно и у некоторых детей старшего возраста, например, у пациентов с нарушением функции глотания или аллергической реакцией на вспомогательные компоненты таблетированных лекарственных средств.

Подготовили **Лариса Стрильчук**
и **Елена Терещенко**

Ю.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця;
Г.Г. Шеф, к. мед. н., доцент кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету
ім. О.О. Богомольця, спеціалізація «Медицина невідкладних станів», м. Київ

Серцево-легенева реанімація у дітей

Серцево-легенева реанімація (СЛР) – комплекс лікувальних заходів, спрямованих на оживлення, тобто на відновлення життєво важливих функцій у пацієнтів, що перебувають у стані клінічної смерті.

Клінічна смерть – стан, за якого при зупинці кровообігу та дихання в головному мозку людини ще не виникли незворотні зміни, і комплекс серцево-легеневої та церебральної реанімації, спрямований на відновлення або тимчасове заміщення втраченої чи істотно порушеної функції серця та дихання, може повернути хворого до життя без клінічно значущого неврологічного дефекту.

Біологічна смерть – стан незворотних змін в організмі людини, насамперед у центральній нервовій системі (ЦНС), коли повернення до життя неможливе.

Соціальна смерть – стан, за якого відсутня функція кори головного мозку й людина не може функціонувати як частина суспільства (соціуму).

Критичний стан (термінальний стан) – крайній ступінь будь-якої патології, що потребує підтримки чи заміщення життєво важливих функцій. Іншими словами, кінцевий період згасання життєдіяльності організму. Фінальними етапами критичного стану є преагонія і агонія.

Преагонія характеризується загальмованістю, падінням систолічного артеріального тиску до 50–60 мм рт. ст., тахікардією і зменшенням наповнення пульсу, задишкою, зміною кольору шкіри (блідість, ціаноз, «мармуровий» малюнок). Триває від декількох хвилин і годин до доби. Прогресують розлади дихання та гемодинаміки і врешті-решт розвивається агонія.

Агонія – стан, за якого свідомість і очні симптоми відсутні. Тони серця глухі, артеріальний тиск не визначається, пульс на периферичних судинах відсутній, а на сонних артеріях – слабого наповнення. Дихання нечасте, судомне або глибоке. Тривалість агонії – від декількох хвилин до декількох годин. Нерідко спостерігається короткочасна активізація серцево-судинної та дихальної систем, іноді повертається свідомість, але виснажені органи швидко втрачають здатність функціонувати, і відбувається зупинка дихання та кровообігу, тобто настає клінічна смерть.

Причини зупинки серцевої діяльності та дихання у дітей

- Поза лікувальними установами:
 - синдром раптової смерті немовлят;
 - травми;
 - кровотечі;
 - утоплення;
 - порушення прохідності верхніх дихальних шляхів;
 - отруєння.
- У лікувальних установах:
 - важка асфіксія при народженні;
 - інфекційні й інші захворювання дихальних шляхів;
 - вроджена патологія;
 - сепсис;
 - ексикози;
 - рефлекторна зупинка серця при проведенні діагностичних і лікувальних маніпуляцій у певній категорії дітей (санация ротоглотки, зондування шлунка, ендотрахеальна інтубація, ввідний інгаляційний наркоз тощо).

У дітей зупинка серця – це фінал поступового згасання фізіологічних функцій організму, ініційованого, як правило, дихальною недостатністю. Первинна зупинка серця зустрічається дуже рідко, шлуночкової фібриляція та тахікардія є її причиною менше ніж у 15% випадків. Клінічна смерть по суті є періодом з моменту зупинки дихання та кровообігу до незворотних змін найбільш чутливих до гіпоксії клітин ЦНС. За звичайних умов навколишнього середовища запас часу, необхідного для оживлення дитини у разі відсутності дихання та кровообігу, становить до 3–5 хв (у новонароджених і дітей раннього віку – до 5–7 хв), а за низької температури навколишнього середовища термін може бути трохи подовжений, але незначно.

Діагностичні критерії клінічної смерті

1. Відсутність кровообігу, що визначається відсутністю пульсу на магістральних судинах (сонних, стегнових, плечових артеріях). У дітей до 1 року пульс краще оцінювати на плечовій артерії і рідше – на стегновій, оскільки в них коротка й широка шия, через що іноді складно швидко знайти сонну артерію (рис. 1).

Відсутність пульсу на периферичних артеріях (наприклад, на променевицях) не є ознакою клінічної смерті, оскільки пульсація судин може не визначитися при вираженій гіпотензії та/або спазмі периферичних судин. Крім того, реаніматор може сприйняти пульсацію дрібних

артерій власних пальців за пульсацію периферичної артерії хворого.

Відсутність серцевих тонів при аускультатії (фонендоскопом чи безпосередньо вухом) також свідчить про зупинку серця.

2. Відсутність спонтанного зовнішнього дихання, що визначається за відсутністю дихальної екскурсії грудної клітки. Як неефективні можна трактувати агональні подихи, поодинокі конвульсивні рухи з участю допоміжної мускулатури. За умови первинної зупинки кровообігу спонтанне ритмічне дихання зупиняється через 15–30 с унаслідок виснаження дихального центру, але можливі термінальні види дихання – Чейна-Стокса, Біота, гаспінг-дихання.

3. Розширення зіниць без реакції на світло. Паралітичний мідріаз фіксується вже через 60–90 с після зупинки серцевої діяльності.

4. Відсутність свідомості, арефлексія (на оклик, больове подразнення тощо). Дитина може втрачати свідомість вже через 10–20 с після зупинки серця внаслідок виснаження в головному мозку енергетичних субстратів, насамперед глюкози.

5. М'язова атонія.

6. Виражені зміни кольору шкіри та слизових (ціаноз за первинної зупинки дихання чи мертвенна блідість за первинної зупинки кровообігу).

7. Асистолія, фібриляція шлуночків, пульсвідсутня шлуночкова тахікардія, електромеханічна дисоціація та брадиаритмія з неефективною механічною діяльністю серця (діагностується за можливості зробити електрокардіографію – ЕКГ), зниження електричної активності головного мозку (якщо є можливість зробити електроенцефалографію).

Основні **діагностичні критерії біологічної смерті**: ранні ознаки – симптом «крижинки, яка тане» (висихання та помутніння зіниць), симптом «котячого ока» (після натискання на очне яблуко зіниця приймає і зберігає веретеноподібну горизонтальну форму), трупні плями та трупне задубіння.

Невідкладна допомога при зупинці дихання та кровообігу

Оживлення дитини (ресусcitaцію, серцево-легеневу реанімацію) необхідно починати негайно після констатації клінічної смерті, швидко й енергійно в певній послідовності, з фіксацією часу настання клінічної смерті й моменту початку реанімаційних заходів, поданням сигналу тривоги та залученням допоміжного персоналу й викликом реанімаційної бригади, з'ясуванням, за можливістю, часового відрізка (у хвилинах) тривалості зупинки дихання та кровообігу. Якщо точно відомо, що цей час перевищує 10 хв, або в дитини є ранні ознаки біологічної смерті (симптоми «крижинки, яка тане», «котячого ока»), то необхідність проведення СЛР сумнівна.

Серцево-легенева реанімація може бути базова, коли комплекс оживлення дитини включає неінвазивну штучну вентиляцію легень простими методами («рот у рот», «рот у рот і ніс») та компресію грудної клітки й застосовується в будь-яких умовах, і розширена, яка проводиться переважно медичними працівниками із застосуванням інвазивних методик для відновлення ефективного дихання і кровообігу.

Основні положення первинної СЛР сформульовані Р. Сафар (1984) у вигляді «Правил АВС» з відповідною аббревіатурою заголовних англійських букв: крок А (Airway open – відкрий дорогу повітрю) – відновлення прохідності дихальних шляхів; крок В (Breath for victim – дихання для жертви) – відновлення дихання, штучна вентиляція легень (ШВЛ); крок С (Circulation his blood – циркуляція його крові) – відновлення кровообігу, закритий масаж серця. В.А. Міхельсон та співавт. (2001) доповнили ці правила

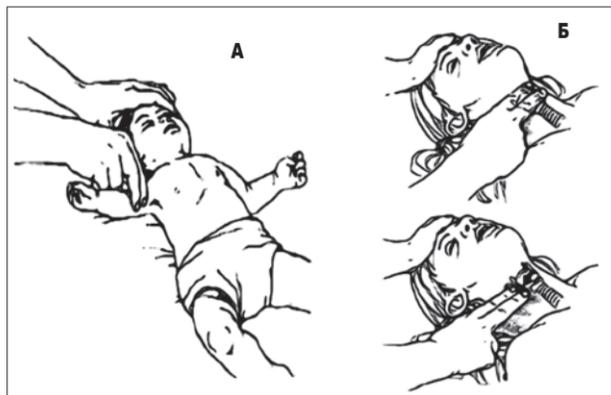


Рис. 1. Визначення пульсу в дітей до 1 року (А) та в дітей старшого віку (Б)



Ю.В. Марушко

ще трьома буквами: D (Drag) – введення ліків; E (ECG) – електрокардіографічний контроль; F (Fibrillation) – дефібриляція як метод лікування порушень ритму.

А. Відновлення прохідності дихальних шляхів

1. Покласти дитину на спину на тверду поверхню (стіл, підлога, асфальт).

2. Механічно очистити ротоглотку від слизу, блювотних мас, згустків крові, сторонніх тіл тощо за допомогою електровідсмоктувача, груші або пальця (обгорнутого хустиною чи бинтом).

3. За відсутності травми в шийному відділі хребта у випадку obturacii гіпофарингеальної області коренем язика внаслідок гіпотонії м'язів для відновлення прохідності дихальних шляхів виконати потрібний прийом Сафара: запрокинути голову (перерозгинання голови в шийному відділі хребта), вивести вперед нижню щелепу та відкрити рот (рис. 2, 3).

У результаті цих дій натягуються тканини між нижньою щелепою і гортанню, корінь язика відходить від задньої стінки глотки.

За підозри на перелом чи вивих у шийному відділі хребта розгинання в атланта-окципітальному суглобі неприпустиме. Травму шийного відділу хребта можна запідозрити ситуаційно при катастрофах, пірнанні, падінні з висоти. У цих випадках лише виводять уперед нижню щелепу, фіксують голову та шийний відділ хребта.

4. Після відновлення прохідності дихальних шляхів необхідно оцінити наявність самостійного дихання (візуально, аускультативно, тактильно). Часто відновлення прохідності дихальних шляхів і її підтримання буває достатньо для того, щоб надалі дихання пацієнта було досить ефективним. Якщо самостійне дихання після проведених заходів відсутнє (оцінка проводиться швидко, за 3–5 с), то необхідно розпочинати вентиляційну підтримку пацієнта – крок В.

В. Штучна вентиляція легень

Основні методи первинної підтримки відновлення дихання – це **експіраторні методи ШВЛ**: «рот у рот» і «рот у рот і ніс». При диханні за методикою «рот у рот і ніс» (у дітей віком до 1 року) реаніматор після попереднього вдиху щільно охоплює своїми губами рот і ніс дитини, при диханні за методикою «рот у рот» (у дітей старше 1 року) охоплює своїми губами рот дитини, її ніс затискає пальцями руки та вдихає повітря в дихальні шляхи (рис. 4). Достатній об'єм кожного активного вдихання – це об'єм, який забезпечує візуальне підняття грудної клітки дитини на вдиху, у середньому він становить 6–7 мл/кг. Видих (опускання грудної клітки) відбувається пасивно.

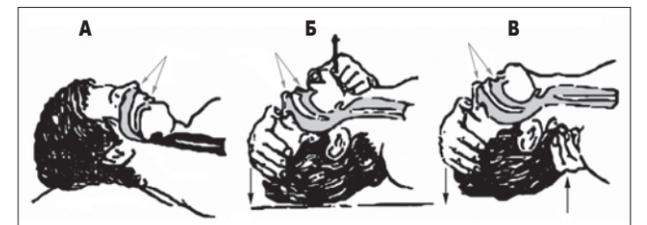


Рис. 2. Забезпечення прохідності верхніх дихальних шляхів А. Неправильне укладення голови потерпілого (перегин повітряносних шляхів). Б-В. Відкидання голови максимально назад, висування нижньої щелепи вперед, відкриття рота.

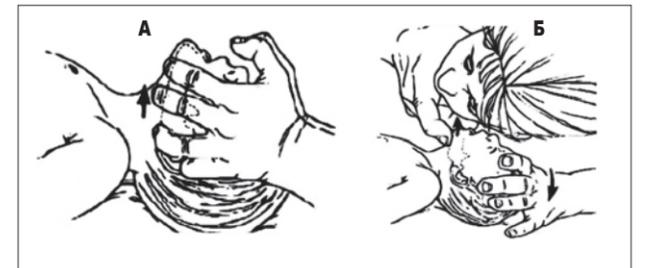


Рис. 3. Закидання голови (А), варіант виведення щелепи (Б)

Останнім часом фірма Ambu International випускає простий пристрій для проведення ШВЛ, що називається «ключ життя» і являє собою вкладений у брелок від ключів поліетиленовий листок з односпрямованим клапаном у центрі, через який здійснюється вдуння повітря. Боківі краї листочка чіпляються за вушні раковини хворого за допомогою тонких резинок. Неправильно застосувати «ключ життя» майже неможливо, тому що на ньому все намальовано – губи, зуби, вуха. Цей пристрій одноразовий і позбавляє необхідності безпосереднього контакту з пацієнтом.

Показаннями до ШВЛ за методикою «рот у ніс» можуть бути такі стани, коли в пацієнта судомно затиснуті щелепи, є рани губ, язика, нижньої щелепи або утруднення в забезпеченні проведення ШВЛ за методикою «рот у рот» (рис. 5).

Після 1-2 пробних вдихів реаніматор оцінює характер екскурсії грудної клітки (рис. 6).

Якщо вона відсутня, необхідно повторно виконати всі заходи з відновлення прохідності дихальних шляхів. У разі неефективності цих дій можна запідозрити обтурацію дихальних шляхів стороннім тілом.

Очищення всліпу пальцем верхніх дихальних шляхів у дітей не рекомендується, тому що при грубих маніпуляціях можна проштовхнути стороннє тіло глибше. Якщо його видно, то краще для видалення використати застискач Келлі або пінцет Меджіла. Дітям до 1 року натискати на живіт з метою підвищення внутрішньорганного тиску й видалення стороннього тіла не слід, оскільки існує реальна загроза травматичного ушкодження органів черевної порожнини, особливо печінки. У цьому віці краще надавати допомогу, утримуючи дитину на руці лицем донизу в позі «вершника» з головою, опущеною нижче тулуба, а іншою рукою завдати 4 коротких удари проксимальною частиною долоні по спині в міжлопатковій ділянці. Далі укласти дитину на спину таким чином, щоб голова була нижче тулуба, й виконати чотири натискання на грудну клітку. Методика видалення стороннього тіла залежить від віку дитини (рис. 7).

Для видалення стороннього тіла з дихальних шляхів дітей старшого віку або дорослих, якщо 5 ударів по спині не дали результату, рекомендовано застосовувати прийом Геймліха – серію (до 5 разів) субдіафрагмальних поштовхоподібних натискань у краніальному напрямі через епігастрій та нижній відділ грудної клітки, шільно охопивши тулуб пацієнта обома руками (чи пальцями, якщо це маленька дитина). Різке натискання на епігастральну область спричиняє як мінімум удвічі більше підвищення тиску в трахеобронхіальному дереві, ніж постукування по спині.

Для ефективної вентиляції легень можна використовувати віковий повітроводе, S-подібну трубку (трубку Сафара) (рис. 8).

Широко застосовуються ротаносові маски з підключенням їх до ручних дихальних апаратів (мішок Амбу). Короткочасна примусова ШВЛ забезпечується через ротаносову чи ларингеальну маску, а в дорослих ще й повітроводе-обтуратор, тривала ШВЛ – через інтубаційну чи трахеостомічну трубку.

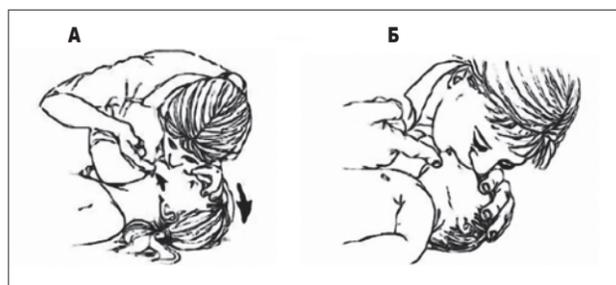


Рис. 4. Вентиляція легень методом «рот у рот» у дітей старшого віку (А) та «рот у рот і ніс» у дітей раннього віку (Б)



Рис. 5. Вентиляція легень методом «рот у ніс»



Рис. 6. Оцінювання характеру екскурсії грудної клітки при проведенні ШВЛ

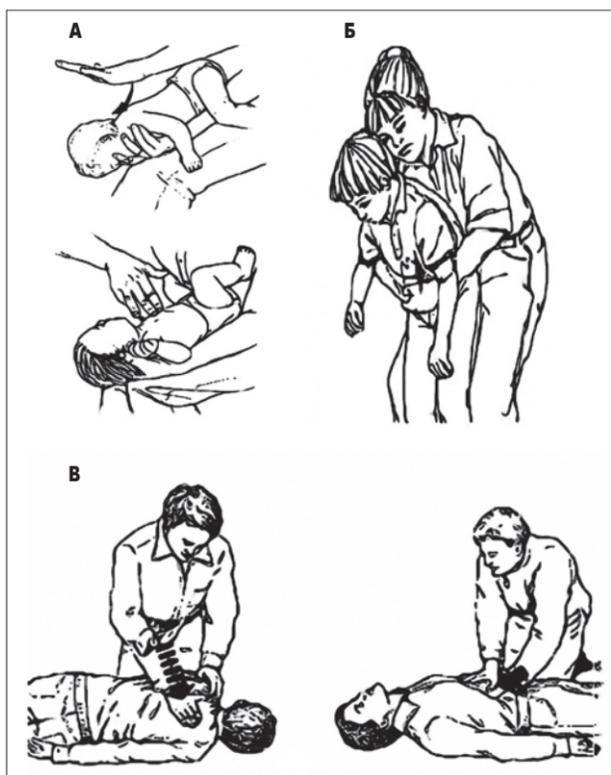


Рис. 7. Вивільнення верхніх дихальних шляхів у дітей до 1 року (А), прийом Геймліха стоячи (Б), прийом Геймліха лежачи (В)

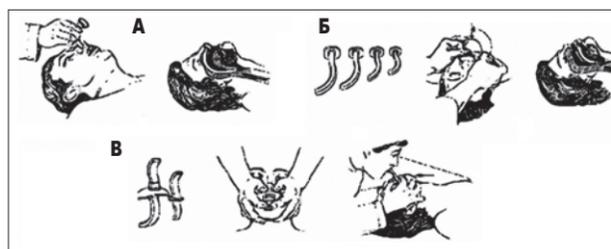


Рис. 8. Застосування трубок для допоміжної вентиляції (А – назофарингеальної, Б – орофарингеальної, В – S-подібної)

Інтубація трахеї показана при первинній реанімації за необхідності ШВЛ більше 5 хв або санації трахеобронхіального дерева при аспірації грудного молока та шлункового вмісту. Інтубація трахеї проводиться при прямій ларингоскопії методикою оротрахеальної і значно рідше – рінотрахеальної інтубації з використанням відповідних вікових трубок (табл. 1). Приблизний розрахунок величини вікового діаметра інтубаційної трубки можна визначити за емпіричною формулою: діаметр (мм) = вік (роки) / 4 + 4,5. Інший метод – внутрішній діаметр трубки повинен мати приблизно такий розмір, як кінчик мізнички хворого.

В окремих ситуаціях інтубація може бути виконана всліпу по пальцю, із застосуванням трубки Combitube або за допомогою ларингеальної маски (рис. 9).

За відсутності ефекту й неможливості виконати пряму ларингоскопію можливим є проведення мікроконікостомії – перфорації крикотиреоїдної мембрани товстою голкою (рис. 10).

Крикотиреоїдна мембрана розташована між нижнім краєм щитовидного і верхнім краєм перснеподібного хряща гортані. Між нею і шкірою є незначний прошарок м'язових волокон і відсутні великі судини й нерви. Якщо орієнтуватися на верхню вирізку щитовидного хряща і спуститися за середньою лінією, то визначається невелика впадина між передньою дугою перснеподібного хряща і нижнім краєм щитовидного, це і є крикотиреоїдна мембрана. Голосові зв'язки знаходяться дещо краніальніше мембрани, тому при проведенні цієї маніпуляції вони не ушкоджуються. Для виконання мікроконікостомії необхідно декілька секунд. Техніка її проведення така: голова максимально запрокинута назад (бажано підкласти під плечі валик); великим і середнім пальцями фіксується гортань за боківі поверхні щитовидного хряща; вказівним пальцем визначається мембрана. Голка, попередньо зігнута під тупим кутом, вводиться в мембрану точно за середньою лінією до відчуття «провалу», яке вказує на те, що кінець голки потрапив у порожнину гортані.

У критичній ситуації за повної обструкції в області гортані можливе проведення розтину крикотиреоїдної мембрани – конікотомії. Як зафіксувати й визначити мембрану, зазначено вище. Над мембраною робиться поперечний розріз шкіри довжиною близько 1,5 см. У розріз шкіри вводиться вказівний палець так, щоб верхівка нігтьової фаланги впиралася в мембрану. По нігтю, торкаючись його плоскістю ножа, перфорується мембрана і через отвір вводиться пустотіла трубка. Маніпуляція займає від 15 до 30 с, що вигідно відрізняє конікотомію від трахеостомії, для виконання якої необхідно декілька хвилин. Зараз випускаються спеціальні конікотомічні набори, які складаються з бритви-жала для розсікання шкіри, троакара для введення в гортань спеціальної канюлі і самої канюлі, надітої на троакар.

Таблиця 1. Розміри інтубаційних трубок і глибина їх введення у дітей

Групи дітей	Маса тіла або вік	Зовнішній діаметр інтубаційної трубки, мм	Довжина інтубаційної трубки, см	
			Через рот	Через ніс
Недоношені	500-750 г	2	7	–
	800-1750 г	2,5	7,5-9	–
	1800-3000 г	3	9,5-11	–
Новонароджені	3000-4000 г	3,5	11-12	13
Немовлята	3-6 міс	3,5	12-13	14
	6-12 міс	4	12-13	14-15
Діти	1-2 роки	4,5	13-14	15
	2-4 роки	5	15-16	17
	6-8 років	6	17-18	20
	10-12 років	7	20	23
	14-16 років	8	22	25

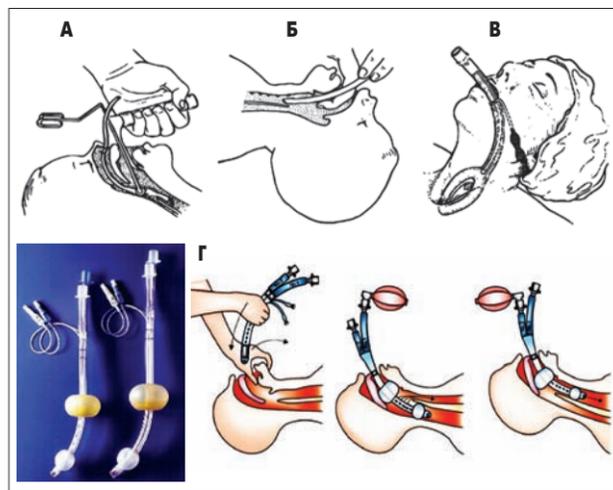


Рис. 9. Назотрахеальна інтубація під контролем прямої ларингоскопії (А), інтубація через рот по пальцю (Б), оротрахеальна інтубація з використанням ларингеальної маски (В) чи трубки Combitube (Г)

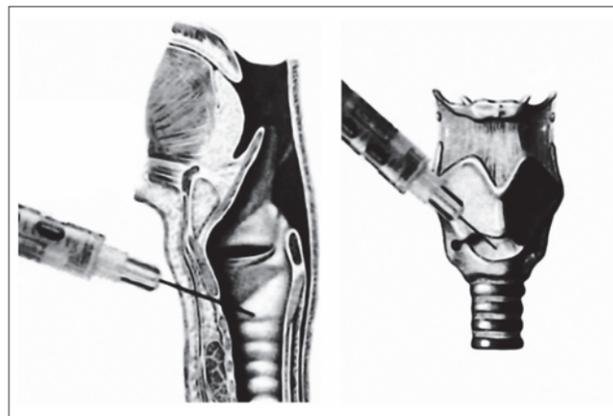


Рис. 10. Методика проведення мікроконікостомії

Апарати ШВЛ розрізняються за складністю конструкції. На початковому етапі частіше використовуються прості дихальні мішки типу «Амбу», Penlon або переривники постійного повітряного потоку (наприклад, за методом Ейра: через трийник – пальцем), а в стаціонарних умовах – складні апарати для проведення ШВЛ.

Якщо є можливість, то ШВЛ на етапі реанімації потрібно починати вентиляцією чистим киснем з бажаним зволоженням та підігрівом киснево-повітряної суміші.

Відсутність пульсу на магістральних судинах при забезпеченні ефективної вентиляції легень вказує на необхідність проведення зовнішнього масажу серця.

С. Зовнішній (закритий) масаж серця (ЗМС)

Показання до ЗМС:

- зупинка серця;
- гіпосистолія (навіть якщо через тонку грудну стінку дитини вдається пальпаторно визначити верхівковий поштовх, але немає пульсації магістральних судин, то серцева діяльність також трактується як недостатня);
- частота серцевих скорочень у новонароджених менше 60 за 1 хв після 30 с ефективної ШВЛ.

Відповідно до методики проведення ЗМС хворий лежить на спині на жорсткій прямій поверхні. При цьому дітям віком до 1 року під грудну клітку підставляють долоню, що дає можливість розвести плечовий пояс і підтримати голову дитини в дещо запрокинутому стані. Можливий і інший варіант – коли тулуб дитини лежить на передпліччі, а голова – на долоні.

Реаніматор перебуває справа або зліва від пацієнта. З урахуванням віку дитини він обирає положення рук і здійснює ритмічне натискання на грудну клітку

Продовження на стор. 52.

Ю.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця;
Г.Г. Шеф, к. мед. н., доцент кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету
ім. О.О. Богомольця, спеціалізація «Медицина невідкладних станів», м. Київ

Серцево-легенева реанімація у дітей

Продовження. Початок на стор. 50.

з частотою, відповідною віковому цензу, зіставляючи силу натискання з пружністю грудної клітки (табл. 2).

ЗМС досягається компресією (стисканням) грудної клітки в поперечному напрямку від груднини до хребта (рис. 11).

У дітей до 1 року ЗМС проводиться методом великих пальців: на груднину натискають подушечками двох великих пальців, водночас решта пальців обох рук підтримують спину дитини (А), або двох пальців: на груднину натискають кінчиками двох пальців однієї руки – другого і третього або третього й четвертого, під час цього друга рука підтримує спину дитини (Б) (рис. 12).

Область натискання на груднину у новонароджених та немовлят на ширину пальця нижче від місця перетину міжсоскової лінії і груднини.

ЗМС у дітей віком 1-8 років виконується основою долоні, що розташовується на груднині на відстані одного пальця від її дистального кінця.

ЗМС у дітей старше 8 років виконується основою долоні однієї руки і покладеною зверху долонею другої руки у вигляді замка при компресії на випрямлених руках, причому кут між руками й тілом має становити 90°, щоб максимально ефективно задіяти у масажі плечовий пояс і масу тіла реаніматора. Область натискання розташована на кордоні середньої і нижньої третини груднини.

Компресія грудної клітки повинна бути достатньою для виникнення пульсової хвилі на магістральних судинах, але й не призводити до ускладнень ЗМС (переломів груднини та ребер, пневмотораксу, розриву печінки, аспірації шлункового вмісту). У разі перелому кісткових елементів грудної клітки силу компресій необхідно зменшити.

Якщо ШВЛ проводиться одночасно із ЗМС, рекомендується по чергові виконувати вдихання й компресії. У дітей рекомендоване їх співвідношення 2:15 (два вдихи до п'ятнадцяти компресій) при проведенні заходів двома реаніматорами та 2:30 (два вдихи до тридцяти компресій грудної клітки) одним реаніматором (табл. 2).

Показники	Вік дітей			
	Старші 8 років	1-8 років	До 1 року	До 1 місяця
Область натискання на грудну клітку	Нижня третина груднини		Нижня половина груднини на ширину пальця нижче перетину міжсоскової лінії і груднини	
Метод компресії	Долонями двох рук	Долонею однієї руки	Метод охоплення двома пальцями або компресії двома пальцями	
Глибина компресії	5-6 см	Приблизно на 1/3-1/2 передньо-заднього розміру грудної клітки (4-5 см)		
Частота компресії	100-120 за хв			
Компресія: вентиляція	15:2 (2 реаніматори) і 30:2 (1 реаніматор)			

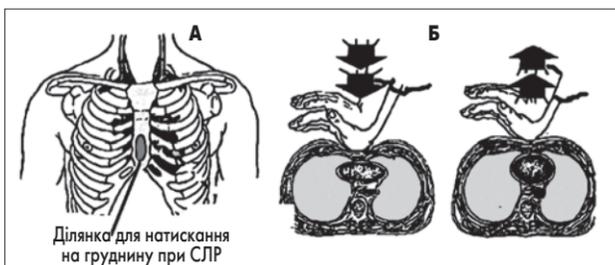


Рис. 11. Техніка проведення закритого масажу серця (А – компресія серця між грудниною і хребтом; Б – припинення тиску для пасивного заповнення порожнин серця кров'ю)

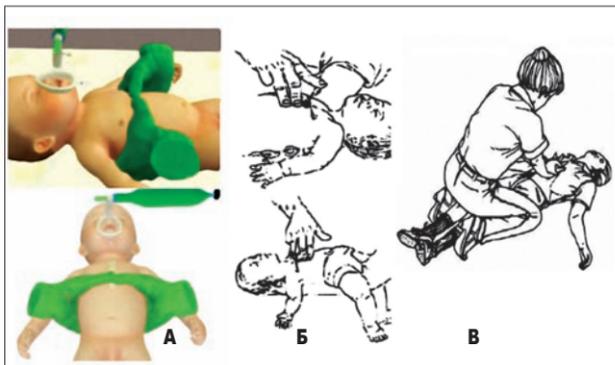


Рис. 12. Масаж серця у дітей до 1 року методом великих пальців (А) і двох пальців (Б) та у дітей старшого віку (В)

У той момент, коли здійснюється вдих у легені, компресія грудної клітки не відбувається, і навпаки, тобто процедури ШВЛ і ЗМС чергуються та змінюють одна одну (рис. 13).

На сучасному етапі можливим є застосування автоматичних апаратів для зовнішнього масажу серця (рис. 14), особливо під час транспортування пацієнта в лікарні чи поза нею.

Схему-алгоритм основних заходів з підтримання життя в дітей подано на рисунку 15.

Прямий (відкритий) масаж серця застосовується, як правило, коли зупинка серця відбулася під час торакотомії або лапаротомії, і компресію серця виконують між двома долонями чи між першим та іншими пальцями реаніматора.

Основні критерії правильності виконання серцево-легеневої реанімації:

- при проведенні ЗМС у момент натискання на груднину фіксується пульс на магістральних судинах;
- при проведенні ШВЛ під час вдихання повітря спостерігається підняття (екскурсія) грудної клітки, після закінчення вдиху грудна клітка внаслідок еластичних характеристик спадається і одночасно рееструється потік повітря з ротової та/або носової порожнини. Стан дитини повторно оцінюється через 1 хв після початку реанімації і далі кожні 2-3 хв.

Критерії ефективності ШВЛ та ЗМС на етапі елементарної підтримки життя:

- звуження зіниць та поява реакції на світло;
- поява тонусу повік (заплющується очна щілина);
- виникають спонтанні рухи гортані, самостійні вдихи;
- зменшення ступеня ціанозу (чи блідості) шкіри та слизових оболонок;
- відновлення кровообігу;
- сатурація на рівні 94-98%.



Рис. 13. Методика проведення ШВЛ і ЗМС

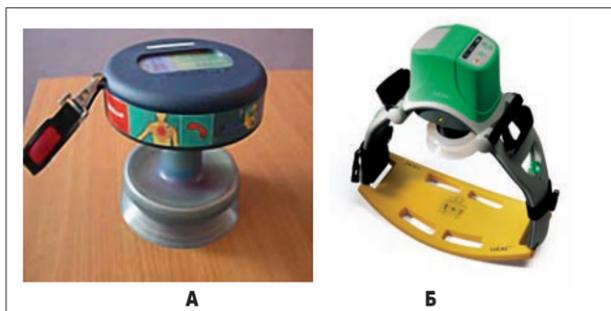


Рис. 14. Кардіопамп (А) і система компресії грудної клітки LUCAS2 (Б)

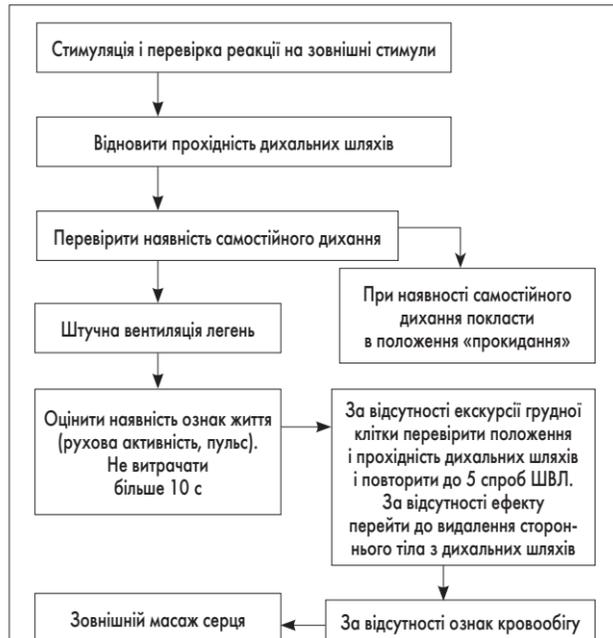


Рис. 15. Алгоритм основних заходів із підтримання життя у дітей

D. Медикаментозна терапія при СЛР у дітей

Якщо серцебиття не відновлюється, продовжуючи ШВЛ і ЗМС, необхідно забезпечити доступ до венозного русла для введення медикаментозних засобів.

Основні шляхи введення ліків при здійсненні СЛР

А. Внутрішньовенний (в/в). Можливе введення як у периферичну вену, так і в центральну (пріоритетний метод). Якщо препарати вводяться в периферичну вену, то об'єм ізотонічного розчину, в якому розводять медикаменти, збільшується, і після ін'єкції слід припідняти руку пацієнта для кращого надходження засобу в центральний кровообіг. Серед центральних вен при проведенні СЛР перевагу віддають катетеризації внутрішньої і зовнішньої яремних, стегнових вен, що дозволяє не переривати реанімаційних заходів. Рідше застосовується при СЛР катетеризація підключичної вени через необхідність переривати реанімаційні дії.

Б. Внутрішньокістковий (в/к) шлях введення медикаментозних засобів рекомендується як тимчасовий метод надання допомоги дітям, коли інші судинні доступи невідкладно забезпечити не вдається. Усі медикаменти, які використовуються при СЛР, а також усі розчини, у тому числі цільна кров, можуть бути введені внутрішньокістково. За методикою стандартну голку 16-18 G або спинномозкову голку № 18-20 з мандреном чи голку для пункції кісткового мозку вводять в передньомедіальну поверхню великогомілкової кістки в проксимальну частину (на 1-2 см нижче її бутристості) чи дистальну частину, або дистальний відділ стегнової кістки. Голку вводять під тиском круговими рухами до відчуття провалу під кутом 90° до поверхні кістки, щоб не пошкодити епіфіз. Видаляють мандрен і підтверджують правильність перебування голки аспіраційною пробою (пунктат кісткового мозку). Вводять препарат під візуальним контролем, виключаючи його екстравазальне розповсюдження. Внутрішньокісткове введення протипоказане хворим з переломами кісток, гнійничковими захворюваннями шкіри, у разі невдалих попередніх спроб пункції кісткового каналу.

Окрім ручного введення, на сучасному етапі можливим є в/к забезпечення доступу за допомогою одноразового ударного пістолета (рис. 16А) та акумуляторного багаторазового електричного дреля (рис. 16Б).

В. Ендотрахеальний (е/т) шлях майже втратив свою пріоритетність при проведенні СЛР. Він можливий для введення адреналіну, атропіну, лідокаїну, налоксону. Як правило, доза, яка вводиться е/т, більша від дози, що вводиться в/в (так, доза адреналіну в дітей віком до 8 років збільшується в 10 разів, а у дітей старше 8 років та дорослих – у 2-2,5 раза). Необхідна доза препарату вводиться в фізіологічному розчині (повний об'єм рідини, введеної в трахею, не повинен перевищувати 10 мл у дорослих або 5 мл у дітей до року) і інсталується зі шприца краще через катетер за дистальний кінець ендотрахеальної трубки або безпосередньо в ендотрахеальну трубку. Після введення препарату необхідно провести 5 штучних вдихів для його кращого розповсюдження по легенях.

Г. Внутрішньосерцевий (в/с) шлях введення ліків не рекомендується у дітей через високий ризик розвитку ускладнень (розриви коронарних судин, тампонада серця, пневмоторакс тощо).

Основні медикаментозні засоби, що використовуються при СЛР:

– **адреноміметики** використовуються найчастіше, особливо адреналін. Показаннями до його використання є: асистолія, прогресуюча брадикардія, неефективне серце, окремі випадки фібриляції шлуночків (переведення

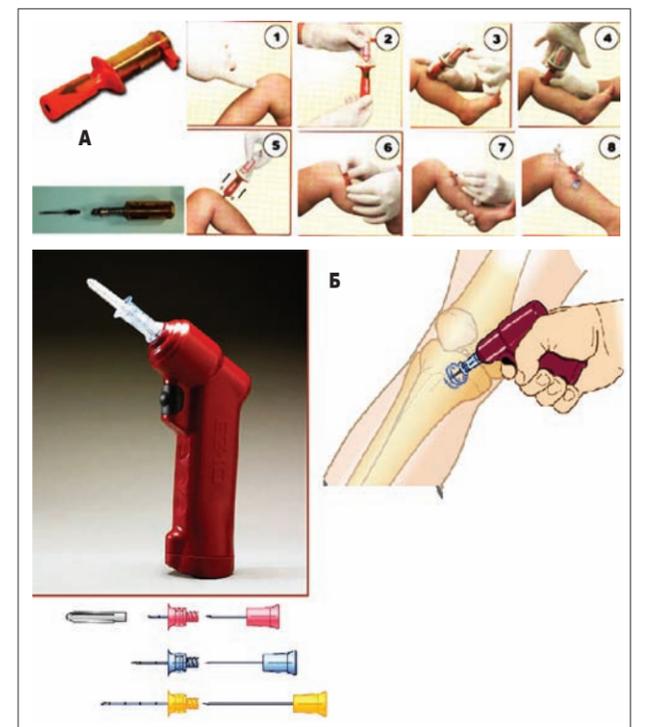


Рис. 16. Внутрішньокісткове забезпечення доступу за допомогою: А – одноразового ударного пістолета BIG з етапами проведення 1-8; Б – акумуляторного багаторазового електричного дреля EZ-10 AD & PD

мілкохвильової фібриляції шлуночків у великохвильову перед дефібриляцією) або пульсвідсутня шлуночкова тахікардія. У дітей перша доза адреналіну – 0,01 мг/кг (0,1% розчин адреналіну гідрохлориду, 0,01 мл/кг) при в/в та в/к введенні і 0,1 мг/кг при е/т введенні. У дорослих перша доза становить 1 мг при в/в і в/к введенні та 2-3 мг при е/т введенні. Для в/в, в/к введення препарат розводять 1:10000 (наприклад, 1 мл офіційного розчину розчиняють у 9 мл ізотонічного розчину), а для е/т – у 3-5 мл розчину. За необхідності повторні введення адреналіну проводять з інтервалом у 3-5 хв у дозі 0,01 мг/кг (10 мкг/кг);

– **допамін (дофамін, допмін)** застосовують після відновлення серцевої діяльності на тлі нестабільної гемодинаміки в дозі 5-20 мкг/кг/хв, для покращення діурезу – 1-2 мкг/кг/хв;

– **М-холіноблокатор атропін** показаний при прогресуючій брадиаритмії, електромеханічній дисоціації, ектопічному ритмі шлуночків, повільних ідіоventрикулярних ритмах. У дітей рекомендована доза атропіну 0,01-0,02 мг/кг (0,1% розчин атропіну сульфату, 0,01-0,02 мл/кг) при в/в або в/к введенні (максимальна одноразова доза 0,5 мг, у дорослих – 1 мг при в/в введенні), але не менше 0,1 мг в дитячому віці і 0,5 мг у дорослих через небезпеку парадоксального парасимпатомімітичного ефекту. За необхідності препарат вводять кожні 5 хв у попередній дозі до сумарної дози 1 мг у дітей і 2 мг у дорослих, тому що така доза атропіну спричиняє повну блокаду блукаючого нерва. Е/т доза – 0,02 мг/кг;

– **натрію гідрокарбонат** показаний при тяжкому метаболічному ацидозі (гіпостази, симптом «білої плями» більше 5 сек, рН <7,25, BE <-12 ммоль/л), СЛР тривалістю понад 10 хв, гіперкаліємії, передозуванні трициклічними антидепресантами або барбітуратами. Бажано вводити цей препарат під контролем кислотно-лужного стану. Вихідна доза препарату за відсутності даних про кислотно-лужний стан – 1 ммоль/кг (4,2% розчин натрію гідрокарбонату 2 мл/кг або 8,4% розчин – 1 мл/кг). Повторні введення натрію гідрокарбонату здійснюються кожні 10 хв тривалої зупинки серця в половинній дозі;

– **лідоканін** застосовують при фібриляції шлуночків або пульсвідсутній шлуночкової тахікардії в дозі для в/в введення 1 мг/кг. За необхідності можна використовувати тривалу інфузію препарату в дозі 20-50 мкг/кг/хв;

– **аміодарон** показаний при шлуночкової тахікардії, рефрактерній фібриляції в дозі 5 мг/кг для в/в введення з титруванням, за потреби – у дозі 5-15 мкг/кг/хв;

– **препарати кальцію** рекомендовані тільки при задокументованих випадках гіпокаліємії, гіпермагніємії, гіперкаліємії

або передозуванні блокаторів кальцієвих каналів. Вводять 10% розчин кальцію хлориду в/в з розрахунку 0,2 мл/кг (приблизно 5,5 мг/кг іонізованого кальцію);

– **глюкоза** показана при задокументованих ситуаціях гіпоглікемії в/в у дозі 0,5-1 г/кг у концентрації не більше 25% протягом понад 20 хв.

Е. Електрокардіографічний контроль (за можливістю)

Основні види (варіанти) порушення ритму серця при клінічній смерті:

1. Асистолія, коли відсутня і електрична активність серця, і механічний викид (на ЕКГ – пряма лінія, рис. 17). Оскільки за асистолією може бути прийнята згасаюча низькоамплітудна фібриляція, підтвердження бажане при реєстрації не менше ніж у двох відведеннях.

2. Фібриляція шлуночків і пульсвідсутня шлуночкова тахікардія, коли наявна аномальна електрична активність, що може супроводжуватися хаотичними скороченнями окремих кардіоміоцитів і відсутністю серцевого викиду (нетипові для дітей види зупинки кровообігу). На ЕКГ при фібриляції шлуночків реєструються нерегулярні, з високою частотою (350-450 за хв) хвилі різної амплітуди, ширини і спрямованості, діастола цілком відсутня (рис. 18).

Стадії розвитку фібриляції шлуночків наведено в таблиці 3. Через 15-30 с від початку фібриляції шлуночків хворий втрачає свідомість, через 40-50 с розвиваються типові судоми – однократне тонічне скорочення скелетних м'язів. Розширюються зіниці, досягаючи максимальних розмірів через 1,5 хв. Шумне й часте дихання припиняється на 2-й хв клінічної смерті.

3. Електромеханічна дисоціація (неефективне серце), коли зберігається електрична активність серця і навіть, можливо, механічний викид, але в цих випадках кровообіг є недостатнім для повноцінного забезпечення киснем клітин головного мозку, що веде до розвитку термінального стану. На ЕКГ виявляють типові й нетипові шлуночкові комплекси з різним ритмом (рис. 19).

Ф. Дефібриляція серця (ДС)

Показання до ДС:

- фібриляція шлуночків;
- пульсвідсутня шлуночкова тахікардія.

Фібриляція шлуночків типова при утопленні в прісній воді, електротравмі, странгуляційній асфіксії, передозуванні серцевих глікозидів.

Електрична дефібриляція серця (ЕДС) – застосування електроімпульсних розрядів високої напруги – є найефективнішим методом і важливим компонентом СЛР. При ЕДС через тіло хворого по розміщених на грудній клітці електродах пропускається електричний розряд з метою одномоментної деполаризації максимальної кількості кардіоміоцитів, що дозволяє ліквідувати наявні порушення серцевого ритму та дає можливість водію серцевого ритму відновити нормальний перебіг збудження.

Якщо в пацієнта фібриляція шлуночків і швидко виснажуються енергетичні ресурси, то дефібриляцію необхідно провести якнайшвидше. Якщо час, що минув з моменту зупинки серця, невідомий, то як першочерговий захід рекомендується СЛР протягом мінімум двох хвилин.

Основні правила проведення ЕДС

1. Усі розряди краще проводити під час видиху, щоб розміри грудної клітки були мінімальними – це знижує трансторакальний опір на 15-20%.

2. Інтервал між розрядами має бути мінімальним. Кожний попередній розряд знижує трансторакальний опір на 8% і наступний розряд дає міокарду більшу енергію току.

3. Під час кожного розряду всі реаніматори, крім людини, яка безпосередньо здійснює ЕДС, відходять від хворого на короткий проміжок часу (долі секунди). Перед розрядом і після нього вживаються необхідні заходи щодо підтримки вентиляції, кровообігу.

4. Перед дефібриляцією електроди змащують спеціальною електропровідною пастою або обгортають марлею,

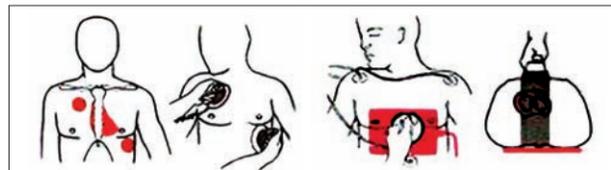


Рис. 20. Основні місця накладання електродів дефібрилятора

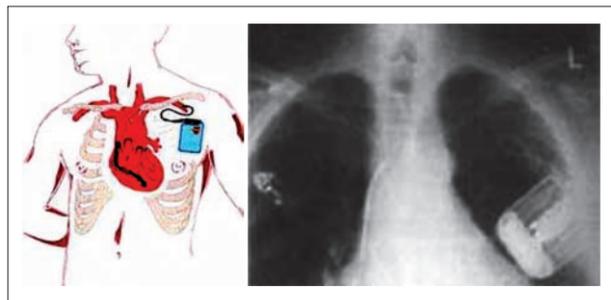


Рис. 21. Схема розміщення імплантованого кардіовертерного дефібрилятора, рентгенограма органів грудної клітки

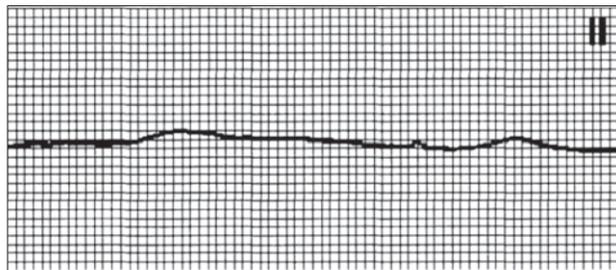


Рис. 17. Асистолія

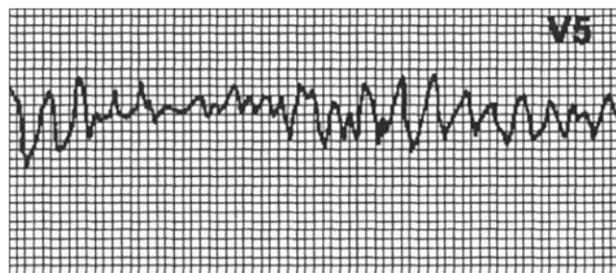


Рис. 18. Фібриляція шлуночків

А	Тріпотіння шлуночків	Високоамплітудні ритмічні хвилі	250-300 за 1 хв	2 сек
Б	Судомна стадія	Високоамплітудні аритмічні хвилі	До 600 за 1 хв	1 хв
В	Мілкохвильова фібриляція шлуночків	Хаотичні низькоамплітудні хвилі	Більше 1000 за 1 хв	3 хв
Г	Атонічна стадія	Знижується амплітуда хвиль	Менше 400 за 1 хв	

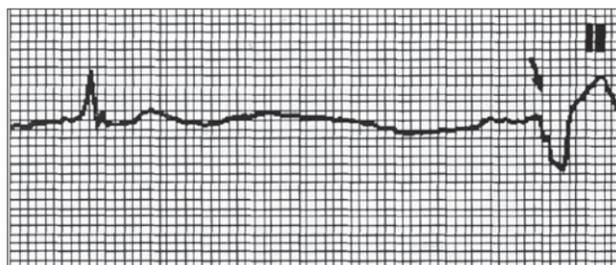


Рис. 19. Електромеханічна дисоціація

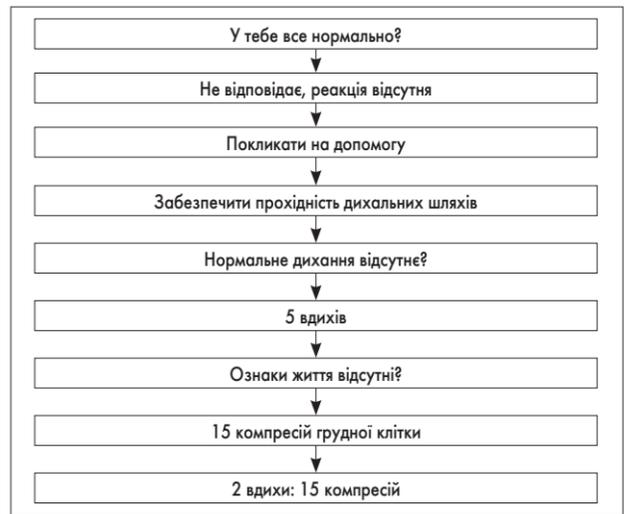


Рис. 22. Алгоритм базової СЛР у дітей

змоченою ізотонічним розчином натрію хлориду. Розміри електродів у дорослих – 13 см у діаметрі, у дітей старшого віку – 8 см, у молодшого – 4,5 см.

5. Залежно від конструкції електродів є два варіанти їх розміщення на грудній клітці (рис. 20): фронтальне розміщення електродів – один справа від груднини в області другого міжребер'я (+), другий за середньою аксиллярною лінією на рівні верхівки серця (-), або сагітальне – один підкладають під ліву лопатку (+), а другий – на грудну клітку в області верхівки серця (-).

6. Рекомендовані величини електроімпульсних розрядів (ERC2000): у дорослих початкові величини приблизно 3 Дж/кг, тобто в пацієнта вагою 70 кг – приблизно 200 Дж, за повторної дефібриляції – зростання до 5 Дж/кг (максимально 360 Дж), у дітей – приблизно 4 Дж/кг (табл. 4).

Таблиця 4. Величина розряду (джоулі) при дефібриляції у дітей та дорослих

Вік	Енергія дефібриляції	
	Початкова (Дж)	Максимальна (Дж/кг маси тіла)
Новонароджені	12	-
Маленькі діти	25	4
Діти шкільного віку	50	4
Підлітки	100-150	4
Дорослі	200	5 (максимум 360 Дж)

В апаратах старих зразків (градація імпульсу у вольтах) рекомендовані такі величини розрядів: у дітей до року – 0,5-1 кВ; 1-3 років – 1 кВ, 3-7 років – 1,5 кВ; 7-12 років – 2-2,5 кВ; 12-16 років – 2,5-3,5 кВ; у дорослих дефібриляцію необхідно починати з 3-4 кВ, за відсутності ефекту – збільшувати кожного наступного сеансу величину розряду на 0,5 кВ – до максимальної величини 7 кВ. У таблиці 5 наведено величини розряду (вольти) при дефібриляції дітей та дорослих.

Таблиця 5. Величина розряду (вольти) при дефібриляції у дітей та дорослих

Вік	Енергія дефібриляції		
	Перший розряд	Збільшення наступного розряду стосовно попереднього	Максимальний розряд
1-3 роки	1000 В (1 кВ)	+100 В	2000 В (2 кВ)
4-8 років	2000 В (2 кВ)	+200 В	4000 В (4 кВ)
Старші 8 років	3500-4000 В (3,5-4 кВ)	+500 В	6000 В (6 кВ)

Приблизний розрахунок величини електроімпульсного розряду можна зробити за емпіричною формулою: величина розряду (В) = 500 В на рік (віком до 5 років) + 250 В на рік (віком після 5 років).

При проведенні ЕДС на відкритому серці величина розряду зменшується від загальноприйнятої у 7 разів.

Ефективність ЕДС підвищується шляхом повторного введення всього комплексу медикаментозних засобів (у тому числі поляризуючої суміші, іноді магнею сульфату, суфіліну тощо).

Можливі причини неефективної дефібриляції:

- неправильне розміщення електродів;
- змазка на електродах відсутня або її мало (високий опір шкіри);
- електроди недостатньо щільно притиснуті до грудної клітки;
- низька енергія дефібриляції;
- недостатнє насичення міокарда киснем.

Продовження на стор. 54.

Ю.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця;
Г.Г. Шеф, к. мед. н., доцент кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету
ім. О.О. Богомольця, спеціалізація «Медицина невідкладних станів», м. Київ

Серцево-легенева реанімація у дітей

Продовження. Початок на стор. 50.

Розробка імплантованих кардіовертерних дефібриляторів, які визначають патологічні зміни серцевого ритму й переривають їх електричним шляхом, дозволила винайти нову методику лікування пацієнтів із групи ризику серйозних порушень серцевого ритму. У 1970 році М. Міровські вперше висунув ідею про імплантований пристрій, здатний визначати шлуночкову фібриляцію і у відповідь на неї проводити електричний розряд, що дефібрилює серце та нормалізує ритм. Цю ідею було реалізовано в 1980 році зі здійсненням імплантації апарату такого типу. На рисунку 21 подано варіант імплантованого кардіовертерного дефібрилятора.

Сучасні імплантовані кардіовертерні дефібрилятори останніх поколінь мають два внутрішньосерцеві дефібрилюючі електроди в одному провіднику, який проводить через v. Cephalica або v. Subclavia, як і стандартний пейсмейкерний провідник, у праву половину серця. Кінчик провідника з дистальним дефібриляційним електродом (катодом) розміщують на верхівці правого шлуночка, а проксимальний електрод (анод) розташовують у місці впадіння верхньої порожнистої вени в праве передсердя. Розряд генерується між двома електродами. В останніх моделях корпус генератора служить додатковим електродом, завдяки чому

розряд охоплює область від правошлуночкового катода до корпусу генератора, що підвищує його ефективність і знижує поріг дефібриляції.

У сучасних умовах класичні підходи до надання невідкладної допомоги постійно удосконалюються.

Найважливіші зміни й доповнення в Рекомендаціях Європейської ради реанімації (ERC) в 2010 році

1. Рішення про початок СЛР слід приймати протягом не довше ніж 10 сек. Залежно від віку дитини пульс можна перевіряти на сонній артерії (діти), плечовій (немовлята) або стегновій (діти та немовлята).

2. Співвідношення натискань грудної клітки та вентиляції (compression:ventilationratio – C:V) у дітей залежить від того, скільки рятувальників надають допомогу – один або більше. Рятувальникам-немедикам, які зазвичай проходять навчання з надання допомоги у виконанні однією особою, необхідно вчитися виконувати 30 натискань грудної клітки та 2 рятувальні вдихи, тобто так само, як у рекомендаціях з надання допомоги дорослим, що дає можливість кожному, хто пройшов навчання з проведення базових реанімаційних заходів (BLS), проводити реанімацію в дітей за мінімуму додаткової інформації. Рятувальники, що мають професійний обов'язок надавання допомоги, повинні вчитися й застосовувати C:V 15:2, однак можна і 30:2, якщо рятувальник надає допомогу один, особливо якщо не вдається досягти необхідної кількості натискань. Вентиляція і в подальшому залишається дуже важливим елементом СЛР при зупинці кровообігу, що настала внаслідок асфіксії. Рятувальники, які не в змозі або не хочуть проводити вентиляцію «рот у рот», необхідно заохочувати виконувати СЛР тільки з натисканням грудної клітки. Співвідношення C:V без протекції дихальних шляхів чи з протекцією ларингеальною маскою або трубкою Combitube як для одного, так і для двох реаніматорів повинно бути 30:2 і проводиться з паузою на проведення ШВЛ (ризик розвитку аспірації). Якщо є протекція дихальних шляхів (інтубація трахеї), компресія грудної клітки проводиться з частотою 100/хв, вентиляція – з частотою 10/хв (у разі застосування мішка Амбу – 1 вдих кожні 5 с) без паузи при проведенні ШВЛ (оскільки компресія грудної клітки з одночасним роздуванням легень збільшує коронарний перфузійний тиск). За тривалої СЛР рекомендується застосування механічних пристроїв для проведення компресії грудної клітки.

3. Технічно натискання грудної клітки повинні виконуватися на відповідну глибину з якнайменшими перервами, щоб мінімізувати час без кровотоку. Необхідно натискати грудну клітку принаймні на 1/3 її передньозаднього розміру в усіх дітей (приблизно 4 см у немовлят та 5 см у дітей). У немовлят, як і у дітей, частота натискання повинна становити принаймні 100/хв, але не більше 120/хв. Техніка їх виконання у немовлят включає натискання двома пальцями, якщо допомогу надає один рятувальник, та охоплення грудної клітки долонями й натискання двома великими пальцями, якщо рятувальників двоє або більше. У старших дітей, залежно від вибору рятувальника, можна застосовувати техніку натискання однією або двома руками.

4. Застосування автоматичних зовнішніх дефібриляторів (AED) у дітей старше 1 року є безпечним та ефективним. Для дітей віком 1-8 років рекомендується застосовувати педіатричні електроди або спеціальне програмування, що зменшує енергію пристрою до 50-75 Дж. Якщо такий пристрій недоступний та немає можливості зменшити енергію мануально, у дітей старше 1 року можна застосувати немодифікований AED – так само, як і в дорослих. Відомо про випадки ефективного застосування AED у дітей до 1 року життя. У рідкісних випадках появи дефібриляційного ритму в дітей віком до 1 року застосування AED є обґрунтованим.

5. Щоб скоротити час без кровотоку, при застосуванні мануального дефібрилятора необхідно продовжувати натискання грудної клітки під час розміщення та зарядження ложок дефібрилятора або самоприклеюваних електродів (якщо дозволяє розмір грудної клітки дитини). Після зарядження дефібрилятора необхідно припинити натискання грудної клітки й виконати дефібриляцію. Для спрощення та відповідно до стандартів BLS і спеціалізованих реанімаційних заходів у дорослих (ALS) для дефібриляції у дітей рекомендується застосовувати стратегію одиничного розряду з енергією 4 Дж/кг без подальшого її збільшення (найкраще із застосуванням двофазного дефібрилятора, проте однофазний теж допускається).

6. У немовлят і малих дітей можна безпечно застосовувати інтубаційні трубки з манжетою. Діаметр трубки обирають, попередньо здійснивши розрахунок за відповідною

формулою. Альтернативою ендотрахеальній інтубації можуть бути технічно більш прості методи із застосуванням ларингеальної маски, трубок Combitube.

7. Кожний вдих при ШВЛ треба проводити протягом 1 с (не форсовано). Дихальний об'єм повинен становити 400-600 мл (6-7 мл/кг), частота дихання – 10/хв з метою недопущення гіпервентиляції.

8. Досі не з'ясовано, чи безпечно та як важливо застосовувати натискання на першеподібний хрящ під час інтубації трахеї. Тому, якщо цей маневр погіршує вентиляцію або загальмовує чи утруднює інтубацію, необхідно його змодифікувати або припинити виконання.

9. Моніторинг концентрації видихуваного двоокису вуглецю (CO₂), найкраще – за допомогою капнографу, може бути доцільним при підтвердженні правильного положення інтубаційної трубки та рекомендоване під час СЛР для оцінки й оптимізації її якості.

10. Після повернення спонтанного кровообігу необхідно регулювати концентрацію кисню в дихальній суміші, щоб обмежити ризик гіпероксемії.

11. Запровадження системи швидкого реагування в педіатричних відділеннях може зменшити частоту зупинок кровообігу та дихання і знизити смертність.

12. Ендотрахеальний шлях введення ліків не рекомендується, перевага віддається внутрішньовенному (центральному й периферичному) чи внутрішньокістковому.

Алгоритми проведення базової та розширеної СЛР відповідно до європейських рекомендацій 2010 року подано на рисунках 22-25.

Рекомендації Американської асоціації серця щодо СЛР і невідкладної допомоги при серцево-судинних захворюваннях (2010 рік)

Таблиця 6. Короткий огляд основних елементів базової реанімації дорослих, дітей і грудних дітей*			
Елемент	Рекомендації		
	Дорослі	Діти	Грудні діти
Розпізнання	Без свідомості (для всіх вікових груп)		
	Відсутнє дихання або неправильне дихання	Відсутнє дихання або робить поодинокі вдихи	
	Пульс не визначається за 10 с незалежно від віку		
Послідовність СЛР	С-А-В		
Частота компресій	100-120 компресій за 1 хв		
Глибина компресій	Не менше 5 см (2 дюйми)	Не менше 1/3 від діаметру грудної клітки – близько 5 см (2 дюйми)	Не менше 1/3 від діаметру грудної клітки – близько 4 см (1,5 дюйма)
	Повне розправлення грудної клітки між компресіями		
	Медичні працівники, які проводять компресії, змінюються кожні 2 хв		
Інтервали між компресіями	Інтервали між компресіями повинні бути мінімальними		
Дихальні шляхи	Механічне очищення дихальних шляхів, закидання голови, виведення нижньої щелепи		
Співвідношення «компресії: вдихи» (до встановлення інтубаційної трубки)	30:2 (один або два реаніматори)	30:2 (один реаніматор), 15:2 (два реаніматори)	
			
Штучне дихання: якщо реаніматор не навчений або навчений, але не має досвіду	Тільки компресії		
Штучне дихання за допомогою інтубаційної трубки (виконується медичним працівником)	Один вдих кожні 6-8 с (8-10 вдихів за 1 хв) Асинхронно з компресіями Приблизно 1 с на вдих Видима екскурсія грудної клітки		
Дефібриляція	Якомога раніше накласти й застосувати автоматичний зовнішній дефібрилятор Скоротити перерви між компресіями до і після подання розряду Продовжити СЛР з виконанням компресій після кожного розряду		

* За винятком новонароджених, зупинка серця у яких пов'язана з асфіксією.

СЛР проводиться до ефективного відновлення функції кровообігу, дихання, ЦНС тощо. Тривалість СЛР за умов відсутності ефекту від правильно і в повному обсязі виконаних реанімаційних заходів становить 30-45 хв (щонайменше 10 хв у новонароджених), після чого СЛР можна закінчувати.

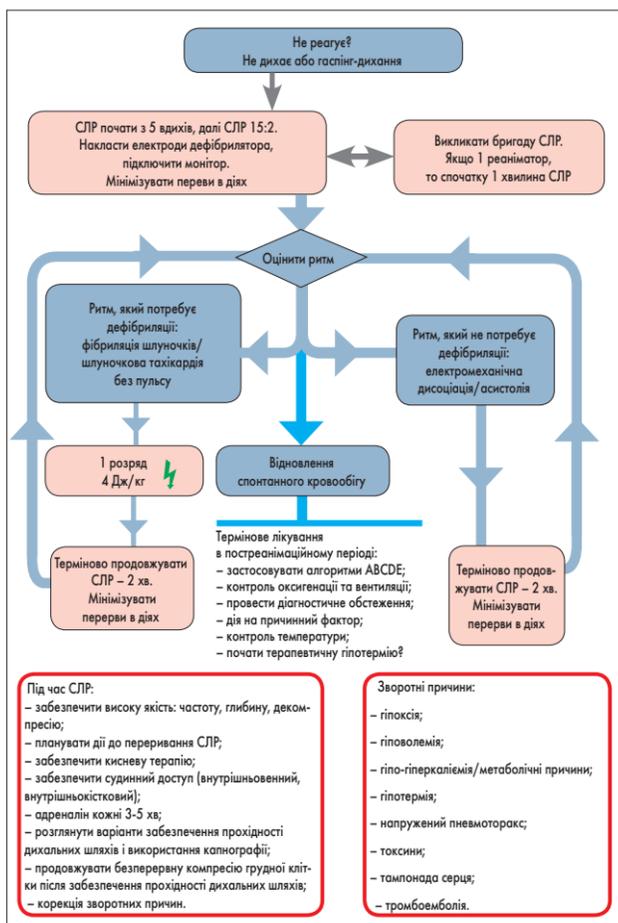


Рис. 23. Алгоритм розширеної СЛР у дітей

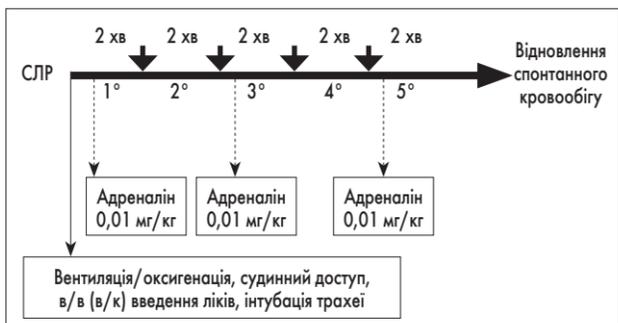


Рис. 24. Алгоритм розширеної реанімації у дітей (ритм, який не вимагає дефібриляції)

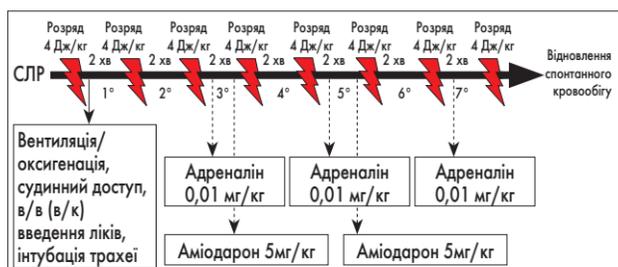


Рис. 25. Алгоритм розширеної реанімації у дітей (ритм, який вимагає дефібриляції)

Е.А. Ошлянская, д. мед. н., В.П. Сорока, В.П. Мисник, В.В. Крат, М.Ю. Мигур,
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Трудный диагноз редкой хирургической патологии в практике врача-педиатра

Улучшение благосостояния человечества и углубление медицинских знаний в области диетологии привели к тому, что в последние годы врачи-педиатры редко сталкиваются с хроническими нарушениями питания у детей, в то время как еще в IX-XX ст. это было актуальной проблемой.

Общепризнано, что первичная врачебная оценка физического развития ребенка начинается с измерения основных антропометрических показателей — массы и длины тела. Среди клинических форм нарушения физического развития детей младшего возраста важное место занимает гипотрофия, при которой дефицит массы тела превышает 10% от возрастной нормы. Пропедевтика детских болезней акцентирует внимание на многообразии ее причин. Для их своевременного выявления педиатру необходимо придерживаться определенной тактики: вначале определить наличие отклонения от норм физического развития и степень его выраженности, затем провести оценку характера питания ребенка и коррекцию нарушений вскармливания при их выявлении. В случае отсутствия явных погрешностей в питании ребенка необходимо обследовать его для выявления других возможных причин гипотрофии (эндокринных, неврологических, генетических и др.) [1].

Формированию сопровождающихся гипотрофией патологических состояний при попадании достаточного количества пищи в организм способствует ряд причин: повышение потребности организма в пищевых ингредиентах при усилении катаболических процессов, врожденные генетически обусловленные нарушения тканевого метаболизма, патологические потери питательных веществ со стулом и рвотой, непереваривание определенных пищевых продуктов [1].

К последним относятся три типа мальабсорбции: внутриполостная (причинами которой могут быть муковисцидоз, дефицит энтерокиназы, патология печени и поджелудочной железы), энтероцеллюлярная (при целиакии, дисахаридазной недостаточности, мальабсорбции глюкозы-галактозы, некоторых иммунодефицитах, пищевой аллергии, инфекционном или паразитарном энтерите, болезнях Уиппла, Крона, туберкулезе, сахарном диабете, опухолях и т.д.), постцеллюлярная (при экссудативной энтеропатии). Поэтому такую важную роль для уточнения причин гипотрофии играет первоочередное исключение синдрома мальабсорбции. В случае подозрения на его наличие во время сбора анамнеза в первую очередь необходимо обязательно уточнить возраст ребенка в момент манифестации заболевания, выявить связь с изменением питания и характер каловых масс.

Особую группу среди причин гипотрофий составляют состояния, сопровождающиеся хронической

рвотой [2]. При первой беседе с родителями следует уточнить все ее характеристики (время появления от рождения, интенсивность, связь с кормлением, объем рвотных масс по отношению к съеденной пище, характер рвотных масс (цвет, запах, содержание патологических примесей), наличие предшествующей тошноты (если возможно), продолжительность, состояние после рвоты, динамику симптома, эпидемиологический анамнез, наличие предшествующих оперативных вмешательств, выяснить, наблюдался ли ребенок у невролога. При клиническом осмотре ребенка с синдромом хронической рвоты педиатр обязательно должен обратить внимание на характерные признаки инфекционной патологии, наличие или отсутствие запаха от больного (ацетона и др.), температуру тела, влажность слизистых оболочек (СО), распрямление кожной складки, состояние центральной нервной системы (нарушения сознания, мышечного тонуса, рефлексы, менингеальные симптомы), показатели гемодинамики (пульс, артериальное давление), состояние желудочно-кишечного тракта (ЖКТ; участие живота в акте дыхания, вздутие, западение, диспептические расстройства, размеры печени, симптомы раздражения брюшины), характер стула и мочеиспускания.

Независимо от причин повторных рвот при наличии гипотрофии ребенок нуждается в обследовании в условиях стационара.

Необходимо помнить, что рвота может быть симптомом большого числа заболеваний, не связанных с ЖКТ. Причинами ее могут быть воспалительные процессы различной локализации, метаболические нарушения, неврологическая патология, психогенные состояния. По своему патогенезу рвоты бывают центрального происхождения, механические и рефлекторные [3].

К рефлекторным относятся рвоты, обусловленные воспалительными процессами СО ЖКТ, мочевыводящих путей, внутреннего уха, печени и желчевыводящих путей, органов сердечно-сосудистой системы. Чаще всего причиной рефлекторной рвоты являются заболевания инфекционного генеза. Однако их диагностика с учетом наличия другой симптоматики не вызывает затруднения у практического врача.

Рвота центрального происхождения обусловлена повышением внутричерепного давления вследствие различных причин (гидроцефалии, врожденных пороков развития центральной нервной системы, внутричерепных кровоизлияний, энцефалитов и менингитов, токсических поражений центральной нервной системы, наблюдаемых при ядерной желтухе, ацидозе, нарушениях теплового обмена и отравлениях).

Наследственная патология обмена веществ в большинстве случаев ассоциирована с повторными эпизодами рвот (дефекты метаболизма углеводов — болезнь Помпе, галактоземия, непереносимость фруктозы, дефицит пируваткарбоксилазы и пируватдегидрогеназы; аминокислот — дефект цикла мочевины, фенилкетонурия, болезнь кленового сиропа, глутаровая ацидемия, изовалерическая ацидемия, тирозинемия, лизосомальные болезни — мукополидозы, мукополисахаридозы, болезнь Вольмана, редкие пароксизмальные нарушения — болезнь Зельвегера, адреналовая лейкоцисторфия, нарушения окисления жирных кислот — синдромы дефицита карнитина, MCAD*, LCAD**) [4].

Гастроинтестинальные поражения, вызывающие синдром хронической рвоты, также чрезвычайно многочисленны. Их причины несколько отличаются у детей разного возраста. Если у школьников это может быть язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК), то у детей младшего возраста синдром хронической рвоты чаще обусловлен структурными изменениями ЖКТ (инородное тело, атрезия/стеноз пищевода, привратника или желудка, стриктуры, дубликатуры, дивертикулы, мембраны, кольцевидная поджелудочная железа и т.п.) или нарушениями его перистальтики (ахалазия, илеус, склеродермия, гастропарез, связанные с метаболическими нарушениями псевдообструкции).

Среди причин псевдообструкции необходимо отметить митохондриальную гастроинтестинальную энцефалопатию, представляющую собой моногенную патологию, обусловленную дефектом гена, кодирующего тимидинфосфорилазу. Критериями постановки диагноза являются тяжелые нарушения моторики ЖКТ, которые могут проявляться уже со второго полугодия жизни, задержка физического развития, птоз и наружная офтальмоплегия, бессимптомная лейкоэнцефалопатия и сенсомоторная полинейропатия. Начальные признаки болезни, как правило, малоспецифичны и непатогномоничны: родители отмечают быструю насыщаемость ребенка и эпизоды повторных рвот [5]. В ряде случаев развивается клиническая картина кишечной непроходимости. Нейросенсорная полинейропатия по типу «перчаток и носков», тугоухость, пигментная дегенерация сетчатки и интеллектуальные нарушения присоединяются к симптомокомплексу в более старшем возрасте. Такие больные обычно длительно наблюдаются врачами различного профиля по поводу ранних циррозов печени, стойких неуточненных анемий, нарушения слуха, гипостатуры, вегетативных нарушений с коллаптоидными состояниями, кризами лактат-ацидоза, частых подозрений на дивертикулиты, перитониты [6].



Е.А. Ошлянская



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма ребенка П.

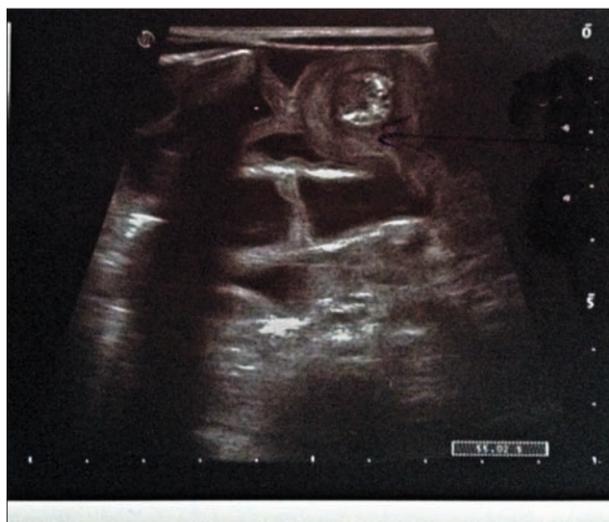


Рис. 2. УЗИ кишечника у ребенка П.

Продолжение на стр. 56.

* нарушения β -окисления среднецепочечных жирных кислот;
** нарушения β -окисления длинноцепочечных жирных кислот.

Е.А. Ошлянская, д. мед. н., В.П. Сорока, В.П. Мисник, В.В. Крат, М.Ю. Мигур,
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Трудный диагноз редкой хирургической патологии в практике врача-педиатра

Продолжение. Начало на стр. 55.

Псевдообструктивные состояния дифференцируют с заболеваниями, вызывающими истинную обструкцию ЖКТ. Одним из них является синдром Ледда. Частота встречаемости этого синдрома составляет 0,8 на 1000 рожденных детей, мальчики болеют в два раза чаще девочек. Он представляет собой аномалию поворота кишечника со сдавлением ДПК слепой кишкой или идущими от нее эмбриональными тяжами и заворотом средней кишки [7]. Развитие порока начинается на 10-12-й неделе внутриутробного развития, когда не осуществляется возвращение петель кишечника из грыжевого мешка с поворотом их против часовой стрелки. Общая брыжейка тонкой и толстой кишки фиксирована к задней брюшной стенке лишь в месте выхода верхней брыжеечной артерии. При этом слепая кишка, не достигнув своего обычного места, располагается в эпигастральной области или в правом верхнем квадранте живота, а образующиеся тяжи между слепой кишкой и задней брюшной стенкой могут сдавливать ДПК, что создает условия для возникновения заворота средней кишки с развитием гангрены кишечника.

При неполном сдавлении ДПК или интермиттирующем завороте кишок у детей с синдромом Ледда наблюдается хроническое течение кишечной непроходимости. Клиническая симптоматика ее обусловлена, в основном, вторичными нарушениями функций ЖКТ: нарушением перистальтики кишечника, стазом тонкокишечного содержимого с повреждением эпителия тонкой кишки, вторичными нарушениями микробиотоза с формированием энтеропатии и мальабсорбции.

Первые признаки синдрома – рвота и срыгивания желчью – могут отмечаться у детей с первых месяцев жизни, позже к ним присоединяются периодические приступы боли в животе. Во время обострения заболевания клиническая картина характеризуется приступообразной сильной болью в животе, задержкой стула и газов, многократной рвотой, вздутием живота в эпигастральной области и западением его нижних отделов.

В качестве стандартного метода обследования при подозрении на синдром Ледда рекомендуется проведение обзорной рентгенографии брюшной полости, рентгенографии верхних отделов ЖКТ с контрастированием барием, ирригографии и ультразвукового

исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП). При обзорной рентгенографии ОБП выявляется спиралевидный ход тонкой кишки и высокое подпеченочное расположение купола слепой кишки, при этом наблюдаются два уровня жидкости в желудке и ДПК и малое количество газов в кишечнике. При рентгенографии ОБП с сульфатом бария контраст накапливается в растянутом желудке и ДПК и небольшими порциями распределяется по петлям тонкого кишечника, имеющим вид конгломерата. При ирригографии слепая кишка фиксирована под печенью. При компьютерной томографии можно выявить заворот средней кишки вокруг общей брыжеечной артерии. При УЗИ ОБП определяется спиралевидный ход петель тонкой кишки, верхней брыжеечной вены, расширенные вены брыжейки тонкой кишки, нарушение венозного оттока от верхней брыжеечной вены с тенденцией к артериализации.

Учитывая вышесказанное, объем дифференциальной диагностики при нарушениях питания у детей чрезвычайно велик и требует большого опыта и эрудиции педиатра. В качестве примера приводим наше наблюдение клинического случая синдрома Ледда с манифестацией по типу синдрома повторяющихся рвот.

В клинично-диагностическое отделение ГУ «Института педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной Академии медицинских наук Украины» поступила девочка Богдана П., 2 года, с диагнозом: белково-энергетическая недостаточность, генез которой требует уточнения (гипотрофия неясной этиологии).

При поступлении родители предъявляли жалобы только на отказ ребенка от еды в последнее время и снижение массы тела. Других жалоб не озвучивали. Во время сбора анамнеза было выяснено, что девочка родилась от I нормальной беременности, I физиологических родов. Масса тела ребенка при рождении – 3350 г, длина тела – 51 см, оценка по шкале Апгар – 8/8 б. Период новорожденности протекал без особенностей. С рождения до 1,5 лет девочка находилась на естественном вскармливании, прикорм введен с 6 мес.

С первых дней жизни у ребенка наблюдались небольшие срыгивания, кашицеобразный стул до 6 раз в сутки, а с 3-месячного возраста – чаще водянистый. С 4-го месяца жизни наметилось отставание в физическом развитии: фактическая масса тела ребенка 5800 г (должная масса – 6300 г), дефицит массы тела составил 7,3%, также имела место анемия. В дальнейшем сохранялись анемия, неустойчивый (часто водянистый) стул до 4-х и более раз в сутки, срыгивания, нарастало отставание физического развития. В 1 год дефицит массы тела ребенка составлял уже 17,1% (фактическая масса тела – 8700 г, должная масса – 10500 г; рост – 74 см). Психомоторное развитие ребенка соответствовало возрасту. Однако обращало внимание то, что при сохранении аппетита и набора продуктов в соответствии с возрастом ребенок отказывался от плотной пищи и не съедал положенный возрастной объем прикорма. В рационе преобладали жидкие и протертые блюда – грудное молоко, «Бифивит». Овощные и фруктовые блюда, мясо, рыба, готовились на пароварке и перед употреблением размалывались блендером, а хлеб и печенье ребенок не жевал, а «рассасывал» перед проглатыванием. При этом следует отметить, что недооценка состояния ребенка и нарушение принципов организации рационального питания были обусловлены нерегулярным наблюдением педиатра. В предъявленных заключениях состояние ребенка трактуется как физиологическое развитие.

В 1,5 года после прекращения грудного вскармливания у ребенка было три эпизода кратковременного повышения температуры до фебрильных цифр с умеренно выраженными катаральными явлениями (насморк, сухой кашель), усилением кишечной дисфункции. В этих ситуациях родители время от времени обращались как в государственные, так и коммерческие детские лечебные учреждения, где ребенка консультировали специалисты различного профиля (педиатр, гематолог, иммунолог). Вышеуказанные клинические проявления были расценены врачами как энтеровирусная инфекция и гиповитаминоз. При лабораторном обследовании ребенка выявлены: кишечный дисбактериоз в основном за счет снижения облигатной микрофлоры (особенно лактобактерий $<10^4$), гипопротеинемия, повышение активности трансаминаз, анемия с умеренным снижением уровня гемоглобина (98-109 г/л), а в одном из анализов крови умеренный моноцитоз (13,4%) и повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (35 мм/час). В связи с этим исключалась патология печени вирусной этиологии (герпес 1, 2 типа, цитомегаловирусная инфекция, а также инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр), гельминтозы.

Значения всех показателей были в пределах референтных интервалов. При повторных УЗИ ОБП отмечали жидкое содержимое в петлях кишечника



Рис. 3. Рентгенологическое исследование кишечника у ребенка П.

и бурную перистальтику, однако никаких действий предпринято не было, ребенка ни разу не консультировали ни гастроэнтеролог, ни хирург.

С этого же возраста (1,5 года) у пациентки прогрессировало аномальное пищевое поведение, которое заключалось в отказе от некоторых видов пищи. Вначале девочка отказалась от употребления кисломолочных продуктов, затем каш, овощных и фруктовых блюд, мяса, рыбы (даже в потертом виде) и молочной смеси «Хипп комбиотик», которую использовали в качестве заменителя грудного молока с первого года жизни. При этом у нее появились выраженное вздутие живота, тошнота, рвота, упорная диарея (небольшими объемами), нарастала вялость и апатия.

Следует отметить, что рвота возникала сразу или через 2-3 ч после приема пищи, причем периодически в рвотных массах была примесь пищи, которую девочка ела за несколько дней до рвоты. Однако родители расценивали рвоту как срыгивание и не считали нужным сообщать о ней педиатрам.

Рутинная антибактериальная и симптоматическая (ферменты, прокинетики, витамины, пробиотики) терапия, проведение нескольких курсов антигельминтной терапии не дали положительного эффекта. У девочки нарастали явления апатии, вялости и сонливости. Ребенок все чаще отказывался от еды; участились случаи рвоты (стали практически ежедневными и отмечались по несколько раз

в день); постоянно сохранялись вздутие живота и необильные жидкие испражнения; отмечалась дальнейшая потеря массы тела (за месяц до поступления впервые за 2-й год жизни ребенок взвешен, дефицит массы тела составлял 25,7%). Все вышеизложенное и послужило поводом для обследования ребенка в условиях стационара.

Состояние ребенка при поступлении в отделение тяжелое. Девочка отказывалась вступать в контакт как с медработниками, так и родителями. При осмотре ребенок плачет, самостоятельно не ходит, не сидит, находится на руках у родителей. Масса тела 8300 г (должная масса в 2 года – 12050 г, дефицит массы тела 31,1%), рост 87 см. У ребенка отмечались выраженные признаки интоксикации, бледность и сухость кожных покровов с сероватым оттенком, диффузная мышечная гипотония; подкожно-жировой слой во всех точках практически отсутствует, складка кожи распрямляется медленно. Отеков нет. Лимфоузлы всех групп – по типу микрополиаденита, эластичные, безболезненные. Видимые СО суховатые, чистые, бледные. Перкуторный звук над легкими ясный легочный, аускультативно – жесткое дыхание, хорошо проводится во все отделы. Частота дыхания – 28 дыхательных движений в мин. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы, тоны сердца не ослаблены, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 120 уд/мин; выслушивается систолический шум функционального характера на левых проекциях. Живот вздут, принимает участие в акте дыхания, отмечены сосудистый рисунок в верхних отделах и видимая перистальтика кишечника в гастродуоденальной зоне. При попытке пальпирования живота у ребенка – реакция негативная с последующей обильной рвотой. Печень выступает из-под края правой реберной дуги на 3 см по среднеключичной линии. Селезенка не пальпируется. Стула в течение предшествующих суток не было. Мочится самостоятельно. Оценен объем и калорийность употребляемой пищи (суммарный объем пищи превышал нормальные значения).

В отделении ребенок сразу осмотрен педиатром, неврологом, хирургом, также был согласован план обследования. В плане дифференциальной диагностики предполагалось исключение новообразования средостения, брюшной полости, головного мозга, аномалии развития кишечника, митохондриальной патологии, которая может сопровождаться клиническими проявлениями кишечной непроходимости (синдром MNGIE – мионеврогастроинтестинальные расстройства в сочетании с энцефалопатией), а также ферментопатии (целиакии). С этой целью большое внимание уделялось сбору анамнеза жизни и болезни, ребенку последовательно был проведен ряд лабораторных (общеклинических, биохимических, иммунологических, генетических, бактериологических, вирусологических) и инструментальных исследований. В течение всего периода диагностических исследований ребенку проводилось консервативное лечение, включающее регидратационную инфузионную терапию с коррекцией белкового и электролитного обмена.

В результате исследований было подтверждено наличие у ребенка анемии (Hb – 105 г/л), выявлен сдвиг лейкоцитарной формулы влево без лейкоцитоза, повышенная СОЭ (18 мм/час), гипопропротеинемия (57,2 г/л, белковые фракции: альбумины – 44,5%; α_1 -глобулины – 6,4%; α_2 – 13,5%; β – 12,9%; γ – 22,6%), умеренное повышение уровня трансаминаз (аланинаминотрансфераза – 42 Ед/л, аспаратаминотрансфераза – 70 Ед/л). При иммунологических исследованиях изменений выявлено не было. При проведении копрологического исследования нейтральный жир и жирные кислоты, яйца гельминтов, лейкоциты не обнаружены, реакция Грегерсена отрицательная, крахмал (+), йодофильная флора, бактерии (++) , соединительная ткань (++++), мышечные волокна (++) .

Для исключения врожденных пороков сердца и определения возможности использования инвазивных методов исследования девочке были проведены электрокардиография и эхокардиография.

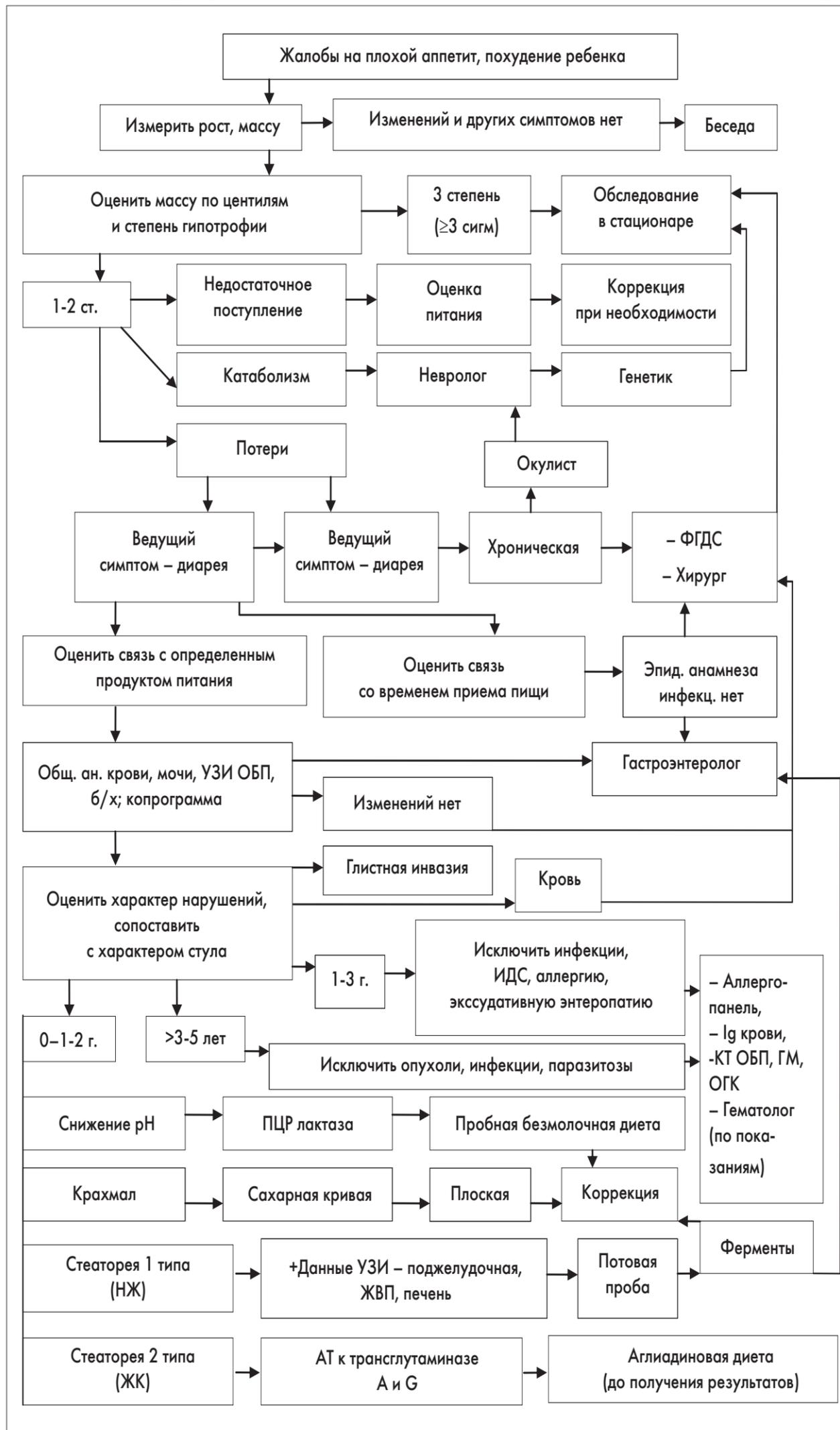


Рис. 4. Алгоритм действий врача-педиатра при выявлении гипотрофии у ребенка

Продолжение на стр. 58.

Е.А. Ошлянская, д. мед. н., В.П. Сорока, В.П. Мисник, В.В. Крат, М.Ю. Мигур,
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Трудный диагноз редкой хирургической патологии в практике врача-педиатра

Продолжение. Начало на стр. 55.

Данные электрокардиографии

Ритм сердца синусовый; ЧСС – 116 уд/мин, вертикальное положение электрической оси сердца: 74 градуса; выраженное нарушение фазы реполяризации.

Данные эхокардиографии

Правые отделы сердца не увеличены. В полости левого желудочка (ЛЖ) определяется дополнительная хорда. ЛЖ: конечно-диастолический объем – 26,5 мл, конечно-систолический объем – 6 мл, ударный объем – 20,5 мл, фракция выброса 77%, стандартизованный показатель 44%, индекс ударного объема 44,5 мл/м², ЧСС-123 уд/мин. Форма движения митрального клапана М-образная. Диаметр аорты на уровне левого предсердия – 1. При доплер-эхокардиографии показатели кровотока на митральном клапане, трехстворчатом клапане, легочной артерии, аорте в пределах нормы. Кровоток в брюшной аорте пульсирующий.

Рентгенография органов грудной клетки позволила исключить новообразование средостения и решить вопрос о возможности проведения фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) (рис. 1).

При ФГДС пищевод был свободно проходим, СО в нижней трети гиперемирована, отечная. Кардия смыкается слабо. Желудок содержит умеренное количество секреторной жидкости. СО желудка розовая. Привратник закрыт. Луковица и просвет ДПК значительно расширены, СО отечная. Взята биопсия СО ДПК. Диагностирован эзофагит и мегадуоденум.

При патогистологическом исследовании биоптата СО ДПК отмечается: нарушение рельефа СО с укорочением и сглаживанием ворсинок, очаговым удлинением крипт; поверхностный эпителий густо инфильтрирован лимфоцитами; количество бокаловидных клеток в нем уменьшено. Собственная пластинка СО диффузно инфильтрирована лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами (эозинофилы располагаются неравномерно – 2-10 в поле зрения), с выраженным отеком, мелкоочаговыми кровоизлияниями, дилатацией кровеносных и лимфатических сосудов. Железы в собственной пластинке располагаются неравномерно, часть из них с нарушенной архитектоникой выстланы уплощенным эпителием с явлениями дистрофии. Собственная мышечная пластинка разволокнена, с участками истончения. В толще собственной пластинки СО отмечается наличие очага бруннеровых желез. Заключение: хронический выраженный дуоденит.

При УЗИ ОБП были выявлены признаки динамической кишечной непроходимости – выраженный метеоризм, гепатомегалия, увеличенный гипотоничный желчный пузырь. Петли тонкого кишечника растянуты жидким содержимым, поджимают желудок и печень кверху; перистальтика кишечника замедлена. На 10 мм выше уровня пупка визуализируется участок подвздошной кишки в виде цилиндра длиной 44 мм, без содержимого, перистальтика отсутствует; в поперечном разрезе имеет двухконтурную округлую форму, при цветном доплеровском картировании выявлена стенка с повышенной васкуляризацией (рис. 2).

Магнитно-резонансная томография головного мозга выполнена в корональной проекции в отведении T1, в аксиальной, корональной и сагиттальной проекциях в отведениях T2, в аксиальной проекции в отведениях FLAIR, DWIT1 inversion recovery. Анализ полученных результатов не выявил признаков очаговых и объемных изменений головного мозга и патогномичных проявлений метаболической патологии.

Исследование экспресс-анализов мочи дало отрицательный результат практически по всем тестам, за исключением теста на глюкозу (0,5%). Аналогично не были выявлены изменения лактатной кривой, пирувата крови, а также соотношения лактат/пируват.

Таким образом, в результате проведенных лабораторных и инструментальных диагностических исследований были исключены новообразования средостения, брюшной полости и головного мозга, ожоги и стриктуры пищевода. Ребенок был повторно осмотрен хирургом, который расценил состояние ребенка как хроническую частичную дуоденальную непроходимость. Для уточнения диагноза была проведена ирригография, а затем пассаж по кишечнику с контрастированием сульфатом бария (рис. 3).

Полученные при этих исследованиях данные с учетом результатов проведенных ранее УЗИ и ФГДС позволили установить следующий клинический диагноз: хроническая частичная дуоденальная непроходимость; мегадуоденум; незавершенный поворот кишечника III ст. (связка Ледда, общая брыжейка кишечника); белково-энергетическая недостаточность II степени; полигиповитаминоз. Рекомендовано плановое оперативное вмешательство, проведена предоперационная подготовка, ребенок переведен в хирургическое отделение.

Девочке с целью коррективы основных аномалий при мальротации была выполнена операция Ледда (эвисцерация средней кишки, деротация заворота, разрезание перитонеальных тяжей, аппендэктомия и размещение слепой кишки в левом нижнем квадранте).

Протокол оперативного вмешательства

Срединная лапаротомия: выявлена гипертрофия желудка и ДПК. После мобилизации по Кохеру ДПК выявлено ее расширение и удлинение с гофрированным просветом, а у связки Трейца тощая кишка резко деформирована – в виде двух стволов (разделены). После введения зонда в желудок, последний в области связки Трейца встречает препятствие (не проходит) из-за эмбриональных плотных сращений, которые обтурируют просвет. Сращения рассечены. Прокходимост ДПК проверена интраоперационной ФГДС, при которой выявлена внешняя компрессия выхода из ДПК в тощую кишку. Проведена ревизия корня брыжейки: выявлено сращение между куполом слепой кишки и связкой Трейца; она представлена в виде плоскостного брюшинно-фибринозного образования. После его пересечения ДПК и тощая кишка имеют свободный проход (проверено зондом). Проведена декомпрессия кишечника в направлении желудка и толстой кишки. Ушиты участки десерозации. Санация брюшной полости: кишечник уложен в анатомическое положение; брюшная полость ушита полностью, наглухо; асептическая повязка; кровотечение минимальное.

Послеоперационный период был осложнен пневмотораксом, в связи с чем ребенок в течение 8 дней находился в отделении реанимации. Вместе с тем с первых дней после операции девочка находилась на самостоятельном энтеральном питании. В рационе, как и до операции, использовали молочные продукты («Хипп комбиотик», «Бифивит»), компоты, соки. Однако ребенок ел неохотно, маленькими порциями, отказываясь от более плотной пищи. Суточный объем пищи не превышал 500-600 мл. Сохранялись явления негативизма, апатии, вялости, диареи, вздутия живота. На 12-й день после операции девочку проконсультировал диетолог. Учитывая данные анамнеза и клиники (развитие белково-энергетической

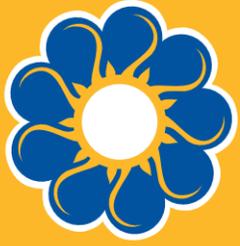
недостаточности на фоне хронического диарейного синдрома и оперативного вмешательства), возникло предположение о наличии непереносимости лактозы (первичная или транзиторная). Ребенок был переведен на питание безлактозной смесью, ограничено использование соков и компота в суточном рационе. Дополнительно парентерально назначен содержащий лактобактерии пробиотик, комплекс витаминов, концентрация которых в кишечнике резко нарушается при лактазной недостаточности. После коррекции диеты уже на вторые сутки у ребенка улучшился аппетит, затем нормализовались кратность дефекации и характер испражнений, постепенно исчезли негативизм, сонливость и апатия. Через 11 дней девочка была выписана под наблюдение педиатра по месту жительства с позитивной клинической динамикой. Суточный объем пищи при выписке – 1400 мл, в основном за счет безлактозной смеси, а масса тела ребенка составила 8740 г (+480 г за 11 дней). Постепенно ребенок начал употреблять в пищу каши, мясо, рыбу. Через 2 мес после операции масса тела – 9500 г, а через 3 мес – 10950 г. Нормализовалось и состояние психомоторной сферы.

В дальнейшем, через месяц после операции, было проведено генетическое обследование. Установлено гомозиготное носительство: аллель 13910 C/C в гене LCT, что ассоциируется с врожденной непереносимостью лактозы, наличие которой у ребенка подтверждают описанные выше клинические данные. При изучении генов HLA-системы ребенка были выявлены агрессивные варианты DQ2 и DQ2.5 в положении «транс». Такая комбинация обладает высоким генетическим риском развития целиакии. Кроме того, установлены повышенные уровни IgA к тканевой трансглутаминазе и эндомизиуму. А при исследовании аллергологической панели (специфический IgE к пищевым аллергенам) выявлен высокий уровень сенсибилизации к ржаной муке, рисовой крупе, пшеничной муке, коровьему молоку, то есть тем продуктам, которые преимущественно использовались в питании ребенка в течение жизни до оперативного вмешательства. При этом следует отметить, что никаких проявлений аллергии, клиники целиакии до настоящего времени у ребенка не наблюдалось. Поэтому полученные результаты исследований расценены как латентная пищевая сенсибилизация, потенциальный риск развития целиакии. Наряду с использованием безлактозных продуктов в течение года рекомендовано исключить из рациона ребенка пшеницу, рожь, при этом рис было разрешено употреблять 1 раз в неделю. При контрольном обследовании ребенка через полгода жалоб не предъявлялось, массо-ростовые показатели, объем пищи и интеллектуальное развитие ребенка полностью соответствовали возрастным нормам.

Таким образом, объем дифференциальной диагностики при нарушениях питания у детей чрезвычайно велик и требует большого опыта и эрудиции педиатра, так как чаще всего, это проблемы органического характера. Приведенный клинический случай синдрома Ледда с манифестацией по типу синдрома повторяющихся рвот – только один из вариантов нарушения питания у детей, которые могут сопутствовать друг другу. Предлагаем вашему вниманию примерный алгоритм первоначальных действий врача-педиатра при выявлении гипотрофии у ребенка (рис. 4).

Литература

1. Чеботарьова В.Д. Пропедевтична педіатрія / В.Д. Чеботарьова, В.Г. Майданник // Київ: «Укртїппроєкт». – 1999. – 578 с.
2. Murray K.F. Рвота у дітей. Стаття для спеціалістів і пацієнтів // K.F. Murray, D.L. Vomiting // Pediatric in review. – Vol. 19. – № 10.
3. Якушенко М.Н. Синдром рвоти у дітей / М.Н. Якушенко, Ж.А. Тагапсоева // Уч. метод. посібник. – Нальчик. – 2003. – 20 с.
4. Гречанина Е.Я. Эпигенетическая болезнь, ассоциированная с синдромом MNGIE и гипергомостинемией. / Е.Я. Гречанина, Ю.Б. Гречанина, Л.В. Молодан, Е.П. Здыбская // Клиническая генетика и перинатальная диагностика. – 2013. – № 1 (доп.). – С. 52-54.
5. Shoffner J.M. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy disease / J.M. Shoffner // Initial Posting may. – 2010. – № 11.
6. Евтушенко С.К. Неврологические проявления митохондриальных заболеваний у детей / С.К. Евтушенко, Е.П. Шестова, Т.М. Морозова и соавт. // Международный неврологический журнал. – 2012. – № 5 (51). – С. 26-32.
7. Мухина Ю.Г. Трудности диагностики хронического течения синдрома Ледда у детей старшего возраста / Ю.Г. Мухина, А.Н. Смирнов, М.И. Дубровская и соавт. // Трудный пациент. – 2006. – Ноябрь // <http://t-patient.ru/articles/6777/>



СІНЕВО
медична лабораторія

СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 20 тисяч
лікарів в Україні



20000
ЛІКАРІВ



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн-сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно з усіх номерів

044 20 500 20

www.synevo.ua

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)

Ентерожерміна® — пробіотик № 1 у світі*



Нова
упаковка



Капсули²

Дорослим по 2–3 капсули на добу
Дітям від 5 років по 1–2 капсули на добу



Суспензія³

Дорослим по 1 флакону 2–3 рази на добу
Дітям від 28 днів життя по 1 флакону 1–2 рази на добу

Завдяки подвійній дії ЕНТЕРОЖЕРМІНА® пригнічує патогенну та відновлює нормальну мікрофлору кишечника⁴

✓ Швидко усуває діарею у пацієнтів з кишковим дисбіозом⁵ (протимікробна дія через 2 години)¹

✓ 3 першого дня прийому антибіотиків⁶ попереджує діарею, біль у животі та блювоту⁷

✓ Імуномодулююча активність допомагає прискорити одужання⁸

* Згідно з даними продажів IMS Health MIDAS Retail A7F Anti-diarrheal Microorganism, 2013.

¹ Скрыпник И.Н. Роль и место современного пробиотика Энтерожермина в лечении заболеваний внутренних органов // Здоровье Украины. — 2009. — № 11. — С. 2. Началом действия всех пробиотических препаратов на основе штаммов бактерий рода *Bacillus* можно считать время попадания в ЖКТ. В течение первых 2 часов после введения препарата 90% спор переходят в вегетативные формы, что сопровождается интенсивной продукцией физиологически активных веществ (амилаза, липаза, аминокислоты, витамин B₂, около 200 антибиотиков, дипиколиновая кислота). ² Інструкція для медичного застосування препарату Ентерожерміна® капсули. Наказ МОЗ України № 460 від 03.07.2014. Р.П. МОЗ України № UA/4234/02/01 від 16.09.2011. ³ Інструкція для медичного застосування препарату Ентерожерміна® суспензія для перорального застосування. Наказ МОЗ України № 554 від 01.09.2015. Р.П. МОЗ України № UA/4234/01/01. ⁴ Звягінцева Т.Д., Сергієнко О.І., Чернобай А.І., Шаргород І.І., Гаманенко Я.К. Діагностика та лікування дисбактеріозу // Методичні рекомендації. — Харків, 2012. ⁵ Арцезе А. Пробиотическая активность *Bacillus clausii* при диарее у детей // Современная педиатрия. — 2008. — № 4 (21). — С. 166–169. ⁶ Звягінцева Т.Д., Чернобай А.И. Антибиотикоассоциированная диарея: подходы к лечению // Здоровье Украины. Гастроэнтерология. — 2011.

⁷ M.Puddu, et al. Clinical experience with *Bacillus subtilis* in children treated with antibiotics. International pediatricians. ⁸ Ciprandi C et al. Pediatric Allergy and Immunology 2004; 15: 148–151.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилианська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

SAUA.BCL.15.09.0346

SANOFI