Зміст

Погляд фахівця

Бледность у детей: проблемно ориентированный подход
С.П. Кривопустов, Е.Н. Щербинская 5

Школа педіатра

Ацетонемічний синдром у педіатричній практиці:
діагностична підступність і непередбачуваність!
О.М. Охотнікова, Ю.І. Гладуш, Т.П. Іванова та ін. 10

Лекція

Вегетативні дисфункції у дітей.
Патогенез, діагностика і терапевтична тактика
Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова 20

Лечение идиопатической тромбоцитопенической
пурпуры у детей: реалии и перспективы
О.С. Третьякова. 34

На замітку лікарю

АКК – ефективний і перспективний засіб
для лікування й профілактики грипу та інших вірусних інфекцій 43

Огляд

Особенности метаболического синдрома у детей
А.Е. Абатуров. 54

Застосування пробіотиків для профілактики
та лікування інфекційних захворювань
Огляд доказової бази Американським товариством дієтології 62

Небулайзерная терапия заболеваний
органов дыхания у детей
Э.В. Бухтияров, Л.С. Коринева, В.Л. Подоляка и др. 73

Вітамін D: роль у протиінфекційному захисті 78

Можливості фітотерапії у лікуванні
функціональної диспепсії в дітей 82

Клінічні дослідження

Комбинация препаратов Риназолин и Но-Соль
в терапии ринитов у детей раннего возраста
с острыми респираторными инфекциями
Ю.В. Марушко, Г.Г. Шеф, А.В. Лисовец. 87

Біохімічні маркери серцевої недостатності у дітей.
Натрійуретичні пептиди
О.М. Очеретна. 92

Рекомендації

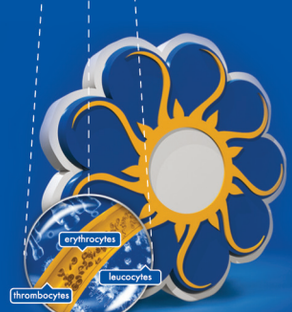
Проблеми впливу засобів масової інформації
на дітей і підлітків
Рекомендації Американської академії педіатрії (2011 р.) 96

сінево®
медична лабораторія
synevo

ЄВРОПЕЙСЬКА МЕРЕЖА МЕДИЧНИХ ЛАБОРАТОРІЙ В УКРАЇНІ

додає цінність діагнозу

- Гормони
- Гепатити
- Біохімія
- Онкомаркери
- TORCH-інфекції
- Пренатальна діагностика
- Урогенітальні дослідження
- Бактеріологічні дослідження



Всеукраїнська служба інформації:
0 (800) 50-70-30
(безкоштовно зі стаціонарних)

Виклик медичної сестри додому в м. Києві:
(098) (099) 764-64-63

Ліцензія МОЗ АВ№394464 від 09.02.08. Свідоцтво про атестацію №ПТ-453/08 від 31.12.08
Свідоцтво про атестацію бактеріологічної лабораторії №ПТ-452/08 від 31.12.08

www.synevo.ua

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Засновник
Ігор Іванченко

Видавець
ТОВ «Медіа-Агентство «Інфомедіа»

Генеральний директор
Тетяна Артюніна

Медичний директор
Валерій Кідонь

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

Медичний редактор
Наталія Купко

Літературний редактор, коректор
Галина Занько

Дизайн/верстка
Олександр Ждан

Начальник відділу реклами
Анастасія Чаплиженко

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

Відділ передплати та розповсюдження
(044) 585-61-21
Parubec@id-zu.com

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

Передплатний індекс 37812
Журнал видається 6 разів на рік.

Підписано до друку 14.09.2011 р.
Надруковано ТОВ
«Видавничий дім «Авангпост-Прим»,
вул. Сурикова, 3,
м. Київ, 03035

Наклад 10 000 примірників

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи поглядів автора. За достовірність фактів, цитат, імен та інших відомостей відповідають автори. Редакція залишає за собою право редагувати та скорочувати надані матеріали.
Статті з позначкою Ⓟ публікуються на правах реклами. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
Повне або часткове відтворення та розмноження в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається тільки з письмового дозволу редакції та з посиланням на джерело. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

Бледность у детей: проблемно ориентированный подход

Д.м.н., профессор
С.П. Кривопустов

С.П. Кривопустов, Е.Н. Щербинская,
кафедра педиатрии № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев

Бледность кожи (pallor) как патологический признак связана с уменьшением кровотока в ней или недостаточным содержанием в крови гемоглобина (hemoglobin, Hb).

Прежде всего, при осмотре ребенка с бледностью необходимо оценить наличие симптомов шока. Если пациент требует неотложной помощи, следует немедленно ее оказать, обеспечив проходимость дыхательных путей, дыхание и кровообращение. И только если пациент стабилен, то проводят дифференциальный диагноз, тщательно собирая анамнез, проводя клиническое и дополнительное обследование. Конечно, бледность может быть вызвана множеством причин, наиболее часто анемией или повышением сосудистого тонуса, но ее причиной может быть и просто особенность расположения сосудов, индивидуальные анатомо-гистологические особенности кожи.

Важно отличать бледность кожи, связанную с изменением качественного или количественного состава крови, от бледности, обусловленной спазмом сосудов (иногда ее называют псевдоанемией; при истинной анемии слизистые оболочки становятся бледными, при псевдоанемии остаются розовыми). Среди истинных анемий наиболее распространены железодефицитные анемии, вызванные недостаточным поступлением железа в организм, повышенной потребностью в железе, нарушениями усвоения железа, кровопотерями различного генеза, врожденным дефицитом железа, нарушениями транспорта железа. Недостаточная циркуляция крови в периферических сосудах может быть обусловлена уменьшением циркуляции крови на периферии вследствие централизации кровообращения или снижения сердечного выброса при острой левожелудочковой недостаточности, стенозе устья аорты и др.

Бледность кожи также может быть связана с утолщением слоев тканей, лежащих над капиллярами, при отеках с тяжелой гипопротеинемией (характерных для гломерулонефрита, нефротического синдрома, экссудативной энтеропатии, синдрома мальабсорбции, ожоговой болезни), гипотиреозе, гиповитаминозе А, конституционально обусловленном утолщении кожи. Диффузная бледность кожи у ребенка часто указывает на снижение уровня Hb в крови (при нарушении образования эритроцитов; остром или хроническом кровотечении; усиленном разрушении эритроцитов).

В такой современной стратегии ВОЗ/ЮНИСЕФ[1], как Интегрированное ведение болезней детского возраста, особое значение уделяют бледности ладоней. У ребенка может быть нормальная кожа (нет бледности ладоней), может присутствовать бледность ладоней, расцененная как умеренная или выраженная.

При наличии бледности кожи у ребенка важно оценить ее оттенок. При некоторых состояниях бледность кожи у ребенка приобретает характерный оттенок: желтый – при гемолитической анемии; восковой – при гипо- и апластических анемиях; цвета кофе с молоком – при инфекционном эндокардите; землисто-серый – при гнойно-септических заболеваниях; зеленоватый – при хлорозе. Бледность кожи нужно отличать от дефицита меланина при альбинизме.

Особого внимания заслуживают клинические ситуации, когда изменение цвета кожи с обычного на более бледный отмечается в течение какого-то определенного промежутка времени. В этих случаях следует исключить такие причины бледности, как снижение температуры тела, инфекции, боль, коллапс, анемия, страх (выброс адреналина со спазмом подкожных капилляров). В первые три месяца жизни у малышей бывают кишечные колики, при которых кожа также становится бледной.

При проблемно ориентированном подходе к ***ведению ребенка с бледностью*** нужно обращать особое внимание на его возраст и наиболее частые причины бледности, характерные именно для данного периода жизни. В частности, у новорожденных особого внимания заслуживает перинатальная асфиксия. У детей до 6 мес. часто встречается врожденная анемия, изоиммунный конфликт. Для детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет, а также девочек-подростков особо характерна железодефицитная анемия. Следует тщательно собирать семейный анамнез, поскольку, например, многие врож-

[1]ЮНИСЕФ (англ. UNICEF, United Nations International Children's Emergency Fund) – Детский фонд Организации Объединённых Наций.

Book_4(11)_2011.indb 5
16.09.2011 10:05:33

денные гемолитические анемии являются аутосомно-доминантными.

Очень важно выяснить, с какими другими симптомами ассоциируется бледность. Например, при потере массы тела, лихорадке, ночном потоотделении, кашле, болях в костях предполагают наличие системных заболеваний соединительной ткани, лейкемии, инфекций. Гемолиз вероятен при желтухе, иктеричности склер. При травме или хирургических вмешательствах – кровопотери. Особую тревогу должны вызывать состояния, когда бледность ассоциирована с дегидратацией, беспричинной лихорадкой, судорогами, рвотой, диареей, кровью в стуле, потерей массы тела, болью за грудиной, выраженными менструальными кровотечениями, слабостью, приемом новых лекарств и др. Перечень основных причин бледности представлен в **таблице 1**.

При проведении дифференциальной диагностики рассматривают возможность развития патологий, вызванных определенными причинами **(табл. 2)**.

При опросе особое внимание следует обратить на время появления бледности, подробные данные анамнеза. При *физикальном обследовании* ребенка следует оценить:

- частоту сердечных сокращений;
- частоту дыхания;
- показатели артериального давления;
- наличие слабости пульса;
- симптом наполнения капилляров;
- размеры селезенки (увеличение при гемолитической анемии, опухолях, инфекциях);
- глоссит (дефицит витамина B_{12});
- иктеричность склер, желтуху;
- систолический шум в сердце (анемия и др.);
- петехии (васкулит, тромбоцитопения, коагулопатия);
- наличие крови в стуле.

Лабораторное обследование ребенка с бледностью должно включать:

- общий анализ крови с обязательным определением уровня Hb, количества эритроцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов, изучением морфологии эритроцитов;
- пробу Кумбса;
- определение осмотической резистентности эритроцитов;
- биохимический анализ крови с определением содержания железа в сыворотке крови, железосвязывающей способности сыворотки (ЖСС) крови, в том числе сывороточного железа, ферритина, трансферрина, билирубина (связанного и свободного);
- диагностику гемоглобинопатий – электрофорез Hb;
- исследование кала на скрытую кровь, другие тесты по показаниям.

Из других дополнительных методов исследования возможны: обследование функции почек, электрокардиография, ультразвуковое исследование внутренних органов; по показаниям: рентгенография органов грудной клетки, другие методы лучевой диагностики, определение уровня гормонов щитовидной железы; обсуждается необходимость проведения фиброгастродуоденоскопии, колоноскопии и др. Безусловно, обсуждают необходимость исследования пунктата костного мозга.

Также очень важны консультации различных специалистов (гематолога, хирурга, онколога, нефролога, эндокринолога, ревматолога, иммунолога, генетика и др.). Проводятся соответствующие лабораторные исследования.

Рассматривая проблему бледности у детей, отдельно и более подробно следует остановиться на вопросах анемии, в частности, железодефицитной. Анемии – группа заболеваний, которая характеризуется уменьшением количества эритроцитов и/или Hb в единице объема крови ниже нормального для данного возраста и пола. ***Железодефицитная анемия*** (ЖДА) – анемия, при которой вследствие дефицита железа в организме происходит нарушение синтеза Hb.

Заболевание ЖДА известно издавна (Lange, 1554), а с 1660 года в ее лечении применяют препараты железа. ЖДА составляет около 80% всех анемий. Основная причина ЖДА в педиатрии – несоответствие содержания железа в пище ребенка его потребностям. Наиболее подвержены ЖДА дети от 6 до 36 месяцев жизни, особенно те, кто получает много молочной пищи без железообогащенных продуктов, и дети в возрасте 11-17 лет.

Таблица 1. Основные причины бледности у детей

- Акромегалия
- Асфиксия
- Аутоиммунная гемолитическая анемия
- Болезнь Аддисона
- Болезнь Крона
- Болезнь Маркиафавы – Микели
- Воспалительные заболевания сердца
- Врожденные пороки сердца
- Гемоглобинопатии
- Гипотермия
- Дефицит фолиевой кислоты
- Дефицит витамина B_{12}
- Диабет
- Железодефицитная анемия
- Желудочно-кишечные кровотечения
- Инвагинация
- Дефект глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы
- Дефект пируваткиназы
- Интоксикация медью
- Интоксикация свинцом
- Инфекции
- Квашиоркор (особый вид тяжелой дистрофии, развивающийся у детей раннего возраста при недостаточном содержании в пище белка)
- Лейкемия
- Малигнизация
- Малярия
- Мигрень
- Микседема
- Муковисцидоз
- Наследственная сфероцитарная гемолитическая анемия
- Острая недостаточность надпочечников
- Серповидноклеточная анемия
- Сидеробластная анемия
- Острая ревматическая лихорадка
- Патология костного мозга (например, апластическая анемия)
- Сепсис
- Системная красная волчанка
- Системный ювенильный ревматоидный артрит
- Талассемия
- Травмы
- Фенилкетонурия
- Хронические заболевания почек
- Шок
- Другое

Book_4(11)_2011.indb 6
16.09.2011 10:05:34

Таблица 2. Патологии, вызванные различными причинами, наличие которых следует учитывать при дифференциальной диагностике у детей с бледностью

Врожденные причины	Гемоглобинопатии (талассемия, серповидноклеточная анемия, др.)
	Дефекты мембраны эритроцитов
	Дефициты ферментов (глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, др.)
	Анемия Даймонда-Блекфена
	Анемия Фанкони и др.
Инфекционные причины	Септический шок
	Легкая анемия после инфекционных заболеваний
	Инфекция парвовирусом В19, цитомегаловирусом, вирусами Эпштейна – Барр, гриппа и другими
	Бактериальные, микоплазменные инфекции и др.
Проблемы с питанием, интоксикациями и приемом лекарств	Железодефицитная анемия
	Отравление свинцом
	Дефицит фолиевой кислоты, витамина B_{12}
	Химиотерапия
	Прием триметоприма/сульфаметоксазола и других лекарств
Травматические причины	Острая кровопотеря
Онкологические причины	Лейкемии
	Метастазирующие опухоли с поражением костного мозга
Генетические и метаболические причины	Синдром Швахмана – Даймонда
	Нарушения электролитного баланса и др.
Другие причины	Транзиторная эритробластопения у школьников
	Апластическая анемия
	Различные системные заболевания
	Гипотиреоидизм
	Сидеробластическая анемия
	Аутоиммунные и изоиммунные гемолитические анемии
	Тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром
	ДВС-синдром
	Васкулярные мальформации

Согласно Рекомендациям по профилактике и лечению дефицита железа в США (Recommendations to Prevent and Control Iron Deficiency in the United States, 1998), *диагностические критерии анемии по содержанию Hb в крови следующие:*

- для лиц 1-2 лет – менее 11,0 г/дл;
- 2-5 лет – менее 11,1 г/дл;
- 5-8 лет – менее 11,5 г/дл;
- 8-12 лет – менее 11,9 г/дл;
- 12-15 лет – менее 12,5 г/дл;
- 15-18 лет – менее 13,3 г/дл.

Нормативные показатели содержания Hb колеблются от 200 г/л у новорожденных первых дней до 120 г/л у детей старшего возраста, при этом также учитывают среднее содержание Hb в эритроците (Mean Corpuscular Hb, MCH), норма – 27-33 пг; среднюю концентрацию Hb в эритроците (Mean Corpuscular Hb Concentration, MCHC), норма – 32-36%, но у новорожденных и грудных детей выше. Общеизвестно, что количество эритроцитов у детей различного возраста варьирует от 3,58 до 7,2 млн/мкл, при этом определяют средний объем эритроцита (Mean Corpuscular Volume, MCV), в норме у взрослых он равен 80-100 фл[2], у новорожденных и грудных детей – выше. При ЖДА MCV < 80 фл.

Для понимания сущности ЖДА необходимо вкратце остановиться на вопросах ***обмена железа в организме ребенка***. В зависимости от биологической роли все содержащееся в организме железо подразделяется на несколько фондов. Примерно 2/3 – *это железо эритрона,* т. е. железо циркулирующих эритроцитов и красных клеток костного мозга. *Запасной фонд* железа – ферритин и гемосидерин (соединения железа в клетке, главным образом в ретикулоэндотелиальной системе печени, селезенки и костного мозга). Транспортный фонд – это железо плазмы. *Тканевое (клеточное) железо* – это железо миоглобина. Особенно важно, что железо необходимо для построения гема, который входит в состав Hb.

[2]Фемтолитров, 1 фл = 1 мкм^3.

Book_4(11)_2011.indb 7 16.09.2011 10:05:34

Содержание железа в Hb у человека подвержено колебаниям. У доношенного ребенка в 1-й месяц жизни фонд железа увеличивается. Со 2-го месяца железо начинает интенсивно расходоваться на рост тканей, клеток, увеличение объемов крови, а к 5-му месяцу депонированное организмом ребенка железо исчезает полностью. В организме недоношенного ребенка содержится в 2-3 раза меньше депонированного железа, а к концу 1-го месяца жизни резервы железа у недоношенного минимальны. Согласно Рекомендациям по профилактике и лечению дефицита железа в США (1998), потребность в железе у детей составляет:

- до 1 года – 6-10 мг/сут;
- 1-2 лет – 10 мг/сут;
- 3-5 лет – 10 мг/сут;
- 6-11 лет – 10 мг/сут;
- 12-19 лет – у девочек 15 мг/сут, у мальчиков – 12 мг/сут.

Основная функция железа – связывание и транспорт кислорода в составе Hb эритроцитов к органам и тканям. Следует знать особенности поглощения железа в организме. Так, основное место всасывания железа – двенадцатиперстная кишка и проксимальная часть тощей кишки. Имеет место двухэтапность всасывания: вначале из просвета кишечника в энтероцит, затем из энтероцита в плазму. Что касается степени абсорбции (усваиваемости), то она выше всего у гемового железа; негемовое железо, пребывающее в свободной ионной форме двухвалентного и трехвалентного железа, усваивается хуже: гемовое железо > Fe(II) > Fe(III). HCl усиливает всасывание Fe(III), не влияя на всасывание гемового железа и Fe(II). Ингибируют всасывание железа оксалаты, фитаты, фосфаты, танины, антациды, тетрациклины; активаторы всасывания: аскорбиновая, янтарная, пировиноградная кислоты, фруктоза, сорбит.

Основная доля абсорбированного железа в составе транспортного белка трансферрина переносится к костному мозгу, где оно используется для синтеза Hb. В тканях железо депонируется в форме ферритина. Срок жизни эритроцитов и, соответственно, Hb – 100-120 дней, после чего они разрушаются в селезенке. Высвобождающееся при этом железо используется вновь для синтеза Hb, т. е. организм реутилизирует железо эритроцитов. У детей имеют место некоторые особенности обмена железа: трансплацентарный транспорт железа – активный, односторонний: железодефицит у плода отсутствует. У детей потребность в железе в расчете на 1 кг массы тела больше, чем у взрослых. У недоношенных в периоде новорожденности не происходит реутилизации железа из разрушенных эритроцитов, отмечается исчезновение депо уже ко 2 месяцу. Баланс железа у детей в целом положительный, но у недоношенных отрицательный (у взрослых мужчин – равновесный).

Степень абсорбции (всасываемости) пищевого железа у детей выше, чем у взрослых. Однако при дефиците железа у детей раннего возраста его всасывание не увеличивается как у взрослых, а уменьшается, т. к. для усвоения железа из молока требуются ферменты кишечника, также содержащие железо. Железо в женском молоке содержится в составе белка лактоферрина, за счет чего обеспечивается усвоение в кишечнике ребенка 40-50% железа. Лактоферрин, кроме того, является неспецифическим фактором защиты. Насыщение лактоферрина ионами Fe^{3+} катализирует медьсодержащий белок молока лактокупреин.

Как уже отмечалось, основная причина ЖДА – несоответствие содержания железа в пище ребенка его потребностям. Интенсивные обменные процессы у грудных детей приводят к тому, что к 5-6 месяцу жизни антенатальные запасы железа истощаются даже у детей с благополучным перинатальным анамнезом и у вскармливаемых грудным молоком. Железа, поступающего в организм ребенка с материнским молоком, становится уже недостаточно, нужен прикорм. Другие причины ЖДА – истощение депо железа, нарушение всасывания железа в желудочно-кишечном тракте, кровопотери (паразитарные и др. заболевания кишечника, гемофилия).

ЖДА проявляется *клиническими изменениями* со стороны самых разнообразных органов и систем детского организма. Наиболее частое проявление – бледность. Также возможны слабость, одышка при физнагрузке, головокружение, обмороки, тахикардия, систолический шум, субфебрилитет, сухость и трещины кожи, снижение аппетита, извращение вкуса и обоняния (pica chlorotica), ложкообразные ногти. Международные *рекомендации по скринингу* показателей красной крови в зависимости от возраста неоднократно менялись. В настоящее время рекомендовано первый анализ Hb производить как скрининг в 9 месяцев, затем контроль Hb осуществляется в диапазоне 15 мес. – 5 лет, а все менструирующие подростки должны обследоваться ежегодно. Наиболее важный *лабораторный признак* ЖДА – снижение содержания Hb, дополнительные – гипохромия эритроцитов при микроскопии мазка периферической крови, микро- или анизоцитоз эритроцитов (уменьшение или изменение их размеров), наличие эритроцитов разной формы (пойкилоцитоз).

При ЖДА в отсутствие кровопотери и ферротерапии количество ретикулоцитов остается в норме, количество сидероцитов (эритроцитов, содержащих гранулы железа) уменьшается вплоть до их исчезновения, содержание железа в сыворотке крови снижается. Для диагностики также используют определение ЖСС крови (отражает количество железа, которое может быть связано за счет свободного трансферрина) и латентной ЖСС (без сывороточного железа), повышающихся при ЖДА. Снижение насыщения трансферрина железом (%) и уровня сывороточного ферритина также свидетельствуют о ЖДА.

Особый акцент педиатр должен делать на вопросах *профилактики ЖДА*. Антенатальная профилактика ЖДА предусматривает выявление дефицита железа у беременной, активный двигательный режим, достаточное пребывание на свежем воздухе и рациональное питание беременной, сокращение общего числа беременностей и увеличение интервала между ними, профилактика невынашиваемости, профилактика/лечение гестозов. Интранатальная профилактика анемии должна заключаться в том, что при родах не следует пережимать и перевязывать пуповину до тех пор, пока она

Book_4(11)_2011.indb 8 16.09.2011 10:05:34

не перестанет пульсировать. Обсуждается профилактическое назначение пероральных препаратов железа и фолиевой кислоты беременным. Для постнатальной профилактики анемии важно грудное вскармливание с рациональным питанием матери и своевременным введением ребенку прикормов. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, обязательно должны получать возрастные адаптированные смеси, содержащие необходимое количество железа. Важно помнить не только о содержании железа в грудном и коровьем молоке и разных смесях (железообогащенных и обычных формулах), но также о биоусваиваемости этого железа. Железо в грудном молоке усваивается практически идеально, поэтому грудное кормление до 6 мес. при рациональном питании матери является оптимальным, но с 6 мес. его уже недостаточно и необходим прикорм.

Выделим продукты, особенно богатые железом: печень, мясо, рыба, яйцо куриное, шпинат, салат, бобы, фасоль, горох, сушеные фрукты (изюм, финики, инжир и др.), арахис, хлебные злаки. Для профилактики железодефицита особенно важно мясо. При этом важно потреблять достаточное количество свежих овощей и фруктов (продуктов с высоким содержанием витамина С), что способствует лучшему усвоению железа. Важно знать, что употребление чая уменьшает всасывание железа, поэтому его не рекомендуют вводить в рацион детям (не только черный, но и зеленый, травяной) до 24-месячного возраста. Кофе также уменьшает абсорбцию железа, что, в частности, необходимо подчеркивать во время консультирования подростков.

Очевидно, что в лечении ЖДА очень важно устранение причин, лежащих в основе развития дефицита железа. Терапия ЖДА проводится препаратами железа, обычно пероральными. Возместить дефицит железа при этом только диетотерапией невозможно. Следует помнить, что целью терапии является устранение дефицита железа в организме, а не только нормализация уровня Hb, поэтому срок лечения препаратами железа достаточно длительный.

В целом, лечение ребенка, имеющего бледность кожи, зависит от причины, которая ее обусловила. Прогноз при бледности также связан с этиологией рассматриваемого состояния. При своевременной диагностике и правильной терапии ЖДА прогноз благоприятный.

Литература

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Practice and Ambulatory Medicine and Bright Futures Steering Committee. Recommendations for preventive pediatric health care. Dec 2007. Pediatrics 120 (6).

2. Baker R.D., Greer F.R.; Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). Nov 2010. Pediatrics 126 (5).

3. IMCI chart booklet - standard. World Health Organization; UNICEF. 2008.

4. Teitelbaum J.E., Deantonis K.O., Kahan S. In A Page: Pediatric Signs and Symptoms. Lippincott Williams & Wilkins. 2007.

5. Schwartz M.W. et al. The 5-Minute Pediatric Consult. Lippincott Williams & Wilkins. 2008.

6. Schwartz M.W. ed. Pediatric primary care: a problem-oriented approach. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1987.

7. Collins R.D. Differential Diagnosis in Primary Care. Lippincott Williams & Wilkins. 2007.

8. Springhouse. Handbook of Signs & Symptoms. Lippincott Williams & Wilkins. 2006.

9. Springhouse. Professional Guide to Signs & Symptoms. Lippincott Williams & Wilkins. 2006.

10. US Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. 1998. MMWR 47(RR-3).

АНОНС

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

VII Конгрес педіатрів України
«Сучасні проблеми клінічної педіатрії»

11-13 жовтня 2011 року
м. Київ

Місце проведення Конгресу: Україна, Київ, Будинок Кіно (вул. Саксаганського, 6).
Проїзд: станція метро «Палац Спорту».

Телефони для довідок: (044) 431-81-33; 234-53-75; (050) 387-22-83.
E-mail: abc@fm.com.ua; abc@ukrpack.net

Book_4(11)_2011.indb 9
16.09.2011 10:05:34

Ацетонемічний синдром у педіатричній практиці: діагностична підступність і непередбачуваність!

О.М. Охотнікова[1,2], Ю.І. Гладуш[2], Т.П. Іванова[2], О.М. Грищенко[2], О.Ф. Зарудня[2], Р.В. Мостовенко[2], С.М. Руденко[2], Й.Й. Сіладі[2],

[1]кафедра педіатрії № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ,
[2]Національна дитяча спеціалізована клінічна лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ

Безпричинна втомлюваність передбачає хворобу...
Гіпократ

Синдром блювання завжди був у центрі уваги практичних лікарів різного фаху. Проте для дитячих лікарів він є одним з найчастіших синдромних діагнозів, що становить значні труднощі стосовно визначення остаточної нозологічної форми. Одним із варіантів синдрому блювання є так званий ацетонемічний синдром (АС), який має декілька синонімів: недіабетичний кетоацидоз, ацетонемічне блювання, циклічний ацетонемічний синдром, синдром циклічного ацетонемічного блювання (ЦАБ), синдром циклічного блювання (Cyclic Vomiting Syndrome – CVS), а іноземними педіатрами визначається також як «періодичний синдром» і навіть «черевна епілепсія», «автономна епілепсія», «конвульсивний еквівалент» і «мігрень, яка поєднується з нудотою і блюванням» [2, 10, 15, 20]. Численність різних назв АС пояснюється, безумовно, розмаїттям етіологічних чинників і фонових станів, на тлі яких він виникає, а також багатьма ще остаточно не з'ясованими питаннями його патогенезу. Однозначного погляду щодо тотожності синонімів «ацетонемічний синдром» і «синдром циклічного блювання» на сьогодні немає, хоча ці стани мають спільні ланки патогенезу і за багатьма клінічними проявами достатньо подібні.

У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду АС не виділяється як окрема нозологічна форма, проте розділ XVIII під шифром R11 містить синдром циклічного блювання. Згідно з Римськими критеріями III (2006 р.), класифікація функціональних розладів системи травлення також чітко визначає спеціальну педіатричну рубрику: H. Функціональні розлади: діти і підлітки. H1b. Синдром циклічного блювання.

Ацетонемічний синдром (АС) – сукупність симптомів, які зумовлені підвищенням вмісту в сироватці крові кетонових тіл: ацетону, ацетооцтової та β-оксимасляної кислот – продуктів неповного окиснення і розпаду жирних кислот та кетогенних амінокислот, які утворюються при ферментації харчових мас, що містять певні сорти жирів та білків.

АС є патологічним станом, який трапляється переважно у дитячому віці. Сприяють розвитку кетозу в дітей особливості їхнього метаболізму: зниження інтенсивності процесів утилізації кетонових тіл, менша кількість запасів глікогену в печінці при більш високому рівні метаболізму. АС трапляється у 4-6% дітей віком від 1 до 12-13 років, а у пубертатному періоді він припиняється [2, 10, 12, 17].

Етіологія та патогенез ацетонемічного синдрому

Етіологія і патогенез АС в наш час остаточно не вивчені. За даними іноземної літератури, CVS вважається поліетіологічною хворобою, основою якої є порушення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи з підвищенням продукції кортикотропін-рилізинг-фактору і порушення вегетативної регуляції. Припускається генетична єдність CVS і мігрені [21, 22]. Деякі дослідники висловлюють думку про те, що CVS є проявом мітохондріальних хвороб.

Вітчизняні педіатри розглядають АС із позицій нервово-артритичної аномалії конституції, яку в наш час вважають ензимодефіцитним станом унаслідок недостатності ферментів печінки – глюкозо-6-фосфатази, гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилпірофосфатсинтетази; низької ацетилюючої здатності ацетил-коензиму А (ацетил-КоА) у зв'язку з дефіцитом щавелевої кислоти, яка необхідна для включення останнього у цикл Кребса. Певну роль відіграє і порушення механізму повторного застосування сечової та молочної кислот, а також порушення жирового і вуглеводного обмінів, зумовленого порушенням ендокринної регуляції метаболізму [1, 2, 12, 13]. В цьому плані АС є доволі класичним прикладом *дизадаптозів*, тобто порушень адаптації ферментних систем організму до харчування та дії інших стресогенних факторів.

У нормі катаболічні шляхи вуглеводного, білкового і жирового обмінів перехрещуються в циклі Кребса (циклі трикарбонових кислот) – універсальному шляху

Book_4(11)_2011.indb 10 16.09.2011 10:05:35

енергозабезпечення організму. Метаболічною основою АС є стимуляція ліполізу для забезпечення енергетичних потреб при абсолютній чи відносній недостатності вуглеводів. У печінці жирні кислоти трансформуються в ацетил-КоА. За умов нормального обміну головним шляхом метаболізму ацетил-КоА є реакція з оксалоацетатом (перша реакція циклу Кребса) з подальшим утворенням енергії. Частина ацетил-КоА використовується для ресинтезу жирних кислот і холестерину. Лише незначна частка ацетил-КоА іде на утворення кетонових тіл. При посиленні ліполізу утворюється надмірна кількість ацетил-КоА. За умов недостатності вуглеводів оксалоацетат використовується для синтезу глюкози, що зменшує використання ацетил-КоА в циклі Кребса. Також знижується активність ферментів, які активують ресинтез холестерину і жовчних кислот. У результаті залишається тільки один шлях утилізації ацетил-КоА – утворення кетонових тіл. Їхній рівень перевищує функціональні можливості печінки їх утилізувати, що призводить до кетонемії [17, 18].

Надлишок кетонових тіл викликає розвиток метаболічного ацидозу зі збільшеним аніонним інтервалом – кетоацидозу. На першому етапі за рахунок конденсування 2 молекул ацетил-КоА утворюється ацетоацетил-КоА, який метаболізується в ацетооцтову кислоту, яка, в свою чергу, може легко переходити у два інших види кетонових тіл – ацетон і β-оксимасляну кислоту. Спочатку компенсація обмінних порушень відбувається за рахунок гіпервентиляції, що веде до гіпокапнії та вазоспазму, в тому числі й судин головного мозку. Крім того, для утилізації кетонових тіл необхідна додаткова кількість кисню, що може викликати невідповідність між його доставкою і споживанням. Проникаючи в ЦНС, кетонові тіла чинять наркотичну дію на головний мозок, пошкоджують ліпідний бішар клітинних мембран і подразнюють блювотний центр. Також вони подразнюють шлунково-кишковий тракт (ШКТ), через що виникає блювання та абдомінальний больовий синдром. Виводяться кетонові тіла через нирки і дихальну систему, що призводить до кетонурії і появи запаху ацетону у видихуваному повітрі.

Класифікація ацетонемічного синдрому

Розрізняють первинний і вторинний АС.

1. Первинний (ідіопатичний) ацетонемічний синдром.

2. Вторинний ацетонемічний синдром, який є проявом:

– декомпенсованого цукрового діабету (діабетичний кетонемічний криз);
– гіперінсулінізму;
– інсулінової гіпоглікемії;
– глікогенової хвороби;
– тиреотоксикозу;
– інфекційного токсикозу;
– черепно-мозкових травм;
– пухлин мозку в ділянці турецького сідла;
– хвороби Іценка – Кушинга;
– лейкемії;
– гемолітичної анемії;
– голодування;
– інших станів.

Первинний АС розвивається в результаті недотримання дієти внаслідок тривалого голодування або надмірного вживання жирів і розглядається вітчизняними педіатрами як періодичні ацетонемічні кризи, які характеризуються гіперурикемією, гіперкетонемією, ацетонурією та ацидозом. Постійним супутником АС є багаторазове блювання, яке спостерігається в 90% хворих. Первинний варіант АС трапляється у дітей з нервово-артритичною конституцією, в основі якої лежать порушення пуринового обміну [12, 15, 16, 20].

Вторинний АС виникає на тлі соматичних, інфекційних, ендокринних захворювань, уражень і пухлин ЦНС, а найчастіше – при різних поєднаних патологіях ШКТ, які супроводжуються ознаками інтоксикації, холестазу, токсичного ураження печінки, а також порушеннями мікрофлори кишечнику. Вторинний АС – це кетоз, що має чіткий провокуючий фактор, який призводить до енергетичного дефіциту. Клінічна картина АС у таких випадках визначається основним захворюванням, на яке нашаровується кетонемія.

Окремо виділяють варіант вторинного ацетонемічного стану – *діабетичний кетоацидоз*, який пов'язаний з іншими факторами (дефіцит інсуліну) і вимагає принципово інших підходів до лікування.

Таким чином, існує багато факторів, які провокують розвиток метаболічних порушень та недостатності енергії у дитини, особливо з аномалією конституції. Причини виникнення недостатності енергії у дитини в цьому випадку можна умовно поділити на дві групи:

– посилення використання енергії (захворювання, що супроводжуються гіпертермією та інтоксикацією, післяопераційні стани, блювання різного генезу, інфекційні, ендокринні, соматичні хвороби, тяжкі фізичні або психічні травми, лікування кортикостероїдами, тіазидовими діуретиками тощо);

– порушення збалансованого надходження енерговмісних речовин (голодування, надмірне вживання жирної та білкової їжі, яка містить кетогенні амінокислоти, та дефіцит вуглеводів).

Клінічна характеристика ацетонемічного синдрому

АС проявляється повторними стереотипними епізодами блювання, які чергуються з періодами повного благополуччя. Клінічна симптоматика включає прояви безпосередньо кетозу і патологічного стану, який його спровокував.

Кетоз характеризується нудотою, повторним тривалим блюванням, відмовою від їжі та пиття, головним болем, болем у животі, появою специфічного запаху ацетону у видихуваному повітрі, гіпертермією **(табл. 1)**. Під час об'єктивного обстеження, як правило, виявляються ознаки зневоднення різних ступенів. При пальпації живота реєструється розлита болючість чи болючість в епігастрії, а в клінічному аналізі сечі – кетонурія від 1 до 4 плюсів [5, 6, 16, 17].

Клінічні ознаки АС нашаровуються на прояви нервово-артритичної аномалії конституції, які спостерігаються відразу після народження у вигляді підвищеної збудливості, емоційної лабільності, порушення сну, ля-

Book_4(11)_2011.indb 11
16.09.2011 10:05:35

Таблиця 1. Клінічна характеристика синдрому циклічного ацетонемічного блювання [21]

Епідеміологічні особливості	Характеристика
Хлопчики/дівчатка	55/45
Вік	Від 2 до 12 років
Наслідки захворювання	Є причиною до 20 днів пропусків занять на рік на школяра; 50% хворих потребують внутрішньовенної регідратації
Ознаки синдрому циклічного ацетонемічного блювання	
Блювання	До 6 разів на годину, у 76% випадків – з домішкою жовчі, у 32% – крові
Окремі симптоми	Летаргія – 96%, блідість – 87%, лихоманка – 29%, салівація – 13%
Гастроінтестинальні симптоми	Біль у животі – 80%, блювання – 78%, анорексія – 74%, нудота – 72%, діарея – 36%
Неврологічні симптоми	Головний біль – 40%, фотофобія – 32%, запаморочення – 22%
Перебіг захворювання	Тривалість – 23-24 години, 47% хворих відзначають напади кожні 2-4 тижні, епізоди трапляються вночі або вранці у 34-60% осіб, у 98% перебіг нападів стереотипний за часом
Провокуючі фактори	Інфекції – 41%, психологічний стрес – 34%, порушення дієти – 26%, менструація – 13%, інші провокуючі фактори – 68%
Прогноз	Тривалість хвороби – 3,4 роки, 28% дітей у подальшому страждають на мігрень
Сімейні випадки мігрені	У 82% пацієнтів

кливості. Малюки першого року життя зазвичай помітно відстають у масі від ровесників, а у нервово-психічному та інтелектуальному розвитку, навпаки, випереджають однолітків за швидкістю оволодіння мовою, інтересом до навколишнього середовища, пам'яттю, проте часто у поведінці проявляють упертість і негативізм. Починаючи з 2-3-річного віку в них відзначаються еквіваленти подагричних нападів і кризів у вигляді транзиторних нічних болів у суглобах, спастичних болів у животі, дискінезій жовчовивідних шляхів і шлунка, непереносимості запахів, інших ідіосинкразій, мігрені, ацетонемічних кризів. Іноді простежується стійкий субфебрилітет. Спостерігаються прояви атопічного дерматиту, кропив'янки, набряку Квінке, причому в грудному віці алергічні ураження шкіри вкрай рідкісні й проявляються, як правило, на 3-4 році життя [8, 11, 13].

Найбільш виразним проявом обмінних порушень, які вимагають інтенсивної лікарської допомоги, є ацетонемічний криз.

Ацетонемічний криз проявляється у вигляді одно- або багаторазового блювання, підвищення температури тіла до 37-39 °С, болю в животі. Дуже часто з рота відчувається запах ацетону. Дитина в'яла, сонлива, бліда, на щоках – нездоровий рум'янець. Смужки-тести на ацетон дають позитивний результат. Розвитку кризу можуть сприяти численні фактори, які в умовах підвищеної збудливості нервової системи впливають стресогенно: зляканість, біль, конфлікт, гіперінсоляція, фізичне чи психоемоційне напруження, зміна мікросоціальних обставин, харчові погрішності (великий вміст білків і жирів) і навіть позитивні емоції в «надлишку». При цьому виникає подразнення блювотного центру стовбура головного мозку, що викликає появу блювання. Спровокувати виникнення ацетонемічного кризу можуть також і вірусні інфекції [22].

Напад невпинного блювання може виникнути раптово, але часто йому передують передвісники (фаза аури): втрата апетиту, в'ялість або, навпаки, збудження, мігренеподібний головний біль, нудота, біль у животі, переважно навколо пупка, запах ацетону з рота.

Клінічна картина ацетонемічного кризу в період розпалу характеризується:

— багаторазовим або невпинним блюванням упродовж 1-5 днів (спроба напоїти або нагодувати дитину провокує блювання);

— наявністю у сечі, блювотних масах і видихуваному повітрі ацетону;

— дегідратацією різних ступенів;

— інтоксикацією (блідість шкіри з характерним рум'янцем, гіподинамія, м'язова гіпотонія);

— зміною неспокою і збудження на початку кризу на в'ялість, слабкість, сонливість;

— можливим розвитком судом, а в тяжких випадках за відсутності адекватної терапії – ацетонемічної коми;

— гемодинамічними порушеннями (гіповолемія, послаблення серцевих тонів, тахікардія, аритмія);

— спастичним абдомінальним синдромом (перейомоподібний або стійкий біль у животі, нудота, затримка випорожнення);

— збільшенням печінки на 1-2 см, яке виявляється впродовж 5-7 днів після ліквідації кризу;

— підвищенням температури тіла до 37,5-38,5°С;

— наявністю у крові підвищеної концентрації кетонових тіл;

— гіпохлоремією, гіпоглікемією, гіперхолестеринемією, β-ліпопротеїдемією, метаболічним ацидозом;

— реактивними змінами крові (помірний нейтрофільний лейкоцитоз і прискорена швидкість осідання еритроцитів).

Діагностичні критерії синдрому ЦАБ

Обов'язковими критеріями ЦАБ є:

— мінімум 3 типові тяжкі напади блювання або нудоти + блювання;

— більше ніж 4-разове блювання в розпал захворювання;

Book_4(11)_2011.indb 12 16.09.2011 10:05:35

— тривалість епізодів блювання від декількох годин (мінімум 2 години, в середньому 24-48 годин) до 10 діб і більше;

— частота нападів блювання менше 2 епізодів на тиждень (в середньому кожні 2-4 тижні);

— періоди нормального самопочуття між нападами різної тривалості;

— відсутність очевидної причини блювання при обстеженні: на основі результатів лабораторних, рентгенологічних, ендоскопічних обстежень не можна пояснити етіологію блювання як прояв патології органів ШКТ.

Додатковими критеріями синдрому ЦАБ є:

— стереотипність нападів для конкретного пацієнта за початком, інтенсивністю, тривалістю та частотою нападів, клінічними ознаками;

— можливість спонтанної самоліквідації нападів;

— виявлення в сім'ї циклічного блювання за даними анамнезу:

- випадки мігрені або CVS у сім'ї;
- дані про внутрішньовенне введення рідини під час попередніх нападів;

— додаткові симптоми (не у всіх хворих): блювота з домішками жовчі, нудота, біль у животі, головний біль, неприємні відчуття під час руху, підвищена чутливість до світла й шуму.

Диференційна діагностика

При проведенні диференційної діагностики синдрому ЦАБ слід, насамперед, виключити гостру хірургічну патологію і кишкові інфекції, які потребують нагляду хірурга та проведення бактеріологічного і вірусологічного обстеження.

Діти з синдромом ЦАБ становлять групу ризику розвитку цукрового діабету, в зв'язку з чим підлягають вчасному всебічному обстеженню і диспансерному спостереженню в ендокринолога **(табл. 2)**.

За наявності кристалурії визначають добову екскрецію солей із сечею, проводять інші дослідження в рамках діагностики дисметаболічної нефропатії.

У певних випадках при стійкому блюванні необхідно виключити наднирникову недостатність (аддісонічний криз).

Також необхідно пам'ятати про те, що епілепсія у дитячому віці характеризується значним поліморфізмом нападів, які можуть відзначатися і клінічними проявами АС.

Слід особливо зазначити, що клінічними проявами АС характеризуються багато мітохондріальних хвороб.

Мітохондріальні хвороби – велика гетерогенна група спадкових захворювань і патологічних станів, зумовлених порушеннями структури і функцій мітохондрій, що призводить до порушення метаболізму енергії і тканинного дихання. За даними зарубіжних учених [19, 23], їхня частота у новонароджених становить 1:5000. Мітохондріальна патологія включає декілька груп захворювань і характеризується виразним розмаїттям клінічних проявів. Оскільки головні енергозалежні системи в організмі – м'язова й нервова, вони уражаються найперше. Клінічно ці порушення реалізуються у вигляді будь-якої симптоматики з боку будь-яких органів і тканин, у будь-якому віці, і можуть мати будь-який тип успадкування. Гетерогенність симптоматики утруднює клінічну діагностику цих захворювань. Необхідність виключати їх виникає за наявності мультисистемних проявів, які не вкладаються в звичний діагноз. Різноманітні прояви з боку ШКТ – анорексія, синдром циклічного блювання, дисфагія, хронічна діарея, атрофія ворсинок, хронічна псевдообструкція кишечнику, порушення перистальтики, панкреатична дисфункція та ін. – характерні для багатьох мітохондріальних хвороб, але найчастіше ці симптоми асоційовані з синдромом Пірсона та мітохондріальною нейрогастроінтестинальною енцефаломієлопатією. У більшості хворих на синдром Пірсона відзначають ушкодження підшлункової залози, іноді у комбінації з інсулінозалежним цукровим діабетом. Панкреатична недостатність може мати наслідком хронічну діарею і затримку розвитку. В подальшому патологія ШКТ продовжується у формі порушення перистальтики кишечнику, блювання, гастропареза і псевдообструкції. Відзначається недостатність функції печінки, стеатоз, гемосидероз, цироз. Аутопсія виявляє портальну дилятацію, фіброз, холестаз і гепатоцелюлярний гемосидероз.

Характерними *лабораторними ознаками мітохондріальних хвороб є* [14]:

- наявність ацидозу;
- підвищені рівні лактату і пірувату в крові, збільшення індексу лактат/піруват понад 15, які особливо посилюються при навантаженні глюкозою або фізичними вправами;
- гіперкетонемія;

Таблиця 2. Диференційна діагностика діабетичного та недіабетичного кетозів у дітей

Ознака	Варіанти кетозу	
	Діабетичний	Недіабетичний
Анамнез	Наявність діабету. При вперше виявленому діабеті – спрага, полідипсія, поліурія, схуднення, які розвинулися протягом 1-2 тижнів	Повторні епізоди блювання, ацетонурії, відмова від пиття, зниження діурезу
Стан дитини	Тяжкий або дуже тяжкий	Середньої тяжкості або тяжкий
Свідомість	Сплутана, сопор або кома	Збережена або загальмованість, кома – дуже рідко
Вміст глюкози в крові	Значно підвищений – понад 12 ммоль/л	Знижений, у межах норми або незначно та недовго підвищений
Вміст глюкози в сечі	Завжди глюкозурія	Глюкозурія часто на тлі інфузії глюкози

Book_4(11)_2011.indb 13
16.09.2011 10:05:35

- гіпоглікемія;
- гіперамоніємія;
- підвищення концентрації ацетоацетату і 3-оксибутирату;
- збільшення відношення 3-гідроксимасляної кислоти/ацетооцтової кислоти у крові;
- підвищення вмісту амінокислот у крові і сечі (аланіну, глутаміну, глутамінової кислоти, валіну, лейцину, ізолейцину);
- підвищення рівня жирних кислот у крові;
- гіперекскреція органічних кислот із сечею;
- зниження рівня карнітину в крові;
- збільшення вмісту міоглобіну в біологічних рідинах;
- зниження активності мітохондріальних ферментів у міоцитах і фібробластах.

В Україні у складі Національної дитячої спеціалізованої лікарні (НДСЛ) «ОХМАТДИТ» (м. Київ) створено Метаболічний центр, куди направляються діти з підозрою на мітоходріальні, лізосомні та інші спадкові хвороби.

У повсякденній практиці педіатри НДСЛ «ОХМАТДИТ» часто зустрічаються з випадками АС не лише на фоні захворювань ШКТ, а й, на жаль, при найрізноманітніших патологіях, що спонукало нас проаналізувати частоту АС і характер захворювань, на тлі яких він виникає.

До педіатричного відділення для дітей старшого віку та інфекційно-боксованого відділення для дітей молодшого віку НДСЛ «ОХМАТДИТ» за період з 2006 по 2010 роки були госпіталізовані 373 дитини віком від 5 місяців до 15 років з діагнозом при поступленні «ацетонемічний синдром нез'ясованої етіології», що склало 5% від загальної кількості госпіталізованих за цей період дітей. Із них хлопчиків було 161 (43,3%), дівчаток – 211 (56,7%). Частота АС у дітей залежно від віку подана на **рисунку 1**.

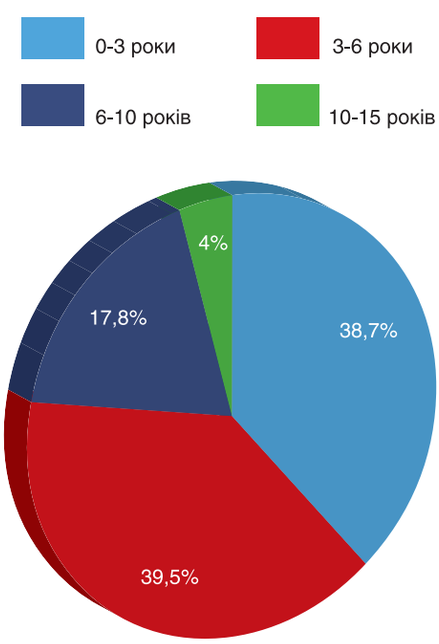


Рисунок 1. Частота ацетонемічного синдрому в дітей залежно від віку

Згідно з даними **рис. 1**, найчастіше АС спостерігався у вікових групах 0-3 роки (144 дитини, 38,7%) і 3-6 років (147 дітей, 39,5%), що загалом становить 78,2%. Серед них із дітей вікової групи 0-3 роки з АС на першому році життя було госпіталізовано лише 12 (3,2%). Отже, найбільшу групу склали діти дошкільного віку (279 дітей, 75%). АС дещо превалював у дівчаток порівняно з хлопчиками.

Розподіл дітей за нозологічною патологією поданий в **таблиці 3.**

Таблиця 3. Розподіл дітей з ацетонемічним синдромом залежно від фонового захворювання

Нозологічна форма	Загальна кількість хворих	
	абс. числ.	%
Синдром циклічного ацетонемічного блювання	12	3,2
ГРВІ	64	17,1
Комбінована патологія ШКТ	234	62,7
Інфекція сечовивідних шляхів	11	3,0
Целіакія	3	0,8
Алергічна патологія	10	2,7
Гнійний ендобронхіт, пневмонія	14	3,8
Інфекційна патологія (кашлюк, вітряна віспа, гнійний менінгіт, інфекція Епштейна – Барр)	8	2,1
Гостра хірургічна патологія (гострий апендицит, кишкова непрохідність)	3	0,8
Хвороба Гіршпрунга, доліхоколон	6	1,6
Сторонній предмет у шлунку	1	0,2
Пухлина шлунка	1	0,2
Ковзна кила стравоходу, гастроптоз, гастромегалія	3	0,8
Цукровий діабет	3	0,8
Усього	**373**	**100,0**

З даних **таблиці 3** видно, що найчастішою причиною виникнення АС була комбінована патологія ШКТ, яка становила загалом 62,9 %. У більшості дітей було виявлено диспанкреатизм (184 дитини, 78,6%), дискінезію жовчовивідних шляхів – у 44 (18,8%), гастродуоденіт – у 35 (14,9%), рефлюкс-езофагіт – у 20 (8,5%), гельмінтоз – у 16 (6,8%).

Отже, причиною вторинного АС у дітей найчастіше була комбінована патологія ШКТ, проте нерідко АС був першим проявом різних хірургічних, ендокринних і соматичних хвороб, що потребує особливої уваги від лікаря, який стикається з АС. Так, ми спостерігали виразні прояви АС у випадках гнійного ендобронхіту та пневмонії – у 14 (3,8%), інфекції сечовивідних шляхів і тубулопатії – в 11 (2,9%), алергічної патології – у 10 (2,7%), вегетативної дисфункції – у 8 (2,1%) та інфекційних захворювань (кашлюку, вітряної віспи, гнійного менінгі-

Book_4(11)_2011.indb 14 16.09.2011 10:05:35

ту, EBV-інфекції) – у 8 (2,1%), а також целіакії – у 3 дітей (0,8%). Значно рідше при АС діагностувалися хірургічні захворювання, як хронічні (хвороба Гіршпрунга і долихоколон – у 6 (1,6%), ковзна кила стравоходу – у 3 (0,8%), так і гострі (гострий апендицит, кишкова непрохідність – у 3 (0,8%), сторонній предмет у шлунку (монета) – в 1 дитини (0,3%). В 1 випадку ми спостерігали АС як перший клінічний прояв пухлини шлунка в дівчинки 5 років, що було випадково виявлено під час пошукової фіброгастроскопії.

Серед обстежених нами дітей причиною АС у 3 (0,8%) хворих була ендокринна патологія, а саме вперше діагностований цукровий діабет.

Аналіз тривалості лікування залежно від віку дітей виявив зростання тривалості лікування із збільшенням віку **(рис. 2)**.

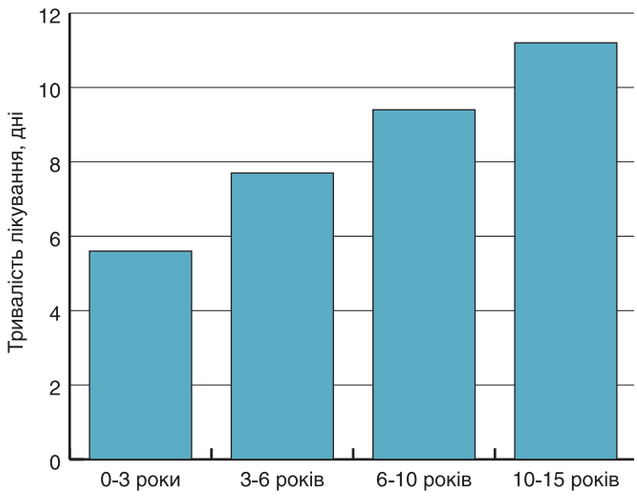


Рисунок 2. Тривалість лікування дітей залежно від віку

Так, тривалість лікування дітей вікової групи 0-3 роки склала 5,6 днів, у хворих віком 3-6 років – 7,8 днів, 6-10 років – 9,4 дні й у пацієнтів віком 10-15 років – 11,2 дні. Наведені дані показують зростання тривалості перебування дітей у стаціонарі з віком, що зумовлено потребою у більш широкій диференційній діагностиці для визначення остаточної нозології, яка провокує АС у дітей старшої вікової групи.

Отже, проведений аналіз частоти та факторів виникнення АС свідчить про різноманітність фонової патології, на тлі якої він виникає, що диктує необхідність проведення широкої диференційної діагностики.

Прогноз АС загалом сприятливий: з віком частота виникнення ацетонемічних кризів зменшується і після 10-12 років він зникає. Незважаючи на це, завжди слід враховувати ймовірність формування у дітей з синдромом ЦАБ тяжкої соматичної патології: подагри, дисметаболічних холепатії і нефропатії, цукрового діабету, вегетативної дисфункції за гіпертонічним типом, артеріальної гіпертензії. Тому так важливі вчасне звернення за медичною допомогою при перших ознаках ацетонемічного кризу, грамотне ведення дитини на всіх лікувальних етапах і дотримання рекомендацій щодо запобігання їх розвитку в подальшому.

Лікування ацетонемічного синдрому

Основні напрямки терапії АС залежать від ступеня тяжкості метаболічних порушень, що розвинулися. Терапія проводиться у два етапи:

– припинення ацетонемічного кризу з відновленням нормального обміну речовин;

– проведення у міжкризовому періоді заходів, які спрямовані на профілактику його рецидивів.

1 етап – купірування ацетонемічного кризу

1. У випадках помірного кетозу без суттєвого зневоднення, водно-електролітних розладів і неконтрольованого блювання на початку кризу показані оральна регідратація (солодкий чай з лимоном, негазована лужна мінеральна вода «Лужанська», «Боржомі», «Поляна Квасова», а також сольові розчини Регідрон, Гастроліт, фруктові соки) та дієтотерапія з обмеженим вмістом жирів і високим рівнем легкозасвоюваних вуглеводів.

2. У разі більш виразних проявів кетозу вживають таких заходів:

а) при початкових симптомах ацетонемічного кризу або його передвісниках доцільно очистити і промити кишечник 1-2% розчином натрію гідрокарбонату (1 чайна ложка питної соди на склянку води);

б) у першу добу дитину бажано не годувати, а давати їй рідину кожні 10-15 хвилин у вигляді солодкого чаю з лимоном, негазованої лужної мінеральної води («Лужанська», «Боржомі», «Свалява», «Поляна Квасова» тощо), 1-2% розчину питної соди (натрію гідрокарбонату), комбінованих розчинів для оральної регідратації (Регідрон, Гастроліт тощо) об'ємом не менше 100 мл/кг маси тіла на добу;

в) з другої доби починають обережно годувати продуктами, які містять легкозасвоювані вуглеводи і мінімальну кількість жиру, – рідкою манною, вівсяною або рисовою кашами, сухариками, галетним печивом, картопляним пюре на воді, овочевим супом, печеним яблуком. Прийом їжі – частий і невеликими порціями. Пізніше в раціон харчування можна ввести гречану або пшеничну кашу, парові котлети, рибу.

Медикаментозна терапія на цьому етапі включає призначення:

- дротаверину (дітям від 1 до 6 років 10-20 мг 2-3 рази на добу, дітям шкільного віку 20-40 мг 2-3 рази на добу);
- пінаверію броміду (після 5 років 50-100 мг/добу);
- ентеросорбентів (у віковій дозі).

Використання діосмектину у зв'язку із затримкою випорожнення у хворих недоцільне.

3. У випадку розвитку ацетонемічного кризу з багаторазовим або невпинним блюванням, а також при значних утратах рідини лікування спрямоване на корекцію ацидозу, кетозу, дегідратації та дизелектролітемії:

а) доцільно повторно очистити кишечник, а потім промити його 1-2% розчином питної соди 1-2 рази на добу;

б) при зростаючому ексикозі показана інфузійна терапія, яка проводиться в режимі регідратації з урахуванням добової потреби в рідині та електролітах, типу і ступеня дегідратації, дефіциту рідини та її втрат. Препаратами вибору для стартової інфузійної терапії є Ксилат з розрахунку 20 мл/кг на добу, Реосорбілакт у дозі

Book_4(11)_2011.indb 15
16.09.2011 10:05:36

10-15 мл/кг на добу [3, 4]. Менш доцільно використовувати розчин Рінгера з лактатом в об'ємі розрахованого дефіциту рідини. Основним препаратом для подальшої інфузійної терапії має бути 5 або 10% розчин глюкози з інсуліном, який призначається в об'ємі фізіологічної потреби дитини в рідині або у комбінації з кристалоїдними натрій-вмісними розчинами (0,9% розчину натрію хлориду, розчину Рінгера) у співвідношенні 1:1 або 2:1 з урахуванням показників водно-електролітного обміну. Загальний об'єм введеної рідини становить 50-60 мл/кг/добу. Для боротьби з гіповолемією і периферичною гіпоперфузією застосовують реополіглюкін (10-20 мг/кг). У комплексній інфузійній терапії використовують кокарбоксилазу (50-100 мг/добу), 5% розчин аскорбінової кислоти (2-3 мл/добу). У разі гіпокаліємії потрібна корекція рівня калію (калію хлорид 5% розчин 1-3 мл/кг у 100 мл 5% глюкози внутрішньовенно крапельно).

Якщо дитина хоче пити і може випити достатню кількість рідини, парентеральне введення інфузійних розчинів може бути повністю або частково замінено оральною регідратацією, яка проводиться комбінованими препаратами.

Медикаментозна терапія тяжкого ацетонемічного кризу:

– метоклопрамід (блокує дофамінові рецептори у тригерній зоні блювотного центру) парентерально (для дітей до 6 років разова доза 0,1 мг/кг, дітям від 6 до 14 років 0,5-1,0 мл). Враховуючи можливі небажані побічні ефекти з боку ЦНС (запаморочення, екстрапірамідні порушення, судоми) введення метоклопраміду більш 1-2 разів не рекомендується;

– ондансетрон, який селективно блокує серотонінові 5-HT_3-рецептори у ЦНС, внутрішньовенно на тлі інфузійної терапії;

– прокінетики з метою відновлення нормальної моторики ШКТ і підвищення толерантності до ентерального харчування, а також ферментні препарати та кофактори вуглеводного обміну (кокарбоксилаза, тіамін, піридоксин) [5, 16];

– спазмолітики (папаверин, платифілін, дротаверин у віковій дозі) – при виразному абдомінальному спастичному синдромі;

– транквілізатори (якщо дитина збуджена, виражена гіперестезія) – препарати діазепаму у середньовікових дозах;

– після купірування блювання дитина потребує достатньої кількості рідини: компот із сухофруктів, солодкі фруктові соки, чай з лимоном, слабкомінералізовані лужні мінеральні води;

– дієта з різким обмеженням жирів, білків та інших кетогенних продуктів;

– Стимол (малат цитруліну) – протиастенічний препарат, дія якого спрямована на корекцію метаболічних порушень (гіперлактатемії і гіперамоніємії) при різних патологіях за рахунок дії малату (дікарбонової кислоти, яка нормалізує роботу циклу Кребса, зменшує рівень лактату в крові і тканинах, запобігає розвитку молочнокислого ацидозу, посилює метаболізм, сприяє синтезу 38 молекул АТФ і є основним поставником енергії для метаболічних процесів) і цитруліну (амінокислоти, яка активує утворення й виведення аміачних сполук з організму, відіграє важливу роль в орнітиновому циклі аміаку). Малат допомагає обійти аміачний блок окислювального шляху та обмежити накопичення молочної кислоти шляхом переорієнтації його в бік глюконеогенезу, а цитрулін як проміжний продукт циклу сечовини прискорює цей цикл та посилює виведення NH_4. Стимол, поліпшуючи роботу цитохромоксидазної системи (цитохром Р450), також посилює детоксикаційну функцію печінки.

Щодо застосування ферментотерапії, то, за деякими даними, лише 25% дітей з АС потребує призначення панкреатичних ферментних препаратів [7], тому **питання широкого використання ензимотерапії при АС залишається дискутабельним.**

Паралельно слід проводити відповідну терапію основного захворювання.

У період відновлення, про що свідчить підвищення активності дитини, поліпшення апетиту, нормалізація кольору шкіри, повернення позитивних емоцій, рекомендується поступове відновлення водно-сольового балансу природним шляхом і обережне поступове розширення дієти. Дитині необхідно давати достатню кількість рідини, а їжу – невеликими порціями, не менше 5-6 разів на день. Дозволяються сухарики (бажано домашнього приготування), галетне печиво, печене яблуко, потім картопляне пюре (на воді, потім можна додати небагато вершкового масла), нежирні овочеві супи, нежирна яловичина (не телятина, яка містить багато пуринів, як і м'ясо птиці), варена картопля, каші (окрім пшоняної і перлової), слабкий чай, некислі фрукти та ягоди, а також відвари з них.

Дієта при цьому повинна відповідати таким умовам:

– раціон повинен містити достатню кількість рідини;

– необхідно «розвантажити» цикл Кребса. З раціону слід виключити усі жири та екстрактивні речовини, хімічні добавки до їжі. Рослинний і риб'ячий жири легше, ніж тваринний жир, всмоктуються у кишечнику, але містять ненасичені жирні кислоти, які перевантажують цикл Кребса, а тому повинні бути виключені з раціону передусім;

– слід підтримувати лужну реакцію сечі; обмежити кислі продукти – відвар шипшини, червону смородину, ківі тощо;

– надлишок калію в їжі призводить до підвищеної екскреції його із сечею. Оскільки дифузія калійних солей органічних кислот помітно менша за натрієві, можливе уповільнення виведення кетокислот. Таким чином, слід обмежити прийом продуктів, які містять багато калію (банани, абрикоси, печену картоплю);

– продукти, які посилюють газоутворення в кишечнику (бобові, чорний хліб, капуста, редька) і подразнюють слизову оболонку кишечнику (цибуля, часник, хрін та ін.), можуть посилити кишкову дискінезію і повинні бути виключені з раціону.

Отже, лікувальна тактика під час купірування ацетонемічного кризу насамперед спрямована на гідратацію пацієнта і раціональне застосування ліків.

2 етап – лікувальні заходи у період між нападами

Терапія АС спрямована на запобігання розвитку рецидивів ацетонемічного кризу. Особлива увага приді-

Book_4(11)_2011.indb 16 16.09.2011 10:05:36

ляється режиму дня і дієті дитини **(табл. 4)**, фітотерапії, вітамінотерапії, запобіганню загострення патології ШКТ та ін. [9, 16].

Отже, дітям з АС протипоказані страви з м'яса молодих тварин і птиць, жирних сортів м'яса, субпродуктів, концентровані бульйони, консерви, копченості. Обмежується вживання продуктів, багатих на пурини і кетогенні амінокислоти: бобові, гриби, щавель, помідори, ревінь, цвітна капуста, апельсини, банан, чай, кава, шоколад. У харчуванні дитини перевага надається кисломолочним продуктам, яйцям, картоплі, овочам, фруктам, кашам з круп, стравам з вареного нежирного м'яса.

Медикаментозна терапія АС у період між нападами проводиться курсами, не менше 2 разів на рік, як правило, у міжсезоння. Для цього призначаються:

– гепатопротектори – для оптимізації функції гепатоцитів;

– похідні урсодезоксихолевої кислоти – при частих і тяжко перебігаючих ацетонемічних кризах з метою профілактики;

– ліпотропні препарати (курси 1-2 рази на рік) – для поліпшення функції гепатоцитів;

– панкреатичні ферментні препарати (упродовж 1-1,5 місяців) – при зниженні зовнішньосекреторної функції підшлункової залози;

– відвар плодів ялівця, екстракт хвоща польового, відвар і настій листя брусниці – для терапії салурії;

– седативні засоби з лікарських рослин: заспокійливий чай, відвар кореня валеріани, відвар плодів і квітів глоду, екстракт пасифлори. Тривалість їхнього застосування визначається наявністю синдрому підвищеної нервово-рефлекторної збудливості;

– вітамінотерапія у зимово-весняний період у зв'язку з обмеженням багатьох продуктів у раціоні харчування дітей.

Окрім того, доцільним є достатнє перебування на свіжому повітрі, регулярні, дозовані фізичні навантаження (без перевтомлення), обов'язкові водні процедури (плавання, контрастний душ, обливання), тривалий сон (не менше 8, а краще 10 годин). Слід уникати гіперінсоляції. Доцільно скоротити час перегляду телевізора і роботи з комп'ютером. Санаторно-курортне лікування показане в умовах питного бальнеологічного курорту.

Профілактика

Профілактика АС є одним з найбільш перспективних напрямків у вирішенні проблеми зниження захворюваності. Превентивні заходи повинні проводитися насамперед у майбутніх матерів. У всіх випадках необхідним є тренувальний режим (гімнастика тощо), своєчасна

Таблиця 4. Дієта для дітей з ацетонемічним синдромом

Дозволено	Обмежити	Заборонено
М'ясні продукти і страви з них		
М'ясо дорослих тварин (яловичина, нежирна свинина), м'ясо кроля, індички; яйця (одне на день) варені чи у вигляді омлету	Солонина м'ясна, консерви	Супи і борщі на м'ясному, кістковому бульйоні; телятина, м'ясо молодої птиці
Риба і морепродукти		
Риба морська, зелені і бурі водорості	Риба солена, ікра рибна, консерви, краби, крабові палички	Супи на рибному бульйоні, риба річна за виключенням судака, щуки; раки
Овочі та страви з них		
Супи на овочевому відварі; картопля, буряк, морква, огірки, кабачки, білоголова капуста, цибуля, редис, кріп	Борщі з використанням томатів, томати помаранчеві, цвітна капуста у сирому вигляді, редька, страви з бобових і гороху	Супи на грибному відварі, зелений борщ, томати червоні і рожеві, баклажани, солодкий перець, шпинат, щавель, петрушка, ревінь; кетчуп, аджика, майонез
Круп'яні, мучні вироби і солодощі		
Каша гречана, рисова, геркулесова, кукурудзяна; сухарі, нездобне печиво, мармелад, желе, карамель	Макаронні вироби, бісквіт, кекс	Здоба, листкове тісто, чіпси; кондитерські вироби з кремом, шоколад
Фрукти та ягоди		
Яблука некислі, груші, солодкі ягоди, виноград, диня, кавун, персики, абрикоси, черешні	Банани, ківі, фініки, інжир, мандарини	Кислі фрукти (яблука, вишні, апельсини)
Молочні продукти та страви з них		
Молоко, кефір, ряжанка, білий сир, бринза	Сметана, вершки, твердий нежирний сир	Йогурт, жирний сир
Напої і соки		
Сухофрукти (родзинки, сливи, курага) у вигляді компоту; морси з чорної смородини, киселі; зелений чай, лимонний напій		Відвар шипшини, чорний чай, кава; холодні і газовані напої, концентровані соки

Book_4(11)_2011.indb 17
16.09.2011 10:05:36

діагностика і лікування гестозів та інших ускладнень вагітності. Вагітним потрібен збалансований режим харчування, який виключає продукти з алергізуючою дією. Доцільно обмежити вживання цільного молока, яєць, солодощів, картоплі, виробів з борошна, міцних бульйонів.

Діти з аномаліями конституції потребують тривалого грудного вигодовування і якомога пізнішого введення прикорму. Розширювати раціон харчування малюків слід обережно, краще за все з веденням харчового щоденника. Обов'язково включати у раціон кисломолочні суміші. Дітей з АС не слід перегодовувати, слід обмежити вживання м'яса, несамперед жирних сортів, ковбас, копченостей, смажених котлет, сметани, вершкового масла, розширювати дієту і забезпечувати енергетичну цінність харчування за рахунок овочів і фруктів, виключаючи шпинат, щавель, зелену квасолю. Не рекомендується вживати продукти і страви з печінки, мізків, нирок, які багаті на пурини.

Необхідно притримуватися тактики застережливого проведення щеплень із попередньою підготовкою і дотриманням інструкції та календаря щеплень, який повинен бути індивідуалізованим. Для дітей з АС потрібне достатнє перебування на свіжому повітрі, регулярні дозовані фізичні навантаження без перевтомлення; загартовування і заняття у басейні також будуть корисними; достатній для свого віку сон; харчування повинно бути за можливості дрібним, необхідно уникати тривалих перерв між прийомами їжі.

Враховуючи схильність до розвитку цукрового діабету, подагричного артриту, вегетативної дисфункції за гіпертонічним типом, ці діти повинні спостерігатися у педіатра, ендокринолога і психоневролога. Рекомендується щорічно проводити стандартний тест на толерантність до глюкози, УЗД нирок і гепатобіліарної системи, а за наявності стійкої кристалурії (за рахунок уратів, оксалатів) визначати добову екскрецію солей із сечею [1, 12].

При діагностиці нервово-артритичної аномалії конституції у дитини слід попередити батьків про можливість виникнення кризів і надати відповідні дієтичні рекомендації (не перевантажувати жирною їжею тощо, уникати тривалих перерв між прийомами їжі), порадити проводити загартовуючі процедури, вчасно вакцинувати дитину (задля уникнення ускладнень інфекційних захворювань розвитком ацетонемічного блювання).

Таким чином, АС і синдром циклічного блювання належать до актуальних питань сучасної педіатрії. Вважаємо доцільним застосування сучасної термінології для визначення цієї патології у дітей з урахуванням Римських критеріїв III (2006 р.). Особливу увагу слід приділяти питанням диференційної діагностики і патогенетично обґрунтованому лікуванню, яке повинно бути максимально індивідуалізованим з урахуванням періоду захворювання.

Висновки

1. Ацетонемічний синдром найчастіше трапляється у дітей віком 1-6 років із поступовим зниженням його частоти у хворих старших вікових груп.

2. Із збільшенням віку відзначається чітка тенденція до збільшення тривалості лікування, що, ймовірно, зумовлено зростанням тяжкості патології, яка провокує АС в дітей старшої вікової групи. Тому виникнення АС у хворих цієї вікової категорії має викликати додаткову настороженість з боку лікаря.

3. У більшості випадків причиною вторинного ацетонемічного синдрому є комбінована патологія ШКТ. Часто він є першим симптомом хірургічних, ендокринних, інфекційних та соматичних захворювань, що потребує особливої уваги лікаря і проведення широкої діагностики диференційної патології при з'ясуванні істинної причини розвитку кетозу.

Література

1. Бережной В.В., Курило Л.В., Марушко Т.В., Капичена М.А. Эффективность метаболической коррекции ацетонемического синдрома у детей // Современная терапия. – 2009. – № 5 (27). – С. 89-92.

2. Волосовец А.П., Кривопустов С.П., Кожина А.Н., Щербинская Е.Н. Ацетонемический синдром у детей: современный взгляд на проблему // Здоровье ребенка. – 2009. – № 6 (21). – С. 76-81.

3. Георгиянц М.А. Опыт применения препарата «Реосорбилакт» для лечения гемодинамических нарушений у детей с инфекционной патологией // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. – 2004. – № 2. – С. 259-261.

4. Георгиянц М.А. Первый опыт использования инфузионного препарата «Ксилат» для коррекции недиабетического кетоза у детей с различной инфекционной патологией // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. – 2005. – №2. – С. 16-19.

5. Георгиянц М.А. Ацетонемические состояния в педиатрической практике // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 4 (5). – С. 79-82.

6. Дука Е.Д., Ярошевская Т.В., Недава О.А., Сапа Н.Б. Новые подходы к лечению детей с ацетонемическим синдромом // Здоровье ребенка. – 2011. – № 3 (30). – С. 66-71.

7. Евграфова Н.Б., Квашнина Л.В. Особенности функционального состояния поджелудочной железы у детей с ацетонемическим синдромом в разные возрастные периоды // Киевский городской детский гастроэнтерологический центр, Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, 2004.

8. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии // С.-Петербург: Элби-СПб., 2000. – С. 687.

9. Казак С., Бекетова Г. Діагностика та дієтотерапія ацетонемічного синдрому у дітей // Ліки України. – 2005. – № 1. – С. 83-86.

10. Кривопустов С.П. К вопросу об ацетонемическом синдроме у детей // Дитячий лікар. – 2011. – № 3 (10). – С. 5-7.

11. Крючко Т.О., Остапенко В.П. Ріабал у комплексному лікуванні ацетонемічного синдрому в дітей // Здоровье ребенка. – 2011. – № 3 (30). – С. 21-28.

12. Курило Л.В. Первинний ацетонемічний синдром // Здоров'я України. – 2008. – № 10/1. – С. 34-35.

13. Лукьянчиков В.С. Кетоз и кетоацидоз. Патобиохимический и клинический аспект // РМЖ. – 2004. – Том 12, № 23.

14. Педиатрия: национальное руководство: в 2 т. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – т. 1. – 1025 с.

15. Пипа Л.В., Свістільнік Р.В., Леньга В.Р., Свістільнік Т.В., Поліщук В.А. Синдром циклічної блювоти у дітей: сучасні погляди і останні рекомендації щодо ведення хворих // Здоровье ребенка. – 2011. – № 3 (30). – С. 105-111.

16. Сенаторова А.С., Осипенко Е.В. Ацетонемический синдром у детей // Здоровье ребенка. – 2007. – № 5 (8).

17. Тяжкая А.В., Бужинская Н.Р. Ацетонемический синдром у детей: особенности метаболизма, реабилитация // Дитячий лікар. – 2009. – № 1(1). – С.76-80.

18. Синдром циклічної блювоти у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – № 3. – С. 5-13.

19. Boles K.G., Williams J.C. Mitochondrial disease and cyclic vomiting syndrome // Dig. Dis. Sci. – 1999. – suppl. 44. – P. 103-l07.

20. Li Bu, Balint J.P. Cyclic vomiting syndrome: evolution in our understanding of a brain-gut disorder // Adv. Pediatr. – 2000. – № 47. – С. 117-126.

21. Li B.U.K., Howard J. CME: New hope for children with cyclic vomiting syndrome // Contemporary Pediatrics. – 2002. – № 3. – P. 121.

22. Sticker G.B., Relationship between cyclic vomiting syndrome and migraine // Clin. Pediatr. – 2005. – № 44. – P. 505-508.

23. Salpietro C.D., Briuglia S., Merlino M.V. et al. A mitochondrial DNA mutation (A3243GmtDNA) in a family with cyclic vomiting // Am. J. Pediatr. – 2003. – № 162. – P. 727-728.

Book_4(11)_2011.indb 18 16.09.2011 10:05:36

Зв'язок між прийомом ібупрофену і парацетамолу як жарознижувальних засобів і частотою симптомів астми

Безпеку та ефективність ібупрофену та парацетамолу вивчали в багатьох дослідженнях. D. Kanabar et al. проаналізували літературні дані, щоб визначити, чи ібупрофен загострює симптоми бронхіальної астми у дітей із лихоманкою і якою є його ефективність/безпека порівняно з парацетамолом.

Методи

Пошук англомовних статей, присвячених застосуванню ібупрофену або парацетамолу в дітей із бронхіальною астмою і опублікованих до червня 2007 року включно, здійснювали в 12 електронних базах (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database, DARE, British Nursing Index, CBIB, Derwent Drug File, International Pharmaceutical Abstracts, Pharm-Line, CINAHL, PASCAL, SCZZ-SciSearch). Ключовими словами були: астма, дитина, педіатричний, ібупрофен, пропіонова кислота, парацетамол, ацетамінофен, а також низка торгових назв препаратів.

Результати

Аналіз даних літератури показав, що використання ібупрофену в дітей не призводить до загострення бронхіальної астми. Також було виявлено, що ібупрофен асоціюється з нижчим ризиком розвитку загострень астми у дітей із лихоманкою порівняно з парацетамолом. Наприклад, під час прийому ібупрофену ризик госпіталізації (0,63) та частота звернень пацієнта в поліклініку (0,56) були нижчими, ніж під час уживання парацетамолу. Парацетамол асоціювався з появою свистячих хрипів у дітей із лихоманкою. У низці досліджень також показано, що парацетамол асоціюється з підвищеним ризиком бронхіальної астми, свистячого дихання та інших атопічних захворювань.

Висновки

Порівняно з парацетамолом прийом ібупрофену асоціюється з низьким ризиком симптомів бронхіальної астми, що може бути пов'язано з його профілактичним і лікувальним впливом. Під час прийому парацетамолу спостерігається вищий ризик свистячого дихання.

Kanabar D., Dale S., Rawat M. A review of ibuprofen and acetaminophen use in febrile children and the occurrence of asthma-related symptoms. Clin Ther. 2007; 29 (12): 2716-23

Прийом анальгетика перед видаленням молочних зубів у дітей забезпечує зменшення болю у післяопераційний період

У проспективному плацебо-контрольованому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні вивчали ефективність ібупрофену і парацетамолу щодо зменшення болю після видалення зуба у дітей при введенні цих препаратів перед процедурою.

Пацієнти і методи

У 45 дітей віком від 6 до 12 років, які потребували видалення молочних корінних зубів, перед процедурою вводили локально анестетики. Також пацієнтам методом рандомізації призначали пероральний прийом ібупрофену, парацетамолу або плацебо перед видаленням зуба.

Інтенсивність болю оцінювали під час ін'єкції анестетика, видалення зуба і післяопераційного періоду. Для статистичної обробки даних використовували критерій Крускала – Волліса і тест U Манна – Вітні (та *t*-критерій з поправкою Бонферроні як тест post hoc).

Результати

Застосування анальгетиків перед операцією зменшувало інтенсивність болю у дітей незалежно від їхнього віку, статі, кількості видалених зубів. У дітей, які приймали ібупрофен, відзначено меншу інтенсивність болю після 15 хв ($P < 0,001$) та 4 год ($P < 0,009$) від початку дослідження порівняно з пацієнтами, які приймали парацетамол.

Висновки

Прийом ібупрофену або парацетамолу перед видаленням зубів у дітей забезпечує зменшення болю під час післяопераційного періоду, причому в ібупрофену він дещо вираженіший.

Baygin O., Tuzuner T., Isik B., Kusgoz A., Tanriver M. Comparison of pre-emptive ibuprofen, paracetamol, and placebo administration in reducing post-operative pain in primary tooth extraction. Int J Paediatr Dent. 2011; 21 (4): 306-13

Вегетативні дисфункції у дітей.
Патогенез, діагностика і терапевтична тактика

Д.м.н., професор
Г.О. Леженко

Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова,
кафедра госпітальної педіатрії
Запорізького державного медичного університету

Синдром вегетативної дисфункції (СВД) – це поліетіологічний синдром, що характеризується дисфункцією вегетативної (автономної) нервової системи (ВНС) і функціональними (тобто неорганічними) порушеннями з боку практично всіх систем організму.

Синдром вегетативної дисфункції є одним з найбільш поширених патологічних станів серед усієї соматичної патології дитячого віку та за своєю поширеністю поступається лише ГРВІ [20]. Останнім часом спостерігається збільшення поширеності вегетативних дисфункцій серед дітей, що можна пов'язати з погіршенням екологічної ситуації, збільшенням навантаження в школі, зменшенням кількості дітей, які тренуються в спортивних секціях, та іншими подібними причинами [10, 38]. До того ж у 33,3% дітей вегетативні порушення, незважаючи на запроваджене лікування, зберігаються впродовж багатьох років, а у 17-20% дітей можуть прогресувати, спричиняючи розвиток тяжких соматичних захворювань [30, 37].

Поширеність вегетативних розладів, за даними деяких авторів, становить від 20 до 56% від усіх захворювань дитячого віку [11]. Найчастіше симптоми вегетативної дисфункції спостерігаються у підлітків; їхня частота в популяції хлопчиків, за даними різних авторів, коливається від 54,6 до 72,6%, а серед дівчаток від 62,4 до 78,2% [20], що зумовлено пубертатною гормональною перебудовою організму, напруженням функціонування різних органів і систем та значним розумово-фізичним навантаженням [11]. Проте низка симптомів вегетативних розладів – а саме «мармуровість» шкіри, ціаноз носогубного трикутника або кінцівок, порушення терморегуляції, зригування, блювоту, «кишкові кольки», порушення ритму серця або процесів реполяризації на ЕКГ – можна спостерігати вже в період новонародженості. У віці 4-7 років поширеність вегетативних порушень зростає. Як правило, в дітей цього віку переважає парасимпатична спрямованість, що супроводжується боязливістю, нерішучістю поведінки, збільшенням маси тіла. Початок навчання в школі для багатьох дітей є емоційним стресом. Новий вид діяльності, інший колектив, інший режим дня, вимоги неухильного дотримання правил поведінки на уроці, висока складність та інтенсивність шкільної програми – це ті фактори, які можуть призводити до дизадаптації дитини та вегетативної дизрегуляції. За даними Г.А. Вшивкиної (2002), якщо в 1 класі вегетативна дисфункція спостерігається у 26,6% учнів, то до 3 класу цей показник збільшується вже до 37% [15]. У пубертатному періоді спостерігається третій «пік» проявів вегетативної дисфункції, який супроводжується бурхливими емоційними проявами, психосоматичними розладами, що призводить до частішого звернення за лікарською допомогою і, відповідно, частішої реєстрації захворювання [20].

Синдром вегетативної дисфункції є поліетіологічним, при цьому серед багатьох причин можна виділити як природжені, так і набуті фактори [20, 26].

До *основних факторів, що викликають розвиток вегетативної дисфункції,* відносяться:

– спадкова схильність;

– несприятливий перебіг вагітності та пологів, що призводить до порушення дозрівання клітинних структур надсегментарного апарату, натальних травм центральної нервової системи (ЦНС) і шийного відділу хребта (гіпертензійно-гідроцефальний синдром, вертебрально-базилярна недостатність);

– ендокринні перебудови організму, наприклад, під час статевого дозрівання;

– захворювання ендокринних залоз (щитоподібної залози, надниркових, статевих залоз);

– стреси, неврози, психоемоційне напруження;

– розумова і фізична перевтома;

– малорухливий спосіб життя, що призводить до різкого зниження толерантності до динамічних навантажень;

– органічні ураження головного мозку;

– гострі та хронічні інфекційні й соматичні захворювання, вогнища інфекції (тонзиліт, карієс зубів, синусит);

– патологічний вплив продуктів горіння тютюну, алкоголізації, токсико- й наркоманії, що призводить до дестабілізації ВНС унаслідок токсичної та психоневротичної дії;

– інші причини розвитку вегетативних дисфункцій: шийний остеохондроз, оперативні втручання й наркоз, несприятливі метеорологічні умови, надмірна маса тіла, захоплення переглядом телепередач, комп'ютерними іграми.

Book_4(11)_2011.indb 20 16.09.2011 10:06:34

М.В. Хайтович [35] установив, що в деяких випадках вегетативні дисфункції у дітей зумовлені мінімальною мозковою дисфункцією, причиною якої здебільшого є резидуально-органічні зміни ЦНС.

Таким чином, **до порушення функції надсегментарних вегетативних центрів призводять як природжені, так і набуті фактори**. Спадкові фактори визначають особливості структури і функції гіпоталамусу та інших утворень головного мозку. Пошкодження внаслідок гіпоксії головного мозку супроводжуються порушенням міжпівкульних взаємовідносин, формуванням внутрішньочерепної гіпертензії. Психоемоційне напруження призводить до порушення функціонування лімбіко-ретикулярного комплексу, де локалізуються психічні та вегетативні центри. Результатом взаємодій цих факторів є порушення інтеграційної функції ЦНС, що призводить до пошкодження ВНС на органному, внутрішньоклітинному (ультраструктурному та молекулярному) рівнях, що й становить морфологічний субстрат вегетативної дисфункції і психологічних відхилень (психовегетативного синдрому) [11].

Тобто практично будь-який чинник, який за силою своєї дії перевищує функціональні можливості ВНС, може сприяти розвитку СВД. При цьому переважаючим буде вплив або симпатичної (симпатикотонія), або парасимпатичної (ваготонія) системи. Як правило, симпатичні впливи посилюють діяльність органів, а парасимпатичні, навпаки, послаблюють **(табл. 1)**.

Вегетативна дисфункція виражається у зміні вегетативної реактивності і вегетативного забезпечення, що в свою чергу викликає порушення обміну речовин (гіперхолестеринемію, диспротеїнемію, гіпер- і гіпоглікемію тощо), системи згортання крові й фібринолізу [3].

У результаті вегетативної дисфункції порушується іннервація внутрішніх органів, що зумовлює розвиток дискінезій шлунково-кишкового тракту, функціональних кардіопатій (аритмій, блокад), судинних дистоній (за гіпо- й гіпертонічним типом) тощо. Згідно із сучасними уявленнями, важливими ланками патогенезу вегетативних дисфункцій є зміни у вегетативно-ендокринній регуляції роботи внутрішніх органів, зміни в активності холін- та адренергічної систем, лабільність синтезу біогенних амінів та коливання їхньої рівноваги в крові [12, 13]. Ці гуморальні порушення у свою чергу посилюють вегетативний дисбаланс. Біохімічні зрушення як результат вегетативних порушень відіграють важливу роль у генезі більшості кардіальних і екстракардіальних симптомів вегетативної дисфункції. Таким чином, гуморальна регуляція підпорядкована нервовій і становить з нею єдину систему нейрогуморальних взаємодій. Судини іннервуються тільки симпатичними волокнами, і змінена внаслідок спадкової особливості або тривалого подразнення надсегментарних центрів чутливість α- та β-адренорецепторів призводить до виснаження медіаторів та посилення вегетативних розладів [11]. Класифікація вегетативних дисфункцій за В.Г. Майданником зі співавт. наведена в **таблиці 2**.

Клінічні прояви вегетативної дисфункції у дітей

(В.Г. Майданник зі співавт., 2000)

Нейроциркуляторна дисфункція

- Нейроциркуляторний синдром – постійний головний біль, запаморочення.
- Психоемоційні розлади – психоемоційна лабільність, недовірливість, схильність до нав'язливих станів, тривоги тощо.
- Синдром дизадаптації – млявість, підвищена стомлюваність, зниження працездатності, неадекватність до фізичних навантажень, метеочутливість, підвищена чутливість до гіпоксії.
- Гіпоталамічний синдром – порушення терморегуляції, ожиріння, порушення сну тощо.
- Синдром порушення транскапілярного обміну – набряклість обличчя, кінцівок, поліартралгії.

Вегетативно-судинна дисфункція

- Синдром порушення функції збудливості, провідності міокарда – тахі-і брадикардія, екстрасистолія, прискорення атріовентрикулярної провідності, уповільнення внутрішньошлуночкової провідності.
- Гіпертензивний синдром – артеріальна гіпертензія (АГ), підвищення ударного об'єму крові.
- Синдром скоротливої дисфункції міокарда – неприємні відчуття в ділянці серця, задишка при фізичному навантаженні, артеріальна гіпотензія.
- Синдром тонічної дисфункції міокарда – пролапси клапанів серця, порушення тонічності папілярних і хордальних м'язів серця.
- Міокардіальний (міокардіодистрофічний синдром) – постійні кардіалгії, що посилюються при фізичному навантаженні, ознаки порушень реполяризації.

Вегетативно-вісцеральна дисфункція

- Порушення функції травного каналу (дискінезії жовчовивідних шляхів і кишечнику, психогенне блювання, біль у животі нападоподібного характеру).

Таблиця 1. Вплив симпатичної та парасимпатичної систем на діяльність окремих органів і систем

Орган, система	Дія симпатичних нервів	Дія парасимпатичних нервів
Серце	Прискорюють серцебиття	Зменшують частоту серцевих скорочень
Судини, окрім коронарних	Звужують	Відсутня іннервація
Коронарні судини	Розширюють	Звужують
Залози, окрім потових	Послаблюють секрецію	Посилюють секрецію
Потові залози	Посилюють секрецію	Відсутня іннервація
Мускулатура внутрішніх органів: бронхи, ШКТ, сечовий міхур	Розслаблюють	Скорочують
Сфінктери	Посилюють тонус	Розслаблюють

Примітка. ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

Book_4(11)_2011.indb 21
16.09.2011 10:06:35

Таблиця 2. Класифікація вегетативних дисфункцій (В.Г. Майданник зі співавт., 2000)

I. Клініко-патогенетичні форми	II. Рівень ураження	III. Характеристика вегетативного гомеостазу
1. Нейроциркуляторна дисфункція 2. Вегетативно-судинна дисфункція: • за кардіальним типом; • за васкулярним типом (гіпертензивним або гіпотензивним) 3. Вегетативно-вісцеральна дисфункція 4. Пароксизмальна вегетативна недостатність: • генералізована форма (вагоінсулярні, симпатоадреналові або змішані кризи); • локалізована форма (церебральний, кардіальний, абдомінальний тощо)	1. Надсегментарний (центральний) 2. Сегментарний (периферичний)	1. Вихідний вегетативний тонус: • амфотонія; • ваготонія; • симпатикотонія 2. Вегетативна реактивність: • нормальна (симпатикотонічна); • гіперсимпатикотонічна; • асимпатикотонічна 3. Вегетативна забезпеченість: • нормальна (достатня); • недостатня; • надмірна

- Порушення функції сечового міхура (нейрогенний сечовий міхур, нічне й денне нетримання сечі тощо).
- Порушення дихання (ваготонічна бронхіальна астма, напади пароксизмального невротичного кашлю, відчуття ядухи, напади психогенної задишки).

Пароксизмальна вегетативна недостатність

При пароксизмальній вегетативній недостатності у хворих відзначаються клінічні ознаки симпатоадреналового чи вагоінсулярного кризу **(табл. 3)**, що супроводжується емоційно-афективними розладами у вигляді сильного серцебиття, підвищеної пітливості, ознобу, тремору, відчуття нестачі повітря, не пов'язаного з нападом бронхіальної астми, дискомфорту в лівій половині грудної клітки, абдомінального дискомфорту, нудоти, оніміння кінцівок, хвилі жару або холоду, страху смерті, стану непритомності.

При цьому у всіх дітей із вегетативними дисфункціями, незалежно від клінічних варіантів перебігу, виявляється «синдром загальної дизадаптації» у вигляді підвищеної втомлюваності, зниження фізичної активності, підвищення чутливості до зміни погодних умов, млявості, зниженої працездатності, погіршення пам'яті, зміни чутливості адренорецепторного апарату судин та серця [25].

Таблиця 3. Основні клінічні ознаки симпатоадреналового і вагоінсулярного кризів у дітей

Ознаки	Симпатоадреналовий криз	Вагоінсулярний криз
Частота кризу	Часто	Рідко
Наявність передвісників	Відсутні, початок раптовий	Наявні (млявість, розбитість, тривожність)
Артеріальний тиск	Підвищений	Знижений
Пітливість	Не виражена	Виражена
Озноб, похолодіння кінцівок	Наявні	Відсутні
Больові відчуття	У ділянці серця	Головний біль, біль у животі
Напади ядухи	Відсутні	Можуть бути
Частота пульсу	Різка тахікардія	Бради- або тахікардія

Методи оцінки стану вегетативної нервової системи

Вивчення вегетативного гомеостазу включає оцінку вихідного вегетативного тонусу, вегетативної реактивності і вегетативного забезпечення діяльності органів і систем, наприклад серцево-судинної.

Під ***вихідним вегетативним тонусом*** (ВВТ) розуміють відносно стабільні характеристики вегетативних показників у стані спокою. У забезпеченні тонусу активно беруть участь регуляторні апарати, що підтримують метаболічну рівновагу, співвідношення між симпатичною і парасимпатичною системами. Тип ВВТ успадковується переважно аутосомно-домінантно, переважно по материнській лінії [20]. ВВТ характеризує здебільшого фенотипові прояви і скарги, що дають змогу визначити спрямованість функціонування ВНС у спокої.

Початковий вегетативний тонус може бути парасимпатикотонічним, симпатикотонічним, ейтонічним (нормотонічним) і змішаним (амфотонічним) **(табл. 4)**.

Під ***вегетативною реактивністю (ВР)*** розуміють характер розвитку вегетативних реакцій, що виникають у відповідь на зовнішні і внутрішні впливи [8]. Виділяють 3 варіанти ВР **(табл. 5)**:

– Симпатикотонічний (нормальний).
– Гіперсимпатикотонічний (надмірний).
– Асимпатикотонічний (недостатній).

Для визначення ВВТ і ВР серцево-судинної системи широко використовується кардіоінтервалографія [8]. Метод базується на здатності синусового вузла реагувати на щонайменші вегетативні порушення з боку серцево-судинної системи. Це зумовлено не тільки особливостями іннервації синусового вузла, але і його зв'язками з корою головного мозку і підкірковими утвореннями ЦНС.

Ступінь напруження адаптаційно-пристосувальних реакцій оцінюється за даними індексу напруження Р.М. Баєвського (ІН), який найбільш повно інформує про напру-

Book_4(11)_2011.indb 22
16.09.2011 10:06:35

Таблиця 4. Оцінка вихідного вегетативного тонусу в дітей [11]

Критерії (клінічні симптоми)	Симпатикотонія	Ейтонія	Ваготонія
Шкіра			
Колір	Бліда	Біло-рожева	Схильність до почервоніння
Судинний малюнок	Не виражений	Не виражений	Мармуровість, ціаноз кінцівок
Сальність	Знижена	Нормальна	Підвищена
Потовиділення	Зменшене або збільшене (в'язкий піт)	Нормальне	Підвищене, гіпергідроз кінцівок (рідкий піт)
Дермографізм	Рожевий, білий	Червоний, нестійкий	Червоний, підвищений, стійкий
Схильність до набряків	Не виражена	Не виражена	Характерна
Терморегуляція			
Температура тіла	Схильність до підвищення	Нормальна	Знижена
Переносимість задушних приміщень	Задовільна	Задовільна	Погана
Маса тіла	Схильність до худорби	Нормальна	Схильність до ожиріння
Температура при інфекціях	Висока	Субфебрильна	Субфебрильна, можливий тривалий субфебрилітет
Апетит	Підвищений	Нормальний	Знижений
Спрага	Підвищена	Нормальна	Знижена
Серцево-судинна система			
ЧСС	Підвищена	Нормальна	Знижена, дихальна аритмія
САТ	Нормальний або підвищений	Нормальний	Знижений
ДАТ	Нормальний або підвищений	Нормальний	Нормальний або знижений
Серцебиття	Характерне	Не характерне	Буває рідко
Кардіалгії	Можливі	Не характерні	Бувають часто
Знепритомнення	Рідко	Не характерне	Характерне
III тон на верхівці серця в положенні лежачи	Не буває	Не буває	Характерний
Вестибулярні зміни			
Запаморочення, непереносимість їзди в транспорті	Не характерні	Не характерні	Характерні
Дихальна система			
Частота дихання	Нормальна або підвищена	Нормальна	Дихання нечасте, глибоке
Скарги на задуху	Не характерні	Не характерні	Характерні
Астматичний бронхіт	Не характерний	Не характерний	Характерний
Шлунково-кишковий тракт			
Слиновиділення	Зменшене	Нормальне	Збільшене
Скарги на нудоту, біль у животі	Не характерні	Не характерні	Характерні
Моторика кишечнику	Можливі атонічні закрепи, перистальтика слабка	Нормальна	Спастичні закрепи, схильність до метеоризму, проносу
Симптоми з боку інших систем			
Сечовиділення	Нечасте, великий об'єм	Нормальне	Часте, малий об'єм
Енурез	Не буває	Не буває	Часто
Алергічні реакції	Рідко	Рідко	Часто
Збільшення лімфатичних вузлів	Не характерне	Рідко	Характерне
Зіниця	Розширена	Нормальна	Звужена
Головний біль	Буває	Рідко	Характерний, особливо мігренеподібний

Book_4(11)_2011.indb 23
16.09.2011 10:06:35

Продовження таблиці 4

Критерії (клінічні симптоми)	Симпатикотонія	Ейтонія	Ваготонія
Темперамент	Темпераментні, запальні	Урівноважені	Апатичні, схильні до депресії
Фізична активність	Підвищена вранці	Достатня	Знижена
Психічна активність	Неуважність, активність вища ввечері	Нормальна	Увага задовільна, найбільша активність до обіду
Сон	Пізнє засинання, раннє пробудження, сон неспокійний	Гарний, спокійний	Глибокий, тривалий
Вегетативні пароксизми	Частіше підвищення АТ, підвищення температури, тремтіння, відчуття страху	Не буває	Частіше підвищена пітливість, біль в животі, блювання, запаморочення, зниження АТ і температури
Аналіз крові			
Еритроцити, кількість	Збільшена	Нормальна	Зменшена
Лейкоцити, кількість	Збільшена	Нормальна	Зменшена
Лімфоцити, кількість	Нормальна	Нормальна	Збільшена
Еозинофіли, кількість	Нормальна	Нормальна	Збільшена
ШОЕ	Збільшена	Нормальна	Зменшена
Дані ЕКГ			
ЧСС	Тахікардія	Нормальна	Брадикардія
Синусова аритмія	Не буває	Буває рідко	Характерна
Амплітуда PII-III	Збільшена	Звичайна	Знижена
Інтервал PQ (PR)	Скорочений або нормальний	Нормальний	Подовжений аж до блокади I-II ступеня
Зубець Т (відведення I, II, V5)	Ущільнений, двофазний, від'ємний у стані спокою або в ортоположенні	Нормальний	Високий, загострений
Інтервал S-T	Зміщення нижче ізолінії в стані спокою під час клініоортопроби	Нормальний	Зміщення вище ізолінії
Кардіоінтервалографія			
Індекс напруження	Більше 90 ум. од. у стані спокою та після ортоклінопроби	30-90 ум. од. у стані спокою та після ортоклінопроби	Менше 30 ум. од. у стані спокою та після ортоклінопроби

Примітки: ЧСС – частота серцевих скорочень; АТ – артеріальний тиск; САТ – систолічний АТ; ДАТ – діастолічний АТ; ШОЕ– швидкість осідання еритроцитів; ЕКГ – електрокардіограма.

ження компенсаторних механізмів організму, стан функціонування центрального контуру регуляції ритму серця і дає змогу говорити про вихідний вегетативний тонус [7].

$$ІН = АМо/(2Мо \times \Delta Х),$$

де Мо – величина моди, найбільш часте значення кардіоінтервалограми. Цей показник відображає стан гуморального каналу регуляції серцевого ритму;

АМо – амплітуда моди, число значень інтервалів, що відповідають Мо, у відсотках. Цей показник визначає активність симпатичного відділу ВНС;

ΔХ – варіаційний розмах – різниця між найбільшим та найменшим значеннями інтервалу RR. Цей показник відображає рівень активності парасимпатичної ланки ВНС.

Запис кардіоінтервалографії у горизонтальному і вертикальному положеннях дає змогу говорити про ВР, характер і тип якої визначається за відношенням ІН2 (індекс напруження в ортокліноположенні) до ІН1 (індекс напруження у спокої).

За допомогою кардіоінтервалографії також *визначається вегетативний показник ритму*, який дає змогу говорити про стан автономного контуру регуляції; *індекс вегетативної рівноваги*, що характеризує баланс симпатичних та парасимпатичних впливів на серце; *показник адекватності процесів регуляції*, який визначає співвідношення між активністю симпатичного відділу ВНС та провідним рівнем функціонування синусового вузла, а також вказує на шлях реалізації центрального стимулювання (нервовий чи гуморальний).

Загальновідомо, що важливим показником узгоджуваності регуляторних систем організму є ***вегетативне забезпечення*** (ВЗ) організму, під яким розуміють підтримку оптимального рівня функціонування ВНС внаслідок дії різних навантажень (фізичних, психічних, емоційних, розумових тощо). При цьому слід враховувати фізичну тренованість, стать, психоемоційні особливості пацієнта. ВЗ оцінюється при підрахунку частоти серцевих ско-

Book_4(11)_2011.indb 24 16.09.2011 10:06:35

Таблиця 5. Оцінка вегетативної реактивності у дітей [8]

ІН1 у стані спокою, ум. од.	Вегетативна реактивність		
	нормальна	гіперсимпатикотонічна	асимпатикотонічна
Менше 30	1-3	> 3	< 1
30-60	1-2,5	> 2,5	< 1
61-90	0,9-1,8	> 1,8	< 0,9
91-160	1,5-0,7	> 1,5	< 0,7

рочень (ЧСС) та вимірюванні артеріального тиску (АТ) при виконанні активної *кліноортостатичної проби* (КОП), дані якої є достатньо інформативними для визначення адекватності функціонування нейрогуморальних механізмів регуляції кровообігу [8].

Методика проведення КОП полягає в оцінюванні ЧСС і АТ в горизонтальному положенні, а потім під час переходу у вертикальне щохвилини протягом 10 хв.

Нормальна реакція на КОП визначається відсутністю скарг, підвищенням ЧСС на 20-40% від початкової, збільшенням систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ не більше ніж на 5-15% (залежно від початкового). Зниження пульсового тиску в процесі ортостатичної проби не перевищує 50%. На 3-4-й хвилині дослідження показники в практично здорових дітей повертаються до вихідних цифр.

Виділяють 5 патологічних варіантів реакції гемодинаміки на проведення КОП: із надмірним включенням симпатоадреналової системи (гіперсимпатикотонічний), із недостатнім включенням симпатоадреналової системи (асимпатикотонічний, гіпердіастолічний), змішані варіанти (симпатоастенічний, астеносимпатичний).

Гіперсимпатикотонічний варіант – більш різке підвищення САТ, ДАТ і пульсу, серцевий індекс також зростає, обличчя червоніє, хворий скаржиться на відчуття жару в голові (відображення гіперадаптації, пов'язаної з порушенням нервової регуляції).

Гіпердіастолічний варіант – ізольоване надмірне підвищення ДАТ при САТ, що не змінюється чи навіть зменшується, значно зменшується пульсовий тиск і компенсаторно збільшується ЧСС (найбільш дезадаптивний варіант КОП).

Асимпатикотонічний варіант – знижується серцевий індекс, САТ і ДАТ не змінюються або різко знижуються, ЧСС може залишатися нормальною або при зниженні пульсового тиску більше ніж на 50% компенсаторно збільшуватися (при значному зниженні САТ можлива непритомність).

Симпатоастенічний варіант – відразу після переходу у вертикальне положення відзначається нормальна або навіть гіперсимпатикотонічна реакція, потім на 3-6-й хвилині спостерігається виражене зниження САТ і ДАТ, ЧСС зростає до 100%, при цьому часто відзначається різка блідість, холодний піт, запаморочення, колапс.

Астеносимпатичний варіант – у перші хвилини ортостазу відзначають різке зниження САТ і ДАТ, різке підвищення ЧСС, потім виникає гіперсимпатикотонічна реакція, внаслідок якої АТ повертається до початкового рівня або вище (такий варіант відзначений у 23% дітей з пролапсом мітрального клапана).

За показниками хвилинного об'єму гіперсимпатикотонічний (і частково астеносимпатичний) варіант КОП відповідає надмірному, а інші – недостатньому ВЗ.

Важливо зазначити, що найбільш інформативним неінвазивним методом кількісної оцінки вегетативної регуляції на сьогодні визнано аналіз *варіабельності серцевого ритму* (ВСР) за допомогою Холтерівського моніторингу [5].

Аналіз ВСР є методом оцінки стану механізмів регуляції фізіологічних функцій в організмі людини і тварин, зокрема загальної активності регуляторних механізмів, нейрогуморальної регуляції серця, співвідношення між симпатичним і парасимпатичним відділами ВНС [5].

Аналіз ВСР складається з трьох етапів:

1. Вимірювання тривалості RR-інтервалів і представлення динамічних рядів кардіоінтервалів у вигляді кардіоінтервалограми.
2. Аналіз динамічних рядів кардіоінтервалів.
3. Оцінка результатів аналізу ВСР.

Оцінку ВСР проводять у режимах часового (time-domain) і частотного (frequence-domain) аналізів у відповідності з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Північно-Американського товариства з електростимуляції та електрофізіології [31].

Математичні методи аналізу можна розділити на три великі класи:

- дослідження загальної варіабельності (статистичні методи або часовий аналіз);
- дослідження періодичних складових ВСР (частотний аналіз);
- дослідження внутрішньої організації динамічного ряду кардіоінтервалів (автокореляційний аналіз, кореляційна ритмографія, методи нелінійної динаміки).

Показники статистичного аналізу (часовий аналіз)

1. Показник mRR – середній RR-інтервал.

2. Середньоквадратичне відхилення інтервалу RR (СКВ). Значення СКВ виражаються в мілісекундах (мс). Нормальні значення СКВ знаходяться в межах 40-80 мс. Проте ці значення мають віково-статеві особливості, які слід ураховувати при оцінці результатів дослідження.

Зростання або зменшення СКВ можуть бути пов'язані як з автономним контуром регуляції, так і з центральним (як із симпатичними, так і з парасимпатичними впливами на ритм серця). Зменшення СКВ пов'язане з посиленням симпатичної регуляції, яка пригнічує активність автономного контуру. Різке зниження СКВ зумовлене значним напруженням регуляторних систем, коли в процес регуляції включаються вищі рівні управління, що веде до майже повного пригнічення активності автономного контуру.

3. RMSSD – показник активності парасимпатичної ланки вегетативної регуляції. Цей показник обчислюється за динамічним рядом різниць значень послідовних пар кардіоінтервалів і не містить повільнохвильових складових серцевого ритму. Він відображає активність автономного контуру регуляції. Чим вище значення

Book_4(11)_2011.indb 25
16.09.2011 10:06:36

RMSSD, тим активніша ланка парасимпатичної регуляції. У нормі значення цього показника знаходяться в межах 20-50 мс.

4. Аналогічну інформацію можна отримати за показником pNN50, який виражає в % частку пар послідовних інтервалів NN, які відрізняються більше ніж на 50 мс.

5. HRVTi (триангулярний індекс) – відношення загального числа NN-інтервалів до кількості інтервалів з найбільш частою тривалістю (амплітуда моди). Відображає парасимпатичну активність.

6. ІН регуляторних систем характеризує активність механізмів симпатичної регуляції, стан центрального контуру регуляції. Цей показник обчислюється на підставі аналізу графіка розподілу кардіоінтервалів – варіаційної пульсограми. Активація центрального контуру, посилення симпатичної регуляції під час психічних або фізичних навантажень проявляється стабілізацією ритму, зменшенням розкиду тривалості кардіоінтервалів, збільшенням кількості однотипних за тривалістю інтервалів (зростання АМо).

У нормі ІН коливається в межах 80-150 ум. од. Цей показник надзвичайно чутливий до посилення тонусу симпатичної нервової системи (СНС). Невелике навантаження (фізичне або емоційне) збільшує ІН в 1,5-2 рази. При значних навантаженнях він зростає в 5-10 разів. У хворих з постійним напруженням регуляторних систем ІН у спокої дорівнює 400-600 ум. од.

Показники спектрального аналізу (частотний аналіз)

Total P (TotP) – показник загальної потужності спектра, що відображає сумарну активність вегетативних впливів на серцевий ритм.

Потужність високочастотної складової спектра (HF – так звані дихальні хвилі, спектральна складова серцевого ритму в діапазоні 0,15-0,4 Гц). Активність симпатичного відділу ВНС як одного з компонентів вегетативного балансу можна оцінити за мірою гальмування активності автономного контуру регуляції, за який відповідальний парасимпатичний відділ. Зазвичай HF становить 15-25% сумарної потужності спектра. Зниження цієї частки до 8-10% вказує на зсув вегетативного балансу в бік переважання симпатичного відділу. Якщо ж величина HF дорівнює 2-3%, то можна говорити про різке переважання симпатичної активності.

Потужність низькочастотної складової спектра (LF – повільні хвилі 1-го порядку або вазомоторні хвилі в діапазоні 0,04-0,15 Гц). Цей показник характеризує стан симпатичного відділу ВНС, зокрема системи регуляції судинного тонусу і становить 20-35% від загальної потужності спектра.

Потужність дуже низькочастотної складової спектра (VLF – повільні хвилі 2-го порядку). Спектральна складова серцевого ритму в діапазоні 0,0033-0,04 Гц, що характеризує активність симпатичного відділу ВНС. Крім того, амплітуда VLF тісно пов'язана з психоемоційним напруженням і функціональним станом кори головного мозку. У нормі потужність VLF становить 15-30% сумарної потужності спектра.

Дослідження А.Н. Флейшмана (1999 р.) продемонстрували важливе значення аналізу ВСР у VLF-діапазоні. Було показано, що потужність VLF-коливань ВСР є чутливим індикатором управління метаболічними процесами і добре відображає енергодефіцитні стани. Високий, порівняно з нормою, рівень VLF можна трактувати як гіперадаптивний стан, знижений рівень VLF вказує на енергодефіцитний стан. Мобілізація енергетичних і метаболічних резервів у разі функціональних дій може відбуватися зі змінами потужності спектра в VLF-діапазоні. За умови збільшення потужності VLF у відповідь на навантаження можна говорити про гіперадаптивну реакцію, у разі її зниження – про післянавантажний енергодефіцит [34].

LF/HF – відношення потужностей низьких частот до потужності високих, значення якого характеризує баланс симпатичних і парасимпатичних впливів.

Крім того, у процесі аналізу ВСР можна визначати *індекс централізації* (ІЦ) та *індекс активації* підкіркових центрів (ІАП) [5, 6] за формулами:

$$\text{ІЦ} = (\text{LF\%} + \text{VLF\%}) / \text{HF\%};$$
$$\text{ІАП} = \text{VLF\%} / \text{LF\%}.$$

При цьому ІЦ показує, наскільки більш потужною є активність центрального контуру регуляції серцевого ритму стосовно автономного, а ІАП указує на активність внутрішньосистемного рівня щодо більш високих рівнів регуляції ритму серця.

Комплексна оцінка варіабельності серцевого ритму передбачає діагностику функціональних станів (але не захворювань). Зміни вегетативного балансу у вигляді активації симпатичної ланки розглядаються як неспецифічний компонент адаптаційної реакції у відповідь на різні стресорні дії. За останні роки збільшилася кількість дітей зі зниженими пристосувальними можливостями організму – з дизадаптацією регуляції функціональних систем, що призводить до зриву відповідних механізмів. Одним із методів оцінки таких реакцій є обчислення *показника активності регуляторних систем* (ПАРС). Запропонований ще на початку 80-х років минулого сторіччя інтегральний критерій ПАРС зарекомендував себе ефективним в оцінці адаптаційних можливостей організму та дав змогу диференціювати різні ступені напруження регуляторних систем [6, 7].

Обчислення ПАРС здійснювалося за алгоритмом, що враховує такі 5 критеріїв [5]:

- сумарний ефект регуляції за показниками ЧСС;
- сумарна активність регуляторних механізмів за сумарною потужністю спектра (Total P);
- сумарна активність симпатичного відділу ВНС (ІН);
- активність симпатичного вазомоторного центру, який регулює судинний тонус, за потужністю спектра повільних хвиль 1-го порядку (LF);
- активність надсегментарних рівнів регуляції за потужністю спектра повільних хвиль 2-го порядку (VLF).

Для кожного з показників, що використовуються, на підставі показників контрольної групи виділяється зона норми в межах помилки середнього значення (M ± м) (0 балів). У межах M ± SD (стандартне відхилення) виділяється зона помірних відхилень («+1» або «-1» бал). Якщо значення показника виходить за межі M ±2 SD, діагностують виражені відхилення від норми («+2» або «-2» бали). За сумою балів (абсолютних значень, без ура-

Book_4(11)_2011.indb 26 16.09.2011 10:06:36

хування знаку) визначається величина ПАРС і формується висновок про стан регуляторних механізмів. Значення ПАРС виражається в балах від 1 до 10. Ступінь напруження регуляторних систем оцінюється за значеннями ПАРС:

– стан норми або задовільної адаптації (1-3 бали);

– стан функціонального напруження (4-5 балів);

– стан перенапруження або незадовільної адаптації (6-7 балів);

– стан виснаження регуляторних систем або зриву адаптації (8-10 балів).

Інші методи дослідження вегетативної нервової системи

Електрокардіографія (ЕКГ) – згідно з даними Центру вегетативних дисфункцій, у дітей з вегетативними розладами порушення ритму серця виявляються в 30% випадків. Можливі також неспецифічні зміни сегмента ST і зубця Т, скорочення інтервалу PQ, негативний зубець Т. Означені зміни зростають після фізичного навантаження. При цьому характер порушень функції збудливості багато в чому визначається віком і статтю дитини, що свідчить на користь функціонального характеру цих порушень, тоді як порушення функції провідності здебільшого мають органічну природу [27]. Можливо, що за даними ЕКГ у хворих на вегетативні дисфункції взагалі не буде патологічних змін.

Допплерографія – при вегетативних дисфункціях спостерігається збільшення швидкісних показників, переважно швидкості руху міокарда в період систоли і прискорення руху в період вигнання крові з лівого шлуночка.

Ехоенцефалографія – за відсутності явних клінічних мозкових порушень часто вказує на порушення гемоліквородинаміки. У багатьох хворих на СВД виявляється внутрішня гідроцефалія з субкомпенсованим гіпертензійним синдромом [20]. Спостерігаються зміни амплітуди сигналу, закруглення кутів, розщеплення вершини сигналу.

Електроенцефалографія – виявляє десинхронний α-ритм, який перемежається пароксизмами Q діапазону, його асиметрію, погіршення β-ритму. Дає змогу диференціювати епілептичні та неепілептичні вегетативні пароксизми.

Реоенцефалографія – дає змогу оцінити тонус і еластичність судин, їхню дистонію, виявити зони утруднення венозного відтоку, півкульну асиметрію тонусу, діагностувати судинні порушення з боку ЦНС.

Біохімічні аналізи при СВД виявляють диспротеїнемію, електролітні порушення, зміни кількості катехоламінів і ацетилхоліну, гіпер- і гіпокоагуляцію.

У разі підозри на органічні зміни з боку ЦНС допомогу в диференціальній діагностиці СВД надають такі методи дослідження головного мозку, як *комп'ютерна томографія* і *ядерно-магнітний резонанс*.

Стан вегетативної нервової системи при різних соматичних захворюваннях

Бронхіальна астма

Проведений аналіз вегетативного статусу в дітей, хворих на бронхіальну астму (БА), показав, що більшості пацієнтів (75%) притаманне порушення вегетативного гомеостазу [29]. Згідно з нашими даними, серед форм вегетативної дисфункції домінуючою виступала нейроциркуляторна. Вегетативні порушення у пацієнтів із БА характеризувалися раннім початком і стійкістю клінічних проявів. Вегетативні порушення виявлялися більш ніж у 40% хворих віком 7-9 років, а у віці 13-15 років цей показник зростав до 76%.

Серед варіантів вихідного вегетативного тонусу практично у половини хворих визначалася ваготонія, у третини – симпатикотонія, у 14% – ейтонія і в поодиноких випадках – амфотонія.

Серед варіантів ВР у хворих на БА переважала гіперсимпатикотонія (понад 50%), майже у 20% реєструвалася асимпатикотонія. Слід зазначити, що з віком у дітей, хворих на БА, гіперсимпатикотонічна направленість ВР зростала, що проявлялося підвищенням у них значення цього показника з 1,9 ± 0,2 ум. од. у 7-9 років до 3,9 ± 0,6 ум. од. у 13-15 річному віці. Проте у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання зростала питома вага ролі асимпатикотонічної ВР.

Особливості вегетативної регуляції організму в період ремісії БА у дітей виражалися й у змінах ВЗ, яке в більшості хворих (82%) було розцінено як недостатнє. Важливо відзначити, що при цьому переважав найбільш дезадаптивний тип реакції серцево-судинної системи під час виконання КОП – гіпердіастолічний (53%), асимпатикотонічне ВЗ виявлялося у чверті хворих (25,0%), а симпатикоастенічний варіант КОП – у 4%.

Проведений спектральний аналіз ВСР свідчив про підвищення активності парасимпатичної ланки ВНС у хворих на БА. При цьому виконання пацієнтами активної КОП супроводжувалося неправильною реакцією на навантаження, що виражалося падінням потужностей усіх складових спектра. З віком виявлені порушення нейрогуморальної регуляції зростали.

Тяжкість перебігу БА також впливала на ВСР. У хворих з більш тяжким перебігом захворювання відбувалося достовірне зниження загальної потужності спектра за рахунок усіх його компонентів. Цікавим є те, що найбільш низькі показники потужностей спостерігалися при середньотяжкому персистуючому перебігу захворювання, під час якого порівняно з інтермітуючою БА відбувалося зниження TotP і LF в 1,6 разів, а VLF і HF – в 1,4 рази ($p < 0,05$). Слід зауважити, що при тяжкому персистуючому перебігу БА, порівняно з інтермітуючим, суттєвих відмінностей у показниках потужностей усіх складових спектра в клінопоженні не виявлено. Ймовірно, що тривала дотація глюкокортикостероїдів ззовні при тяжкому перебігу БА у дітей призводила до поліпшення вегетативного контролю діяльності в стані спокою, наслідком чого виступало підвищення потужностей усіх компонентів спектра серцевого ритму. Проте цього недостатньо для адекватної компенсаторної реакції серцево-судинної системи на навантаження, що підтверджується порушенням ВР і ВЗ та свідчить про виснаження стресової стійкості нейрогуморальної регуляції серцево-судинної системи при БА у дітей.

Цукровий діабет 1 типу

Відомо, що важливою патогенетичною ланкою в розвитку у хворого діабетичної міокардіопатії є ураження ВНС. Кардіонейропатія при цукровому діабеті (ЦД) призводить до порушення регуляції серцевого ритму, формування ригідності його ритму [18].

Book_4(11)_2011.indb 27
16.09.2011 10:06:36

Проведений нами аналіз вегетативної регуляції показав, що хворі на ЦД мали суттєві відмінності ВВТ порівняно з контрольною групою [21, 22]. Так, якщо в групі здорових дітей серед варіантів ВВТ переважала ейтонія (68,75%), то у пацієнтів з ЦД, вірогідно, частіше визначалася ваготонія (55,13%, p_ϕ[1] < 0,05). У той же час симпатикотонія реєструвалася з однаковою частотою в обох групах. Порушення ВР виявилося у більшості хворих на ЦД (82,06%) та у 53% дітей контрольної групи (p_ϕ < 0,05). Серед варіантів ВР як у пацієнтів з ЦД, так і в контрольній групі переважала гіперсимпатикотонія – 65,38 та 53,00%. Проте нормальна ВР (симпатикотонічна) у хворих основної групи реєструвалася лише в 17,94% випадків, що майже в 2,5 рази менше, аніж у групі здорових однолітків. Асимпатикотонічна ВР визначалася у 16,68% дітей з ЦД, в той час як у контрольній групі означений варіант ВР не був зареєстрований у жодному випадку. Показник ВР при цьому становив у хворих основної групи 3,4 ± 0,4 ум. од. проти 2,4 ± 0,2 ум. од. у групі контролю (p_ϕ < 0,05).

Особливості вегетативної регуляції організму в дітей, хворих на ЦД, проявлялися й у змінах ВЗ. Так, згідно з результатами проведених досліджень, стан ВЗ у 66,67% хворих на ЦД був порушеним, тоді як в контрольній групі домінувало нормальне ВЗ – 71,87%. Установлено, що гіпердіастолічний та гіперсимпатикотонічний варіанти КОП із однаковою частотою траплялися як у контрольній групі, так і в групі спостереження (21,87 проти 26,92% та 6,25 проти 6,41% відповідно, p_ϕ > 0,05). Проте інші варіанти КОП (асимпатикотонічний, симпатикоастенічний та астеносимпатичний) спостерігалися тільки серед хворих на ЦД (10,25, 10,25, 12,84% відповідно).

Аналіз динаміки показників вегетативної регуляції при ЦД у дітей залежно від тривалості захворювання показав, що в міру збільшення «стажу» захворювання зменшувалася питома вага вихідної ваготонії. Так, якщо в групі дітей із вперше виявленим ЦД вихідна ваготонія реєструвалася у більшості хворих (62,5%), то серед пацієнтів із тривалістю захворювання понад 5 років даний варіант ВВТ траплявся лише у 40,5%, а серед хворих із тривалістю ЦД понад 10 років ваготонія не визначалася зовсім. Крім того, якщо в дебюті ЦД вихідна гіперсимпатикотонія у хворих не реєструвалася, то вже за умови тривалості захворювання 1-5 років вона визначалася у 22,2% дітей, а при більш тривалому перебігу ЦД – у 38% пацієнтів. Одночасно у хворих на ЦД зі збільшенням терміну захворювання відзначалося зниження гіперсимпатикотонічної ВР – з 87,5% у пацієнтів із вперше виявленим ЦД до 59% у групі дітей із перебігом хвороби понад 5 років.

Означені зміни відбувалися за рахунок зростання майже в 2 рази асимпатикотонічної реактивності – з 12,5 до 22% відповідно (p_ϕ < 0,05). Зменшення гіперсимпатикотонічної спрямованості ВР при тривалому перебігу ЦД підтверджувалося також і зниженням цифр показника ВР. Так, якщо на першому році захворювання показник ВР становив 7,2 ± 1,5 ум. од., то вже при тривалості ЦД 1-5 років його значення достовірно знижувалися (3,4 ± 0,4 ум. од., p < 0,01), а в групі хворих зі «стажем» хвороби понад 5 років показник ВР зменшувався до 2,7 ± 0,3 ум. од.

На підставі отриманих нами даних можна стверджувати, що зі збільшенням тривалості ЦД зменшувалося нормальне ВЗ. Так, у групі пацієнтів із вперше виявленим ЦД нормальне ВЗ визначалося у половини (50,0%), тоді як при тривалості захворювання понад 5 років – лише у 23,8%. Найчастіше у хворих на ЦД реєструвалося недостатнє ВЗ (62,3%), серед варіантів якого у всіх підгрупах переважав найбільш дезадаптивний тип реакції серцево-судинної системи – гіпердіастолічний з тенденцією до зниження (p > 0,05) при більш тривалому перебігу ЦД. Нами встановлено також, що у пацієнтів з тривалістю захворювання понад 5 років практично не реєструвався гіперсимпатикотонічний варіант КОП (2,4%), тоді як частота асимпатикотонічного, симпатикоастенічного та астеносимпатичного ВЗ прогресивно зростала при збільшенні «стажу» захворювання, що вказує на виснаження симпатичної ланки ВНС у хворих з тривалим перебігом ЦД.

Установлено, що на вегетативну регуляцію суттєво впливав стан компенсації ЦД. Зокрема, при збільшенні рівня глікозильованого гемоглобіну зростала питома вага кількості хворих з вихідною симпатикотонією і зменшувалася – з вихідною ваготонією (коефіцієнт кореляції r становив +0,44). Одночасно недостатня компенсація хвороби зменшувала гіперсимпатикотонічну спрямованість ВР в бік асимпатикотонічної (r = -0,36). Тобто зростання показника глікозильованого гемоглобіну відбувалося на тлі недостатньої реакції симпатичної ланки ВНС на навантаження.

Результати дослідження ВСР показали, що для хворих на ЦД, на відміну від дітей контрольної групи, характерне напруження функціонування симпатичної ланки ВНС.

Проведений аналіз часових показників ВСР у дітей, хворих на ЦД, виявив послаблення тонічних впливів парасимпатичної нервової системи протягом доби, що проявлялося зниженням функції розкиду (SdNN) та посиленням функції концентрації ритму (mRR) порівняно з контрольною групою.

Проведений спектральний аналіз ВСР свідчив про зменшення загальної потужності спектра у хворих на ЦД за рахунок як дуже повільних та повільних хвиль (VLF, LF), що характеризують ступінь активації гуморально-метаболічних впливів та симпатичних центрів регуляції, так і швидких хвиль (LF), зумовлених парасимпатичними впливами. Причому ці зміни відбувалися як у денний, так і в нічний час. На тлі означених змін у пацієнтів, хворих на ЦД, порівняно зі здоровими дітьми, відзначалося відносне переважання симпатичних впливів (тобто потужностей низьких частот над високими), підтвердженням якого виступало зростання індексу LF/HF у хворих на ЦД до 2,3 ± 0,2 ум. од. вдень та 1,7 ± 0,2 вночі, тоді як у здорових дітей зазначений індекс становив відповідно 1,8 ± 0,09 та 1,1 ± 0,06 ум. од. (p < 0,05). Таким чином, в обстежених хворих виникла відносна симпатизація регуляції серцевого ритму на тлі симпатичної та парасимпатичної недостатності.

Установлено, що напруження функціонування симпатичної ланки ВНС у хворих на ЦД зростало при тривалому перебігу захворювання. У міру збільшення

[1]Достовірність відмінностей оцінювали за методом кутового перетворення Фішера.

Book_4(11)_2011.indb 28 16.09.2011 10:06:36

тривалості перебігу захворювання збільшувалася активність симпатичного відділу ВНС. При цьому найбільш виражену тенденцію було відзначено в групі пацієнтів з тривалістю ЦД понад 5 років, що проявлялося збільшенням ІН Баєвського. Індекс вегетативної рівноваги також збільшувався в міру прогресування захворювання.

Відносне підвищення впливів СНС у дітей, хворих на ЦД, проявлялося також збільшенням ЧСС як в денний, так і в нічний час. При збільшенні тривалості захворювання зазначені зміни зростали. Якщо в групі хворих з вперше виявленими ЦД середньоденна ЧСС майже не відрізнялася від показників здорових дітей, то серед пацієнтів з тривалістю захворювання понад 5 років її значення достовірно збільшувалися не тільки у співставленні з контрольною, а й порівняно з показниками дітей із перебігом ЦД до 1 року. При цьому слід зазначити, що вже на першому році захворювання середньонічна ЧСС перевищувала таку в здорових дітей. Тобто при тривалому перебігу ЦД відбувалося зменшення ВСР внаслідок послаблення тонусу блукаючого нерва та підвищення активності центрів, що відображають рівень симпатоадреналової активації.

Паралельно у дітей з діабетом реєструвалося зниження циркадного індексу відносно його значень у здорових дітей (1,17 ± 0,03 ум. од. проти 1,32 ± 0,02 ум. од. відповідно, $p < 0,05$). Відомо, що зниження циркадного профілю ритму відображає виснаження адаптивних резервів ритму серця [6]. Слід зазначити, що при збільшенні тривалості ЦД відзначалося прогресивне зменшення цього показника (r = -0,38). Тобто у хворих з тривалим перебігом ЦД відзначалася ригідність серцевого ритму внаслідок зниження вагусних впливів, що може бути свідченням розвитку вегетативної «денервації» серця. Поряд з цим у хворих на ЦД відбувалося посилення концентрації ритму. На це вказує зменшення в них показника rMSSD як в денний, так і в нічний час порівняно з контрольною групою. Причому найбільш низькі значення rMSSD реєструвалися в групі хворих з тривалістю захворювання понад 5 років. Вегетативний показник ритму, який дає змогу говорити про стан автономного контуру регуляції, у міру збільшення тривалості ЦД зростав. Причому в нічний час його зростання було набагато швидшим, ніж у період неспання. Виявлені зміни серцевого ритму в хворих на ЦД, імовірно, є ранніми ознаками автономної кардіальної нейропатії.

Таким чином, у більшості хворих на ЦД виникає порушення вегетативної регуляції у вигляді напруження функціонування симпатичної ланки ВНС, що проявляється зниженням активності парасимпатичних та надсегментарних впливів і відносним підвищенням активності вазомоторного центру. Слід підкреслити, що на характер дизрегуляції вегетативного гомеостазу насамперед впливає тривалість захворювання та стан компенсації ЦД. Виявлено, що зміни часових показників варіабельності серцевого ритму у вигляді відносної симпатикотонії на тлі парасимпатичної недостатності відбуваються вже на першому році захворювання.

Неадекватна компенсація захворювання призводить до виснаження симпатичної ланки ВНС, насамперед у дітей з тривалістю ЦД понад 5 років. Ознаки недостатнього ВЗ, які виявляються у більшості хворих на ЦД, також є відображенням неадекватного підключення симпатоадреналової системи організму у відповідь на навантаження. Формування відносної симпатикотонії за наявності симпатичної і парасимпатичної недостатності у таких пацієнтів свідчить про зниження у них адаптаційного резерву організму.

Ожиріння

При ожирінні, особливо при абдомінальному його варіанті, дуже часто спостерігається активація СНС [39, 42]. У дослідженні NAS (Normotesive Aging Study) було виявлено збільшення вмісту норадреналіну в сечі, пропорційне індексу маси тіла. При зниженні маси тіла активність СНС зменшувалася [40, 46]. При цьому активацію СНС розглядали як адаптивну відповідь на переїдання, спрямовану на стабілізацію маси тіла, але супроводжувану таким ускладненням, як гіпертензія.

Було запропоновано декілька імовірних механізмів активації СНС при ожирінні. Припускають, що збільшення активності СНС відбувається при резистентності до інсуліну. Було показано, що у людини підвищення концентрації інсуліну може призводити до збільшення передачі нервових імпульсів у симпатичних нервах [41]. Гіперлептинемія, яка супроводжує ожиріння, – це інший можливий активатор ланки СНС у тканині нирок. Показано, що застосування лептину в експериментах на тваринах призводить до збільшення активності ланки СНС у тканині нирок [43].

Крім того, виражені впливи на підвищення АТ, яке спостерігається під час ожиріння, спричиняють вегетативний дисбаланс і психоемоційний стрес. У процесі вивчення вегетативного гомеостазу в дітей з надмірною вагою відзначалося переважання парасимпатичної активності ВНС у спокійному стані, тоді як у випадку мінімального фізичного навантаження відбувалася активація симпатичного відділу ВНС. До того ж, за умови збереженої на нормальному рівні чутливості клітин до інсуліну в стані спокою у підлітків переважала ваготонія, в той час як у хворих з діагностованою інсулінорезистентністю в 50% випадків була відзначена симпатико- і гіперсимпатикотонія. Гіперсимпатикотонічний варіант функціонування серцево-судинної системи трапляється частіше у разі збільшення ступеня ожиріння і зростання навантаження [33].

Виникнення АГ у випадку ожиріння також пов'язують із зростанням активності центральних відділів регуляції СНС під впливом гіперінсулінемії, яка є компенсаторною реакцією на тлі зниження чутливості тканин до інсуліну. Стимуляція серця, судин (вазоконстрикція) і нирок (підвищення реабсорбції натрію) з боку СНС призводить до появи АГ [14, 16]. Тривале підвищення симпатичної активності в скелетній мускулатурі викликає розрідженість щільності артеріол і капілярної мережі м'язів. Погіршення кровотоку в скелетних м'язах, які є основним споживачем глюкози, призводить до наростання інсулінорезистентності і компенсаторної гіперінсулінемії [2].

Інсулін бере безпосередню участь у регуляції активності СНС у відповідь на їжу. В експериментальних роботах установлено, що під час голодування активність симпатоадреналової системи знижується, а за умови споживання їжі підвищується. Таким чином, здійснюється

Book_4(11)_2011.indb 29
16.09.2011 10:06:36

регуляція витрати енергії: підвищення симпатозумовлених енерговитрат у разі переїдання і зниження витрат калорій у період голодування. Цей механізм сприяє збереженню стабільної маси тіла, основоположна роль інсуліну в цьому процесі не викликає сумнівів [1].

Передбачається, що інсулін, проходячи через гематоенцефалічний бар'єр, стимулює захоплення глюкози в регуляторних клітинах, пов'язаних з вентромедіальними ядрами гіпоталамуса. Це зменшує їхній гальмівний вплив на центри СНС стовбура мозку і призводить до збільшення активності центральної СНС. У фізіологічних умовах цей механізм є регуляторним, гіперінсулінемія ж викликає стійку активацію симпатоадреналової системи і сприяє стабілізації АГ [1].

Установлена наявність взаємозв'язку між ренін-ангіотензин-альдостероновою системою та СНС. Із активацією СНС пов'язують посилення секреції реніну в нирках, і відбувається це незалежно від внутрішньониркової сенсорної системи, яка регулює секрецію реніну нирками. Порушення регуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у разі ожиріння також здатне стимулювати активність СНС [4]. Підвищення активності центральних відділів симпатоадреналової системи призводить до периферичної гіперсимпатикотонії. У нирках активація рецепторів юкстагломерулярного апарату супроводжується виробленням реніну, посиленням затримки натрію і рідини. Окрім того, збільшення вмісту циклічного аденозинмонофосфату під впливом катехоламінів стимулює експресію ангіотензиногену в адипоцитах людини [45].

Можливо, ця активація СНС у тканині нирок є патофізіологічним механізмом, який призводить до розвитку гіпертензії, пов'язаної з ожирінням; тобто гіпертензія носить нейрогенний характер. Але навіть якщо не спостерігається підвищення АТ, ожиріння у людини супроводжується активацією СНС [44].

Патологія шлунково-кишкового тракту

Доведено роль ВНС у виникненні гострих гастродуоденальних ерозій і виразок. Активація СНС викликає надмірний викид медіаторів (катехоламінів), що призводить до порушення трофіки тканин. [17].

Дисфункція вегетативного відділу нервової системи розглядається також як патогенетичний фактор неінфекційної шлунково-кишкової патології [11, 17].

Так, дисфункція ВНС виникає у дітей з функціональними диспепсіями. За даними І.В. Самохіна (2005), особливостями функціонування ВНС у разі цих станів було переважання вихідної ваготонії, яка траплялася у 71% дітей. Під час проведення КОП домінувала гіперсимпатикотонічна ВР та недостатнє ВЗ [32].

Проведені дослідження О.В. Ніколаєвої (2005) показали, що серед скарг дітей з хронічною патологією травної системи суттєве місце займають прояви з боку нервової системи (цефалгії, запаморочення, підвищена втомлюваність, емоційна лабільність та ін.) [28]. Результати клініко-інструментального дослідження ЦНС у таких хворих свідчили про те, що у більшості з них був надсегментарний рівень ураження ВНС, що спричиняло дизрегуляцію вегетативно-вісцеральних функцій, спрямованих на забезпечення різних форм адаптивної діяльності організму.

За даними того ж автора [28], щодо вивчення функціонального стану ВНС у хворих із сполученою патологією травної системи були встановлені порушення вегетативного гомеостазу, які характеризуються зміщенням рівноваги активності симпатичного і парасимпатичного відділів ВНС з переважаючим впливом одного з них. У більшості дітей з порушеннями моторної функції органів гастродуоденальної зони на тлі сполученої патології травної системи вегетативний гомеостаз характеризується домінуванням тонусу парасимпатичного відділу ВНС, гіперсимпатикотонічною ВР і недостатнім ВЗ. Унаслідок ваготонії відбувається підвищення рухової активності шлунка і зниження тонусу сфінктерів (нижнього стравохідного і пілоричного), що є однією із суттєвих передумов виникнення антиперистальтики. У випадку сполучення парасимпатикотонії з підвищенням активності симпатичного відділу ВНС, який збільшує тонус сфінктерів, виникає їхня дискінезія, що в сполученні з порушеннями моторики шлунка і дванадцятипалої кишки призводить до появи гастроезофагеального та дуоденогастрального рефлюксів [28].

Вегетативні порушення мають важливе значення в генезі жовчнокам'яної хвороби. Підвищення тонусу симпатичної ланки ВНС, патологічних варіантів ВР та ВЗ є причиною порушення жовчовиділення за рахунок гальмувального впливу на рухову функцію жовчного міхура. Застій жовчі сприяє формуванню запального процесу, розвитку нейродистрофічних змін стінки міхура. Це призводить до ще більшого порушення його скоротливої здатності, аж до атонії, і формування конкрементів [9].

Сучасні підходи до терапії вегетативних дисфункцій у дітей

Не зважаючи на достатньо великий арсенал медикаментозних засобів, що використовуються для лікування вегетативних розладів, проблема на сьогодні залишається актуальною, оскільки лікарські препарати, які використовують педіатри для корекції вегетативних розладів, повною мірою не вирішують її.

Лікування таких дітей повинне бути комплексним і тривалим – тільки це гарантує його ефективність.

Основні принципи лікування вегетативних дисфункцій

Усі методи терапії можна розділити на немедикаментозні та медикаментозні. Перевагу, при можливості, слід віддавати немедикаментозним методам терапії – рефлексотерапії, лікувальній фізкультурі, масажу, фізіо- і фітотерапії, курортному лікуванню.

Режим – достатній нічний (у багатьох випадках і денний) сон, чергування розумової і фізичної діяльності, ранкова гімнастика, загартовування, водні процедури.

Дієта – визначається формою вегетативної дисфункції і може включати обмеження солоної, гострої їжі, жирів тваринного походження.

Фізіотерапевтичні заходи – гальванізація, діатермія синокаротидної зони, електрофорез, загальне ультрафіолетове опромінювання, електросон, змінне магнітне поле та ін. Показані водні процедури, важливе значення має психотерапія.

Вегетотропні засоби – настоянка беладонни, белатамінал, белоїд, беласпон, настоянка валеріани, собачої кропиви тощо.

Book_4(11)_2011.indb 30 16.09.2011 10:06:37

Симптоматична і патогенетична терапія з урахуванням варіанта вегетативної дисфункції.

Етіотропна терапія повинна розпочинатися якомога раніше. У разі переважання психогенних впливів на хворого слід, при можливості, усунути дію психоемоційних і психосоціальних стресових ситуацій.

Важливою ланкою в комплексній терапії вегетативних дисфункцій є оптимізація праці та відпочинку. Слід чергувати розумові й фізичні навантаження, застосовувати різні методи психологічного розвантаження, аутотренінг. По можливості зменшити час перегляду телепередач, роботи за комп'ютером. За відсутності такої можливості обов'язковими є профілактичні перерви під час роботи з комп'ютером, вправи для очей тощо.

Інші напрями етіотропної терапії: санація хронічних вогнищ інфекції, виключення надмірних фізичних навантажень, поступове збільшення фізичної активності.

Дієтотерапія. Дитина із СВД повинна отримувати повноцінне харчування з достатньою кількістю мінеральних речовин і вітамінів. Дітям з підвищеною симпатоадреналовою активністю необхідно помірно обмежити вживання солі, чаю, кави. Доцільно включати в раціон продукти харчування, що знижують судинний тонус і активність вегетативної іннервації, такі як ячна каша, квасоля, салати, шпинат, молоко, сир. Необхідно виключити з раціону копчені, гострі страви, шоколад. Дітям з підвищеною парасимпатичною активністю, артеріальною гіпотонією рекомендується їжа, що містить достатню кількість рідини, маринади, чай, кава (краще з молоком), шоколад і шоколадні цукерки, кефір, гречана каша, горох, тобто ті продукти, які могли б стимулювати активність ВНС і адренорецепторів, відповідальних за стан судинного тонусу. Якщо немає алергії, при всіх варіантах СВД доцільно приймати на ніч мед (тривалим курсом не менше 2-3 місяців), а також різні соки, настої, компоти (з обліпихи, калини, шипшини, горобини, моркви, брусниці, чорноплідної горобини, родзинок, урюку, кураги) і мінеральну воду.

Слід збільшити надходження в організм солей калію і магнію. Ці речовини беруть участь у проведенні нервових імпульсів, поліпшують роботу судин і серця, сприяють відновленню порушеного балансу між відділами ВНС. Калій і магній містяться в гречаній, вівсяній кашах, сої, квасолі, горосі, абрикосах, шипшині, куразі, родзинках, моркві, баклажанах, цибулі, салаті, петрушці, горіхах.

Фізіотерапія. Спектр фізіотерапевтичних процедур різноманітний: електрофорез на шийний відділ хребта з лікарськими розчинами; синусоїдальні модульовані струми, аплікації парафіну й озокериту на шийно-потиличну ділянку. Ці процедури також спрямовані на відновлення балансу в діяльності основних відділів ВНС, нормалізацію роботи судин і нервової провідності, поліпшення обміну речовин і кровообігу в органах і тканинах. Останнім часом для лікування пацієнтів із СВД використовуються червоне й інфрачервоне лазерне випромінювання у поєднанні з магнітотерапією. Це поліпшує обмін речовин у клітинах, кровотік, зменшує біль у ділянці серця, проте такий вид впливу краще не застосовувати у разі гіпотонічного типу СВД, оскільки він може провокувати розвиток непритомності, запаморочення. Водні процедури мають загальнозміцнювальну дію на організм, тому при всіх типах СВД рекомендовані контрастні ванни, вільовий і циркулярний душі, гідромасаж, плавання. Крім того, у випадку переважання парасимпатикотонії застосовуються сольово-хвойні, а при симпатикотонії – вуглекислі, хлоридні та сульфідні ванни [23, 24].

Медикаментозна терапія. У разі недостатньої ефективності описаних вище лікувально-оздоровчих методів призначається медикаментозна терапія. Бажано починати медикаментозне лікування з фітотерапії. Тактика ведення хворого і специфіка складання збору визначається симптомокомплексом і психоособовим синдромом.

Під час розладів за симпатикотонічним і змішаним типом основу збору повинні становити заспокійливі трави (собача кропива, валеріана, піон, глід, липа, плакун, буркун, зніт, хміль, чебрець, гадючник, лаванда, синюха, шоломниця), спазмолітичні (м'ята, меліса, ромашка, кріп, коріандр, материнка), загальнозміцнювальні трави (зелений овес, лепеха, оман, звіробій, шипшина, горобина, кропива).

У разі постійної запальності з плаксивістю у складі збору збільшують частку плакуну, лаванди і звіробою. Як тільки з'являється страх, сором'язливість, призначають левзею. Вона виділяється з-поміж усіх адаптогенів тим, що її можна давати навіть увечері. Ще одна рослина, яка дає змогу успішно боротися зі страхами, – це миколайчики. Вона сприяє гармонізації емоцій, зокрема у разі афектної лабільності та коливань настрою.

При розладах за парасимпатикотонічним типом застосовуються рослинні стимулятори: елеутерокок, женьшень, заманиха, аралія, левзея, різні сечогінні трави і збори (мучниця, лілівець, брусниця).

Курси лікування зазвичай є тривалими (3-12 місяців). Препарати необхідно змінювати кожні 2-4 тижні (з дворічневою перервою між курсами).

При недостатньому заспокійливому ефекті фітопрепаратів до комплексного лікування дітей із СВД можна підключити транквілізатори і нейролептики.

Транквілізатори діють заспокійливо, зменшують невротичні прояви (страх, тривогу, боязнь), мають вегетотропну властивість, дають хороший ефект при функціональних кардіопатіях (екстрасистоліях, кардіалгіях), судинних дистоніях (усувають лабільність АТ), полегшують засинання, деякі з них мають протисудомну дію. Головною мішенню дії нейролептиків і анксіолітиків є структури лімбіко-ретикулярного комплексу, в яких зосереджені вищі вегетативні й емоційні центри.

За умови призначення транквілізаторів необхідно враховувати характеристику психоемоційного стану хворого (гіпер- або гіпостенічний стан) і спрямованість вегетативної дисфункції (ваго- і симпатикотонію). При гіперстенічній симптоматиці показані транквілізатори з седативним ефектом, які призначаються в три прийоми на день або вдень і увечері (мепробромат, атаракс, седуксен, сибазон, реланіум, діазепам, феназепам, тазепам). При гіпостенічному невротичному стані, артеріальній гіпотонії призначають препарати з помірною активізуючою дією – денні транквілізатори, які приймають за два прийоми (вранці і вдень) (грандаксин, медазепам). При змішаних варіантах СВД хороший ефект дає мепробамат, фенібут, белоїд і беласпон (белатамінал). Цим препара-

Book_4(11)_2011.indb 31
16.09.2011 10:06:37

там властива одночасно адрено- і холінолітична активність. Тривалість курсу прийому транквілізаторів – 4-6 тижнів, можливе проведення повторних курсів.

У дітей старше 15 років за наявності тривожно-фобічних розладів, вегетативних розладів з помірно вираженим страхом, апатією, зниженою активністю доцільно застосовувати препарат Стрезам (етифоксину гідрохлорид, «Biocodex», Франція), який має анксіолітичні властивості, не впливає на швидкість психомоторних реакцій і може використовуватися як денний транквілізатор у дозі 1 капсула до їди 2-3 рази на добу. Максимальний курс лікування становить 12 тижнів.

Нейролептики показані дітям з гострою і хронічною тривогою, при руховому неспокої, наявності тиків, іпохондрії, страхів, стійкому больовому синдромі. Вони мають вегетотропну властивість, антипсихотичну антифобічну активність, зменшують реакцію на зовнішні подразники. У дітей зі СВД у разі неефективності транквілізаторів застосовують нейролептики м'якої дії, які зазвичай добре переносяться хворими. Найчастіше з цієї групи препаратів використовуються френолон, мелерил (сонапакс), терилен.

Якщо треба, нейролептики можна поєднувати з транквілізаторами.

Нейрометаболічні стимулятори (ноотропні препарати) поліпшують обмінні процеси в ЦНС. Вони показані дітям з вираженими проявами СВД. Нейрометаболічні стимулятори не тільки позитивно впливають на обмінні процеси і кровообіг мозку, але і стимулюють окислювально-відновні процеси, підсилюють утилізацію глюкози, поліпшують енергетичний потенціал організму, підвищують стійкість тканини мозку до гіпоксії, сприяють поліпшенню пам'яті, полегшують процес навчання. З цією метою можна призначити ноотропіл, фенібут. Також використовується кортексин, глутамінова кислота, церебролізин. Лікування цими препаратами проводять 2-3 рази на рік.

Рослинні психостимулятори. Дітям з ваготонічною спрямованістю СВД призначають психостимулятори, що підвищують активність СНС. З цією метою можна призначати кофеїн, дуплекс, настоянки женьшеню, лимонника китайського, елеутерокока, родіоли рожевої, заманихи, пантокрину. Всі ці препарати призначають протягом 1-2 місяців, чергуючи їх між собою, з перервами по 2-3 тижні.

При стійкому головному болю, внутрішньочерепній гіпертензії показані курси діакарбу, сечогінних трав. Для поліпшення мікроциркуляції призначають трентал, кавінтон, вінкапан. При тахікардіях з метою зниження підвищеної активності симпатоадреналової системи призначають β-адреноблокатори, однак вони мають вікові обмеження.

У комплексній терапії СВД патогенетично обґрунтовано призначення вітамінів групи В, які, як відомо, забезпечують нормалізацію обмінних процесів мозку, впливають на неспецифічну реактивність організму та активізують репаративно-відновні процеси [19]. Використання вітамінів групи В у лікуванні СВД підвищує опір до психоемоційних і фізичних навантажень [47].

Серед багатьох мультивітамінних препаратів, представлених на ринку України, добре зарекомендував себе препарат Нейровітан, який є збалансованим комплексом вітамінів групи В: октотіаміну (субстанція вітаміну B_1 і тіоктової кислоти) – 25 мг, піридоксину гідрохлориду (вітамін B_6) – 40 мг, рибофлавіну (вітамін B_2) – 2,5 мг і ціанокобаламіну (вітаміну B_{12}) – 0,25 мг. До переваг препарату відноситься особливість дії октотіаміну, який міститься в Нейровітані, і є речовиною, що має властивості тіаміну і ліпоєвої (тіоктової) кислоти. α-Ліпоєва (тіоктова) кислота є коензимом, який активізує мітохондріальні ферменти, гальмує глюконеогенез і кетогенез, блокує утворення вільних радикалів, що призводить до антиоксидантного ефекту. Октотіамін має більш пролонговану дію, вищу кислотостійкість, всмоктуваність і ефективність порівняно з тіамінгідрохлоридом. Завдяки раціональному поєднанню в складі Нейровітану вітамінів, які доповнюють один одного, виявляється найбільш виражений терапевтичний ефект. Слід зазначити, що вітаміни у складі Нейровітану знаходяться в мікрогранулах, що перешкоджає їхній небажаній взаємодії між собою (як відомо, вітамін B_{12} руйнує вітамін B_1, а вітамін B_6 потенціює алергічні властивості вітаміну B_1).

У лікуванні будь-яких форм СВД також використовуються вітаміноподібні речовини (коензим Q_{10}, L-карнітин), мікроелементи (цинк, селен та інші). Основним завданням застосування цих засобів є корекція частих, хоча і різних за ступенем вираженості, метаболічних змін у дітей з вегетативною дисфункцією [36].

Важливе значення як фактор реабілітації хворих на СВД має *санаторно-курортне лікування*, яке є ефективним методом відновної медицини для корекції вегетативних розладів. Санаторно-курортне лікування не має негативних ефектів медикаментозної терапії та спрямоване на стимуляцію компенсаторно-пристосувальних механізмів шляхом поліпшення гемодинаміки, фізичної працездатності, активізації обміну речовин, поліпшення функції терморегуляції, благотворної дії на серцево-судинну систему та органи дихання, нормалізації вегетативних, метаболічних, ендокринних та імунологічних порушень. Основні курортні фактори, що використовуються в терапії СВД: кліматотерапія, мінеральні води, морські купання, лікувальна фізкультура, теренкур, бальнеолікування, основою дії яких є вплив на нервово-регуляторні механізми [23].

Прогноз синдрому вегетативної дисфункції

Прогноз СВД, як правило, сприятливий, нерідко її прояви в дитинстві назавжди залишаються в минулому. Проте без профілактики і лікування СВД може призводити до стійкого підвищення АТ, в результаті чого змінюються структура і функції різних внутрішніх органів, порушуються процеси травлення тощо. При СВД необхідно проводити регулярні (зазвичай сезонні) курси профілактики загострень, для чого призначають фітотерапію, вітамінотерапію, масаж, лікувальну фізкультуру, фізіотерапевтичні процедури, санаторно-курортне лікування [24].

Список літератури знаходиться в редакції

Book_4(11)_2011.indb 32 16.09.2011 10:06:37

Комплекс вітамінів групи В **№1 в Україні** *

НЕЙРОВІТАН®

Загальна характеристика:
склад: 1 таблетка Нейровітану містить: октотіаміну 25 мг, рибофлавіну 2,5 мг, піридоксину гідрохлориду 40 мг, ціанокобаламіну 0,25 мг.
Фармакологічні властивості. *Збалансований комплекс вітамінів групи В. Дія препарату визначається вітамінами, які входять до його складу.*
Октотіамін (комбінація вітаміну В1 і α-ліпоєвої кислоти) бере активну участь в обміні вуглеводів і жирів, необхідний для синтезу нуклеїнових кислот. Потенціює дію ацетилхоліну, що бере участь у передачі нервового імпульсу. Відіграє важливу роль у регулюванні функцій м'язової і вегетативної нервової системи. Посилює тканинне дихання, покращує надходження кисню до клітин шкіри.
Рибофлавін (вітамін В2) входить до складу численних окисно-відновних ферментів. Бере участь у тканинному диханні і синтезі АТФ, синтезі вищих жирних кислот й інших процесах енергозабезпечення клітини. Виявляє антиоксидантні властивості, бере участь у кровотворенні, сприяючи підвищенню рівня гемоглобіну та еритроцитів. Покращує зір, підвищує сприйнятливість кольорів і адаптацію до темряви.
Піридоксин (вітамін В6) – компонент, необхідний для метаболізму амінокислот, жирів і вуглеводів, а також для синтезу фізіологічних регуляторів, таких як серотонін і гістамін. Бере участь у розщепленні холестерину, синтезі і живленні мієлінової оболонки периферичного нерва та аксону. Недостатність вітаміну В6 призводить до розвитку нейром'язової дистрофії і судом.
Ціанокобаламін (вітамін В12) бере участь у білковому, жировому і вуглеводному видах обміну. Запобігає жировому переродженню печінки. Сприяє зниженню рівня холестерину у крові та його виведенню із кровоносних судин. Стимулюючи синтез білка, нормалізує процеси росту і розвитку. Регулює процеси кровотворення. Підвищуючи фагоцитарну активність лейкоцитів і активізуючи діяльність ретикулоендотеліальної системи, посилює імунологічний захист організму.
Показання для застосування. *Лікування захворювань нервової системи: неврити, поліневрити, діабетичні неврити, невралгія, ішіалгія, міжреберна невралгія, невралгія трійчастого нерва, парестезія, периферичні нейропаралічі, параліч лицьового нерва, люмбаго, артралгія та міалгія.*
Спосіб застосування та дози. *Застосовують внутрішньо дорослим і дітям старше 3 років.*
Дорослим та дітям старше 14 років призначають від 1 до 4 таблеток на добу.
Дітям віком 3 - 7 років призначають 1 таблетку на добу, віком 8 - 14 років - від 1 до 3 таблеток на добу. Вагітним призначають 1 таблетку на добу. В післяпологовий період, період годування грудьми - від 1 до 2 таблеток на добу. Курс лікування – 2 - 4 тижні. Побічна дія. Можливі диспепсичні розлади, алергічні реакції у вигляді дерматиту при підвищеній чутливості до вітамінів групи В.
Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Дитячий вік до 3 років.
Особливості застосування. *Вагітність і годування грудьми. У період вагітності та годування грудьми препарат можна призначати, не перевищуючи рекомендовані дози, та з урахуванням співвідношення користь для жінки / ризик для плода (дитини).*
Умови відпуску. *Без рецепта.*
Упаковка. *По 10 таблеток у блістері з ПВХ та фольги, 3 блістери в картонній коробці.*

** За даними дослідження системи "Фармстандарт" ТОВ "Софтінформ" в АТС класах A11DB, A11EA серед пероральних комплексів за 2009 рік.*
Інформація для спеціалістів. З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції.
Р.п.: МОЗ України №UA/7433/01/01 від 11.12.2007

МЕГАКОМ
Фармацевтична компанія

Лечение идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у детей: реалии и перспективы

Д.м.н., профессор
О.С. Третьякова

О.С. Третьякова,
кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных заболеваний
Крымского государственного медицинского университета
имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Лечение идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) в детском возрасте представляет значительные трудности, особенно у пациентов с аутоиммунной формой заболевания. В связи с этим уже многие десятилетия не прекращаются поиски новых подходов к терапии, а также эффективных медикаментозных методов лечения этого заболевания. Вместе с тем, появление каждого из них привносит надежду на повышение эффективности терапии и улучшение качества жизни пациентов с ИТП, однако не всегда эта надежда оправдывается.

Целесообразно рассмотреть эту проблему с позиций реального положения дел и ближайших перспектив. Итак...

Реалии

В терапии ИТП, как и других тромбоцитопений, необходимо соблюдение ряда принципов:

- госпитализация всех больных с геморрагическим синдромом независимо от степени его выраженности или количества тромбоцитов;
- выбор адекватного метода транспортировки больного в лечебно-профилактическое учреждение (санитарный транспорт, горизонтальное положение), т. к. при количестве тромбоцитов менее 30×10^9/л могут развиться спонтанные кровоизлияния и угрожающие жизни кровотечения;
- соблюдение строгого постельного режима до стойкого купирования геморрагического синдрома, в дальнейшем режим предусматривает ограничение травмоопасных игр и занятий;
- верификация диагноза;
- строго дифференцированный, индивидуальный подход;
- этиотропная терапия – при верификации этиологически значимого агента.

В настоящее время терапия идиопатической тромбоцитопенической пурпуры предусматривает 3 этапа:

- консервативный;
- оперативный;
- применение цитостатиков («терапия отчаяния»).

Первый этап (консервативный)

Одной из основных задач терапии ИТП является купирование геморрагического синдрома (в том числе и его последствий), довольно часто представляющего угрозу для жизни больного. Купирование геморрагического синдрома, развивающегося при ИТП, проводится в соответствии с теми же принципами, что и при тромбоцитопениях другого генеза, и является довольно сложной задачей.

Купирование геморрагического синдрома достигается с помощью применения гемостатических препаратов. К их числу относятся:

Ангиопротекторы: 12,5% раствор дицинона (этамзилата) по 1,0-2,0 мл 2-4 раза в сутки в/в, в/м либо по 0,5 г 4-6 раз в сутки внутрь; 0,025% раствор адроксона по 1,0-2,0 мл 2-4 раза в сутки в/м. Гемостатический эффект этих препаратов связан с уменьшением проницаемости мелких сосудов и капилляров, усилением тромбоцитарно-сосудистой реакции, остановкой кровотечения из мелких и мельчайших сосудов.

Ингибиторы фибринолиза:

- препараты аминокапроновой кислоты: эпсилон-аминокапроновая кислота (ε-АКК) в дозе 0,2 г/кг/сутки перорально 3-4 раза в сутки либо в/в, при продолжающемся кровотечении повторить в/в введение через 4 часа; после остановки кровотечения перейти на прием препарата внутрь в дозе 50-100 мг/кг в сутки (у новорожденных 50 мг/кг внутривенно капельно 1 раз в сутки); к этой же группе относят следующие препараты: Ацикапрон, Афибрин, Амикар, Карпацид, Карпамол, Эпсамон, Эпсикапрон и др.;
- препараты сигма-аминокапроновой кислоты (σ-АКК, транексамовой кислоты): Транексам, Трансамча, Троксаминат, Циклокапрон, Экзацил и др. (0,5-1 г каждые 8 часов);
- препараты аминометилбензойной (парааминобензойной) кислоты: Амбен, Памба, по 50-100 мг внутривенно или в тех же дозах внутрь 2-3 раза в сутки.

Механизм действия этих препаратов базируется на подавлении активности плазминогена, плазмина, ак-

Book_4(11)_2011.indb 34 16.09.2011 10:06:38

тивации фактора XII калликреин-кининовой системы. Ингибиторы фибринолиза способствуют стабилизации фибрина и его отложению в сосудистом русле, индуцируют агрегацию и адгезию тромбоцитов и эритроцитов.

Для остановки наружных кровотечений эти же препараты можно применять местно. Помимо них с этой же целью используют гемостатическую губку, тромбин, фибриноген, криотерапию и т. д. Применяют также метаболические препараты: лития карбонат по 0,025-0,3 г внутрь 3 раза в сутки (7 дней), рибоксин (инозин) по 0,05-0,2 г 2-3 раза в сутки (2-3 недели), АТФ со жженой магнезией, хотя убедительных данных об эффективности этих препаратов не имеется.

В зависимости от *локализации кровотечения* лечебная тактика имеет свои особенности:

- при *носовом кровотечении* в носовые ходы закапывают в каждую ноздрю каждые 3-5 минут по 3-5 капель раствора, содержащего тромбин, адроксон и ε-АКК (20 мг тромбина растворяют в 50 мл 5% раствора ε-АКК и добавляют 2 мл 0,025% раствора адроксона). Можно чередовать закапывание этого раствора и сосудосуживающих препаратов (1% раствор эфедрина, адреналин в разведении 1:10000). Допускается чередование тампонады переднего носового хода тампонами с указанной выше гемостатической смесью и тампонами с 1-5% раствором феракрила, гемостатической губкой, фибриновой пленкой. Следует помнить, что передняя тампонада носовых ходов должна быть рыхлой. Тампоны вводятся в носовые ходы не более чем на 24 часа, при невозможности их замены необходимо назначение антибиотиков с профилактической целью;
- при *желудочно-кишечном кровотечении* рекомендуется применение охлажденной, механически и химически щадящей пищи (стол № 5а), назначается 50 мл охлажденного 5% раствора ε-АКК с добавлением 1 мл 0,025% раствора адроксона и тромбина внутрь по 1 ч. либо ст. ложке 4-6 раз в сутки;
- при *маточном кровотечении* назначаются средства, усиливающие сократительную способность матки: прегнин по 0,01 г 2 раза в сутки под язык; при нарушении гормонального фона – эстрогены: 0,05% раствор фолликулина по 1,0 мл 1 раз в сутки в/м или 1% раствор прогестерона по 1,0 мл 1 раз в сутки в/м.

При отсутствии эффекта от терапии возникает необходимость решения вопроса о проведении заместительной терапии, т. е. применении тромбоконцентрата (ТК). К использованию ТК необходимо подходить взвешенно, с учетом характера тромбоцитопении. В частности, при иммунных тромбоцитопениях трансфузия ТК противопоказана, так как его использование может усугубить иммунный процесс, усилить разрушение тромбоцитов за счет избыточного образования антител. Переливание ТК при ИТП показано лишь при массивных жизнеугрожающих кровотечениях.

В то же время при неиммунных тромбоцитопениях переливание ТК показано в следующих случаях:

- при жизнеугрожающих кровотечениях;
- при снижении числа тромбоцитов менее 10×10^9/л (даже при отсутствии геморрагического синдрома);
- при увеличении длительности кровотечения в 2 и более раза в сравнении с нормой.

Эффективной является трансфузия терапевтической дозы концентрата тромбоцитов, которая составляет $3{,}0\text{-}5{,}0 \times 10^{11}$ тромбоцитов ($0{,}50\text{-}0{,}70 \times 10^{11}$ тромбоцитов на каждые 10 кг массы тела). Существуют также методы расчета индивидуальной оптимальной дозы на основе массы тела и объема циркулирующей крови либо площади тела. Как известно, стандартный ТК, приготовленный из одной дозы консервированной крови объемом 450 мл, содержит не менее $60{,}0 \times 10^9$/л тромбоцитов и считается одной единицей ТК.

Критериями эффективности трансфузий ТК являются:

– *клинические:* купирование геморрагического синдрома (остановка кровотечения, отсутствие свежих геморрагий на коже и видимых слизистых);

– *лабораторные:* увеличение количества циркулирующих тромбоцитов в русле крови реципиента через час после трансфузии, а также нормализация или уменьшение длительности кровотечения через 1 час с удержанием этого результата через 24 часа. Оптимальным считается повышение числа тромбоцитов периферической крови через 24 часа до более чем 40×10^9/л. Если же этот результат не достигнут, то в качестве критерия эффективности рассматривается повышение их количества выше критического уровня (20×10^9/л) или, по крайней мере, выше исходного предтрансфузионного количества. При отсутствии такого подъема последующие переливания тромбоцитной массы считаются малообоснованными. Как правило, переливание ТК в среднем увеличивает количество тромбоцитов, циркулирующих у реципиента с площадью поверхности тела 1,8 м^2, примерно на $5\text{-}10 \times 10^9$/л при отсутствии у него признаков кровотечения.

Следует помнить и о возможности развития осложнений при переливании тромбоконцентрата, возникновение которых зависит от правильности подбора пары «донор-реципиент», способа и метода получения тромбоцитов, условий и сроков хранения тромбоконцентрата, наличия в трансфузионной среде других форменных элементов крови.

Необходимо учитывать, что у 40-80% больных, получавших неоднократно трансфузии тромбоцитов, развивается иммунизация, что резко снижает эффективность последующих переливаний.

Этиотропная терапия проводится лишь при выявлении лабораторных маркеров возбудителя. Внедрение современных иммунологических методов дает возможность выявить этиологически значимые в развитии ИТП возбудители, прежде всего цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, другие типы вируса герпеса. В связи с этим целесообразно применение специфических противовирусных препаратов, включение которых в комплекс лечения ИТП позволяет у ряда пациентов прервать течение довольно упорных форм этого заболевания.

Подавление иммунопатологического процесса при ИТП является одной из главных составляющих купирования геморрагического синдрома. Выбор метода зависит как от тяжести клинических проявлений, так

Book_4(11)_2011.indb 35
16.09.2011 10:06:38

и от количества тромбоцитов в периферической крови. Американским обществом гематологов с позиций доказательной медицины (степени научной доказательности) разработаны рекомендации для стартовой терапии ИТП у взрослых **(таблица)**.

В соответствии с выводами комиссии Американского общества гематологов, основными методами лечения ИТП у взрослых являются терапия глюкокортикоидами, внутривенная инфузия иммуноглобулина и моноклонального анти-Rh0(D)-иммуноглобулина G, а также спленэктомия. Другие методы в терапии ИТП у взрослых используются лишь при неэффективности основных. К ним относятся лечение цитостатиками (азатиоприном, циклофосфамидом, алкалоидами барвинка розового – винкристином, винбластином), синтетическими андрогенами (даназолом), аналогами α_2-интерферона, аскорбиновой кислотой, колхицином, применение комбинированной химиотерапии, иммуносорбции с использованием антигена стафилококка А, назначение циклоспорина, ε-АКК, плазмафереза и удаление добавочной селезенки. В соответствии с выводами комиссии, прямые доказательства того, что данные методы лечения снижают частоту кровотечений или смертность при ИТП у взрослых, отсутствуют.

К сожалению, в педиатрической практике подобные рекомендации, базирующиеся на результатах доказательной медицины, отсутствуют.

Таблица. Стартовое лечение идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у взрослых (рекомендации Американского общества гематологов, 1997 г.)

Число тромбоцитов и клинические проявления	Оценка применения метода		
	Целесообразно	Степень целесообразности точно не определена	Нецелесообразно
Число тромбоцитов менее 10 × 10⁹/л			
Бессимптомное течение	ГК	IgG в/в, госпитализация	Наблюдение, спленэктомия
Слабо выраженная пурпура	ГК	IgG в/в, госпитализация	Наблюдение, спленэктомия
Кровотечение из слизистых	ГК, госпитализация	IgG в/в	Наблюдение, спленэктомия
Тяжелое кровотечение	IgG в/в, ГК, госпитализация	Спленэктомия	Наблюдение
Число тромбоцитов 10-20 × 10⁹/л			
Бессимптомное течение	ГК	Госпитализация, IgG в/в	Наблюдение, спленэктомия
Слабо выраженная пурпура	ГК	Госпитализация, IgG в/в	Наблюдение, спленэктомия
Кровотечение из слизистых	ГК, госпитализация	IgG в/в	Наблюдение, спленэктомия
Тяжелое кровотечение	IgG в/в, ГК, госпитализация	Спленэктомия	Наблюдение
Число тромбоцитов 20-30 × 10⁹/л			
Бессимптомное течение		ГК, IgG в/в	Наблюдение, спленэктомия, госпитализация
Слабо выраженная пурпура	ГК	IgG в/в	Наблюдение, спленэктомия, госпитализация
Кровотечение из слизистых	ГК	Госпитализация, IgG в/в	Наблюдение, спленэктомия
Тяжелое кровотечение	IgG в/в, ГК, госпитализация	Спленэктомия	Наблюдение
Число тромбоцитов 30-50 × 10⁹/л			
Бессимптомное течение		ГК	Наблюдение, IgG в/в, спленэктомия, госпитализация
Слабо выраженная пурпура		ГК	Наблюдение, IgG в/в, спленэктомия, госпитализация
Кровотечение из слизистых	ГК	Госпитализация, IgG в/в	Наблюдение, спленэктомия
Тяжелое кровотечение	ГК, IgG в/в, госпитализация		Наблюдение, спленэктомия
Число тромбоцитов 50-100 × 10⁹/л			
Бессимптомное течение	Наблюдение		IgG в/в, спленэктомия, ГК, госпитализация
Слабо выраженная пурпура	Наблюдение		IgG в/в, спленэктомия, ГК, госпитализация
Кровотечение из слизистых		Наблюдение, ГК, госпитализация	Спленэктомия, IgG в/в

Примечания: ГК – глюкокортикоиды, IgG – иммуноглобулин G, в/в – внутривенно.

Book_4(11)_2011.indb 36 16.09.2011 10:06:39

Препаратами первой линии для лечения острой и хронической ИТП у детей служат внутривенные иммуноглобулины, включая анти-Rh0(D)-иммуноглобулин, и кортикостероиды, способствующие увеличению количества тромбоцитов, прежде всего за счет уменьшения их иммуно-опосредованной деструкции.

В качестве стартовой терапии для купирования патологического иммунного процесса у детей, как и у взрослых, выступают ***глюкокортикоиды*** (ГК). В последние годы произведен пересмотр доз ГК, применяющихся при ИТП. ГК, как «малые» иммунодепрессанты, назначаются в стартовой дозе не менее 2,0 мг/кг/сутки (в пересчете на преднизолон, которому и отдается предпочтение) внутрь в течение не менее 3 недель. Как показал опыт, длительное лечение заболевания в дозе 1 мг/кг/сутки способствует хронизации процесса и ведет к торможению тромбоцитопоэза в костном мозге. Трехнедельный срок терапии ГК в полной дозе определяется периодом полураспада антитромбоцитарных антител, который и равен 3 неделям. Однако в тяжелых случаях доза 2,0 мг/кг/сутки может оказаться недостаточной, поэтому с целью повышения эффективности лечения в настоящее время отмечается тенденция к увеличению доз преднизолона. Дозы в этих случаях повышают до 3-4-8 мг/кг/сутки внутрь в течение недели с последующим их снижением. Эффект терапии обычно проявляется в первые дни лечения. Вначале исчезает геморрагический синдром, затем начинается увеличение числа тромбоцитов. Первые порции тромбоцитов почти целиком уходят на «подкормку» эндотелия. Гормональную терапию даже при относительно быстром эффекте рекомендуется проводить в исходной дозе в течение 3-4 недель с последующим постепенным ее снижением (каждые 5-7 дней по 5 мг) до полной отмены. Отмена ГК у части больных приводит к снижению числа кровяных пластинок: после прекращения лечения достигнутый желательный уровень тромбоцитов сохраняется менее чем у половины пациентов.

В терапии больных с ИТП возможно применение других схем лечения ГК. При отсутствии эффекта от лечения преднизолоном применяют дексаметазон в высоких дозах прерывистыми курсами (0,6 мг/кг/сутки в/в или 20 мг/м^2 в течение 4 дней каждые 15 дней), рекомендуется проводить не более 4 таких курсов. Эффективность коротких курсов высокодозового дексаметазона у детей с хронической ИТП составляет около 70%.

Альтернативным вариантом может быть проведение *пульс-терапии*: метилпреднизолон 30 мг/кг в сутки в течение трех дней (время инфузии не менее 20 минут) до купирования геморрагического синдрома и повышения числа тромбоцитов до безопасного уровня (более 20×10^9/л). Пульс-терапия и ГК в дозе 3-5 мг/кг/сутки могут быть использованы при рецидиве тромбоцитопении и геморрагического синдрома после завершения начального курса терапии ГК. Назначая эти препараты, следует помнить, что многомесячное применение ГК неэффективно и приводит к осложнениям: гипокалиемии, артериальной гипертензии, образованию стероидных язв, повышению уровня глюкозы в крови (риск развития стероидного диабета), гнойно-септическим осложнениям, остеопорозу, формированию «кушингоида», изменению психики (особенно при терапии дексаметазоном), развитию синдрома отмены и др.

Однако, несмотря на существенный уровень изначальных ответов на кортикостероидную терапию, длительной (более 5 лет) ремиссии удается добиться не более чем у 15-20% больных.

В случае неэффективности стероидной терапии при аутоиммунной форме показано проведение терапии внутривенными иммуноглобулинами, моноклональным анти-Rh0(D)-иммуноглобулином либо аналогами α_2-интерферона.

Основной целью применения ***внутривенных иммуноглобулинов*** (ВВИГ) является подавление активности антитромбоцитарных антител, снижение уровня тромбоцит-ассоциированного IgG, ингибирование активности клеток ретикулоэндотелиальной системы за счет блокады Fc-рецепторов макрофагов, что уменьшает опсонизацию тромбоцитов и предотвращает их разрушение в кровеносном русле. Этот вариант лечения стал более доступным (с экономической точки зрения) с появлением отчественных внутривенных иммуноглобулинов: Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения (ЗАО «Биолек»), Веноиммун и Биовен Моно (ЗАО «Биофарма»). Помимо этого, в терапии ИТП используются внутривенные иммуноглобулины зарубежного производства: Сандоглобулин, Гамимун Н, Флебогамма, Октагам, Хумаглобин, Интраглобин F и др.

Схемы введения ВВИГ могут быть различными: по 0,4 г/кг ежедневно в течение 5 дней либо по 1 г/кг в течение 2 дней. В то же время по данным некоторых авторов, однократное введение иммуноглобулина в дозе 0,8 мг/кг дает такие же результаты, как и представленные ранее схемы лечения.

Эффект при применении ВВИГ достигается значительно быстрее (через 24-48 часов), чем при использовании ГК. Важным преимуществом ВВИГ в сравнении с последними является их эффективность при использовании в ургентных ситуациях, развивающихся при ИТП. Применение ВВИГ позволяет быстро повысить уровень тромбоцитов в крови и тем самым минимизировать угрозу такого опасного осложнения, как внутричерепное кровоизлияние. У подавляющего большинства больных, получающих ВВИГ, начиная со 2-го дня количество тромбоцитов повышается, достигая максимума на 4-11 день, одновременно прекращается геморрагический синдром. В целом, применение иммуноглобулина приводит к повышению количества тромбоцитов у 75% пациентов, более чем у половины из них число кровяных пластинок достигает нормальных цифр. К сожалению, этот эффект лечения также оказывается кратковременным. После завершения инфузий ВВИГ число тромбоцитов обычно постепенно снижается, но некоторое время (3-4 недели) держится на гемостатическом уровне. Стойкая клинико-гематологическая ремиссия после 1-го курса лечения отмечается у 25-30% больных. Возможны повторные курсы введения иммуноглобулина, их сочетание с преднизолоном. Однако следует учитывать, что до 30% больных, лечившихся ВВИГ, в дальнейшем приобрели резистентность к ним.

Book_4(11)_2011.indb 37
16.09.2011 10:06:39

Высокие дозы ВВИГ при лечении больных аутоиммунной формой ИТП успешно применяются в процессе подготовки к различным плановым операциям, в частности, перед спленэктомией, остающейся одним из наиболее мощных методов лечения ИТП. В этих случаях назначают по 0,6 г/кг ВВИГ ежедневно в течение 3 дней, что приводит к росту числа тромбоцитов, после чего выполняется операция. Такая подготовка резко снижает риск развития осложнений при проведении спленэктомии. Как правило, серьезных побочных явлений или осложнений даже при таких небольших дозах не наблюдается. Однако следует помнить о возможности развития побочных эффектов, вызываемых ВВИГ: головной боли, тошноты, повышения температуры тела, аллергических реакций.

Сопоставляя эффективность лечения иммуноглобулинами и ГК, можно заметить, что их действие практически одинаково.

Терапия моноклональным ***анти-Rh0(D)-иммуноглобулином*** (в дозе 10-50 мкг/кг в течение 3-5 дней) – метод лечения иммунных тромбоцитопений, базирующийся на «конкуренции» кровяных пластинок с эритроцитами. На сегодня существует большое количество как отечественных, так и зарубежных препаратов анти-Rh0(D)-иммуноглобулина: Иммуноглобулин человека антирезус Rh0(D), Anti-Rh0(D) immune globulin intravenous (Анти-Rh0[D]-иммуноглобулин для в/в введения), Immunoglobulinum humanum antirhesus Rh0(D) (Иммуноглобулин человека антирезус Rh0[D]), Иммуноглобулин антирезусный Rh0(D), Иммуноглобулин G моноклональный человеческий антирезус Rh0(D), БэйРоу-Ди, ГиперРОУ С/Д, WinRh0, NABI, Partogamma, Resogam и др. Известно, что как эритроциты, так и тромбоциты секвестрируются в системе фагоцитирующих макрофагов. Под действием анти-Rh0(D)-иммуноглобулина эритроциты больного активируются и интенсивно разрушаются. Деструкции же тромбоцитов не происходит, так как макрофаги перегружены (их Fc-рецепторы заблокированы) активированными эритроцитами. Это приводит к появлению невостребованных кровяных пластинок. Последние остаются циркулировать в крови, что увеличивает продолжительность их жизни и приводит, соответственно, к росту численности тромбоцитов, так как костный мозг находится в состоянии гиперплазии. Помимо этого, применение анти-Rh0(D)-иммуноглобулина вызывает угнетение продукции антитромбоцитарных антител.

Сведения об эффективности этого метода носят противоречивый характер. В ряде наблюдений, в которых отмечался неполный и кратковременный эффект, применялись, как правило, малые дозы препарата (10 мкг/кг). Оптимальной курсовой дозой считается 50 мкг/кг, причем допускается как однократное в/в введение всей дозы, так и дробное (в/в или в/м) в течение 2-5 дней. Терапия анти-Rh0(D)-иммуноглобулином позволяет достичь полного гематологического ответа у 50-72% детей с аутоиммунной формой ИТП. Этот эффект сохраняется в пределах 2-3-х недель. Считается, что повторные введения препарата не менее эффективны, чем первое. Следует помнить, что основным побочным эффектом применения анти-Rh0(D)-иммуноглобулина является транзиторная гемолитическая анемия. В то же время данная терапия менее эффективна у лиц, перенесших спленэктомию.

В терапии больных со стероидорезистентной ИТП находят применение модуляторы иммунного ответа – ***аналоги интерферона*** (Лейкинферон, Реальдирон, Интрон-А, Виферон, Роферон-А, Лейкиферон, γ-интерферон, Берофор и др.). Известно, что при ИТП, помимо активации клеточного звена иммунитета и усиления процессов антителообразования, развивается дефицит продукции как α-, так и γ-интерферона. С заместительной целью используется α_2-интерферон в дозе 1,5-3 млн МЕ 3 раза в неделю п/к или в/м в течение 4 и более недель (в зависимости от получаемого эффекта), являющийся активным физиологическим регулятором. И хотя механизм действия этой группы препаратов при ИТП остается пока неясным, очевиден его ингибирующий эффект относительно продукции иммуноглобулинов В-клетками за счет уничтожения излишков популяции клональных лимфоцитов, вовлеченных в выработку аутоантител. Однако достоверные данные об эффективности такой терапии или доказательства, на основе которых можно было бы разработать рекомендации, на сегодня отсутствуют. Назначая эти препараты, следует помнить о возможных побочных реакциях в виде тошноты, рвоты, диареи, анорексии, болей в животе, отеков, гипертонических кризов, аритмии, а также головных болей, нарушений сна, кожного зуда, гиперемии кожи, артралгий и др.

Современным направлением лечения ИТП является назначение ***синтетических аналогов андрогенов*** – в частности, даназола (Дановал, Данодиол, Данол) в дозе 10-20 мг/кг в день в течение 3 и более месяцев. Механизм действия этих препаратов заключается в угнетении синтеза антитромбоцитарных антител, снижении степени разрушения кровяных пластинок, повышении эффективности ГК.

Однако в тяжелых случаях при наличии кровотечений, угрожающих жизни больного, в качестве стартовой терапии рекомендуются следующие варианты терапии:

- ГК в высоких дозах или пульс-терапия;
- ВВИГ;
- сочетание ГК и ВВИГ;
- экстренная спленэктомия (по витальным показаниям, прежде всего при внутричерепном кровоизлиянии).

Второй этап (оперативный)

Как показывает практика, консервативная терапия не всегда приводит к нормализации уровня тромбоцитов и купированию геморрагического синдрома. В таких случаях возникает необходимость в проведении оперативного лечения. И хотя оптимальным считается проведение спленэктомии после достижения ребенком 5 лет, что связано с формированием иммунной системы, и после 12 месяцев от начала лечения, все же в практической деятельности эти вопросы зачастую приходится решать в более ранние сроки. Как уже отмечалось ранее, при некупирующемся кровотечении или угрозе кровоизлияния в ЦНС удаление селезенки проводится по жизненным показаниям.

Book_4(11)_2011.indb 38 16.09.2011 10:06:39

Показаниями к *плановой спленэктомии* являются:

– неэффективность терапии на протяжении 3-6 месяцев: некупируемый геморрагический синдром или его возобновление на фоне снижения дозы ГК;

– количество тромбоцитов 10×10^9/л при отсутствии геморрагического синдрома;

– отсутствие тенденции к росту при количестве кровяных пластинок менее 30×10^9/л на протяжении 3 месяцев при активном лечении.

При решении вопроса о проведении спленэктомии следует учитывать, что удаление селезенки отрицательно воздействует на иммунологическую реактивность организма ребенка. Как известно, селезенка является единственным источником тафтсина (одной из фракций γ-глобулинов), влияющего на фагоцитарную активность нейтрофилов и регулирующего деятельность Т- и В-лимфоцитов. Дефицит тафтсина приводит к снижению фагоцитарной активности лейкоцитов и депрессии ретикулоэндотелиальной системы. Поэтому больным за 2 недели до проведения плановой операции с целью снижения риска развития гнойно-септических осложнений спленэктомии необходимо провести вакцинацию конъюгированной вакциной *Haemophilus influenzae* типа В, поливалентной пневмококковой вакциной и четырехвалентной менингококковой полисахаридной вакциной. Спленэктомию проводят, как правило, на фоне глюкокортикоидной терапии. Обычно за 4-5 дней до операции дозу глюкокортикоидов повышают, а за 2 дня до спленэктомии – удваивают.

Спленэктомия – паллиативный метод, обеспечивающий продление жизни тромбоцитов за счет устранения органа, являющегося источником выработки антитромбоцитарных антител и местом их разрушения. Проведение спленэктомии у 75% пациентов приводит к практическому выздоровлению. У большинства прооперированных больных количество тромбоцитов периферической крови повышается уже через 4-6 часов после операции, достигая максимума на 2-6 сутки. В последующем происходит некоторое их снижение, что не является основанием для назначения гормональной терапии, т. к. на протяжении последующих нескольких недель или месяцев происходит нормализация их уровня на фоне применения препаратов, улучшающих функциональное состояние тромбоцитов. У части пациентов после операции сохраняется низкий уровень содержания кровяных пластинок, однако геморрагический синдром исчезает более чем у половины из них. Возможен отсроченный эффект: медленное повышение уровня тромбоцитов в последующие 5-6 месяцев после операции.

Однако не всегда спленэктомия приносит желаемый эффект. Одной из причин неэффективности спленэктомии может быть наличие неудаленных во время операции добавочных селезенок, частота выявления которых варьирует от 10 до 25%. Поэтому в качестве альтернативы спленэктомии рассматривается рентгеноэндоваскулярная окклюзия селезенки. В качестве эмболизирующего материала используются силиконовые сферы или цилиндры. При этом проводится поэтапное «выключение» 90-95% паренхимы органа. Рентгеноэндоваскулярная окклюзия селезенки не уступает спленэктомии по эффективности и имеет минимальное количество осложнений, особенно у больных с тяжелой ИТП. Этот эффективный метод лечения детей с аутоиммунной формой ИТП позволяет достичь длительной клинико-гематологической ремиссии в 45% случаев. Использование данного метода в педиатрической практике имеет перспективы в связи с его малой травматичностью и относительной безопасностью развития инфекционных осложнений. Кроме того, после эмболизации 2-5% селезеночной ткани продолжают функционировать за счет коллатералей и выполнять свою иммунологическую функцию, что крайне важно для растущего организма.

Третий этап (терапия цитостатиками)

При отсутствии эффекта от спленэктомии возникает необходимость применения цитостатической терапии. Цитостатики применяются в комбинации с ГК на протяжении 2-3-5-ти месяцев. С этой целью применяются винкристин 1,5-2 мг/м^2 внутрь либо в/в струйно 1 раз в неделю, курс лечения 3-6 недель; циклофосфамид (циклофосфан) в дозе 10 мг/кг (5-10 инъекций) или 200-400 мг в сутки парентерально, 6-8 г на курс; азатиоприн (2-3 мг/кг веса тела в 2-3 приема в течение 1-2-3 мес.). Эффект, как правило, наступает через 1,5-2 месяца, после чего постепенно отменяют кортикостероиды.

Однако даже такое интенсивное лечение не всегда позволяет нормализовать уровень тромбоцитов у пациентов с аутоиммунной формой ИТП, а в некоторых случаях и не приводит к купированию геморрагического синдрома. Поэтому интенсивный поиск новых направлений в терапии ИТП продолжается на протяжении многих десятилетий.

Перспективы

Последние годы отмечены появлением новых инструментов для лечения пациентов с хронической ИТП, которые способны оказать позитивное влияние даже при рефрактерности у пациентов к прочим методам лечения.

Рассматривая перспективы лечения больных с аутоиммунной формой ИТП, особенно при наличии стероидорезистентности, нельзя не упомянуть о достаточно эффективном современном методе лечения подобной патологии у взрослых иммунобиологическими препаратами, в частности препаратом Мабтера *(ритуксимаб)*. Препарат представляет собой химерные моноклональные антитела, обладающие способностью специфически связываться с трансмембранным антигеном CD20 В-лимфоцитов и инициировать иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Безусловная ценность этого метода лечения в локальности его приложения: действие Мабтеры распространяется исключительно на иммунокомпетентные клетки и не сопровождается разрушением интактных. По результатам применения его у взрослых с ИТП, ритуксимаб является единственным эффективным и низкотоксичным агентом при неудаче спленэктомии: в 50% случаев достигается краткосрочный ответ и в 30% – долгосрочный.

Book_4(11)_2011.indb 39
16.09.2011 10:06:39

В зарубежной литературе имеется ряд публикаций, посвященных месту этого препарата в терапии аутоиммунной формы ИТП у детей и оценке его эффективности. Мабтера применялась у больных с аутоиммунной формой, рефрактерной к высоким дозам стероидов, неэффективностью спленэктомии и цитостатической терапии, а также у пациентов с жизнеугрожающими кровотечениями. Полученные результаты далеко не однородны, эффективность не всегда однозначна, а риск развития побочных действий и нежелательных реакций достаточно высок. Помимо этого, на сегодня нет сведений о проведении рандомизированных клинических испытаний по выявлению эффективности и безопасности этих препаратов у детей, поэтому с позиций доказательной медицины вопрос применения Мабтеры в терапии ИТП остается открытым. Уместно также вспомнить, что препарат Мабтера имеет четкие возрастные ограничения, и в соответствии с инструкцией разрешен к применению только у взрослых пациентов. Однако справедливости ради следует отметить, что Мабтера включена в протокол лечения В-клеточной лимфомы детей.

В последние годы появилось новое направление в лечении аутоиммунной формы ИТП у взрослых – применение агонистов тромбопоэтиновых рецепторов, дающее многообещающие результаты. В частности, не так давно были опубликованы результаты лечения пациентов с ИТП с использованием первого перорального непептидного агониста рецептора тромбопоэтина – препарата *эльтромбопаг* (Революйд, Promacta). Эльтромбопаг – это первый пероральный непептидный агонист рецепторов тромбопоэтина (лиганда для тромбопоэтиновых рецепторов на мегакариоцитах и тромбоцитах), стимулирующий продукцию мегакариоцитов (предшественников тромбоцитов) клетками костного мозга. Препарат индуцирует сигнал с тромбопоэтинового рецептора при помощи взаимодействия с трансмембранным доменом рецептора, что вызывает пролиферацию и дифференцировку клеток мегакариоцитарной линии. Введение эльтромбопага увеличивало продукцию тромбоцитов, что было показано в преклинических исследованиях, у добровольцев с нормальным количеством тромбоцитов и у пациентов со вторичной тромбоцитопенией при вирусном гепатите С. Эльтромбопаг улучшил состояние 77% больных, не испытывающих облегчения от любого из известных методов лечения, и у 84%, получавших высокие дозы кортикостероидов, иммуноглобулина, ритуксимаба. При этом спленэктомия в анамнезе, согласно исследованию EXTEND (Eltrombopag Extended Dosing Study), мало влияла на результативность препарата. Побочные эффекты этих веществ относительно незначительны: головные боли, сухость во рту, боли в животе и тошнота. Однако наличие указаний на редкие, но серьезные осложнения, включая повышенное накопление ретикулина в костном мозге, возросшее число циркулирующих бластов и тромбозов, теоретический риск стимуляции мегакариоцитопоэза и активации тромбоцитов, вызывает серьезное беспокойство.

В то же время эльтромбопаг в ноябре 2008 г. был разрешен к применению Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) в США, а в декабре 2009 г. – в России и Европе. Однако на сегодня данные о долгосрочных результатах применения этого препарата отсутствуют. Предполагается, что значимость эльтромбопага в современных алгоритмах лечения ИТП будет возрастать по мере появления результатов клинических исследований и опыта его клинического применения с выяснением непосредственных и отдаленных эффектов. И все же результаты начальных исследований с рекомбинантным тромбопоэтином у пациентов с ИТП ободряют. На сегодня созданы новые комбинации для стимулирования тромбопоэтиновых рецепторов, результаты исследований которых показывают эффективный подъем числа тромбоцитов и сохранение его на безопасных уровнях.

Существует еще один, одобренный для применения в США в 2010 году, препарат с подобным действием – *ромиплостим* (Romiplostim, Nplate), представляющий собой пептидное соединение, применяемое подкожно один раз в неделю. Основные данные по ромиплостиму были представлены на съезде гематологов США в 2009 году, где были доложены результаты трехлетнего исследования. Содержание тромбоцитов оставалось стабильным, а риск развития тяжелых кровотечений со временем снижался. Кроме того, на сегодня не выявлено признаков истощения костного мозга под воздействием препарата. Основные побочные эффекты – мышечные и суставные боли, головокружение, лихорадка, бессонница, диарея.

Исследователи считают, что эффективность подобных препаратов подтверждает еще недавно принимавшуюся в штыки патогенетическую теорию, согласно которой снижение продукции тромбоцитов является основным фактором развития аутоиммунной формы ИТП.

И все же, несмотря на многообещающие текущие результаты, безопасность этого класса лекарств должна быть исследована более детально, так как полученных данных еще недостаточно для внедрения их в широкую практику. В настоящее время их рассматривают как препараты резерва даже у взрослых пациентов.

По мнению экспертов Американского общества гематологов, в настоящее время не имеется ясных, правильных ответов на большинство важных вопросов, касающихся ведения больных с ИТП. Поэтому задачи оптимизации и повышения эффективности лечения этих больных, по их мнению, «могут быть решены только с помощью хорошо спланированных клинических испытаний, где в качестве критериев оценки должны использоваться наиболее важные исходы заболевания – кровотечение и смерть».

Безусловно, разработка рекомендаций по ведению детей с ИТП, базирующихся на принципах доказательной медицины, давно назрела. В настоящее время оно в большей степени основано на интуиции и не всегда удовлетворяет врачей, зачастую неуверенных в правильности собственных решений по диагностике и лечению ИТП.

Диспансерное наблюдение при острой ИТП проводится в течение 5 лет и подразумевает:

- санацию хронических очагов инфекции;
- ограничение физических нагрузок, в том числе освобождение от занятий физической культурой;

Book_4(11)_2011.indb 40 16.09.2011 10:06:40

- обучение на дому при стойкой ИТП, проведении гормональной терапии;
- профилактику ОРВИ;
- освобождение от профилактических прививок в течение 5 лет после выздоровления (прививки живыми вирусными вакцинами при ИТП противопоказаны); в дальнейшем вопрос решается индивидуально (с учетом эпидемиологических показаний, разрешения иммунолога при нормальном количестве тромбоцитов, проведения до и после прививки 5-дневного курса десенсибилизирующей терапии);
- исключение смены климата в течение 3-5 лет;
- исключение инсоляции, физиотерапевтических (в том числе ультравысокочастотной терапии, ультрафиолетового облучения) и тепловых процедур;
- исключение сульфаниламидов, карбенициллина, дезагрегантов, снотворных средств, аминазина, реополиглюкина, нитрофурановых препаратов, нестероидных противовоспалительных средств (прежде всего ацетилсалициловой кислоты), сосудорасширяющих препаратов и др.;
- исключение из пищевого рациона уксуса, пряностей, продуктов домашнего консервирования с применением уксуса и ацетилсалициловой кислоты;
- предварительную подготовку с применением гемостатических препаратов при необходимости оперативного лечения;
- проведение 2-месячных курсов гемостатической терапии (2-3 раза в год) с включением фитопрепаратов на основе лекарственных растений: крапивы, кукурузных рылец, зверобоя, водяного перца, пастушьей сумки, лесной земляники, тысячелистника, шиповника и т. д.

Таким образом, проблема лечения ИТП в детском возрасте представляет определенные трудности, что требует вдумчивого отношения врача и адекватности проводимых мероприятий в каждом конкретном случае. Это предопределяет успех терапии, а значит, не только прогноз для жизни больного, но и ее качество в последующем.

Список литературы находится в редакции

АНОНС

Науково-практична конференція з міжнародною участю
«Актуальні питання дитячої неврології»
30 вересня 2011 року
м. Київ

Шановні колеги!

Запрошуємо Вас до участі в науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої неврології», яка буде присвячена **аспектам впровадження концепції соціальної педіатрії в Україні.**

Соціальна педіатрія – нова міждисциплінарна галузь, яка отримала свій розвиток в Німеччині з 60-х років XX століття. Соціальна педіатрія опікується умовами розвитку дитини, її здоров'ям і його порушеннями у зв'язку з соціальними, психологічними (особливо сімейними), біологічними умовами та змінами навколишнього середовища; вивчає питання організації системи охорони здоров'я дітей і підлітків; як наука сприяє вирішенню проблем окремої дитини на основі міждисциплінарного підходу з використанням спектра методик педіатрії, епідеміології, психології і психології розвитку, неврології і неврології розвитку, психіатрії, наркології й економіки здоров'я; як сучасна галузь медицини займається реабілітацією дітей і підлітків з довготривалими порушеннями фізичного, психічного, інтелектуального і соціального розвитку.

В основі соціальної педіатрії, визначаючи її завдання, лежить максимально універсальна та всеосяжна концепція адаптації дітей з особливими потребами до життя в суспільстві. Тому ця нова галузь заслуговує на особливу увагу фахівців та організаторів охорони здоров'я як орієнтир для вдосконалення і розвитку існуючої системи медико-соціальної реабілітації дітей-інвалідів в Україні.

Конференція відбудеться на базі Дитячої клінічної лікарні №1 м. Києва (вул. Богатирська, 30).

Реєстрація учасників конференції з 8-00 год, початок роботи о 10-00.

Матеріали конференції будуть опубліковані у спеціальному випуску журналу «Соціальна педіатрія та реабілітологія».

Більш докладну інформацію можна отримати на сайті www.childneuro.kiev.ua
або в Оргкомітеті за тел./факс: (044) 412-10-68.

Інформаційний спонсор – журнал «Дитячий лікар»

Book_4(11)_2011.indb 41 16.09.2011 10:06:40

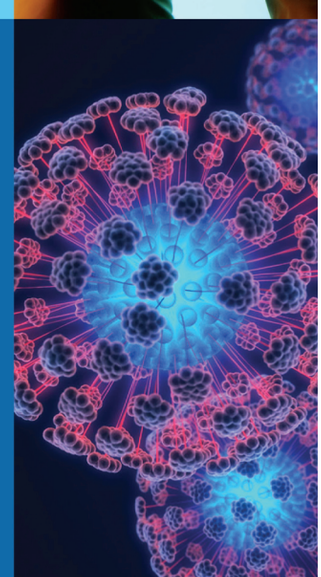
Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ГУОЗ Київської міської державної адміністрації
ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л.В.Громашевського НАМН України»

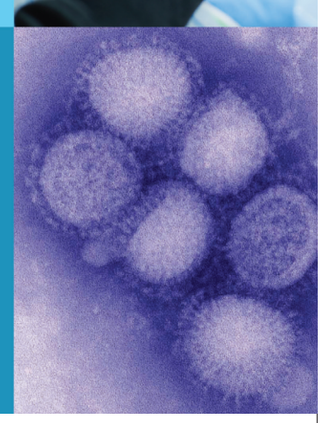
Науково-практична конференція

«АКТУАЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ»

до щорічних «Читань пам'яті акад. Л.В. Громашевського»
та до 115-ої річниці з дня заснування ДУ «Інститут епідеміології
та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»

13–14 жовтня 2011 року
м. Київ





НАУКОВІ НАПРЯМИ:

- вдосконалення системи епіднагляду за вірусними гепатитами, грипом та ГРВЗ в сучасних умовах в Україні
- роль оцінки стану імунологічного статусу в системі епіднагляду за ВІЛ-інфекцією
- вакцинопрофілактика
- грип та інші ГРВЗ: профілактика, діагностика та лікування
- вірусні гепатити: етіологія, патогенез, діагностика, лікування та профілактика
- кишкові інфекції

Реєстрація на сайті **www.chil.com.ua**
Тези приймаються до 1 вересня 2011 року
Учасники конференції отримають Сертифікат

Конференція проводиться згідно Реєстру медичних конгресів, з'їздів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2011 році

Інформаційні партнери

www.chil.com.ua ВІТ-А-ПОЛ ЗАСЛАВСЬКИЙ Здоров'я України ВИДАВНИЧИЙ ДІМ "Здоров'я України. Медичні журнали"

Оргкомітет конференції: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»
Адреса: Київ, вул. Боженка, 86-е, 2 під'їзд , офіс 7, тел./факс +38 (044) 200 17 73
Адреса для листування: а/с 72, м. Київ, 03150, e-mail: office@newvivo.com.ua

Book_4(11)_2011.indb 42 16.09.2011 10:06:40

АКК – ефективний і перспективний засіб для лікування й профілактики грипу та інших вірусних інфекцій

Розробка ефективних заходів боротьби проти вірусних інфекцій залишається одною з найгостріших проблем охорони здоров'я. Успіхи фундаментальних досліджень дали змогу глибоко проникнути в механізми вірусної репродукції, організації та функціонування окремих вірусних структур, але поки ще не забезпечили надійних та ефективних способів боротьби з переважною більшістю збудників масових гострих захворювань людини і тварин. Вирішення цієї проблеми потребує залучення нових ідей та підходів.

Грип є найбільш масовим вірусним захворюванням, що завдає значної шкоди здоров'ю населення та величезних економічних збитків. Щорічні епідемії грипу та післягрипозні ускладнення призводять до загибелі значно більшої кількості людей, ніж усі відомі інфекційні захворювання. У 2005 р. значно загострилася ситуація з пташиним грипом, викликаним штамом H5N1. У кінці квітня 2009 р. у світі почав швидко поширюватися вірус грипу A/California/04/2009 (H1N1), геном якого містить гени вірусів грипу птахів, свиней і людини. **В межах оголошеного ВООЗ Глобального плану підготовки до можливого виникнення пандемії рекомендовано в кожній країні створити необхідний резерв хіміотерапевтичних засобів для забезпечення профілактики та лікування у разі різкого збільшення кількості хворих на грип серед населення.**

Тож пошук активних хіміотерапевтичних засобів проти грипу залишається дуже актуальним і перспективним завданням. Оскільки розробка нових фармакологічних засобів є тривалим і витратним процесом, виявлення противірусних властивостей в офіцінальних лікарських препаратах, які вже використовуються за іншим призначенням, виробництво яких налагоджено, а активність та побічна дія відомі завдяки багаторічному застосуванню, є дуже перспективним і економічно виправданим напрямком. Одним із таких препаратів є амінокапронова кислота (АКК) – інгібітор фібринолізу, який має протиалергічну, противірусну дію, а також інгібує протеолітичну активність.

Установлено, що внаслідок взаємодії вірусу грипу з мембранами чутливих клітин підвищується інтенсивність процесу протеолізу, задіяного в найважливіших механізмах проникнення вірусів до клітини та їх репродукції всередині неї. Так, скажімо, інфекційний процес неможливий без розщеплення клітинною протеїназою гемаглютиніну на дві субодиниці – HA1 і HA2.

Новий підхід до лікування грипу – блокування протеолітичної активації вірусу інгібіторами протеолізу (ІП) – на сьогодні вважається найбільш перспективним. Дані, отримані для ряду вірусів, свідчать, що механізм протеолітичної активації є універсальним **(рис. 1)**.

АКК належить до ІП, які гальмують інтенсивність протеолізу, зменшуючи проникнення вірусів до клітин та «врожай» інфекційного вірусу. Статистично значуще гальмування за допомогою АКК репродукції вірусів грипу типів А, В, парагрипу, аденовірусів було виявлено у різних клітинних системах.

На сьогодні накопичено достатню кількість результатів експериментальних досліджень, які підтверджують ефективність застосування АКК для лікування грипу та інших вірусних захворювань, а також для їхньої профілактики.

Доведено, що **АКК**:

- зберігає структуру легеневих тканин і повнокровність судин;
- запобігає розвитку периваскулярного набряку, геморагічного синдрому, що перешкоджає виникненню порушень аеро-гематичного бар'єра;
- запобігає руйнуванню протеазами секреторних антитіл, неспецифічних вірусних інгібіторів, інтерферону;
- посилює секрецію бронхів;
- спричиняє периваскулярну та перибронхіальну лімфоїдну інфільтрацію;
- збільшує кількість гранулярних клітин у легенях.

Миші, які отримували лікування АКК під час інфекції, були більш захищені від повторного інфікування вірусом грипу; в їхніх легенях знижувалася репродукція вірусу; в них посилювалася гуморальна імунна відповідь; титр антитіл на 21 день після інфікування був значно вищим.

Book_4(11)_2011.indb 43 16.09.2011 10:06:41

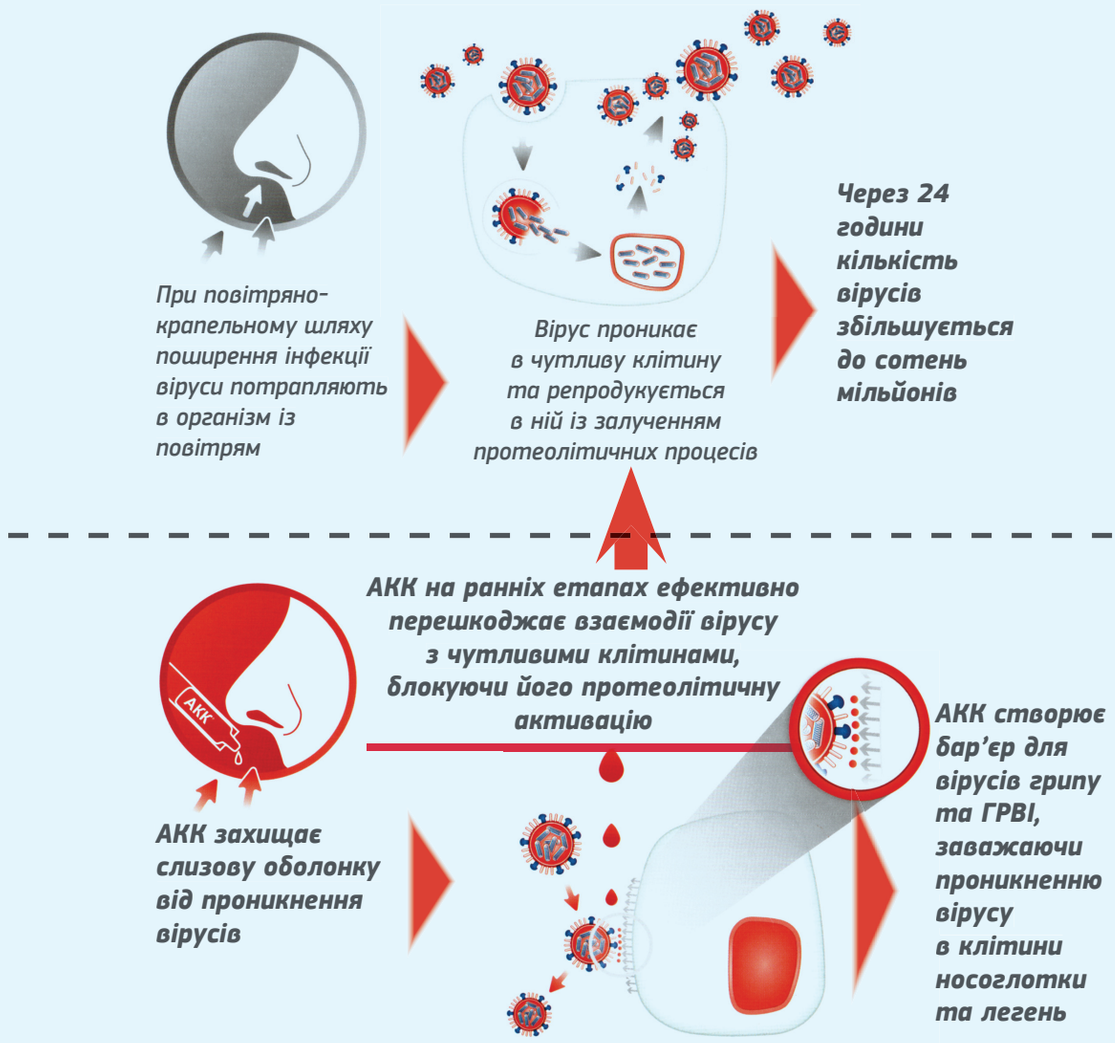


Рисунок 1. АКК запобігає інфікуванню організму вірусами, захищаючи слизову оболонку та блокуючи проникнення вірусів у клітини

Наслідком **етіотропної, патогенетичної та імуномодулювальної дії АКК** при експериментальному грипі було суттєве зниження титрів вірусу в легенях мишей при моделюванні як несмертельної форми захворювання за допомогою штаму А/Гонконг/1/68 (H3N2), так і важкої летальної інфекції, викликаної штамом A/PR/8/34 (H1N1), а також статистично значуще зменшення летальності.

Репродукція вірусу грипу зменшувалася вдвічі як після одноразового застосування АКК, так і після 5-денного профілактичного курсу. Ці дані корелюють зі здатністю ІП стимулювати ранню продукцію специфічних сироваткових антитіл. Позитивний вплив профілактичного введення АКК був особливо значним при експериментальному летальному інфікуванні грипом. Достовірно ефективний захист спостерігали від 3 до 14 дня після інфікування.

При порівнянні профілактичних ефектів противірусних препаратів різних типів, таких як інактивована вакцина й АКК, які застосовуються окремо чи в комбінації при експериментальній летальній інфекції, індукованій штамом грипу A/Leningrad/49/32 (H1N1) у мишей, виявилося, що **найбільш ефективним було комбіноване застосування вакцини й АКК.**

При комбінованому використанні АКК і вітчизняного противірусного засобу амізон було виявлено ефект потенціювання протигрипозної дії. Такий ефект виник *in vitro* стосовно вірусів грипу як людей, так і птахів. Ці результати свідчать про можливість підвищення ефективності лікування грипу за допомогою комбінованої схеми з використанням виключно вітчизняних лікарських засобів, що є особливо актуальним у зв'язку з поширенням пандемії грипу.

Book_4(11)_2011.indb 44 16.09.2011 10:06:41

При комбінованому використанні АКК та інгібітору нейрамінідази озельтамівіру (Таміфлю), який вважається найбільш ефективним засобом при грипі, викликаному штамом A/California/04/2009 (H1N1), також було виявлено ефект потенціювання протигрипозної дії. При моделюванні у мишей тяжкої летальної інфекції зараженням високовірулентним вірусом A/PR/8/34 (H1N1) і застосуванні озельтамівіру й АКК в дозах нижчих, ніж мінімальні ефективні, тільки комбінація препаратів демонструвала статистично значущий захисний ефект. Це свідчить про **можливість за допомогою такої комбінованої терапії:**

- знизити медикаментозне навантаження на організм;
- зменшити частоту токсичних проявів при застосуванні озельтамівіру;
- здешевити лікування.

Також відомо, що комплексне застосування засобів з різними механізмами противірусної дії запобігає розвитку резистентності у вірусів.

Окрім того, було визначено, що АКК виявляє також протигерпетичну дію (можливо, пов'язану з її впливом на серинову протеазу вірусів герпесу), інгібуючи реплікацію HSV-1 у культурі клітин; при застосуванні АКК у концентрації 13 пг/мл клітини Hep-2 під час інфікування HSV-1 були захищені на 52%. Протигерпетичну дію АКК підтверджено доктором J. Drach із Мічіганського університету в дослідженнях на клітинних моделях, протективну й терапевтичну дію препарату – в дослідженнях на тваринах, заражених вірусом герпесу. Імунізація тварин інактивованими вірусами грипу, герпесу та аденовірусами в комбінації з застосуванням АКК була більш ефективною, ніж сама лише імунізація.

У дослідженнях на культурах клітин було також продемонстровано можливість інгібування репродукції аденовірусу (через блокування АКК трансформації попередника капсидного білка p-VII) та ВІЛ-1.

Відомо, що ІП можуть підвищувати ефективність застосування деяких антибіотиків. Оцінка антимікробної дії 18 препаратів – представників 10 класів антибіотиків – показала, що чутливість до них деяких збудників гострих та нозокоміальних інфекцій збільшується при застосуванні їх у комбінації з 5% АКК. У ролі збудників гострих інфекцій було використано штами *Francisella tularensis* та *Vibrio cholerae*. Виявилося, що ці патогени резистентні до дії самої лише АКК, однак застосування АКК у комбінації з антибіотиками спричинило появу або підвищення чутливості багатьох їхніх штамів до певних антибіотиків.

АКК може посилювати ефективність застосування антибіотиків проти деяких збудників нозокоміальних інфекцій. Її додавання підвищило антибактеріальну дію ципрофлоксацину, оксациліну та цефуроксиму щодо ізоляту 1329 *Staphilococcus aureus*, ципрофлоксацину проти ізоляту *Pseudomonas aeruginosa* та цефазоліну проти ізоляту *Escherichia coli*.

Ефективність препаратів АКК при лікуванні дітей різного віку, хворих на грип та інші ГРВІ, було підтверджено результатами клінічних спостережень.

Установлено, що АКК особливо ефективна на ранніх етапах хвороби через зниження частоти токсичних синдромів та вторинних бактеріальних ускладнень (в 2 та більше разів). Місцеве використання АКК призводить до прискорення відновлення співвідношення циліндричного і плоского епітелію, скорочення періоду вірусного антигеноносійства і тривалості цитотоксичної дії вірусу.

Профілактичну ефективність АКК у дітей віком від 3 до 6 років, які часто хворіють, було виявлено при спостереженнях, проведених у дитячих дошкільних закладах. Перший профілактичний курс проводили у вересні протягом 2 тижнів. Дітям за допомогою пристрою для інтраназальної імунізації щодня двократно (зранку та ввечері) вводили по 0,5 мл 5% розчину АКК. Другий курс (аналогічний першому) діти отримували в період епідемічного зростання захворюваності на грип.

Аналіз епідеміологічної ефективності використання АКК показав, що діти, які отримали препарат, хворіли достеменно рідше, ніж ті, які не отримували його. Ця тенденція збереглась і в наступні 4 місяці. Кількість дітей, які хворіли до 6 разів на рік, зменшилася на 60%. Курс профілактики скоротив тривалість одного захворювання в середньому на 2,7 дня **(рис. 2)**.

В іншому дослідженні включення АКК у терапевтичний комплекс для лікування грипу й інших ГРВІ у дітей зумовило зменшення тривалості проявів симптомів інтоксикації (на 2-3 дні), лихоманки (на 1,5-3 дні) і катаральних симптомів (на 1,5-2 дні). Рівень ускладнень знизився на 17%.

Отримані також дані про ефективність АКК при лікуванні пацієнтів із рецидивуючим генітальним герпесом: доведено, що крім поліпшення симптомів, застосування препарату сприяє подовженню періодів без рецидиву в 1,5-2,5 рази та скороченню тривалості рецидивів на 2-4 дні.

Отже, застосування АКК ефективне при лікуванні як гострих (грип), так і хронічних (герпес) вірусних інфекцій.

Book_4(11)_2011.indb 45 16.09.2011 10:06:42

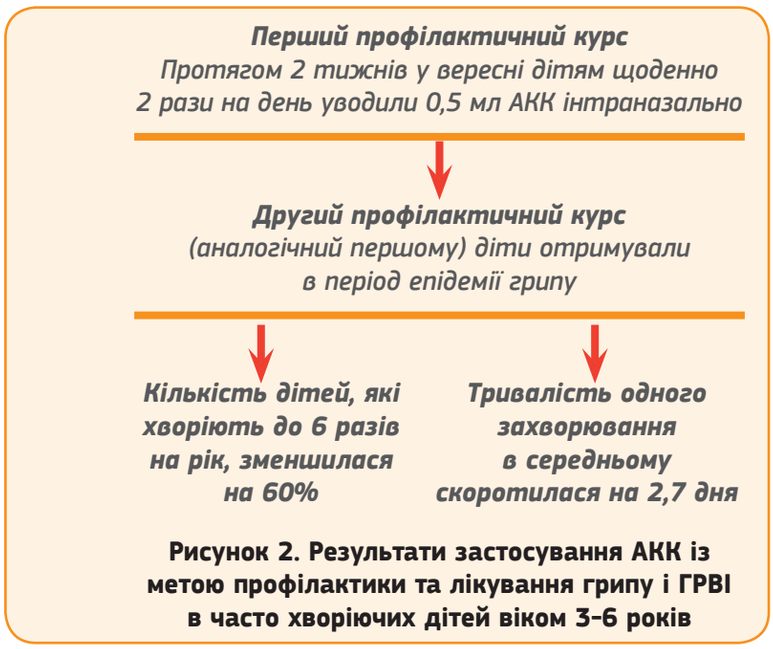


Рисунок 2. Результати застосування АКК із метою профілактики та лікування грипу і ГРВІ в часто хворіючих дітей віком 3-6 років

На основі результатів експериментальних досліджень та клінічних спостережень на засіданні науково-експертної ради Фармакологічного Центру МОЗ України (нині Державний експертний центр) від 29.10.2009 р. було прийнято рішення рекомендувати внести до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Амінокапронова кислота в розділ «Показання»: **«лікування і профілактика грипу та ГРВІ у дітей та дорослих»** з відповідними змінами у розділ «Спосіб застосування та дози».

Слід підкреслити, що АКК є нетоксичним препаратом і може використовуватися навіть у дітей першого року життя, що не є дозволеним для інших протигрипозних засобів. Крім того, амінокапронова кислота запобігає розвитку токсичного та геморагічного синдромів або знижує їхню інтенсивність, тоді як відомо, що ці синдроми сприяють розвитку ускладнень, насамперед пневмонії.

Рекомендовано приймати препарат у вказаних нижче дозах таким чином:

- АКК застосовують перорально, внутрішньовенно або у вигляді інгаляцій курсом від 3 до 7 днів;
- перорально АКК приймають у дозі 25-75 мг/кг на добу;
- окрім того, доцільним є закапування в ніс 5% розчину АКК кожні 4 години (двічі на день);
- добова доза може становити 0,5-1,0 г/кг і половина її може бути введена внутрішньовенно пацієнтам із проявами інтоксикації.

При грипі А та В, інших гострих респіраторних вірусних інфекціях препарат застосовують ентерально та місцево. Для перорального застосування використовують препарат у вигляді порошку (для приготування 5% розчину) або таблеток. Таблетовану форму АКК можна використовувати, починаючи з 3-річного віку.

Для місцевого застосування зручною є форма випуску у вигляді одноразових контейнерів із розчином АКК (50 мг/мл) виробництва ТОВ «Юрія-Фарм».

Для профілактики грипу та ГРВІ слід закапувати по 2-3 краплі в кожний носовий хід 4-5 разів на день. При лікуванні грипу та ГРВІ такі ж інстиляції слід виконувати кожні 3 години. Тривалість курсу в обох випадках має становити 3-7 днів.

АКК за необхідності може застосовуватися в комбінації з іншими відомими противірусними препаратами (амізон, озельтамівір та ін.) або інтерфероном чи його індукторами, що підвищує ефективність лікування.

Отже, результати проведених досліджень та рішення Державного експертного центру МОЗ України є переконливою підставою для розширення асортименту офіційно рекомендованих засобів для профілактики та лікування грипу та ГРВІ у дорослих і дітей (у тому числі віком до 1 року) за рахунок амінокапронової кислоти. Це особливо важливо в умовах розвитку пандемії грипу в Україні.

1. Дивоча В.А., Михальчук В.Н., Гожeнко А.И. Молекулярно-биологическое обоснование антипротеиназной терапии гриппа (обзор литературы и собственных исследований) // Журн. АМН України. – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 19-31.

2. Заліська О. М. Фармакоекономіка. Фармакоекономічний аналіз «вартість-ефективність» // Фармацевт-практик. – 2003. – № 4. – С. 38–39.

3. Лозицький В.П., Федчук А.С., Гридіна Т.Л. та ін. Амінокапронова кислота – засіб для лікування і профілактики грипу та ГРВІ // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2010. – № 1-2 (23). – с. 74-77.

4. Фролов А.Ф. и др. «Противовирусное действие официнальных препаратов различной природы на вирус гриппа птиц» / А.Ф. Фролов // Тезисы докладов международной научно-практической конференции «Перспективы сотрудничества государств – членов ШОС в противодействии угрозе инфекционных болезней» (14–15 мая 2009 г. Новосибирск, Россия). – Издательство «Церис». – 2009. – С. 270–273.

5. Lozitsky V.P. Anti-Infectious Actions of Proteolysis Inhibitor E-Aminocaproic Acid (E-ACA) // NIAID, NIH Volume 1. Frontiers in Research, Ed. V.S. Georgicv, K.A. Western, J.J. McGowan. Humana Press Inc., Totowa NJ, USA, 2008, Chapter 19, pp. 193-198.

6. Lozitsky V. et al. Anti-influenza efficacy of combination apply of proteolytic inhibitor E-aminocaproic acid with neuraminidase inhibitor Tamifly // Antiviral Research. – 2009. – V. 82, № 2. – P. 34.

Огляд підготувала Наталія Купко

Book_4(11)_2011.indb 46 16.09.2011 10:06:42

АКК®

Інформація для спеціалістів МОЗ України. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією.
РП МОЗ України № UA/1103/01/01 від 29.10.2010

АКК® – бар'єр від вірусів грипу та ГРВІ!

- Захищає від вірусів грипу та ГРВІ
- Зміцнює захисні сили організму
- Може застосовуватися у дітей з першого року життя
- Зручний у застосуванні

ЮРІЯ·ФАРМ

www.uf.ua

Телефон гарячої лінії:

0 800 500 323*

*Дзвінки зі стаціонарних телефонів у межах України безкоштовні

Фарингіт у дітей

Стратегія лікування фарингіту останніми роками зазнала значних змін. У зв'язку з розвитком антибіотикорезистентності підхід, який передбачав надання переваги системному лікуванню для запобігання можливій гострій ревматичній лихоманці, втратив свою актуальність. Диференціацію фарингіту, викликаного стрептококом групи А, і нестрептококового фарингіту (зазвичай вірусного походження) неможливо здійснити на основі клінічних ознак і симптомів, навіть із застосуванням клінічних оціночних шкал. Упровадження в практику швидких діагностичних тестів на стрептокок групи А із чутливістю > 90% та специфічністю > 95% значно спростило процес діагностики і, відповідно, вибір терапії: за наявності позитивних тестів необхідно призначати антибіотики для лікування фарингіту, а у разі негативних результатів таке лікування не слід призначати.

Застосування зазначеної стратегії дасть змогу скоротити споживання антибіотиків на дві третини, у той час як їхню ефективність (зменшення клінічних ознак, рівня контагіозності та частоти ускладнень) буде збережено у пацієнтів, які потребують такого лікування. Оскільки стрептококи групи А резистентні до макролідів і зберігають чутливість до β-лактамних антибіотиків, для лікування фарингіту слід застосовувати представників останнього класу, призначивши їх коротким курсом: амоксицилін (50 мг/кг 2 рази на добу протягом 6 днів), цефподоксиму проксетил (8 мг/кг 2 рази на добу протягом 5 днів), цефуроксиму аксетил (30 мг/кг 2 рази на добу протягом 4 днів).

Cohen R. Pharyngitis in children. Rev Prat. 2007; 57 (16): 1777-80, 1782-3

Ефективність цефуроксиму в оториноларингічній педіатричній практиці

Lapienis M. et al. (клініка отоларингології, Медичний університет у м. Лодзь, Польща) представили результати клінічного аналізу ефективності цефуроксиму в лікуванні гострих захворювань вуха і носа в дітей. У дослідженні взяли участь 886 пацієнтів віком від 4 міс. до 17 років, яких було госпіталізовано у відділення дитячої отоларингології в період між 1997-2002 рр. Ефективність терапії оцінювали на основі 4-бальної шкали. Особливу увагу було приділено визначенню середньої тривалості внутрішньовенного і перорального лікування та реєстрації побічних ефектів.

На основі результатів дослідження автори дійшли висновку, що терапія цефуроксимом є безпечною й ефективною. Клінічну ефективність цефуроксиму було показано у 98,9% дітей з оториноларингічною патологією.

Lapienis M., Powajbo K., Gryczyńska D. Estimation the effectiveness of cefuroxime therapy in pediatric otolaryngology. Otolaryngol Pol. 2004; 58 (6): 1091-5

Порівняння цефподоксиму і цефіксиму у дітей з інфекціями нижніх дихальних шляхів

Наявність високої частоти резистентності мікроорганізмів, які є збудниками гострих інфекцій нижніх відділів респіраторного тракту, до пеніцилів і макролідів стала поштовхом до розробки цефалоспоринів третього покоління. Мета роботи J. Sengupta et al. полягала у вивченні ефективності цефалоспоринів третього покоління при їх емпіричному призначенні дітям з негоспітальними інфекціями нижніх дихальних шляхів. Оцінку проводили на основі показників клінічного одужання і бактеріологічної ерадикації, а також загальної переносимості лікування.

За дизайном дослідження було проспективним, відкритим, порівняльним, багатоцентровим. Загалом було включено 776 дітей з інфекціями нижніх відділів респіраторного тракту. Середній вік хворих становив 10 років. Пацієнтів рандомізували в дві групи: 396 дітей отримували цефподоксим 5 мг/кг двічі на добу, а 380 – цефіксим 4 мг/кг двічі на добу упродовж 10-14 днів.

Після завершення терапії клінічна ефективність цефподоксиму становила 97%, а цефіксиму – 86,8%. Показник бактеріальної ерадикації для цефподоксиму дорівнював 93,4%, а для цефіксиму – 82,9%.

Таким чином, цефподоксим краще переносився пацієнтами і був ефективнішим порівняно з цефіксимом під час лікування інфекцій нижніх дихальних шляхів у дітей. Крім того, цей препарат має широкий спектр активності.

Sengupta J., Mondal A.K., Jain P., et al. Comparative evaluation of cefpodoxime versus cefixime in children with lower respiratory tract infections. Indian J Pediatr. 2004; 71 (6): 517-21.

Цефутил ®

Затримати та знешкодити!

ЦЕФУТИЛ – напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик II покоління для перорального застосування.

Форма випуску: таблетки, які містять 125, 250 та 500 мг цефуроксиму аксетилу; в упаковці 10 таблеток, вкритих оболонкою.

Бактерицидний ефект **ЦЕФУТИЛУ** охоплює широкий спектр мікроорганізмів.

Він стійкий до дії більшості β-лактамаз та є високоактивним відносно **грампозитивних** *(St. aureus, Str. pneumoniae, Str. pyogenes та інші β-гемолітичні стрептококи групи A, Str. agalactiae та інші стрептококи групи B, Bordetella pertussis, Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Clostridium spp., Bacteroides spp.)*

та грамнегативних бактерій *(Haemophilus influenzae et parainfluenzae, Moraxella catarrhalis, E. coli, Salmonella spp., Proteus mirabilis et rettgeri, Neisseria gonorrhoeae).*

Спектр дії включає штами, що є стійкими до пеніциліну, ампіциліну та амоксициліну.

Цефуроксиму аксетил – неактивна сполука, що швидко гідролізується в слизовій оболонці стінки тонкої кишки з утворенням активного цефуроксиму, який швидко всмоктується в кров.

Застосування **ЦЕФУТИЛУ** після прийому їжі значно підвищує біодоступність препарату.

Після перорального прийому **ЦЕФУТИЛУ** пікова концентрація у плазмі досягається через 2-3 години.

Протягом 24 годин препарат виводиться незмінений з сечею.

Застосовується **ЦЕФУТИЛ** лише 2 рази на добу.

Показання для призначення ЦЕФУТИЛУ:

- інфекції дихальних шляхів
- інфекції ЛОР-органів
- інфекції нирок, нижніх сечовивідних шляхів та статевих органів
- інфекції шкіри та м'яких тканин
- інфекції кісток і суглобів.

Спосіб застосування та дози.

Застосовують внутрішньо дорослим і дітям старше 3 років.
Препарат приймають після їди.
Звичайно дорослим призначають по 250 мг 2 рази на добу.
При інфекції сечовивідних шляхів – по 125 мг 2 рази на добу.
При інфекції дихальних шляхів середнього ступеня тяжкості (бронхіти) – по 250 мг 2 рази на добу; при більш тяжких інфекціях дихальних шляхів або підозрі на пневмонію – по 500 мг 2 рази на добу.
При пієлонефриті – по 250 мг 2 рази на добу.
При неускладненій гонореї – одноразово 1 г препарату.
При хворобі Лайма у дорослих та дітей віком від 12 років – по 500 мг 2 рази на добу протягом 20 днів.
При більшості інфекцій дітям призначають по 125 мг 2 рази на добу (максимальна добова доза становить 250 мг). При середньому отиті або більш тяжких інфекціях дітям віком від 3 років – по 250 мг 2 рази на добу (максимальна добова доза становить 500 мг).

Протипоказання. **ЦЕФУТИЛ** протипоказаний у разі гіперчутливості до цефалоспоринових антибіотиків.

Перед початком лікування **ЦЕФУТИЛОМ** уважно ознайомтесь з інструкцією по застосуванню препарату.

Умови відпуску. За рецептом.

Інформація для спеціалістів. Більш детальна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування. Р.с.: №UA/8893/01/01, №UA/8893/01/02, №UA/8893/01/03.

МЕГАКОМ
Фармацевтична компанія

Мегаком дає можливість українському лікарю реалізовувати свою найважливішу функцію - зцілювати, а українському пацієнту з будь-яким достатком - право на одужання.

Дослідження фармакодинамічних показників пероральних β-лактамних антибіотиків для призначення емпіричної терапії гострого середнього отиту в дітей

Група вчених із США провела дослідження, метою якого було визначення імовірності досягнення відповідних фармакодинамічних показників і бактерицидної ефективності пероральних антибіотиків щодо збудників гострого середнього отиту, враховуючи дані частоти поширення патогенів та показники їхньої резистентності.

Пацієнти і методи

Для відтворення часового графіка рівноважної концентрації для низки препаратів (амоксицилін, амоксицилін/клавуланова кислота, цефподоксим, цефпрозил, цефтибутен, цефуроксим) у популяції дітей віком 12,5 років застосовували імітаційне моделювання методом Монте-Карло на 5000 пацієнтах. Визначали змодельований відсоток дітей, у яких концентрація незв'язаної лікарської речовини досягала мінімальної пригнічувальної концентрації упродовж 50% часового інтервалу між прийомами доз; у дослідженні використали 180 ізолятів (56 *Haemophilus influenzae* і 124 *Streptococcus pneumoniae*) рідини з порожнини середнього вуха, отриманих під час проведення Глобального проекту щодо контролю антимікробних препаратів для лікування респіраторних інфекцій (Global Respiratory Antimicrobial Surveillance Project – GRASP, 2004 рік). Оцінювали кумулятивну частку відповіді на лікування (КЧВ) і порівнювали з показниками поширення збудників гострого середнього отиту за даними літератури. Для оцінки клінічної ефективності також оцінювали внесок «феномену Поліанни» (підсвідома інтерпретація результатів як позитивних) для кожного мікроорганізму.

Результати

Стосовно ізолятів *S. pneumoniae* амоксицилін у дозі 30 мг/кг кожні 8 год мав найвищий показник КЧВ. Висока КЧВ спостерігалася під час використання амоксициліну з клавулановою кислотою та інших комбінацій з амоксициліном. Щодо ізолятів *H. influenzae* КЧВ сягала більше 90% у разі застосування цефподоксиму, цефтибутену і амоксициліну/клавуланової кислоти. У результаті оцінки за частотою збудників гострого середнього отиту КЧВ була найвищою для цефподоксиму (87,5%), для амоксициліну/клавуланату сягала 85,7%, а для амоксициліну 30 мг/кг кожні 8 год – 70,8%. «Феномен Поліанни» збільшував імовірність клінічної ефективності усіх препаратів, при цьому найвищу зважену КЧВ мали амоксицилін/клавуланова кислота (90,2%) і цефподоксим (90,1%).

Висновки

На основі епідеміологічних даних і характеристик антибіотикорезистентності *S. pneumoniae* і *H. influenzae* амоксицилін/клавуланова кислота (45 мг/кг кожні 12 год) і цефподоксим (5 мг/кг кожні 12 год) забезпечують найвищу імовірність досягнення оптимальних фармакодинамічних показників під час емпіричного лікування дітей з гострим середнім отитом.

Fallon R.M., Kuti J.L., Doern G.V., et al. Pharmacodynamic target attainment of oral beta-lactams for the empiric treatment of acute otitis media in children. Paediatr Drugs. 2008; 10 (5): 329-35

Ефективність цефподоксиму в профілактиці рецидивів фаринготонзиліту

Рецидивуючий фаринготонзиліт залишається поширеною патологією у дітей і підлітків. За відсутності належного лікування він може спричинити ускладнення. Цефподоксиму проксетил є цефалоспорином третього покоління, який має потужну антибактеріальну активність проти грам-позитивних і грам-негативних мікроорганізмів, а також високу стабільність у присутності β-лактамаз.

Метою дослідження R. Mora et al. (Генуезький університет, Італія) стала оцінка ефективності цефалоспоринів третього покоління у профілактиці рецидивуючого фаринготонзиліту в дітей.

У дослідження включено загалом 180 дітей віком від 4 до 14 років з рецидивуючим фаринготонзилітом. Пацієнтів рандомізовано для прийому цефподоксиму проксетилу (100 мг двічі на день 6 днів на місяць упродовж 6 місяців) або плацебо (за такою ж схемою).

Результати проведеного дослідження показали, що призначення цефподоксиму проксетилу є ефективним підходом для зменшення вираженості симптомів фаринготонзиліту і запобігання рецидивам. Під час його застосування не спостерігалося побічних ефектів або розвитку бактеріальної резистентності.

Mora R., Salami A., Mora F., et al. Efficacy of cefpodoxime in the prophylaxis of recurrent pharyngotonsillitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2003; 67 Suppl 1: S225-8

Цефодокс®

Суспензія 50 мг/5 мл – 50 мл
Суспензія 100 мг/5 мл – 50 мл
Таблетки 100 мг №10
Таблетки 200 мг №10

Ін'єкції вже в минулому...

Діти від 5 міс. до 12 років – 10 мг/кг/добу за 2 прийоми
Дорослі та діти старші 12 років – 100-200 мг 2 рази на добу.

МЕГАКОМ
Фармацевтична компанія

Мегаком дає можливість українському лікарю реалізовувати свою найважливішу функцію - зцілювати, а українському пацієнту з будь-яким достатком - право на одужання.

Інформація для спеціалістів. Більш детальна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування. Рег. №UA/4152/01/01, UA/4152/01/03, №UA/4152/02/01, №UA/4152/02/02 від 06.01.2011 р.

Застосування антибіотиків у дітей з гострим пієлонефритом

Дітям віком від 2 років, хворим на гострий пієлонефрит з ускладненнями або ризиком ускладнень, спочатку слід призначати антибіотики, наприклад цефтріаксон, парентерально упродовж 2-4 днів, а потім переходити до перорального лікування. Вибір препарату необхідно проводити на основі результатів тесту на чутливість до антибіотиків. Загальна тривалість терапії становить 10-14 днів.

За відсутності ризику препаратом першого вибору є пероральний цефіксим упродовж 7-10 днів. Терапія другої лінії передбачає амоксицилін у комбінації з клавулановою кислотою або ко-тримоксазол з урахуванням даних чутливості збудників до антибіотиків.

Acute pyelonephritis in children: antibiotic therapy depending on the clinical context. Prescrire Int. 2010; 19 (108): 180

Вибір антибіотиків для гострого пієлонефриту в дітей

Інфекції сечової системи належать до найчастіших бактеріальних інфекцій у дітей. Найбільш тяжким проявом інфекцій сечової системи є гострий пієлонефрит, який може спричинити пошкодження нирок. Чинні рекомендації радять здійснювати лікування пієлонефриту, початково призначаючи внутрішньовенно лікування з подальшим переходом на пероральний прийом препаратів упродовж 7-14 днів. Проте немає консенсусу з питання щодо тривалості внутрішньовенної або пероральної терапії.

Мета дослідження Hodson E.M. et al полягала у визначенні переваг і недоліків різних схем антибіотикотерапії під час лікування гострого пієлонефриту. Автори провели пошук в базах даних Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, переліках літератури і матеріалах конференцій, без обмеження за мовою. До аналізу включені дані, опубліковані до грудня 2006 року включно.

Критеріями відбору були рандомізовані та квазі-рандомізовані контрольовані дослідження, у яких порівнювали різні препарати антибіотиків, шляхи введення, частоту прийому або тривалість терапії в дітей віком 0-18 років з підтвердженою інфекцією сечового тракту і гострим пієлонефритом.

Якість досліджень і відібрані дані незалежно оцінювали два дослідники. Статистичний аналіз здійснювали, використовуючи модель із випадковими ефектами. Результати виражено як відносний ризик (ВР) для дихотомічних змінних або як середня різниця (СР) для безперервних даних з 95% довірчим інтервалом (ДІ).

Критеріям включення відповідало три дослідження (3295 дітей). Не відзначено достовірної різниці за показниками хронічного ураження нирок протягом 6 міс. (2 дослідження, 424 дитини: ВР 0,87; 95% ДІ 0,35-2,16) або тривалості лихоманки (2 дослідження, 693 дитини: СР 1,54; 95% ДІ 1,67-4,76) між схемою пероральної терапії (10-14 днів) і схемою, яка передбачала внутрішньовенне введення антибіотика (3 дні) з переходом на пероральний прийом (10 днів). Так само не було виявлено різниці за показниками хронічного ураження нирок (3 дослідження, 341 дитина: ВР 1,13; 95% ДІ 0,86-1,49) між лікуванням, що передбачало внутрішньовенну терапію (3-4 дні) з переходом на пероральний прийом препарату, і внутрішньовенним введенням препарату впродовж 7-14 днів. Схеми лікування з прийомом аміноглікозиду раз на добу і з прийомом препарату тричі на добу не відрізнялися за ефективністю (1 дослідження, 179 дітей, стійкі симптоми упродовж 3 днів: ВР 1,98; 95% ДІ 0,37-10,53).

Отже, результати проведеного дослідження показали, що у дітей з гострим пієлонефритом ефективними терапевтичними підходами є пероральне лікування антибіотиком (цефіксим, цефтибутен і амоксицилін/клавуланова кислота) або короткий курс терапії антибіотиком внутрішньовенно (2-4 дні) з подальшим переходом на пероральний прийом. Під час внутрішньовенної терапії ефективним і безпечним є прийом аміноглікозиду один раз на добу. Для визначення оптимальної загальної тривалості терапії необхідне проведення додаткових досліджень.

Hodson E.M., Willis N.S., Craig J.C. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (4): CD003772

Цефікс

®

Вихід знайдено…

- Пероральний цефалоспорин III генерації.
- Висока активність до грамнегативної флори.
- Стійкий до дії бета-лактамаз широкого спектру.
- Бактерицидний, з високою літичною активністю, що забезпечує більш швидкий терапевтичний ефект у порівнянні з іншими оральними цефалоспоринами[1].
- Пролонгована фармакокінетика та можливість застосування 1–2 рази на добу в дозах, що значно менші у порівнянні з іншими бета-лактамами; висока бактерицидність та більш рідке формування резистентності у межах стандартних терапевтичних схем лікування визначають переваги цефіксиму перед іншими групами антибіотиків[1].
- 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 штамами сальмонел, шигел, патогенних ешерихій, що стійкі до дії антибіотиків, які традиційно використовуються при лікуванні цих захворювань[1].
- Може використовуватися на пероральному етапі ступеневої терапії після застосування парентеральних цефалоспоринів III-IV генерації[3].

1. И.П. Фомина, Л.Б. Смирнова.Современное значение орального цефалоспорина III поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций.
2. Н.А. Коровина, З.Б. Мумладзе, И.Н. Захарова, Е.М. Овсянникова, В.И. Свинцицкая.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/.

Інформація для спеціалістів. Більш детальна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування. Р.п. № UA/4151/01/01, № UA/4151/02/01

МЕГАКОМ
Фармацевтична компанія

Мегаком дає можливість українському лікарю реалізовувати свою найважливішу функцію - зцілювати, а українському пацієнту з будь-яким достатком - право на одужання.

Особенности метаболического синдрома у детей

Д.м.н., профессор
А.Е. Абатуров

А.Е. Абатуров,
Днепропетровская государственная медицинская академия

В последние годы во всем мире наблюдается резкое увеличение числа людей с избыточной массой тела. В 2007 году количество детей до пятилетнего возраста, имеющих избыток массы тела, составило примерно 22 млн, причем более 75% тучных детей проживают в семьях среднего и низкого дохода. Распространенность ожирения и метаболического синдрома (МС) приобретает глобальный характер среди населения, в том числе и детской популяции, практически во всех развитых странах [18, 39, 72]. В мире насчитывается около 1 млрд грузных и более чем 300 млн людей, страдающих ожирением [72]. Согласно данным Американской ассоциации ожирения, у 30% детей в возрасте от 6 до 19 лет масса тела превышает возрастную норму, а у 15% диагностируется ожирение. Распространенность МС у детей от 12 до 18 лет в США составляет около 3,6-6,0%, а среди детей с ожирением 28,7-49,7% [40, 63]. Согласно данным M. López-Capapé et al. [28], среди испанских детей в возрасте от 4 до 18 лет распространенность МС достигает 28% независимо от возраста и расы. Высокий риск раннего развития ишемической болезни сердца, сахарного диабета (СД) 2 типа и атеросклероза у больных МС придает данному синдрому особое медико-социальное значение [1, 52, 56, 65]. У детей с избыточной массой тела в 58% случаев отмечается дефицит внимания, в 35% – артериальная гипертензия (АГ), которая сопровождается гипертрофией левого желудочка, в – 32% дислипидемия, в 0,7% – СД 2 типа [45].

Развитие представлений о МС предопределили изящные исследования Г. Ф. Ланга (1922 г.) и E. Kylin (1923 г.), которые впервые отметили наличие тесной связи АГ с ожирением, гипергликемией и подагрой [1-3]. В 1999 году рабочая группа ВОЗ [82] определила МС как комплекс следующих нарушений: ожирение, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе или СД 2 типа, АГ, дислипопротеинемия (гипертриглицеридемия в сочетании с низким содержанием липопротеинов высокой плотности [ЛПВП]), гиперфибриногенемия, увеличение уровня концентрации ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), микроальбуминурия и гиперурикемия.

В 2005 году Международная диабетическая федерация (International Diabetes Federation – IDF) сформулировала новое определение, согласно которому **МС – это симптомокомплекс, который характеризуется ожирением по центральному типу, АГ, гипергликемией, снижением концентрации ЛПВП, повышением концентрации триглицеридов в сыворотке крови [71].**

Генетическая предрасположенность

Показано, что практически все хромосомы, кроме хромосомы Y, несут гены, участвующие в процессе развития ожирения. Наиболее вероятно, что наследование МС носит полигенный характер **(табл. 1)**.

Факторы, способствующие развитию МС

В 40-50% генетическая предрасположенность реализуется проявлением МС в результате хронического переедания, «быстрого питания» (fast food) и гиподинамического образа жизни. Причем гиподинамия является более существенным фактором риска, чем переедание.

Важнейшими факторами, определяющими вероятность развития ожирения и МС, являются качество внутриутробного питания и характер вскармливания на первом году жизни. Еще в 1990-1991 годах D.J. Barker, C.N. Hales et al. [10, 27] сделали предположение, что низкая масса тела при рождении является фактором высокого риска развития МС, предложив переименовать МС в синдром маленького ребенка [76]. Нарушение внутриутробного питания у плода приводит к резкому снижению δ-6-десатураз в печени, необходимых для формирования полиненасыщенных жирных кислот, дефицит которых сопровождается усилением продукции фактора некроза опухолей α (tumor necrosis factor α – TNF-α) и обусловливает снижение продукции лептина и анандамидов. Высокая концентрация TNF-α способствует развитию ожирения и инсулинорезистентности (ИР). Низкий уровень анандамидов предетерминирует дефицитарность экспрессии канабиоидных рецепторов, индукция которых подавляет аппетит [58].

Показано, что дефицит питательных веществ во внутриутробном периоде жизни или раннем детстве сопро-

Book_4(11)_2011.indb 54 16.09.2011 10:06:47

Таблица 1. Гены, ассоциированные с развитием МС

Признаки МС	Гены
Абдоминальное ожирение	NPY, AgRP, αMSH и CART, MC4R, лептина, рецептора лептина, POMC, PC1, рецепторов меланокортина, адипонектина, PPARγ, TNF-α, фратаксина, глюкагона, грелина
Гипертриглицеридемия	UCP1, LPL, β_2- и β_3-адренорецепторов, FATP1, apo CIII, apo AV, CETP
Повышение уровня ЛПНП	LPL, apo AV, SR-BI, ABCA1, CETP
Артериальная гипертензия	AGT, ACE, UCP2, α-аддуцина, альдостеронсинтетазы, рецепторов ATII, трансформирующего фактора роста 1, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, липопротеидной липазы, эндотелиальной NO-синтетазы, простациклиновой синтетазы, соматотропного гормона, панкреатической фосфолипазы, SA-ген, рецепторов глюкокортикоидов, инсулина, α_2- и β_2-адренергических рецепторов, рецепторов дофамина 1α
Гипергликемия	Адипонектина, TNF-α, глюкокиназы

Примечания: ЛПНП – липопротеины низкой плотности; NPY – нейропептид Y; AgRP – гомолог агути-связанного белка; αMSH (α-melanocyte-stimulating hormone) – α-меланоцитстимулирующий гормон; CART – кокаин- и амфетаминрегулируемые транскрипты; MC4R – рецептор MSH; POMC – проопиомеланокортин; PC1 – прогормон конвертазы 1; PPARγ – пероксисомальный пролифератор активированных рецепторов γ типа; TNF-α (tumor necrosis factor α) – фактор некроза опухолей α; UCP (uncoupling protein) – белок, разобщающий окислительное фосфорилирование; LPL (lipoprotein lipase) – липопротеинлипаза; apo – аполипопротеин; CETP (cholesteryl-ester transfer protein) – белок-переносчик эфиров холестерина; SR-BI – скавенджер рецептор класса B тип 1; ABCA1 (ATP binding cassette A1 transporter) – АТФ-связывающий кассетный А1 транспортер; AGT (angiotensinogen) – ангиотензиноген; ACE (angiotensin converting enzyme) – ангиотензинпревращающий фермент; ATII – ангиотензин II.

вождается снижением активности фактора транскрипции mtTFA и, как следствие, уменьшением концентрации митохондриальной ДНК (мтДНК). Недостаточный синтез мтДНК сохраняется в постнатальном периоде жизни достаточно продолжительное время. Дефицит содержания мтДНК приводит к ограничению синтеза полипептида митохондриального комплекса, 22 тРНК, 2 рРНК, дисфункции инсулиновой секреции β-клетками поджелудочной железы, ИР и ожирению [26].

Внутриутробная гипотрофия или увеличенная масса тела при рождении, искусственное вскармливание на первом году жизни, повышенный показатель индекса массы тела (ИМТ) в детском возрасте предрасполагают к развитию ИР и являются факторами риска развития МС и диабета 2 типа в зрелом возрасте.

Немаловажное значение в развитии ожирения имеют инфекционные заболевания, в частности, аденовирусная инфекция (Ad-36), перенесенная в период детского возраста [79].

Патогенез

Основным патогенетическим фактором, обусловливающим развитие МС, является абдоминальное ожирение, которое способствует развитию процесса воспаления, ИР, дислипидемии, АГ [32].

Абдоминальное ожирение

Ожирение является основным проявлением и звеном патогенеза МС и, как правило, предшествует проявлению других его признаков [29, 57]. У лиц с показателем ИМТ более 28 кг/(рост в м^2) риск развития АГ, дислипидемии и СД 2 типа увеличивается в 3-4 раза [69]. Избыточное отложение жира при МС имеет экстра- (подкожную) и интраабдоминальную (висцеральную) локализацию. Несколько десятилетий назад P. Bjorntorp [11] было доказано, что именно висцеральное ожирение связано с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Степень ожирения у детей высоко коррелирует со степенью ИР, толерантности к глюкозе, уровнем концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Висцеральная жировая ткань отличается от жировой ткани другой локализации более высокой степенью васкуляризации, иннервации, особой метаболической активностью. Адипоциты висцеральной жировой ткани имеют более высокую плотность β-адренорецепторов (особенно β_3-типа), кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую плотность α_2-адренорецепторов и инсулиновых рецепторов [3].

Адипоциты жировой ткани секретируют более 50 биологически активных веществ – адипокинов [3], обладающих различными биологическими эффектами, которые могут вызвать развитие сопутствующих ожирению метаболических нарушений, в том числе ИР и дислипидемию **(табл. 2)**.

При МС и алиментарном ожирении наблюдается увеличение синтеза большинства адипокинов и снижение продукции адипонектина. Повышенная экспрессия адипокинов у детей с избыточным отложением жира связана не только с увеличенным объемом жировой ткани, но и с усиленным их синтезом в перерасчете на единицу массы жировой ткани. Хроническое повышение локальной и/или системной концентрации адипокинов вносит определяющий вклад в развитие МС. Так, TNF-α, интерлейкин-6 (IL-6) и резистин играют ключевую роль в развитии хронического воспаления; TNF-α и IL-6 – в развитии ИР; ангиотензиноген, лептин, дефицит адипонектина – в развитии АГ и атеросклероза; PAI-1 – в развитии нарушений фибринолиза [47, 50, 64].

Воспаление

Висцеральное ожирение сопровождается субклиническим воспалительным процессом, который индуцирует развитие ИР **(рисунок)** [53]. Воспалительный процесс, который сопровождает МС, характеризуется умеренной активностью, в связи с чем он был определен как низкоуровневое хроническое воспаление, метавоспаление,

Book_4(11)_2011.indb 55
16.09.2011 10:06:48

Таблица 2. Факторы, высвобождаемые или экспрессируемые жировой тканью

Факторы	Адипоциты висцеральной жировой ткани	Адипоциты подкожной жировой ткани
Высвобождаемые факторы		
17-β-гидроксистероидная оксидоредуктаза	+	+
Agouti сигнальный белок	+	+
ASP	+	++
IGF-связывающий протеин 3	+	+
IL-6	++	+
LPL	+	+
PAI-1	++	+
TNF-α	+	+
α1-кислый гликопротеин	+	+
Аденозин	+	+
Адипонектин	+	++
Адипонутрин	+	+
Алипопротеин Е (apo E)	+	+
Ангиотензиноген	++	+
Апелин	+	+
CETP	++	+
Висфатин	++	+
Гаптоглобин	+	+
IGF-1	+	+
Коллаген 1, 3, 4 и 6-го типов	+	+
Ламинин	+	+
Лептин	+	++
Матриксные металлопротеиназы 2-го и 9-го типов	+	+
Монобутирин	+	+
Остеонектин	+	+
Пантофизин	+	+
Простациклин	+	+
P450-ароматаза	+	+
Резистин	++	+
Ретинолсвязывающий протеин-4 (RBP4)	+	+
Резистин-подобные молекулы (RELMα, RELMβ)	+	+
Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)	+	+
С-реактивный протеин	+	+
Трансформирующий фактор роста β (TGF-β)	+	+
Фактор, вызванный ограничением пищи	+	+
Фактор роста гепатоцитов		
Фибронектин	+	+
Эстрогены	+	+
Экспрессируемые факторы		
PPAR-γ	+	++
Белки, разобщающие окислительное фосфорилирование, 1, 2 и 3-го типов	+	++

Примечания: ASP (acylation-stimulating protein) – протеин, стимулирующий ацилирование; IGF (insulin-like growth factor) – инсулиноподобный фактор роста; IL – интерлейкин; LPL – липопротеинлипаза; PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) – ингибитор активатора плазминогена 1; TNF-α – фактор некроза опухолей α; apo – аполипопротеин; CETP – белок-переносчик эфиров холестерина; PPAR-γ-пероксисомальный пролифератор активированных рецепторов γ типа.

паравоспаление. Однако какой бы термин ни использовался, воспалительный процесс, который сопровождает МС, характеризуется собственными уникальными особенностями и его механизмы остаются далекими от полного понимания [54]. У детей с ожирением увеличен уровень концентрации острофазовых белков и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Показано, что адипоциты экспрессируют toll-подобные рецепторы TLR2 и TLR4, активация которых определенными жирными кислотами индуцирует основные факторы транскрипции: нуклеарный фактор транскрипции кВ (NF-кВ) и активирующий протеин 1 (АР-1), которые возбуждают синтез провоспалительных цитокинов. Избыточное отложение жира приводит к увеличению продукции адипоцитами и макрофагами жировой ткани моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (monocyte chemoattractant protein 1/chemokine (C-C motif) ligand 2 – MCP-1/CCL2), TNF-α, IL-6, фактора торможения миграции макрофагов (macrophage inhibition factor – MIF) [46]. MCP-1 является хемоаттрактантом для моноцитов, дендритных клеток, Т-лимфоцитов. Накопление липидов в стенках сосудов сопровождается усилением продукции Р-, Е-селектинов, межклеточной адгезивной молекулы-1 (ICAM-1) и адгезивной молекулы 1 сосудистого эндотелия (VCAM-1), которые фиксируют привлеченные хемоаттрактантами иммуноциты. В последующем иммуноциты мигрируют в субэндотелиальное пространство. Активация макрофагов сопровождается продукцией TNF-α, IL-6, активация Т-лимфоцитов – усилением экспрессии интерферона-γ, лимфотоксина, IL-6. Необходимо отметить, что ожирение не приводит к активации клеток иммунной системы и воспалительным изменениям в мышечной ткани, как в жировой ткани и печени [67, 84].

Инсулинорезистентность

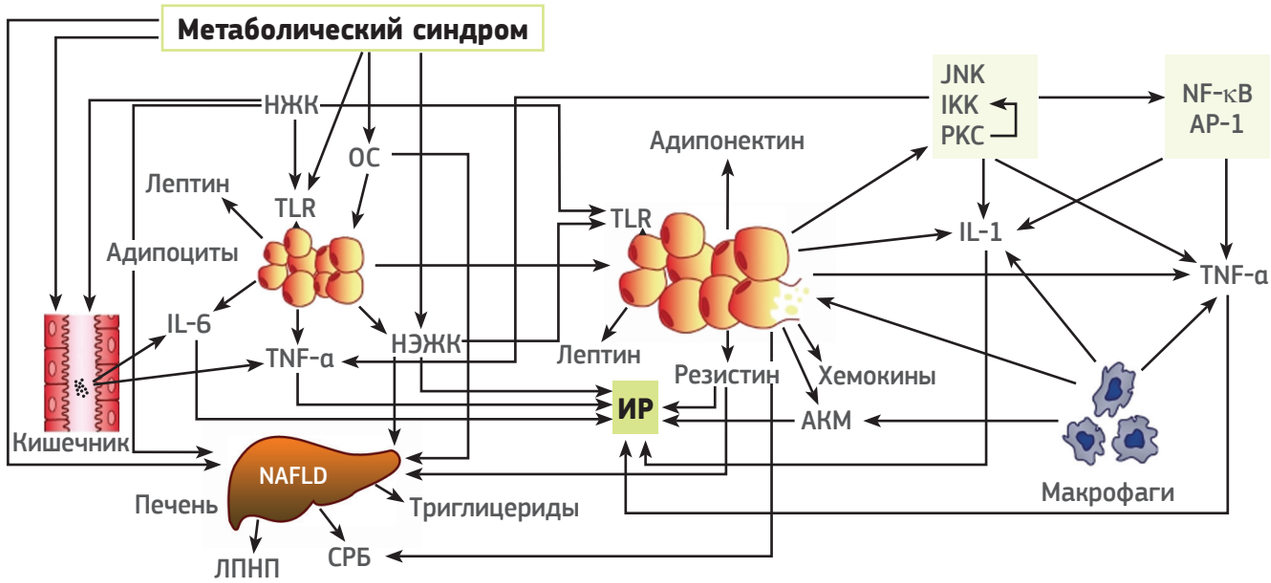
Висцеральное ожирение и хронический субклинический воспалительный процесс определяют развитие ИР у детей [14, 20, 70].

Book_4(11)_2011.indb 56 16.09.2011 10:06:48

ИР является ведущим звеном патогенеза МС, которое приводит к возникновению гиперинсулинизма, снижению толерантности к глюкозе, развитию диабета 2 типа, гипертриглицеридемии, снижению содержания ЛПВП [33, 53, 66].

Многие исследователи рассматривают TNF-α как основной фактор, определяющий развитие ИР при ожирении. Экспрессия TNF-α наиболее выражена в адипоцитах висцеральной жировой ткани. Ожирение сопровождается повышением концентрации в сыворотке крови не только TNF-α, но и его растворимых рецепторов (p55/sTNF-RI, p75/sTNF-RII). Провоспалительный цитокин TNF-α индуцирует фосфорилирование серинового остатка субстрата инсулинового рецептора 1 (IRS-1), мимикрируя его активацию. При фосфорилировании сериновых остатков, в отличие от фосфорилирования тирозиновых остатков IRS-1, наблюдается очень низкий уровень ассоциации IRS-1 с PI3-киназой, что приводит к нарушению проведения интрацеллюлярного сигнала от инсулинового рецептора. Цитокин TNF-α ингибирует как активность промотора гена адипонектина, так и экспрессию внутриклеточных транспортеров глюкозы GLUT-4 в мышечной и жировой тканях. В адипоцитах TNF-α, действуя аутокринно, активирует p44/42 и c-Jun N-терминальную киназу (JNK), которые фосфорилируют перилипин, способствующий перемещению интрацеллюлярных липидных капель к мембране клетки. Транслокация липидных капель обеспечивает их взаимодействие с экстрацеллюлярной гормончувствительной липазой (hormone-sensitive lipase – HSL). Расщепление жира, происходящее под действием HSL, приводит к повышению уровня концентрации неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в сыворотке крови. НЭЖК активируют киназы – протеинкиназу С тета (PKC-θ) и JNK. Последние фосфорилируют сериновые остатки (Ser^{1101}, Ser^{307} и Ser^{302}) IRS-1, что предопределяет усиление ИР. В гепатоцитах TNF-α увеличивает экспрессию генов, участвующих в синтезе жирных кислот, и ингибирует экспрессию генов, участвующих в окислении жирных кислот, способствуя продукции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и развитию гипертриглицеридемии. Локально, в адипоцитах, TNF-α увеличивает экспрессию генов PAI-1, C3, IL-6 [20, 67, 70].

Избыток висцерального жира сопровождается повышенной концентрацией IL-6 в сыворотке крови. Считают, что примерно 10-30% всего сывороточного IL-6 синтезируется адипоцитами. IL-6 обладает стимулирующим действием на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, обусловливая гиперкортизолемию и повышение уровня катехоламинов. Концентрация IL-6 коррелирует с уровнем ожирения и степенью ИР. В последнее время появились доказательства того, что IL-6 увеличивает экспрессию протеина p85α. Последний конкурирует с гетеродимером PI3-киназы p85-p100 за фосфорилированные участки протеинов IRS, уменьшая биологическую активность PI3-киназы, что приводит к подавлению проведения внутриклеточного сигнала с инсулиновых рецепторов. Кроме того, IL-6 индуцирует синтез супрессора цитокинового сигнального каскада 3 (SOCS-3), который ингибирует инсулинзависимое автофосфорилирование инсулинового рецептора и подавляет синтез адипонектина адипоцитами. В последнее время IL-6 идентифицируют как новый липолитический фактор, так как он



НЖК – насыщенные жирные кислоты; ОС – оксидативный стресс; TLR – toll-подобные рецепторы; НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты; TNF-α – фактор некроза опухолей α; NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) – неалкогольное жировое заболевание печени; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; СРБ – С-реактивный белок; JNK – c-Jun N-терминальная киназа; IKK – IκB киназа; PKC – протеинкиназа С; NF-κB – нуклеарный фактор транскрипции каппа-В; AP-1 – активирующий протеин 1; ИР – инсулинорезистентность; АКМ – активированные кислородсодержащие метаболиты.

Рисунок. Механизмы развития воспаления и инсулинорезистентности при метаболическом синдроме [54]

Book_4(11)_2011.indb 57
16.09.2011 10:06:48

достоверно увеличивает липолиз и окисление жирных кислот. Повышение уровня IL-6 приводит к ингибированию липопротеинлипазы (LPL), повышению содержания НЭЖК в сыворотке крови и гипергликемии [20, 67, 70].

Таким образом, фосфорилирование сериновых остатков IRS-1, снижение уровня ассоциации фосфорилированных участков протеинов IRS с PI3-киназой, нарушение инсулинзависимого автофосфорилирования приводит к развитию ИР при МС.

Развитие ИР тканей сопровождается увеличением синтеза инсулина β-клетками поджелудочной железы. Объем продукции инсулина нарастает соответственно степени ИР. Однако после достижения максимального уровня компенсаторных возможностей β-клеток поджелудочной железы продукция инсулина начинает отставать от степени ИР тканей, что приводит к нарушению толерантности к глюкозе и, в дальнейшем, к возникновению СД 2 типа [1-3]. По мнению H. Beck-Nielsen, L.C. Groop [10] развитие СД 2 типа может быть представлено следующими стадиями:

1) развитием гиперинсулинемии, сопровождаемой нормальным или умеренно повышенным содержанием глюкозы в сыворотке крови;

2) снижением толерантности к глюкозе;

3) возникновением СД 2 типа.

Развитие СД 2 типа имеет торпидный характер – он может проявиться и спустя десятилетие от момента возникновения гиперинсулинемии [40]. Однако у детей развитие СД 2 типа при МС происходит быстрее, чем у взрослых [80].

ИР сопровождается уменьшением потребления глюкозы тканями, преимущественно скелетными мышцами. При этом в большей степени нарушается неокислительный путь потребления глюкозы – синтез гликогена [2]. Развитие ИР приводит к относительному дефициту действия инсулина. Учитывая то, что инсулин супрессирует провоспалительные факторы транскрипции – NF-kB, AP-1, CAAT/энхансерсвязывающие протеины (CEBP), фактор 1 раннего ответа роста Egr-1 – дефицит его влияния усиливает транскрипцию генов IL-1β, IL-6, IL-18, TNF-α, MIF, индуцибельной нитрооксидсинтазы (iNOS), MCP, ICAM, С-реактивного протеина (СРБ) и других, играющих ключевую роль в развитии воспаления [20].

Развитие дислипидемии

При развитии ИР адипоциты висцеральной жировой ткани приобретают более высокую чувствительность к метаболическим стимулам, усиливающим внутриклеточную липолитическую активность, что приводит к увеличению секреции НЭЖК, триглицеридов, ЛПОНП в портальную систему кровообращения [2, 44]. Также гиперинсулинемия ведет к снижению активности LPL, что способствует снижению ретенции НЭЖК, триглицеридов адипоцитами жировой ткани и, как следствие, повышению уровня концентрации НЭЖК в сыворотке крови. Повышение концентрации НЭЖК обусловливает усиление синтеза триглицеридов печенью и развитие гипертриглицеридемии [15, 30]. Повышение уровня триглицеридов выше 1,5-2 ммоль/л сопровождается появлением ЛПОНП и повышением концентрации аполипопротеинов (apo B-100 и apo B-48) в сыворотке крови. ИР сопровождается снижением активности липопротеинлипазы LPL, предопределяя уменьшение содержания ЛПВП, apo A-1, замедление элиминации ЛПОНП [2, 3, 29, 42, 59].

Таким образом, развитие ИР и гиперинсулинемии сопровождается появлением атерогенной дислипидемии, которая характеризуется повышением концентрации НЭЖК, триглицеридов, ЛПОНП, apo B-100, apo B-48 и понижением концентрации ЛПВП, apo A-1 в сыворотке крови.

Раннее развитие атеросклероза у больных с МС также обусловлено атерогенным действием инсулина, снижением активности ядерных рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором активированных рецепторов γ типа (PPARγ), развитием субклинического воспаления и гипоадипонектинемией. Так, гиперинсулинемия усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов, увеличивает активность рецепторов липопротеинов низкой плотности и синтеза эндогенного холестерина в клетках сосудистой стенки, а также коллагена – одного из основных составляющих атеросклеротического повреждения [2]. Снижение активности PPARγ сопровождается повышением образования ангиотензина II, который обладает выраженным атерогенным действием. Он вызывает воспаление стенки сосудов и стимулирует пролиферацию, миграцию моноцитов и гладкомышечных клеток сосудов [41]. Одним из важнейших факторов, определяющих развитие атеросклероза, также является воспаление [22]. Адипонектин обладает мощными противоатерогенными свойствами: связываясь с субэндотелиальным коллагеном в местах поражения сосудов, он подавляет активность фактора транскрипции NF-κB, ингибирует экспрессию молекул адгезии (VCAM, ICAM-1), Е-селектина, подавляет пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток [50]. В связи с этим его дефицит может лежать в основе атеросклеротического процесса. Показано, что повышение концентрации НЭЖК, триглицеридов, ЛПОНП и понижение концентрации ЛПВП у детей сопровождается высоким риском развития ишемической болезни сердца в старшем возрасте [49].

Дислипидемия вносит определенный вклад в активацию воспалительного процесса. Так, повышение концентрации НЭЖК в сыворотке крови сопровождается активацией TLR4, возбуждение которых приводит к фосфорилированию факторов транскрипции, индуцирующих провоспалительные гены. Накопление липидов в адипоцитах индуцирует оксидазу НАДФ, что ведет к избыточной продукции активных кислородсодержащих метаболитов. НЭЖК могут привести к индукции синтеза керамидов, увеличению активности протеинкиназ С (PKC-β, PKC-δ, PKC-θ), которые, накапливаясь в мышечной ткани, способствуют индукции внутриклеточных сингнальных путей, ведущих к активации факторов транскрипции NF-κB и AP-1 [54].

Артериальная гипертензия

АГ может быть ранним и первым признаком риска развития МС. Показано, что повторяющееся повышение систолического кровяного давления у детей, особенно в 5-7-летний возрастной период, несет высокий риск последующего развития МС [68].

Book_4(11)_2011.indb 58 16.09.2011 10:06:49

В развитии АГ при МС задействованы несколько патогенетических механизмов, связанных с ожирением и гиперинсулинемией.

Висцеральная жировая ткань является одним из основных продуцентов ангиотензиногена. Адипоциты, как и гепатоциты, активно продуцируют не только ангиотензиноген, но и ренин, ангиотензинпревращающий фермент. Ангиотензин, действуя локально, индуцирует дифференциацию преадипоцитов в адипоциты и стимулирует продукцию ими простациклина. Избыток жировой ткани у детей и взрослых приводит к достоверному увеличению общей продукции ангиотензиногена, увеличению концентрации диметиларгинина, увеличению тонуса симпатической системы и повышению артериального давления (АД) [25]. Повышение продукции лептина приводит к активации α-адренергической системы [36], IL-6 – сопровождается повышением систолического и диастолического АД, ICAM-1 – систолического АД [16].

Снижение концентрации адипонектина способствует расторможению адренергического возбуждения и, как следствие, повышению АД. Гипоадипонектинемия является самостоятельным фактором риска АГ и ранней летальности от ишемической болезни сердца у лиц мужского пола, у больных с почечной недостаточностью и СД 1 или 2 типа [40, 60].

Хроническая гиперинсулинемия приводит к блокаде Na^+, K^+ и Ca^{2+}-зависимой АТФазы, способствуя повышению внутриклеточной концентрации Na^+ и Ca^{2+}, что повышает чувствительность сосудистой стенки к прессорным факторам. Длительная гиперинсулинемия также индуцирует пролиферацию гладкомышечных клеток, обусловливая сужение артериол и увеличение периферического сопротивления, стимулирует активность симпатической нервной системы [2, 5].

Нарушения гемостаза

Высокий уровень концентрации PAI-1, который секретируется преимущественно висцеральной жировой тканью, рассматривается как один из важнейших параметров МС. Показано, что у детей с полиморфизмом 4G/4G, в отличие от детей с полиморфизмом 4G/5G и G/5G гена PAI-1, наблюдается более высокая частота встречаемости МС [61]. Для больных с МС характерны повышение уровня концентрации фибриногена и содержания ингибиторов фибринолиза – фактора VII, PAI-1, которые приводят к подавлению фибринолитической активности крови. Высокий уровень PAI-1 является независимым предиктором инфаркта миокарда у мужчин с ишемической болезнью сердца [1, 2].

Диагностика

При обследовании больного с МС рекомендуется определение наследственной предрасположенности к ожирению, СД 2 типа, АГ, ишемической болезни сердца, наличия вредных привычек (курения), исследования образа жизни, физической активности, пищевых привычек [1, 2].

В 2005 году IDF предложила новые критерии диагностики МС **(табл. 3)** [7, 71]. Кроме основных критериев диагностики IDF рекомендует использовать так называемый *«платиновый стандарт» диагностики:*

1) оценку распределения общего жира, распределения центрального жира, исследование концентрации лептина, адипонектина, содержания жира в печени;

2) определение концентрации apo B, ЛПНП при наличии атерогенной дислипидемии (повышении концентрации триглицеридов и снижении содержания ЛПВП);

3) проведение орального глюкозотолерантного теста;

4) определение уровня инсулина/проинсулина натощак, индекса HOMA-IR, ИР по минимальной модели Бергмана;

5) исследование эндотелиальной дисфункции, определение наличия микроальбуминурии;

6) определение концентрации СРБ, TNF-α, IL-6 в сыворотке крови;

7) исследование функции гипофизарно-надпочечниковой системы [62, 71].

Выделяют полную и неполную формы МС. Наличие 2-3 составляющих свидетельствует о неполной форме, более 4 нарушений – о полной форме МС [77]. Практически у половины детей с избыточным весом диагностируется АГ или дислипидемия. Необходимо отметить, что даже при нормальных значениях ИМТ у лиц с увеличенной окружностью талии необходимо измерять АД и исследовать уровень липидов сыворотки крови [8, 45].

Лечение

Основными целями терапии больных с МС, являются (в скобках указаны названия крупных рандомизированных исследований):

- снижение массы тела (TOMS, TOPH, TAIM);
- нормализация инсулинемии и гликемии (UKPDS-34, ANS, STOP-NIDDM);
- коррекция липидного спектра крови (4S, HPS);
- нормализация АД (CAPPP, HOPE, ALMAZ) [1, 2, 6, 55].

В связи с тем, что избыточное накопление висцеральной жировой ткани является одним из основных патогенетических факторов формирования синдрома ИР, ведущее место в комплексном лечении больных должны занимать мероприятия, направленные на уменьшение массы абдоминально-висцерального жира.

1. Мероприятия, направленные на уменьшение массы абдоминального жира

А) Модификация образа жизни

В основе модификации образа жизни, способствующего снижению массы тела, лежат увеличение физической активности и рациональное питание [37, 46, 48].

Рацион питания составляется с учетом массы тела, возраста, пола, уровня физической активности и пищевых пристрастий больных. Диета должна быть гипокалорийной – с ограничением жиров и быстроусвояемых углеводов. Потребление жира ограничивается до 25-30% от суточной нормы калорий. Рекомендуется введение в рацион питания больного большого количества пищевых волокон [50]. Рекомендуется увеличение потребления фруктов и овощей, содержащих естественные антиоксиданты, употребление ω-3 жирных кислот, снижающих риск развития ишемической болезни сердца [34, 37].

Снижение массы тела на 10-15% от исходной сопровождается уменьшением массы висцеральной жировой

Book_4(11)_2011.indb 59
16.09.2011 10:06:49

Таблица 3. Критерии диагностики МС

Критерии диагностики	ВОЗ, 1999 [83]	Руководство ATP III (Adult Treatment Pannel), 2001 (США) [33, 51]	Международная диабетическая федерация (IDF), 2005 [71]	Критерии диагностики, используемые у детей [70, 72]
Ожирение по центральному типу	Отношение окружностей талии и бедер > 0,9 (м), > 0,85 (ж) и/или ИМТ > 30 кг/м^2	Окружность талии (в см) > 102 (м), > 88 (ж)	Окружность талии (в см) для европейцев, уроженцев Африки (района Сахары), Ближнего Востока, Средиземноморья > 94 (м), > 80 (ж), для уроженцев Азии, Южной и Центральной Америки, Китая > 90 (м), > 80 (ж) для уроженцев Японии > 85 (м), > 90 (ж)	Окружность талии > значений 90-го центиля по NHANES III [13, 19]
Гипергликемия	Нарушение гликемии натощак и/или нарушенная толерантность к глюкозе и/или ИР и/или СД 2 типа	Уровень глюкозы в сыворотке крови натощак ≥ 5,6 ммоль/л	Уровень глюкозы в сыворотке крови натощак ≥ 5,6 ммоль/л	Уровень глюкозы в сыворотке крови натощак ≥ 5,6 ммоль/л [18]
Дислипидемия	Уровень триглицеридов в сыворотке крови > 1,7 ммоль/л и ЛПВП < 0,9 ммоль/л (м), < 1,0 ммоль/л (ж)	Уровень триглицеридов в сыворотке крови > 1,7 ммоль/л и ЛПВП < 1 ммоль/л (м), < 1,3 ммоль/л (ж)	Уровень триглицеридов в сыворотке крови > 1,7 ммоль/л и ЛПВП < 1 ммоль/л (м), < 1,3 ммоль/л (ж)	Уровень триглицеридов в сыворотке крови > значений 95-го центиля и ЛПВП < значений 95-го центиля
Артериальное давление	≥ 140/90 мм рт. ст.	≥ 130/85 мм рт. ст.	≥ 130/85 мм рт. ст.	Систолическое и диастолическое давление выше значений 90-го центиля [19]
Другие	Микроальбуминурия (> 20 мкг/мин) или отношение альбумин/креатинин > 20 г/мг			
Диагностическое сочетание критериев	Гипергликемия, ИР + не менее двух других критериев	Сочетание не менее трех критериев	Ожирение по центральному типу + не менее двух критериев	Ожирение по центральному типу + не менее двух критериев

Примечания: м – мужчины; ж – женщины; ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; ИР – инсулинорезистентность; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) – Национальное исследование состояния здоровья и питания в США.

ткани. Это, как правило, приводит к улучшению чувствительности к инсулину, уменьшению системной гиперинсулинемии, улучшению показателей липидного и углеводного обменов, снижению АД [31].

У детей, как правило, не используют медикаментозные методы подавления аппетита и снижения всасывания питательных веществ в пищеварительном тракте.

Б) Медикаментозное подавление аппетита

К препаратам, снижающим аппетит, относят производные фентермина и селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах центральной нервной системы сибутрамин – Меридиа (Abbott Lab.) [81]. Однако назначение данного препарата возможно только у лиц старше 18 лет. Проходит клиническую апробацию новый препарат римонабант, который, являясь селективным ингибитором СВ1-рецепторов эндоканабиноидной системы головного мозга, подавляет гиперфагию.

В) Медикаментозное снижение всасывания питательных веществ в пищеварительном тракте

Для снижения всасывания питательных веществ в пищеварительном тракте применяют конкурентный ингибитор липазы – орлистат (Ксеникал). Примение Ксеникала способствует уменьшению массы висцерального жира и повышению чувствительности тканей к инсулину. Назначают по 1 капсуле с каждым основным приемом пищи, но не позднее чем через 1 час после приема пищи [75].

Назначение медикаментозной терапии детям с неполным МС рекомендуется только в тех случаях, когда не удается достичь удовлетворительного контроля гликемии коррекцией питания и физической активности [77].

2. Мероприятия, направленные на снижение ИР

Особое место среди лекарственных средств, увеличивающих чувствительность тканей к действию инсулина, занимает метформин, безопасность и эффективность которого доказана многочисленными исследованиями [23]. Метформин повышает чувствительность периферических тканей к действию инсулина, подавляет глюконеогенез и гликогенолиз в печени. Также метформин обладает гиполипидемическим, гипотензивным, антиатерогенным действием. Метформин – Дианормет (Фармак, Кутновский ФЗ), Метфогамма (Woerwag Pharma), Сиофор (Berlin-Chemie) – принимают во время еды 2-3 раза в сутки. Начинают с низкой дозы 0,5 г 2 раза в сутки, постепенно повышая дозу. Средняя поддерживающая доза – 1,5 г, максимальная – 2,5-3 г в сутки. Эффективность и безопасность метформина позволяет считать его препаратом выбора при лечении детей, больных МС.

Book_4(11)_2011.indb 60 16.09.2011 10:06:49

Таблица 4. Особенности фармакологического действия различных антигипертензивных лекарственных средств

Группа лекарственных средств	Действия, благоприятные при метаболическом синдроме
α_1-Адреноблокаторы	Повышают чувствительность тканей к инсулину, улучшая гликемический профиль, корригируют липидный профиль, нормализуют гемостаз, восстанавливают эндотелиальную функцию. Однако α_1-адреноблокаторы могут быть использованы лишь как дополнительные препараты в комбинированной терапии МС
β_1-Адреноблокаторы	Обладают антиишемической и антиаритмической активностью
Блокаторы кальциевых каналов	Повышают чувствительность тканей к инсулину, оказывают вазопротективное и антиатеросклеротическое действие
Ингибиторы АПФ	Повышают чувствительность тканей к инсулину, обладают нефропротективным действием
Блокаторы AT_1-рецепторов*	Восстанавливают эндотелиальную функцию, обладают нефропротективным действием. Телмисартан также является частичным агонистом PPARγ-рецепторов
Агонисты I_1-имидазолиновых рецепторов*	Снижают активность центральной гиперсимпатикотонии, повышают чувствительность периферических тканей к действию инсулина

Примечания: *Препараты, которые не применяются у детей. PPARγ-рецепторы – рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором (PPAR) типа γ.

Тиазолидиндионы представляют новый класс препаратов, снижающих ИР тканей. Тиазолидиндионы активируют PPARγ, что приводит к увеличению скорости синтеза гликогена, липидов, процессов окисления глюкозы и ингибиции гликогенолиза. Пиоглитазон, троглитазон, росиглитазон, циглитазон, энглитазон прошли клинические испытания. Представлены данные о положительном влиянии тиазолидиндионов на уровень липидов [4, 83].

3. Гиполипидемическая терапия

Безопасность и эффективность гиполипидемической терапии у детей, больных МС, не изучена.

Выраженная дислипидемиия, резистентная к диетотерапии, является показанием для назначания гиполипидемических препаратов: статинов или фибратов. Статины – ловастатин, симвастатин, правастатин, аторвастатин – снижают уровень ЛПНП в сыворотке крови, а также обладают противоспалительным эффектом, способствуют улучшению функции эндотелия и непосредственно увеличивают чувствительность к инсулину. Наиболее эффективными являются симвастатин, аторвастатин [9, 24]. Фибраты представлены безафибратом, гемфиброзилом, фенофибратом, ципрофибратом, этофибратом. Однако нет рандомизированных исследований эффективности фибратов у больных с МС [68].

4. Антигипертензионная терапия

В соответствии с рекомендациями по терапии и профилактике АГ (ESH/ECH, 2003) возможно использование любого гипотензивного лекарственного средства при проведении комбинированной или монотерапии АГ у больных с МС. Антигипертензивными препаратами выбора при лечении детей с МС являются α_1-адреноблокаторы, селективные β_1-блокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов и диуретики. Однако при лечении АГ у больных с МС необходимо учитывать особенности действия антигипертензионных лекарственных средств на углеводный и липидный обмен **(табл. 4)** [4].

В настоящее время более широко применяются новые тиазидоподобные диуретики – индапамид, ксипамид, которые не влияют на углеводный и липидный обмен, не ухудшают функции почек и способны снижать уровень микроальбуминурии. Не рекомендуется применение, особенно в высоких дозах, тиазидовых и петлевых диуретиков, так как они способствуют повышению концентрации триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП в сыворотке крови.

При назначении комбинированной терапии у пациентов с МС необходимо использовать лекарственные средства, обладающие способностью увеличивать чувствительность тканей к действию инсулина (ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов), в комбинации с диуретиками и β_1-адреноблокаторами [4].

Профилактика

Основными направлениями профилактики развития МС являются достаточная физическая активность и соответствующая физиологическим потребностям диета. Американская академия педиатрии в качестве профилактики ожирения и МС рекомендует грудное вскармливание на первом году жизни, рациональный выбор продуктов питания, соответствующий возрасту ребенка, и обязательную физическую нагрузку [44].

Диета, предупреждающая развитие избыточной массы тела, предотвращает развитие ИР и МС. Физическая нагрузка, соответствующая возрасту ребенка, предупреждает развитие висцерального ожирения и процесса субклинического воспаления. В частности, показано, что физическая нагрузка в среднем 2,5 часа в неделю способствует повышению уровня содержания противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, TGF-β) на 36% и снижению концентрации С-реактивного белка, IL-6 на 35% [21].

Список литературы находится в редакции

Book_4(11)_2011.indb 61
16.09.2011 10:06:49

Застосування пробіотиків для профілактики та лікування інфекційних захворювань

Огляд доказової бази Американським товариством дієтології[1]

У 1916 р. S. Nissle продемонстрував, що перенесення представників мікробіоти (сукупності мікрофлори й мікрофауни) кишок людини здоровим носіям збудника черевного тифу призводить до очищення кишечнику від сальмонели. Ці дані вперше засвідчили одну з найважливіших функцій мікробіоти кишок, а саме захист від колонізації екзогенними організмами, що на сьогодні визначають як колонізаційну резистентність. З того часу було продемонстровано, що до цієї функції залучені різноманітні як аеробні, так і анаеробні представники мікробіоти кишок.

У подальшому уявлення щодо ролі мікробіоти в формуванні резистентності до збудників інфекцій еволюціонувало, і все більшою мірою визнається важливість взаємодії мікробіоти з імунною системою і клітинами кишкового епітелію в забезпеченні додаткових бар'єрів для інфекційних агентів. Потенційний вплив пробіотиків може відбуватися на рівні мікробіоти кишок, кишкового епітелію та асоційованих із ним імунних властивостей слизової оболонки та на системному рівні. Це забезпечує логічне обгрунтування того, чому пробіотики є багатообіцяючими поживними компонентами, які сприяють зниженню ризику інфекційних захворювань або використовуються для лікування. Найбільшою мірою це стосується інфекцій шлунково-кишкового тракту, але інфекції інших органів останнім часом також розглядаються в цьому аспекті.

Для огляду існуючої літератури визначено декілька категорій інфекцій, виходячи з їхньої локалізації (інфекції дихальних шляхів, шлунково-кишкові, системні) і досліджуваної популяції (діти, дорослі, літні особи; групи ризику та пацієнти). Дослідження впливу пробіотиків на інфекції сечовивідних шляхів, вагінальні та шкірні інфекції не аналізували. І хоча є багато свідчень того, що пробіотики можуть впливати на різні параметри імунної функції, вирішено зосередитися на дослідженнях клінічних результатів і не аналізувати роботи, в яких описано виключно ефекти пробіотиків на біомаркери імунної системи.

Слід відзначити, що імуномодулювальну дію пробіотиків було вивчено *in vitro* і на тваринних моделях. Ці дослід-

[1]American Society for Nutrition.

Ⓟ

Ацидолак

Оберігає, регулює та діткам смакує!

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

Р.П. МОЗ України №UA/7942/01/01 від 18.03.2008. Виробник: Хр. Хансен А/С, Данія. Заявник: Медана Фарма АТ, Польща. Повна інформація щодо застосування препарату міститься в інструкції-вкладиші. Склад: по 3 г у саше, по 10 саше у картонній коробці. Лікарська форма: порошок для орального розчину. Правила відпуску: без рецепту. Представництво ЗФ «ПОЛФАРМА» С.А в Україні та Молдові: вул. Спаська, 30, 6 поверх, м. Київ, 04070. Тел. (044) 461-90-07, факс. (044) 461-93-87, e-mail: office@polpharma.ua, www.polpharma.ua

medana polpharma

Book_4(11)_2011.indb 62 16.09.2011 10:06:49

ження мали величезне значення для з'ясування механізмів взаємодії пробіотиків та імунної системи. Тим не менше, для багатьох захворювань (зокрема, інфекційних), при яких пробіотики використовуються або розглядається можливість їхнього використання, тваринні моделі відсутні або мало застосовуються стосовно хвороб людини. Експериментальні моделі на тваринах дуже корисні для скринінгу пробіотичних штамів до використання їх у людини, але екстраполювати дані досліджень на тваринах для цільової людської популяції важко. Особливо це стосується пробіотиків, метою споживання яких є зниження ризику інфекційних захворювань у загальній популяції, а також лікування алергії та запальних захворювань кишечнику. Тому в огляд включено лише дані клінічних досліджень.

Виходячи з наявної інформації, виділено такі підкатегорії:

1. Інфекційна діарея в немовлят і дітей, включаючи гостру інфекційну діарею та антибіотик-асоційовану діарею (ААД).
2. Діарея мандрівників (ДМ).
3. Некротичний ентероколіт (НЕК) у немовлят.
4. Інфекція *Helicobacter pylori*.
5. Інфекції респіраторного тракту в дорослих і дітей.
6. Інфекції вуха, горла та носа (ЛОР-інфекції).
7. Інфекційні ускладнення в хірургічних пацієнтів і хворих у критичному стані.

Інфекційна діарея

Гостра інфекційна діарея. Оральна регідратація є основою терапії гострих гастроентеритів, тому слід продовжувати сприяти її проведенню і заохочувати до нього. Проте, незважаючи на її доведену ефективність, застосування оральної регідратаційної терапії залишається неповним. Головною причиною цього є те, що розчини для оральної регідратації не зменшують ні частоту кишкової перистальтики, ні втрату рідини, ні тривалість захворювання, що зменшує прихильність до цього методу лікування. Тому пацієнти, ті, хто ними опікується, і лікарі зацікавлені в застосуванні простих, безпечних і ефективних заходів, завдяки яким помітно зменшиться втрата рідини з випорожненнями і/або тривалість діареї.

Дані кількох мета-аналізів рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) **(таблиця)** послідовно демонструють достовірні ефекти та помірну клінічну користь певних штамів пробіотиків при лікуванні гострої водянистої діареї, яка часто має ротавірусну природу, насамперед у немовлят і дітей молодшого віку. На сьогодні сприятливий вплив пробіотиків при гострій інфекційній діареї, очевидно, є помірним (зменшення тривалості діареї приблизно на 1 добу), залежить від певного штаму й дози (він більший при дозах > 10^{10}-10^{11} колонієутворюючих одиниць [КУО/добу]), є значущим при водянистій діареї та вірусному гастроентериті, але відсутній при інвазивній, бактеріальній діареї; більш помітний, якщо лікування пробіотиками було розпочато на ранній стадії захворювання, більш виражений у розвинених країнах.

Використання пробіотиків при гострій інфекційній діареї в дітей є загальноприйнятою терапією в Європі. Група експертів Європейського товариства фахівців у галузі педіатричної гастроентерології, гепатології та харчування (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – ESPGHAN) і Європейського товариства педіатричних інфекційних хвороб (European Society of Paediatric Infectious Diseases – ESPID) визначила, що деякі пробіотики з доведеною клінічною ефективністю (наприклад, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii*) в адекватних, відповідно до штаму та популяції (див. **табл.**), дозах можуть бути використані як допоміжний засіб при лікуванні дітей із гострим гастроентеритом, які отримують регідратаційну терапію. Інші штами пробіотиків також можуть бути використані у разі, якщо їхню ефективність підтверджено результатами високоякісних РКД (або мета-аналізів).

ААД та діарея, спричинена *Clostridium difficile*

Загальновідомим побічним ефектом при антибіотикотерапії є ААД, визначена як діарея, що виникає при лікуванні антибіотиками і яку не можна пояснити іншою причиною. У педіатричній популяції ААД розвивається приблизно в 11-40% дітей у період між початком терапії та до 2 міс. після її припинення.

Декілька системних оглядів із або без даних мета-аналізів підтверджують, що для більшості досліджених пробіотиків було доведено їхню ефективність у зниженні ризику розвитку ААД у загальній (переважно дорослій) популяції. Окрім того, у кількох найбільш свіжих дослідженнях із участю дорослих осіб, дані яких іще не включені у мета-аналізи, було отримано обнадійливі результати щодо профілактики ААД. Дані трьох нещодавніх систематичних оглядів результатів РКД дають змогу припустити, що пробіотики знижують ризик розвитку ААД у дітей (див. **табл.**).

І навпаки, в 2 систематичних оглядах є лише непереконливі або неповні докази на користь ефективності пробіотиків для профілактики й лікування *C. difficile*-асоційованої діареї (див. **табл.**). Автори першого з них прийшли до висновку, що наявні дані (всі отримані для дорослих) не свідчать про доцільність призначення пробіотиків разом із антибіотиками для запобігання або лікування *C. difficile*-асоційованої діареї. Авторами другого системного огляду (із мета-аналізом) зроблено висновки на користь застосування пробіотиків. Однак із приводу більш пізнього мета-аналізу було висловлено критику (через комбінування результатів одного дослідження з профілактики *C. difficile*-асоційованої діареї та п'яти досліджень з її лікування, поєднання даних щодо різних пробіотиків, різних умов і пацієнтів із різними характеристиками, а також через деякі методологічні моменти) і застереження щодо інтерпретації висновків. Не зважаючи на наявність деяких казуїстичних доказів ефективності застосування пробіотиків у дітей при цьому захворюванні, жодного РКД для їхньої перевірки не було проведено.

Наявні на сьогодні докази дають змогу говорити про помірну сприятливу дію певних пробіотиків, таких як *Saccharomyces boulardii* або *L. rhamnosus* GG, щодо профілактики ААД у дітей, а також *Lactobacillus casei* DN 114 001 – у літніх осіб. Оскільки було продемонстровано здатність цих пробіотиків достатньою мірою захищати від розвитку ААД, їхнє застосування є обґрунтованим у всіх випадках, коли важливо запобігти розвитку цього само-

Book_4(11)_2011.indb 63
16.09.2011 10:06:51

Таблиця. Застосування пробіотиків для профілактики та лікування інфекційних хвороб

Захворювання/маркер	Дослідження	Учасники	Тип(и) пробіотиків	Тривалість (тип дослідження)	Результати
Захворювання респіраторного тракту					
Звичайна застуда	De Vrese et al., 2005	479 дорослих	Суміш *L. gasseri, B. longum, B. bifidum*	3-5,5 міс. (Р, ПС, ПК)	Зменшення тривалості (на 1,9 дня). ЧЗ без змін. Менше днів з лихоманкою (54%). Зменшення симптомів
Звичайна застуда	Winkler et al., 2005	477 дорослих	Суміш *L. gasseri, B. longum, B. bifidum*	3-5,5 міс. (Р, ПС, ПК)	Зменшення симптомів. Менше днів з лихоманкою (54%). Тривалість без змін. Майже вірогідне зменшення ЧЗ (14%)
Симптоми з боку респіраторного тракту	Cox et al., 2008	20 дорослих спортсменів	*L. fermentum*	30 днів (ПС, ПК, перехресне)	Зниження кількості днів (> 50%). Майже вірогідне зменшення симптомів
Респіраторні захворювання, діарея, лихоманка	Weizman et al., 2005	201 дорослий	*B. animalis* або *L. reuteri*	12 тижнів (Р, ПС, ПК)	Зменшення частоти лихоманки. Зменшення частоти й тривалості діареї. Симптоми з боку респіраторного тракту без змін
Симптоми з боку респіраторного тракту	Marseglia et al., 2007	80 дітей	*B. clausii*	90 днів (Р, НС, К)	Зменшення тривалості під час лікування (на 2,7 дня) та періоду спостереження (на 4,3 дня)
ЛОР-інфекції					
Середній отит	Hatakka et al., 2007	309 дітей, схильних до отиту	Суміш *L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705, *B. breve* 99, *P. freudenreichii* ssp. *shermanii* JS	6 міс. (Р, ПС, ПК)	ЧЗ і тривалість без змін. Збільшення присутності *M. catarrhalis*
Середній отит	Roos et al., 2001	108 дітей, схильних до отиту	Суміш *Streptococcus mitis, Streptococcus sanguis, Streptococcus oralis* (назальний спрей)	10 днів (Р, ПС, ПК)	Зниження частоти рецидивів (22 vs 42%)
Тонзиліт	Roos et al., 1993	36 дорослих із рецидивуючим тонзилітом	Суміш *S. sanguis* і *S. mitis* (оральний спрей)	10 днів (Р, ПС, ПК)	Зниження частоти рецидивів (0 vs 7)
Тонзиліт	Roos et al., 1996	112 дорослих із рецидивуючим тонзилітом	Суміш *S. sanguis* і *S. mitis* (оральний спрей)	10 днів (Р, ПС, ПК)	Зниження частоти рецидивів (2 vs 23%)
Тонзиліт	Falck et al., 1999	342 дорослих і дітей із рецидивуючим тонзилітом	Суміш *S. sanguis* і *S. mitis* (оральний спрей)	10 днів (Р, ПС, ПК)	Частота ранніх рецидивів без змін, пізніх – зменшилася
Гостра інфекційна діарея					
Діарея тривалістю 3 дні	Szajewska et al., 2001	731 дитина	*L. rhamnosus* GG; *L. reuteri; L. acidophilus* LB; *Streptococcus thermophilus lactis; L. acidophilus* і *L. bulgaricus; S. boulardii*	Невідома (Р, ПК)	Відносний ризик* (95% ДІ): 0,4 (0,3-0,5) Кількість пацієнтів, яких слід пролікувати** (95% ДІ): 4 (3-9)
Діарея тривалістю 3 дні	Allen et al., 2004	1341 дитина та дорослий	*L. rhamnosus* GG, *L. reuteri, L. acidophilus* LB, *Strep. thermophilus lactis, L. acidophilus* і *L. bulgaricus, Enterococcus SF68, L. acidophilus* і *L. bifidus, L. casei, L. rhamnosus* і *L. reuteri, S. boulardii*	Невідома (Р, ПК)	Відносний ризик (95% ДІ): 0,7 (0,6-0,8) Кількість пацієнтів, яких слід пролікувати (95% ДІ): 5 (4-7)
Тривалість діареї	Szajewska et al., 2001	731 дитина	*L. rhamnosus* GG, *L. reuteri, L. acidophilus* LB, *Strep. thermophilus lactis, L. acidophilus* і *L. bulgaricus, S. boulardii*	Невідома (Р, ПК)	ЗРС*** (95% ДІ): -18 г (-27 – -10)

Book_4(11)_2011.indb 64
16.09.2011 10:06:51

Тривалість діареї	Van Niel et al., 2002	675 дітей	*L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. acidophilus* і *L. bulgaricus*	Невідома (Р, ПК)	ЗРС (95% ДІ): -17 г (-29 – -7)
Тривалість діареї	Huang et al., 2002	1917 дітей	*L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *S. thermophilus*, *L. rhamnosus*, *Yalacta* (*L. rhamnosus*, *L. delbruckii*, *L. bulgaricus*), *L. reuteri*, *Enterococcus SF68*, *S. boulardii*, *S. subtilis*, *B. bifidum* і *B. infantis*	Невідома (Р, ПС, ПК, відкрите)	ЗРС (95% ДІ): -19 г (-26 – -14)
Тривалість діареї	Allen et al., 2004	970 дітей і дорослих	*L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. acidophilus* LB, *Streptococcus thermophilus lactis*, *L. acidophilus and L. bulgaricus*, *Enterococcus* SF68, *L. acidophilus* і *L. bifidus*, *L. casei*, *L. rhamnosus* і *L. reuteri*, *S. boulardii*	Невідома (Р, ПК)	ЗРС (95% ДІ): -30 г (-42 – -19)
Профілактика ААД					
Профілактика ААД	Szajewska et al., 2006	766 дітей	*L. acidophilus* і *L. bulgaricus* (1 РКД); *L. acidophilus* і *B. infantis* (1 РКД); *B. lactis* Bb12 і *Str. thermophilus* (1 РКД); *L. rhamnosus* GG (2 РКД); *S. boulardii* (1 РКД)	Невідома (Р, ПК)	Відносний ризик (95% ДІ): 0,43 (0,25-0,75)
Профілактика ААД	Johnston et al., 2006	707 дітей	*L. acidophilus* і *L. bulgaricus* (1 РКД); *L. acidophilus* і *B. infantis* (1 РКД); *L. rhamnosus* GG (2 РКД); *S. boulardii* (1 РКД); L. sporogens і фруктоолігосахариди (1 РКД)	Невідома (Р, ПК)	Відносний ризик (95% ДІ): 0,43 (0,25-0,75) Відносний ризик (95% ДІ): 1,01 (0,64-1,61)
Профілактика ААД	Johnston et al., 2007	1946 дітей	*L. rhamnosus* GG(2 РКД); *S. boulardii* (3 РКД); *B. lactis* і *Str. thermophilus* (1 РКД); *L. acidophilus* і *B. infantis* (1 РКД); *L. sporogenes* і фруктоолігосахариди (1 РКД); *L. acidophilus* і *L. bulgaricus* (1 РКД)	Невідома (Р, ПК)	Відносний ризик (95% ДІ): 0,49 (0,32-0,74)
Профілактика ААД	D'Souza et al., 2002	830 дітей і дорослих 384 дітей і дорослих Усього: 1214	*S. boulardii* *L. acidophilus* і *L. bulgaricus* (2 РКД); *L. acidophilus* і *B. longum* (1 РКД); *L. rhamnosus* GG (1 РКД); *E. faecium* SF68 (1 РКД)	Невідома (Р, ПК)	ВШ (95% ДІ): 0,39 (0,25-0,62). Кількість пацієнтів, яких слід пролікувати (95% ДІ): 11 (8-20) ВШ (95% ДІ): 0,34 (0,19-0,61). Кількість пацієнтів, яких слід пролікувати (95% ДІ): 11 (8-18) ВШ (95% ДІ): 0,37 (0,26-0,53)
Профілактика ААД	Szymanski et al., 2008	78 дітей і дорослих (40/30)	*B. longum* PL03, *L. rhamnosus* KL53A, *L. plantarum* PL02	Аб (Р, ПК)	Відносний ризик (95% ДІ): 0,47 (0,04-5) Кількість пацієнтів, яких слід пролікувати (95% ДІ): НД
Профілактика та лікування діареї, викликаної C. difficile					
Лікування діареї, викликаної *C. difficile*	Dendukuri et al., 2005	Невідомо	*S. boulardii* (2 RCTs), *L. plantarum* 299v (1 РКД)	Невідома (Р, ПК)	Статистичні дані відсутні
Лікування діареї, викликаної *C. difficile*	McFarland et al., 2006	354 дорослих	*S. boulardii* (2 РКД), *Lactobacillus* GG (2 РКД), *L. plantarum* 299v (1 РКД), *L. acidophilus* і *B. bifidum* (1 РКД).	Невідома (Р, ПК)	Відносний ризик (95% ДІ): 0,59 (0,4-0,85) Кількість пацієнтів, яких слід пролікувати (95% ДІ): 8 (6-22)
Профілактика діареї, викликаної *C. difficile*	Dendukuri et al., 2005	Невідомо	*S. boulardii* (3 РКД), *Lactobacillus* GG (1 РКД), *L. acidophilus* і *B. bifidum* (1 РКД).	Невідома (Р, ПК)	Статистичні дані відсутні
Профілактика діареї, викликаної *C. difficile*	McFarland et al., 2006	Невідомо	*L. acidophilus* і *B. bifidum*	Невідома (Р, ПК)	Відносний ризик (95% ДІ): 0,33 (0,07-1,59) Кількість пацієнтів, яких слід пролікувати (95% ДІ): НД

Book_4(11)_2011.indb 65
16.09.2011 10:06:51

Продовження таблиці

Захворювання/ маркер	Дослідження	Учасники	Тип(и) пробіотиків	Тривалість (тип дослідження)	Результати
Профілактика НЕК					
Профілактика НЕК	Deshpande et al., 2007	1393 новонароджених	*B. breve; L. rhamnosus* GG; *S. boulardii; B. infantis* і *S. themophilus* і *B. bifidum; L. acidophilus* і *B. infantis; Lactobacillus casei; B. lactis*	3 - > 6тижнів	Результати: 2 стадія НЕК. Відносний ризик (95% ДІ): 0,36 (0,2-0,65). Кількість пацієнтів, яких слід пролікувати (95% ДІ): 30 (19-71)
Профілактика НЕК	Alfaleh et al., 2008	1264 новонароджених	*B. infantis* і *S. themophilus* і *B. bifidum; S. boulardii; L. rhamnosus* GG; *L. acidophilus* і *B. infantis; L. casei*	14 днів до виписки	Результати: 2 стадія НЕК. Відносний ризик (95% ДІ): 0,32 (0,17-0,60). Кількість пацієнтів, яких слід пролікувати (95% ДІ): 26 (17-57)
Профілактика НЕК	Samanta et al., 2009	91 + 95 новонароджених	*B. infantis* і *B. bifidum* і *B. longum* і *L. acidophilus*	До виписки	Результати: 2 стадія НЕК. Відносний ризик (95% ДІ): 0,48 (0,22-1,04). Кількість пацієнтів, яких слід пролікувати (95% ДІ): 10 (5-63)
Профілактика НЕК	Lin et al., 2008	217 + 217 новонароджених	*B. bifidum* і *L. acidophilus*	14 днів до виписки	Результати: 2 стадія НЕК. Відносний ризик (95% ДІ): 0,43 (0,19-1,00). Кількість пацієнтів, яких слід пролікувати (95% ДІ): 22 (12-113)
Діарея мандрівників					
ДМ	Hilton et al., 1997	245 дорослих подорожуючих	*L. rhamnosus* GG	1-3 тижні (Р, ПС, ПК)	Зниження ЧЗ (3,9 vs 7,4%)
ДМ	Oksanen et al., 1990	820 дорослих подорожуючих	*L. rhamnosus* GG	1-2 тижні (Р, ПС, ПК)	Недостовірне зниження ЧЗ
ДМ	Pozo-Olano et al., 1978	50 дорослих подорожуючих	*L. acidophilus* і *L. bulgaricus*	8 днів (Р, ПС, ПК)	ЧЗ без змін
ДМ	Black et al., 1989	92 дорослих подорожуючих	Суміш *L.acidophilus, L. bulgaricus, B. bifidum, S. thermophilus*	2 тижні (Р, ПС, ПК)	ЧЗ зменшилася (43 vs 71%)
ДМ	Katelaris et al., 1995	282 дорослих подорожуючих	L. acidophilus або L. fermentum	3 тижні (Р, ПС, ПК)	ЧЗ без змін
ДМ	Kollaritsch et al., 1989	1231 дорослий подорожуючий 319 дорослих подорожуючих	*S. boulardii, L.acidophilus*	3 тижні (Р, ПС, ПК)	ЧЗ зменшилася (34 vs 42%) ЧЗ без змін
Інфекція H. pylori					
Ерадикаційна терапія *H. pylori*	Canducci et al., 2000	120 дорослих із диспепсією	*L. acidophilus* LB у дозі $1,5 \times 10^{10}$	10 днів (В, Р)	Ерадикація ↑
Ерадикаційна терапія *H. pylori*	Armuzzi et al., 2001	60 дорослих без симптомів	*L. rhamnosus* GG у дозі $1,2 \times 10^{10}$	14 днів (В, Р)	Побічні ефекти ↓
Ерадикаційна терапія *H. pylori*	Armuzzi et al., 2001	120 дорослих без симптомів	*L. rhamnosus* GG у дозі $1,2 \times 10^{10}$	14 днів (ПС, ПК)	Побічні ефекти ↓
Ерадикаційна терапія *H. pylori*	Sheu et al., 2002	160 дорослих із диспепсією	*L. acidophilus* La5 і *B. lactis* Bb12 у дозі 1×10^{10}	4 тижні (В, Р)	Ерадикація ↑ Побічні ефекти ↓

Book_4(11)_2011.indb 66
16.09.2011 10:06:51

Ерадикаційна терапія *H. pylori*	Cremonini et al., 2002	85 дорослих без симптомів	1. *L. rhamnosus* GG 2. *Saccharomyces boulardii* 3. *L. acidophilus* La5 і *B. lactis* Bb12 у дозі 1-1,5 × 10^{10}	2 тижні (ПС, ПК)	Побічні ефекти ↓ для всіх груп пробіотиків
Ерадикаційна терапія *H. pylori*	Myllyluoma et al., 2005	46 дорослих без симптомів	Суміш *L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705, *Propionibacterium freidenreichii* spp. *shermanii* JS і *B. breve* 99, 1-й тиждень у дозі 1,3 × 10^{11}, потім 6,5 × 10^{10}	4 тижні (ПС, ПК)	Побічні ефекти ↓
Ерадикаційна терапія *H. pylori*	Sheu et al., 2006	138 дорослих (без симптомів із резистентним *H. pylori*)	*Lactobacillus* La5 і *B. lactis* Bb12 у дозі 4 × 10^{10}	4 тижні до лікування (В, Р)	Уреазна активність ↓ під час попереднього лікування. Рівень ерадикації ↑. Небажані ефекти ↓
Ерадикаційна терапія *H. pylori*	de Bortoli et al., 2007	206 дорослих без симптомів	*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. і *Streptococcus thermophilus* із лактоферріном	7 днів (ПС, ПК)	Рівень ерадикації ↑ Небажані ефекти ↓
Ефекти пробіотиків при лікуванні інфекції *H. pylori*	Michetti et al., 1999 (63)	20 дорослих без симптомів	*L. acidophilus (jonhsonii)* La1	14 днів (ПС, ПК)	Уреазна активність ↓
Ефекти пробіотиків при лікуванні інфекції *H. pylori*	Felley et al., 2001	52 дорослих без симптомів	*L. acidophilus (jonhsonii)* La1	3 тижні (ПС, ПК)	Уреазна активність ↓. Колонізація *H. pylori* ↓ Запалення та гастрит ↓
Ефекти пробіотиків при лікуванні інфекції *H. pylori*	Wendakoon et al., 2002	27 дорослих без симптомів	*L. casei* 03, *L. acidophilus* 2412 і *L. acidophilus* ACD1 у дозі 2,8 × 10^{11}	30 днів (В)	Неефективно
Ефекти пробіотиків при лікуванні інфекції *H. pylori*	Cruchet et al., 2003	236 дітей без симптомів	Як живі, так і вбиті нагріванням *L. acidophilus* La1 або *L. paracasei* ST1 у дозі 1 × 10^{10}	4 тижні (ПС, ПК)	Уреазна активність ↓ при застосуванні живих культур La1
Ефекти пробіотиків при лікуванні інфекції *H. pylori*	Pantoflickova et al., 2003 (68)	50 дорослих без симптомів	*L. acidophilus* (johnsonii) La1 у дозі 1,25 × $10^{9\text{-}10}$	16 тижнів (ПС, ПК)	Колонізація *H. pylori* ↓, запалення ↓
Ефекти пробіотиків при лікуванні інфекції *H. pylori*	Wang et al., 2004	70 дорослих із диспепсією, 14 проведено ендоскопію	*L. acidophilus* La5 і *B. lactis* Bb12 у дозі 1 × 10^{10}	4 тижні (В, К)	Уреазна активність ↓ Гастрит і колонізація *H. pylori* ↓
Ефекти пробіотиків при лікуванні інфекції *H. pylori*	Gotteland et al., 2005	254 дитини без симптомів	*L. acidophilus* LB у дозі 1 × 10^{10} або *Saccharomyces boulardii* у дозі 500 мг + 10 г інуліну	8 тижнів (В, Р)	Ерадикація ↓ при прийомі *S. boulardii* з інуліном більш ефективна, ніж при прийомі *L. acidophilus* LB
Ефекти пробіотиків при лікуванні інфекції *H. pylori*	Myllyluoma et al., 2007	16 дорослих, направлених на ендоскопію	Суміш *L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705, *Propionibacterium freidenreichii* spp. *shermanii* JS і *B. lactis* BB12 у дозі 2 × 10^{10}	8 тижнів (В, Р)	Вміст гастрину-17 у сироватці ↓ Уреазна активність ↓
Ефекти пробіотиків при лікуванні інфекції *H. pylori*	Gotteland et al., 2008	295 дітей без симптомів	Як живі, так і вбиті нагріванням *L. acidophilus* La1 із/без журавлинового соку в дозі 8 × 10^{8}	3 тижні (ПС, ПК)	Ерадикація ↓ при прийомі як La1, так і журавлинового соку

Примітки: ААД – антибіотик-асоційована діарея; Аб – період антибіотикотерапії; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; ДМ – діарея мандрівників; ЗРС – зважена різниця середніх; К – контрольоване дослідження; НЕК – некротизуючий ентероколіт; НС – напівсліпе дослідження; ПК – плацебо-контрольоване дослідження; ПС – подвійне сліпе дослідження; Р – рандомізоване дослідження; РКД – рандомізоване контрольоване дослідження; ЧЗ – частота захворюваності.

*Відносний ризик – коефіцієнт, який відображає кількість пацієнтів без позитивного результату (або з несприятливим результатом) в групі хворих, які отримували лікування, поділену на кількість пацієнтів без позитивного ефекту в групі, яка не отримувала терапії. Відносний ризик менше 1 вказує на позитивний вплив лікування.

**Кількість пацієнтів, яких слід пролікувати для досягнення позитивного ефекту в одного пацієнта (кількість пролікованих хворих на одного вилікуваного).

***Зважена різниця середніх означає відношення різниці середніх у групі лікування і в групі контролю до стандартного відхилення в групі контролю. Показує середню різницю параметрів, на основі яких оцінюють клінічний результат у групах, які порівнюються.

Book_4(11)_2011.indb 67 16.09.2011 10:06:51

обмежувального ускладнення. Наявні на сьогодні дані свідчать, що певні пробіотики достовірно знижують ризик розвитку діареї в пацієнтів, що приймали антибіотики. Однак, очевидно, не всі антибіотики рівною мірою спричиняють розвиток ААД. На сьогодні висновки щодо ефективності пробіотиків у запобіганні розвитку діареї, яку може спричинити якийсь один клас антибіотиків, зробити не можна. Питання, чому деякі пробіотики корисні для зниження ризику й лікування діареї, асоційованої з інфекцією *C. difficile*, залишається нез'ясованим, особливо для педіатричної популяції.

Для подальшого визначення популяцій високого ризику розвитку ААД, для яких був би корисним переважно прийом пробіотиків, і для визначення відповідних пробіотиків рекомендовано проведення додаткових досліджень належного дизайну із підтвердженими клінічними даними. Для отримання таких даних слід використовувати стале визначення діареї, щоб можна було диференціювати клінічно важливі випадки й незначні зміни в частоті та/або консистенції випорожнень. Окрім того, в рамках досліджень слід оцінювати потенційні важливі наслідки ААД, такі як необхідність припинення антибіотикотерапії, госпіталізацію або внутрішньовенну регідратацію.

Діарея мандрівників. ДМ – поширене захворювання серед подорожуючих до розвинених країн, яке охоплює до 50%. Основними ознаками є діарея, черевні судоми й нудота, збудниками є здебільшого бактеріальні патогени. У 6 статтях описано ефективність пробіотиків (*Saccharomyces boulardii*, різних лактобацил і однієї суміші) для популяції з високим ризиком розвитку ДМ.

За результатами двох подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень було зроблено висновки про можливість запобігання розвитку ДМ завдяки прийому препарату *L. rhamnosus* GG у формі капсул чи саше (2×10^9 КУО/добу протягом 1-2 тижнів). P.J. Oksanen et al. повідомили про майже вірогідне зниження на 11,8% захворюваності на ДМ у здорових дорослих жителів Фінляндії, які подорожують до Туреччини, порівняно з групою плацебо, причому ефективність залежала від місця подорожі. E. Hilton et al. виявили, що частота діареї вірогідно знизилася у здорових дорослих осіб, які подорожували до розвинених країн, завдяки прийому препарату *L. rhamnosus* GG порівняно з плацебо. В інших дослідженнях із застосуванням різних препаратів лактобацил (див. **табл.**) у дозах від 2×10^9 до 2×10^{11} не було показано ефекту при ДМ. У двох дослідженнях із застосуванням *Saccharomyces boulardii* у різних дозах (5×10^9, 1×10^{10}, 2×10^{10} КУО/добу) було виявлено вірогідне залежне від дози зниження частоти розвитку ДМ серед подорожуючих до країн із жарким кліматом. Суміш штамів пробіотиків було успішно застосовано в туристів, подорожуючих до Єгипту, що призвело до зниження частоти розвитку ДМ до 43% (порівняно з 71% у групі плацебо).

У проведеному нещодавно мета-аналізі визначення сумарного відносного ризику показало, що деякі пробіотики можуть вірогідно запобігати розвитку ДМ. Однак різнорідність включених досліджень щодо штамів пробіотиків, доз, тривалості лікування, місця подорожування, а також невизначеність збудників ДМ усе ще перешкоджають створенню більш конкретних рекомендацій із використання пробіотиків. Окрім того, в дуже обмеженій кількості досліджень повідомляється про стабільність пробіотичних продуктів, прихильність до лікування та відновлення штамів зі зразків фекалій, а такі фактори можуть бути дуже важливими, особливо під час подорожі.

НЕК у немовлят

Аргументація корисності пробіотичних добавок для недоношених немовлят ґрунтується на даних щодо формування в них кишкової мікробіоти. Головними особливостями кишкової мікробіоти недоношених немовлят порівняно зі здоровими народженими в строк дітьми є:

- обмежена кількість видів бактерій, з яких усього 3 є типовими для немовлят у віці 10 днів;
- найчастіше виявляються 3 групи бактерій: ентеробактерії, такі як *E. coli* та *Klebsiella* spp., ентерококи, такі як *E. faecalis*, та стафілококи, такі як *S. epidermidis, S. aureus* та *S. haemolyticus*;
- вміст усіх цих факультативних анаеробів зберігається на високому рівні у фекальній флорі немовлят;
- колонізація анаеробами, особливо біфідобактеріми, є суттєво відстроченою.

Окрім того, недоношені немовлята часто потребують госпіталізації до відділень інтенсивної терапії та отримують лікування антибіотиками широкого спектра, що також сприяє відмінностям в особливостях колонізації кишечнику. Прямі наслідки порушеної мікробіоти кишок для здоров'я невідомі, але існує гіпотеза щодо можливого сприяння аномального характеру колонізації кишечнику в недоношених немовлят розвитку НЕК та підвищеній сприйнятливості таких дітей до інфекцій. Існує також припущення, що ентеральний прийом пробіотиків недоношеними немовлятами може запобігти розвитку НЕК та зменшити використання антибіотиків.

Було проведено два систематичних дослідження, метою яких було визначення впливу пробіотиків на профілактику НЕК у недоношених немовлят (див. **табл.**). У першому з них (G. Deshpande et al., 2007) було ідентифіковано 7 РКД і визначено, що більшість досліджених пробіотиків можуть знижувати ризик розвитку НЕК у недоношених немовлят < 33 тижнів гестації. Ризик розвитку сепсису не відрізнявся вірогідно між групами. У Кокранівському огляді (K. Alfaleh et al., 2008) також було визначено, що препарати певних пробіотиків у вигляді добавок для ентерального прийому знижували ризик тяжкого НЕК і смертність у недоношених немовлят із масою тіла < 1,5 кг. Вірогідного зменшення частоти нозокоміального сепсису не було виявлено. Однак в обох мета-аналізах було показано, що не всі досліджені пробіотики були однаково ефективними. Найбільш ефективними виявилися комбінації, використані в дослідженнях A. Bin-Nun et al. (2005) (*Bifidobacterium infantis* плюс *Streptococcus thermophilus* плюс *B. bifidus*) та Y.C. Lin et al. (2005) (*Lactobacillus acidophilus* плюс *B. infantis*). В одному додатковому РКД було підтверджено ефективність *L. acidophilus* і *B. bifidum*.

Використання пробіотиків для профілактики НЕК у недоношених немовлят не є звичайною практикою. Тому необхідне проведення масштабних досліджень належного дизайну для підтвердження результатів. Слід також визначити ефективність і безпечність застосування пробіотичних добавок у немовлят із масою тіла < 1,0 кг.

Book_4(11)_2011.indb 68 16.09.2011 10:06:52

Інфекція *Helicobacter pylori*

Відомо, що інфекція *H. pylori* є основною причиною розвитку хронічного гастриту та виразкової хвороби і канцерогеном першого ступеня, що викликає рак шлунка. Відповідно, є ще безліч проблем, які потребують вирішення для зменшення частоти інфікування *H. pylori* та поліпшення результатів лікування інфікованих пацієнтів. Серед них – удосконалення методів ерадикації збудника для профілактики прогресування гастриту й подальшого розвитку раку шлунка. У майбутньому лікування інфікованих пацієнтів буде утрудненим через швидкий розвиток резистентності бактерій до препаратів, а також довготривалі зміни в мікробіоті та небажані побічні ефекти лікування. Тому використання пробіотиків для лікування хворих з інфекцією *H. pylori* є перспективним.

Застосування разом з антибіотиками деяких пробіотичних препаратів може поліпшити рівень ерадикації та загальну переносимість лікування (див. **табл.**). За даними клінічного дослідження F. Canducci et al. (2000), *L. acidophilus* LB вірогідно поліпшував рівень ерадикації *H. pylori.* З того часу в численних дослідженнях було продемонстровано здатність різних пробіотичних препаратів зменшувати рівень таких побічних ефектів антихелікобактерної терапії, як ААД, біль у епігастрії, дискомфорт і метеоризм. У двох окремих дослідженнях було показано, що прийом *L. rhamnosus* GG сприяв зменшенню проявів побічних ефектів при ерадикаційній терапії. Ефективність цього ж пробіотика було пізніше підтверджено в дослідженні, де його дію порівнювали з дією *Saccharomyces boulardii*, а також комбінації *L. acidophilus* і *B. lactis.* У всіх досліджуваних групах спостерігали сприятливу дію пробіотиків під час та після антихелікобактерної терапії. У подальших дослідженнях було показано, що комбінація кількох видів пробіотиків *(L. rhamnosus* GG*, L. rhamnosus* LC705*, Propionibacterium freidenreichii* subsp. *shermanii* JS*, B. breve* 99*)* також поліпшує переносимість стандартної потрійної терапії та недостовірно збільшує рівень ерадикації.

Існує обмежена кількість досліджень щодо здатності пробіотиків зменшувати наслідки потрійної антихелікобактерної терапії для шлунково-кишкової мікробіоти. У пілотному дослідженні застосування комбінації двох штамів *L. acidophilus* (CLT60 і CUL21) і двох штамів *B. bifidum* (CUL17 і Rhodia) пригнічувало ріст багатьох факультативних анаеробів, який спостерігали в групі плацебо. Пізніше було показано, що цей пробіотичний продукт пригнічував збільшення резистентності ентерококів до антибіотиків. Комбінація кількох пробіотиків (*L. rhamnosus* GG*, L. rhamnosus* LC705*, Propionibacterium freidenreichii* spp. *shermanii* JS і *B. breve* 99) стабілізувала мікробіоту протягом проведення потрійної антихелікобактерної терапії та після неї.

Застосування пробіотиків як альтернативи антибіотикам було темою кількох досліджень (див. **табл.**). У деяких дослідженнях було показано, що прийом *L. acidophilus* La1 сприяв зменшенню щільності *H. pylori* в слизовій шлунка (Michetti et al. 1999; Felley et al. 2001; Cruchet et al. 2003; Pantoflickova et al. 2003; Gotteland et al. 2008). У двох останніх було також виявлено зменшення асоційованого з *H. pylori* запалення шлунка. Повідомлялося також про подібні ефекти при вживанні йогурту, який містить комбінацію *L. acidophilus* La5 і *B. lactis* Bb12 (Wang et al. 2004). У дослідженнях із застосуванням комбінації пробіотиків було показано зменшення показника уреазного дихального тесту з міченим атомом вуглецю (13C-UBT) та вмісту гастрину-17 в інфікованих *H. pylori* пацієнтів (E. Myllyluoma et al., 2007).

На жаль, на сьогодні недостатньо даних щодо ефективності застосування пробіотиків при інфекції *H. pylori*. Однак доведено, що застосування певних пробіотиків зменшує прояви побічних ефектів при антихелікобактерній терапії і порушенні мікробіоти кишок. Окрім того, регулярне вживання продуктів, що містять певні пробіотичні штами, як альтернативи антибіотикотерапії потенціально може пригнічувати інфекцію *H. pylori* та запалення шлунка, проте для підтвердження цього необхідна більша кількість клінічних досліджень.

Інфекції респіраторного тракту в дорослих і дітей

На сьогодні проведено небагато досліджень, які вивчали потенційний ефект пробіотиків у зменшенні ризику поширених інфекцій верхніх дихальних шляхів. Ефективність пробіотиків при таких інфекціях було оцінено в 10 дослідженнях, 3 з яких проводили з участю здорових дорослих осіб, 3 – спортсменів/солдатів, 1 – літніх осіб, 1 – немовлят і 2 – дітей. У декотрих із них досліджували вплив уживання пробіотиків при інфекціях як дихальних шляхів, так і шлунково-кишкового тракту.

У кожному дослідженні використовували різні штами пробіотиків або їхні комбінації (див. **табл.**).

Загалом у кожному з досліджень було підтверджено вірогідне поліпшення специфічних показників результатів лікування, але не можна зробити висновок щодо загальної узгодженості ефективності за окремими параметрами. Результати деяких досліджень показують вплив на загальну тривалість захворювання, а не на частоту, в той час як в інших публікаціях повідомляється про вплив на захворюваність, але не тривалість. У більшості досліджень також повідомляється про вплив пробіотиків на оцінювані (різні в кожному з них) симптоми.

Використання різних пробіотичних штамів ускладнює формування повного розуміння впливу пробіотиків на перебіг інфекцій дихальних шляхів. У двох дослідженнях з оцінки впливу на тривалість і тяжкість застуди успішно використовували однакову суміш штамів (*L. gasseri* PA 16/8, *B. longum* SP 07/3 і *B. bifidum* MF 20/5), але в одному з досліджень вона була об'єднана з вітамінною добавкою і доза її була в 10 разів вищою (De Vrese et al. 2005; Winkler et al. 2005); було відзначено деякі відмінності в ступені впливу на симптоми.

У решті досліджень використовували лікування різними пробіотичними штамами з різним ступенем успіху.

У дослідженнях не було обгрунтовано вибір конкретних пробіотиків, але, очевидно, в його основі лежали імуномодулювальні властивості пробіотиків, їхня ефективність у дослідженнях на тваринах і клінічних дослідженнях при інших станах, таких як інфекції шлунково-кишкового тракту.

Вибір суміші *L. gasseri PA* 16/8, *B. longum* SP 07/3 і *B. bifidum* MF 20/5 був зумовлений ефективністю цих пробіотиків у захисті мишей від кишкових інфекцій патогенної *E. coli*, але актуальність цієї характеристики для їх-

Book_4(11)_2011.indb 69
16.09.2011 10:06:52

нього застосування при дослідженнях застуди не з'ясовано.

Більшість досліджень із вивчення впливу пробіотиків на дихальні інфекції ґрунтуються на припущенні, що його основним механізмом може бути стимуляція імунної відповіді. Однак все ще дуже рідко дослідження кінцевих точок поєднують із дослідженням біомаркерів, які можуть пояснити механізм, що лежить в основі ефекту. На основі результатів саме таких досліджень можна скласти принаймні деяке уявлення щодо дії певного пробіотичного штаму (ів).

Дослідження з профілактики застуди сумішшю пробіотиків *L. gasseri* PA 16/8, *B. longum* SP 07/3 і *B. bifidum* MF 20/5 показали збільшення кількості лімфоцитів як CD4+, так і CD8+ у периферичній крові, але впливу на інші імунні параметри, такі як активація лімфоцитів і фагоцитоз, не було виявлено. Крім того, у дослідженні з участю спортсменів було показано, що використання штаму *L. fermentum* VRI 003 призводить до значного скорочення кількості днів із респіраторними симптомами, а також певного збільшення вмісту в крові інтерферону-γ. Ці спостереження можуть дещо прояснити відповідні імуномодулювальні ефекти, але необхідні додаткові дослідження, особливо такі, що поєднують оцінку кінцевих точок і біомаркерів імунної системи.

В цілому, є певні перспективи для застосування пробіотиків у боротьбі з інфекціями дихальних шляхів, хоча наслідки використання різних пробіотичних штамів можуть відрізнятися. Обмежена кількість досліджень і відсутність даних щодо відповідних втручань для певних популяцій поки що не дають змогу створити рекомендації з цього питання.

ЛОР-інфекції

Ефективність споживання оральних пробіотиків при лікуванні ЛОР-інфекцій розглянуто лише в декількох статтях (див. **табл.**). K. Hatakka et al. (2007), які протягом 6 міс. досліджували вплив прийому суміші пробіотичних штамів *L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC 705, *B. breve* 99 і *P. freudenreichii* JS на перебіг гострого середнього отиту, повідомили, що ні частота захворювання, ні його тривалість не змінилися.

Окрім того, в групі пацієнтів, які приймали пробіотики, несподівано виявили збільшення частоти збудника *M. catarrhalis.* В іншому дослідженні цієї ж групи авторів кількість дітей з ускладненнями інфекцій дихальних шляхів (отитом, синуситом, бронхітом та пневмонією) вірогідно зменшилася завдяки прийому *L. rhamnosus* GG, хоча величина ефекту зменшилася після корекції за віком.

У нещодавно проведеному дослідженні G.J. Leyer et al. (2009) було оцінено вплив пробіотичних штамів *L. acidophilus* окремо і в комбінації з *Bifidobacterium lactis* на частоту і тривалість застудних та грипоподібних симптомів у дітей 3-5 років. Виявлено, що щоденне вживання пробіотиків із раціоном протягом зимових місяців було безпечним і ефективним стосовно зниження частоти епізодів лихоманки, ринореї, кашлю, кумулятивної тривалості цих симптомів, зменшення випадків призначення антибіотиків (детальніше див. статтю «Вплив пробіотиків на частоту і тривалість застудних та грипоподібних симптомів», Дитячий лікар № 2 (9) 2011 р.).

Цікавою альтернативою класичному пероральному прийому пробіотиків при лікуванні ЛОР-інфекцій дихальних шляхів є використання препаратів коменсалів дихальних шляхів у формі назальних або пероральних спреїв. У кількох мультицентрових дослідженнях було показано, що 10-денний курс уведення таким шляхом стрептококів групи А, застосовуваний після стандартної антибактеріальної терапії, значно знижує частоту рецидивів фаринготонзиліту в дорослих і дітей, а також середнього отиту в дітей. Такий підхід здається дуже перспективним, однак вимагає проведення незалежних досліджень, оскільки всі результати були отримані однією дослідницькою групою.

Вважається, що в основі цих типів впливу пробіотиків лежать механізми, пов'язані з колонізаційною резистентністю. У дослідженнях з участю осіб, схильних до отитів, синуситів, тонзилітів, у них було виявлено мікробний дисбаланс, причиною якого був відносно більший вміст потенційно патогенних мікроорганізмів і менший – захисних бактерій, здатних змінити це співвідношення (наприклад, стрептококів групи А). Крім того, антибіотикотерапія часто посилює цей дисбаланс. Втручання у формі введення таких мікроорганізмів-коменсалів може відновити баланс мікрофлори дихальних шляхів, забезпечивши їхню конкуренцію з потенційними патогенами. Можливим фактором успіху повторної колонізації коменсальними стрептококами групи А є попередня антибіотикотерапія у пацієнтів, які страждають на ЛОР інфекції.

Інфекційні ускладнення в хірургічних пацієнтів і хворих у критичному стані

Потенційну користь від сприяння пробіотиків зміцненню здоров'я завдяки профілактиці інфекцій можуть отримати хворі в критичному стані, особливо пацієнти відділень інтенсивної терапії. Ризик зараження, як і пов'язана з ним смертність, у них дуже високий. З участю таких пацієнтів було проведено деякі дослідження, в яких отримали як позитивні, так і негативні результати. Як і в інших випадках, багато факторів можуть вплинути на результат застосування пробіотиків у цієї категорії пацієнтів, у тому числі використання мульти- або моновидових пробіотиків, кількість і тип пробіотиків, методи та час їхнього введення, споживання харчових волокон, а також тип парентерального харчування.

У кількох дослідженнях вивчали потенційні позитивні ефекти пробіотиків у пацієнтів, які перенесли значне хірургічне втручання на органах черевної порожнини. У першому з них, проведеному N. Rayes et al., пацієнти були розділені на 3 групи: група стандартної терапії; група, що отримувала плацебо; група, що отримувала *Lactobacillus plantarum* 299v. Уведення живих культур лактобацил не зменшило рівень інфікування в загальній досліджуваній популяції, але було виявлено тенденцію до зменшення рівня інфікування в пацієнтів із резекцією шлунка та підшлункової залози. У другому дослідженні, проведеному тією ж групою в 2002 р. із використанням *L. plantarum* 299v, брали участь пацієнти із плановою трансплантацією печінки; вони були знову розділені на 3 групи. У таких пацієнтів цей пробіотик знижував частоту інфікувань, кількість призначуваних антибіотиків і тривалість перебування в стаціонарі. Прийом суміші різних пробіотиків (*Pediacoccus pentosaceus, Leuconostoc mesenteroides, Lacto-*

Book_4(11)_2011.indb 70 16.09.2011 10:06:52

bacillus paracasei ssp. *paracasei* F19 і *L. plantarum* 2362) у комбінації з 4 біоактивними волокнами також був ефективним для профілактики післяопераційних бактеріальних інфекцій у пацієнтів із трансплантацією печінки. Ця ж суміш пробіотиків і біоактивних волокон використовувалася також у пацієнтів із плановою панкреатодуоденектомією зі збереженням пілоричного сфінктера. Результати дослідження показали, що раннє ентеральне харчування з уживанням біоактивних волокон у поєднанні з сумішшю пробіотиків сприяло значному зниженню частоти післяопераційних бактеріальних інфекцій у пацієнтів після такої операції.

P.K. Jain et al. (2004) провели дослідження з участю пацієнтів відділення інтенсивної терапії, які отримували плацебо або комбінацію пробіотичних бактерій (*L. acidophilus* La5, *Bifidobacterium lactic* Bb12, *Strep. thermophilus* і *Lactobacillus bulgaricus*) із олігофруктозою. Уживання цієї суміші сприяло зміні мікробного складу верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, але не впливало на кишкову проникність і не було пов'язане з вимірними клінічними перевагами.

У двох відносно невеликих і одному масштабному багатоцентровому дослідженні оцінювали потенціал пробіотиків для профілактики інфекційних ускладнень при гострому панкреатиті – гострому запальному захворюванні, зумовленому каменями в жовчному міхурі або зловживанням алкоголю. Перебіг гострого панкреатиту зазвичай помірний, самообмежувальний, але в 1 з 5 пацієнтів може розвинутися некротичний панкреатит, смертність при якому становить 10-30% і переважно пов'язана з інфекційними ускладненнями та інфекціями некротизованих (пери)панкреатичних тканин. Інфекції вважаються наслідками каскаду подій, який починається з надмірного бактеріального росту в тонкому кишечнику, недостатності мукозального бар'єру та прозапальної відповіді, що призводить до переносу кишкових бактерій. Було доведено неефективність антибіотикопрофілактики у запобіганні цим інфекціям. У дослідженні A. Olah et al. (2002) було показано, що інфікування некротизованих тканин підшлункової залози розвивалося значно рідше у пацієнтів групи, що одержувала *L. plantarum* 299v, ніж у групі плацебо (у 1 з 22 проти 7 з 23).

У дослідженні PROPATRIA з участю 296 хворих із прогнозованим важким гострим панкреатитом лікування сумішшю мікроорганізмів (*L. acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus salivarius, Lactococcus lactis, Bifidobacterium bifidum* і *Bifidobacterium lactis)* протягом максимум 28 днів не показало позитивного впливу на розвиток інфекційних ускладнень (30% у досліджуваній групі порівняно з 28% у групі плацебо).

Перспективи

Для накопичення максимального досвіду й даних із метою досягнення переконливих доказів, майбутнім дослідникам, які розробляють дизайн досліджень впливу пробіотиків на перебіг інфекційних захворювань, рекомендовано розглянути викладені нижче рекомендації.

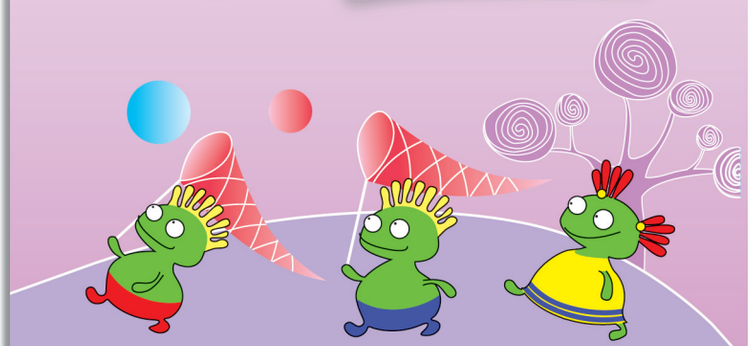
Включати оцінку біомаркерів в кінцеві точки клінічних досліджень. Більшість досліджень з участю людей стосуються впливу пробіотиків на стійкість до інфекційних захворювань, який оцінюється або за параметрами кінцевої точки (наприклад, частота епізодів діареї або тяжкість

Ⓟ

Ацидолак

Оберігає, регулює та діткам смакує!

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



Р.П. МОЗ України №UA/7942/01/01 від 18.03.2008. Виробник: Хр. Хансен А/С, Данія. Заявник: Медана Фарма АТ, Польща. Повна інформація щодо застосування препарату міститься в інструкції-вкладиші. Склад: по 3 г у саше, по 10 саше у картонній коробці. Лікарська форма: порошок для орального розчину. Правила відпуску: без рецепту. Представництво ЗФ «ПОЛФАРМА» С.А в Україні та Молдові: вул. Спаська, 30, 6 поверх, м. Київ, 04070. Тел. (044) 461-90-07, факс. (044) 461-93-87, e-mail: office@polpharma.ua, www.polpharma.ua

medana polpharma

Book_4(11)_2011.indb 71 16.09.2011 10:06:52

симптомів інфекції), або за механістичними характеристиками і біомаркерами (зміни в складі мікробіоти або в бар'єрній чи імунній функції епітелію). Такий дизайн, на жаль, не дає можливості глибше зрозуміти основні механізми дії пробіотиків.

Велику кількість інфекційних захворювань можна досліджувати, оцінюючи біомаркери, вибір яких залежить від кількох факторів. Хоча існують загальні рекомендації щодо оцінки біомаркерів, пов'язаних із імунною системою і здоров'ям кишечнику, передбачувана біологічна активність пробіотика (завдяки якій він був обраний) і фізіологічні механізми в організмі хазяїна, які задіяні в боротьбі з інфекцією, створюють додаткові аспекти, які слід прийняти до уваги. Наприклад, доцільніше включати параметри, пов'язані з колонізаційною резистентністю, такі як зміни мікробного складу і pH фекалій, при дослідженні інфекційної діареї, аніж дихальних інфекцій. В останньому випадку, коли в інфекційному процесі задіяні віруси, серед вимірюваних біомаркерів доцільно обирати реакції Т-лімфоцитів CD8+ і природних клітин-кілерів. Хоча не можна створити загальних рекомендацій щодо того, які саме біомаркери слід обирати, оскільки вони залежать від характеру інфекції та біологічної активності пробіотиків, дослідники повинні брати цю проблему до уваги і докладати зусиль для включення оцінки біомаркерів у клінічні дослідження кінцевих точок для кращого розуміння механізмів дії пробіотиків. Отримані дані допоможуть оцінити корисність деяких біомаркерів у прогнозуванні кінцевих результатів.

Визначати інфекційний агент. Оскільки захисні сили організму хазяїна, спрямовані проти різних видів патогенів, є диференційованими і спеціалізованими, вплив пробіотиків на опірність різним хвороботворним мікроорганізмам може великою мірою залежати від типу використовуваного пробіотичного штаму і його конкретного впливу на механізми захисту. Ефективність пробіотика в лікуванні конкретної інфекції може залежати, з одного боку, від його здатності протидіяти процесам уторгнення патогенів, а з іншого боку, від його здатності модулювати певну імунну функцію або компенсувати деякі фактори ризику для організму хазяїна (наприклад, вік). Ідентифікація інфекційного агента в дослідженнях, присвячених, наприклад, інфекціям дихальних шляхів чи шлунково-кишкового тракту, може допомогти розпізнати, як різні пробіотики сприяють боротьбі організму-хазяїна з інфекціями і чому такий вплив притаманний не всім штамам пробіотиків. Зрештою, ці знання будуть сприяти обґрунтуванню вибору конкретного пробіотика в боротьбі з певними інфекціями.

Ураховувати очікувані значення досліджуваних параметрів. Обсяг досліджуваних вибірок повинен залежати від первинних параметрів дослідження, і якщо це частота, тривалість та тяжкість інфекції, кількість учасників має визначатися очікуваною частотою захворюваності, тривалістю та тяжкістю в цільовій популяції. Ретроспективно частоту захворюваності або тривалість інфекції в контрольній/досліджуваній популяції слід порівнювати з очікуваними, оскільки це може допомогти пояснити отримані результати, особливо за відсутності ефекту. Крім того, повідомляючи про відмінності в захворюваності та тривалості, слід віддавати перевагу абсолютним відмінностям й інтерпретувати дані в контексті того, що вважається клінічно значущим, щоб можна було визначити цінність отриманого ефекту.

Ураховувати фактори, що ведуть до змішування ефектів. Необхідно ретельно реєструвати використання таких препаратів, як противірусні засоби, антибіотики та імунодепресанти, а також про інші можливі фактори, що ведуть до змішування ефектів, такі як годування грудьми, стабільність, прихильність до лікування, а також умови використання пробіотиків за певних обставин, наприклад, у подорожі. Для урахування таких чинників лікування дослідження повинно, за можливості, бути стратифікованим за відповідними підгрупами.

Окрім того, щоб визначити, наскільки важливими є результати для загальної популяції, об'єктами досліджень слід обирати «людські моделі» з неоптимальним станом здоров'я (наприклад, особи, які зазнали [фізичного] стресу), що може збільшити їхню сприйнятливість до деяких інфекцій.

У рамках досліджень слід визначати доцільні терміни прийому пробіотичних препаратів при лікуванні інфекційних захворювань, а також тривалого вживання пробіотиків і можливої адаптації організму хазяїна.

Висновки

Переконливим обґрунтуванням використання пробіотиків у лікуванні пацієнтів з інфекційними захворюваннями є їхня потенційна здатність робити свій внесок у колонізаційну резистентність і модулювання параметрів імунної функції. Різний характер інфекцій, які були предметом клінічних досліджень із пробіотиками, очевидно, не дає можливості зробити загальні висновки з цього питання. Крім того, відсутність узгодженості в дизайні досліджень, присвячених якійсь конкретній інфекції, застосуванні пробіотичних штамів, виборі оцінюваних параметрів і досліджуваних популяцій разом із усе ще обмеженою кількістю досліджень часто виключають можливість однозначного висновку щодо ефективності пробіотиків при конкретному інфекційному захворюванні. Більше того, відсутність на сьогодні підтверджувальних досліджень не дає змогу виявити найбільш перспективні пробіотичні штами. Позитивним винятком є лікування інфекційної діареї немовлят і діареї мандрівників, антибіотик-асоційованої діареї та некротизуючого ентероколіту.

Для поглиблення наших знань про можливі механізми дії пробіотиків при інфекційних захворюваннях слід дотримуватись вищенаведених рекоменацій. Це допоможе зрозуміти результат оцінки впливу пробіотиків на перебіг інфекційних захворювань.

Реферативний огляд підготувала Наталія Купко на основі матеріалів D. Wolvers, J.-M. Antoine, E. Myllyluoma, et al. «Guidance for Substantiating the Evidence for Beneficial Effects of Probiotics: Prevention and Management of Infections by Probiotics» (J. Nutr. 2010; 140: 698S-712S)

Book_4(11)_2011.indb 72 16.09.2011 10:06:53

Небулайзерная терапия заболеваний органов дыхания у детей

Э.В. Бухтияров[1], Л.С. Коринева[1], В.Л. Подоляка[1], И.Г. Самойленко[2], С.М. Максимова[2],
[1]Центральная городская клиническая больница № 3, г. Донецк,
[2]Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

По данным ВОЗ, острыми респираторными инфекционными заболеваниями ежегодно болеет каждый третий житель планеты. У детей до 3 лет они составляют 65% всех регистрируемых заболеваний. В группе часто болеющих детей, на которую приходится 25% детского населения, их частота составляет 4-12 и более раз в год [1]. ***Заболевания органов дыхания*** (ЗОД) являются самой частой патологией детского возраста, что можно объяснить несколькими основными причинами: напряженностью иммунитета активно растущего организма, анатомо-физиологическими особенностями дыхательной системы и ее высокой подверженностью проникновению микробов. Слизистая оболочка респираторного тракта постоянно испытывает негативные влияния различных факторов внешней среды и является той областью, где при определенных условиях возможна адгезия патогенных микроорганизмов, их размножение, с последующим развитием воспалительного процесса.

Залогом успеха в лечении ЗОД у детей является не только правильный выбор медикаментов и режима дозирования, но и способ доставки лекарства в легкие.

На сегодняшний день в мире наиболее оптимальными для лечения детей с ЗОД признаны ингаляционные методы доставки лекарственных средств, что весьма логично, так как при их применении лекарство попадает непосредственно в дыхательные пути. Аэрозоли используются для доставки в бронхи бронхолитиков, муколитиков, противовирусных препаратов, ингаляционных глюкокортикостероидов, антибиотиков и других лекарственных средств.

Ингаляционная терапия известна с древних времен в Китае, Египте, Индии: первое ее описание приведено в текстах Аюрведы более 4000 лет назад. В трудах Гиппократа и Галена можно найти упоминания об ингаляциях ароматными дымами различных растений [2]. Аэрозоли (от греч. *aero* – воздух и лат. *solucio* – раствор) – дисперсные системы, состоящие из газовой среды, в которой взвешены твердые или жидкие частицы [3]. В природе существуют естественные аэрозоли – воздух приморских курортов, фитонциды и терпены, выделяемые растениями. В медицине чаще применяют искусственные аэрозоли, которые получают посредством создания дисперсионных смесей с жидкой или твердой фазой.

Международные программы определяют следующие ключевые *факторы успеха ингаляционной терапии:*

- наличие эффективной и безопасной лекарственной субстанции;
- устройство для ингаляции, обеспечивающее:
  – высокую респирабельную фракцию препарата;
  – правильную технику ингаляции;
  – комплаенс пациентов.

Такие требования к ингаляционной терапии ЗОД в высшей степени заслуживают внимания именно в педиатрической практике в силу исключения психологической травмы ребенка, возможных постинъекционных осложнений, простоты проведения процедуры лечения и экономической целесообразности.

Оценка различных ингаляционных приборов, применяемых в терапевтических целях, показывает, что к наиболее надежным ингаляторам, обеспечивающим эффективное поступление лекарств в дыхательные пути ребенка, следует отнести только ***небулайзер*** – ингаляционное устройство, предназначенное для распыления аэрозоля с особо мелкодисперсными частицами [4].

Термин «небулайзер» (от лат. *nebula* – туман, облачко) впервые был употреблен в 1874 г. для обозначения «инструмента, превращающего жидкое вещество в аэрозоль для медицинских целей» [5]. В 1859 г. J. Sales-Girons в Париже был создан один из первых портативных «аэрозольных аппаратов» [6]. Первые небулайзеры использовали в качестве источника энергии струю пара и применялись для ингаляции паров смол и антисептиков у больных туберкулезом. Современные небулайзеры мало чем напоминают эти старинные устройства, однако они в полной мере отвечают старому определению – служат для продукции аэрозоля из жидкого лекарственного препарата [7].

В связи с тем, что ***небулайзерную терапию*** (НТ) в педиатрии активно используют, как правило, только в профильных пульмонологических и аллергологических клиниках, и только еще начинают внедрять в практику детских стационарных и амбулаторных учреждений, врачам-педиатрам необходимо овладеть этим совре-

Book_4(11)_2011.indb 73 16.09.2011 10:06:53

менным методом лечения. Широкое использование НТ как в европейских, так и в других странах привело к созданию Европейским респираторным обществом Руководства по использованию небулайзеров (2001 г.), целью которого является обеспечение максимальной эффективности и безопасности данного вида лечения в широкой клинической практике. В этой публикации мы приведем ряд основных положений, характеризующих НТ.

В зависимости от вида энергии, превращающей жидкость в аэрозоль, выделяют три основных типа небулайзеров:

1. Струйные (компрессорные) – использующие струю газа. При этом струйные небулайзеры могут быть непрерывного действия, а также управляемые дыханием (с клапанами вдоха и виртуальными клапанами – Omron NE-C28 Comp A.I.R., Omron Pro NE-C29 Comp A.I.R., Omron NE-C30 Comp A.I.R. Elite [Япония]).

2. Ультразвуковые – использующие энергию колебаний пьезокристалла, например Omron U17.

3. Мембранные небулайзеры – OMRON MicroAIR U22.

Принцип работы *струйного небулайзера* основан на эффекте Бернулли (1732 г.) [8]. Воздух или кислород (рабочий газ) входит в камеру небулайзера через узкое отверстие Вентури. На выходе из этого отверстия давление падает, и скорость газа значительно возрастает, что приводит к засасыванию в эту область пониженного давления жидкости через узкие каналы из резервуара камеры. Жидкость при встрече с воздушным потоком разбивается на мелкие частицы размерами 15-500 микрон («первичный» аэрозоль). В дальнейшем эти частицы сталкиваются с «заслонкой» (пластинка, шарик и т. д.), в результате чего образуется «вторичный» аэрозоль – ультрамелкие частицы размерами 0,5-10 мкм (около 0,5% от размера частиц первичного аэрозоля), – который далее ингалируется, а большая доля частиц первичного аэрозоля (99,5%) осаждается на внутренних стенках камеры небулайзера и вновь вовлекается в процесс образования аэрозоля [9].

Следует отметить, что эффективность небулайзера зависит и от устройства клапанов. Так, у современных компрессорных небулайзерах OMRON C28, OMRON C29 с технологией виртуальных клапанов (V.V.T.) силиконовые клапаны заменены на специальные прорези в загубнике и крышке резервуара, что позволяет достигать максимального поступления аэрозоля с оптимальным размером частиц при вдохе, минимальной потери лекарств при выдохе и исключает вероятность деформации и потери клапанов при обработке.

В *ультразвуковых небулайзерах* для продукции аэрозоля используется энергия высокочастотной вибрации пьезокристалла. Вибрация от кристалла передается на поверхность раствора, где происходит формирование «стоячих» волн. При достаточной частоте ультразвукового сигнала на перекрестье этих волн происходит образование «микрофонтана», т. е. образование аэрозоля. Размер частиц обратно пропорционален частоте сигнала [10]. Как и в струйном небулайзере, частицы аэрозоля сталкиваются с «заслонкой», более крупные возвращаются обратно в раствор, а более мелкие – ингалируются. Продукция аэрозоля в ультразвуковых небулайзерах практически бесшумная и более быстрая по сравнению со струйными [11]. Однако их недостатками являются: неэффективность производства аэрозоля из суспензий и вязких растворов; как правило, больший остаточный объем; повышение температуры раствора во время небулизации с опасностью разрушения структуры лекарственного препарата [12].

В последние годы появились новые ингаляторы, так называемые ингаляторы III поколения, или мембранные небулайзеры на основе технологии вибрирующего сита (Vibrating MESH Technology). Меш-небулайзеры (мембранные) имеют принципиально новое устройство работы: они используют вибрирующую мембрану или пластину с множественными микроскопическими отверстиями (сито), через которую пропускается жидкая лекарственная субстанция, что приводит к генерации аэрозоля [13]. В данных устройствах частицы первичного аэрозоля соответствуют размерам респирабельных частиц (чуть больше диаметра отверстий), поэтому не требуется использование заслонки и длительной рециркуляции первичного аэрозоля. Технология мембранных небулайзеров предполагает использование небольших объемов наполнения (от 0,5 мл) и достижение более высоких значений легочной депозиции по сравнению с обычными струйными или ультразвуковыми небулайзерами. Различают два вида мембранных небулайзеров: использующие «пассивную» и «активную» вибрации мембраны. В устройствах, в основе которых лежит «пассивная» вибрация мембраны, вибрации трансдьюсера (рожка) воздействуют на жидкое лекарственное вещество и проталкивают его через сито, которое колеблется с частотой рожка. Данная технология была впервые представлена компанией «OMRON Healthcare» в 1980-х годах. В отличие от традиционных струйных или ультразвуковых небулайзеров аэрозоль, который образуется при прохождении жидкого лекарственного вещества через мембрану-сито, не подвергается обратной рециркуляции и может быть сразу доставлен в дыхательные пути больного. Принцип «пассивной» вибрации мембраны используется в небулайзере OMRON MicroAir NE-U22.

Небулайзер OMRON MicroAir NE-U22 является компактным портативным мембранным небулайзером и считается самым маленьким в мире. Вес прибора всего 97 г. В отличие от струйных небулайзеров MicroAir функционирует бесшумно. Благодаря особому устройству камеры для лекарственного препарата данный небулайзер может быть использован для ингаляции под любым углом наклона, в том числе и у больного, находящегося в горизонтальном положении, что крайне важно для детей раннего возраста. Диаметр частиц, генерируемых этим небулайзером, составляет 3,2-4,8 мкм. Время ингаляции при использовании небулайзеров нового поколения значительно меньше, что важно при лечении детей раннего возраста. Эффективность нового поколения небулайзеров была продемонстрирована в многочисленных исследованиях, проведенных как в нашей стране, так и за рубежом [14, 15].

Известно, что все распространенные мембранные небулайзеры соответствуют европейским стандартам НТ (EN 13544-1). В отличие от традиционных ультразвуко-

Book_4(11)_2011.indb 74 16.09.2011 10:06:54

вых небулайзеров в мембранных небулайзерах энергия колебаний пьезокристалла направлена не на раствор или суспензию, а на вибрирующий элемент, поэтому не происходит нагревания лекарственного вещества и разрушения его структуры. Благодаря этому мембранные небулайзеры могут быть использованы при ингаляции кортикостероидов, антибиотиков и других препаратов.

Можно выделить *4 основных направления применения НТ в педиатрии:*

- Бронхолитическая терапия – при обострении БА и при других вариантах острой бронхообструкции.
- Муколитическая терапия – бронхиты, пневмонии, муковисцидоз.
- Противовоспалительная терапия – ингаляционные глюкокортикостероиды при бронхообструктивном синдроме, стенозе гортани.
- Антибактериальная терапия.

Важно отметить, что для НТ разрешено использовать лишь специальные растворы, содержащие бронхолитики (сальбутамол, ипратропия бромид, Беродуал [ипратропия бромид и фенотерола гидробромид] и др.), противовоспалительные лекарственные средства (кромоны, глюкокортикостероиды), антибактериальные препараты (луимуцил-антибиотик ИТ [тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат], тобрамицин и др.), муколитические препараты (Лазолван [амброксол], Флуимуцил [ацетилцистеин], дорназа альфа) и др.

Категорически нельзя применять для НТ масляные растворы, гипотонические растворы, чистую и даже дистиллированную воду, суспензии и растворы, содержащие взвешенные частицы, в том числе отвары и настои трав, а также медикаменты, не предназначенные для ингаляции (растворы эуфиллина, папаверина, димедрола, преднизолона).

Вследствие того, что большинство растворов, предназначенных для небулайзера, не имеют лекарственных взаимодействий, можно проводить ингаляцию одновременно несколькими лекарственными средствами, сокращая ее время [16]. В одной ингаляции можно сочетать будесонид с бронхолитиками, Беродуал с Лазолваном [17, 18].

При всем том, такие препараты, как например, дорназа альфа (Пульмозим) не следует ни с чем смешивать, а антибактериальные препараты можно разводить лишь физиологическим раствором.

Мы считаем возможным поделиться собственным опытом проведения НТ в детском пульмонологическом отделении городской клинической больницы № 3 г. Донецка с 2003 года, акцентируя внимание на часто встречающиеся в повседневной практике педиатра патологии.

При **острых респираторных вирусных инфекциях** рекомендуется использовать препараты рекомбинантного α-2b интерферона человека (порошок в ампулах по 100 000; 1 000 000; 3 000 000 МЕ) из расчета 25-30 тыс. МЕ/кг в сутки в 3 приема (растворить в 3 мл физиологического раствора).

При **остром стенозирующем ларинготрахеобронхите:**

- рекомбинантный α-2b интерферон человека из расчета 25-30 тыс. МЕ/кг в сутки в 3 приема (растворить в 3 мл физиологического раствора);
- ингаляционные глюкокортикостероиды (флутиказон, будесонид); начальную дозу определяют с учетом тяжести течения заболевания индивидуально.

При **бронхообструктивном синдроме, обструктивном бронхите, бронхиолите:**

- сальбутамол 2,5 мг/2,5 мл на 1 ингаляцию (детям раннего возраста в дозе 0,1 мг/кг, но не более 5 мг на ингаляцию для детей до 1 года)

или

Беродуал 0,025% (детям до 1 года – 1 капля/кг на 1 ингаляцию; детям до 6 лет – 10 капель (0,5 мл) на 1 ингаляцию 3-4 раза в сутки; детям от 6 до 14 лет – 10-20 капель (0,5-1,0 мл) на 1 ингаляцию).

Указанные дозы растворить в 2-3 мл 0,9% раствора NaCl.

Ингаляции проводить каждые 20 минут в течение часа (3 раза), затем 3 раза в день;

- флутиказон (0,5 мг/2 мл; 2 мг/2 мл) в дозе 0,5-1,0-2,0 мг на ингаляцию в зависимости от массы тела и тяжести состояния ребенка, 2-3 раза в сутки

или

будесонид (0,25 мг/1 мл; 0,5 мг/1мл) в дозе 0,25-0,5-1,0 мг на ингаляцию в зависимости от массы тела и тяжести состояния ребенка, 2-3 раза в сутки;

- Флуимуцил (в ампулах, 300 мг ацетилцистеина в 3 мл, 10% р-р, по 1/2-1 ампуле 1-2 раза в день);
- Амбробене (амброксол) (р-р для ингаляций, 7,5 мг в 1 мл):

– до 2 лет – 7,5 мг 2 р/д;
– 2-5 лет – 7,5 мг 3 р/д;
– 5-12 лет – по 15 мг 2-3 р/д;

- рекомбинантный α-2b интерферон человека из расчета 25-30 тыс. МЕ/кг в сутки в 3 приема (растворить в 3 мл физиологического раствора).

Наш собственный опыт применения небулайзеров у детей с бронхообструктивными заболеваниями свидетельствует о высокой эффективности этого метода доставки лекарственных средств. Так, при оценке ингаляционной терапии у детей младших возрастных групп было отмечено, что применение небулайзера достаточно быстро способствовало улучшению самочувствия, уменьшению, а у части больных и купированию, явлений бронхообструкции. Использование небулайзера позволило в большинстве случаев отказаться от инфузионной терапии, в то время как всем детям, использовавшим только дозированные ингаляторы при среднетяжелых и тяжелых приступах бронхообструкции, потребовалось назначение стандартной инфузионной терапии. Применение небулайзера приводит к более выраженной бронходилатации преимущественно на уровне мелких бронхов по сравнению с использованием дозированных ингаляторов, что достоверно подтверждается динамикой показателей функции внешнего дыхания. При этом НТ является безопасным и удобным средством доставки препаратов, особенно у маленьких детей.

Необходимо иметь в виду и различия в анатомическом строении дыхательных путей взрослых и детей, отражающиеся на дозе получаемого препарата [3]. Так, у детей раннего возраста необходимо использовать маску соответствующего размера, после 3 лет лучше

Book_4(11)_2011.indb 75 16.09.2011 10:06:54

использовать мундштук. Использование плотно прилегающей маски уменьшает потери аэрозоля у маленьких детей. У детей старше 3 лет лучше использовать мундштук, а не маску, так как применение маски у старших детей снижает дозу ингалируемого вещества за счет относительно больших размеров их носоглотки [19].

Практические советы по оптимизации НТ не могут оставить без внимания анализ типичных ошибок. Среди них – использование не рекомендованных для небулайзера растворов или суспензий. При проведении небулайзерной терапии нижних дыхательных путей важно создать условия для спокойного дыхания ребенка, так как форсированное дыхание может привести к гипервентиляции и снизить проникновение аэрозоля в глубокие отделы дыхательных путей.

Перед проведением небулайзерной терапии необходимо вымыть руки. Несоблюдение гигиенических требований, регулярной очистки и дезинфекции небулайзера может способствовать проникновению в дыхательные пути патогенной флоры и инфицированию. После ингаляции следует промывать небулайзер чистой, по возможности стерильной водой, высушивать, используя салфетки и струю воздуха (фен). Частое промывание небулайзера необходимо для предотвращения кристаллизации препаратов и бактериального загрязнения.

В идеале небулайзер предназначен для индивидуального использования, что не всегда выполнимо в условиях стационара или поликлиники. Для каждой компрессорной установки обычно приобретают несколько сменных небулайзерных камер, которые требуется не только очищать, но дезинфицировать и стерилизовать после использования каждым пациентом. Очистка небулайзеров с применением дезинфекционных средств, не содержащих хлор, аммиак, формальдегид и перекись водорода, и последующая термическая стерилизация являются достаточными для профилактики инфицирования при НТ.

Таким образом, небулайзерная терапия в настоящее время занимает основное место в лечении заболеваний органов дыхания у детей. Это связано с оптимальной возможностью доставки необходимых препаратов непосредственно в дыхательные пути, что оказывает более высокий терапевтический эффект, способствует скорейшему купированию симптомов и уменьшению тяжести течения заболеваний. Совершенствование небулайзерной терапии и ее внедрение в повседневную работу детских стационарных и амбулаторных учреждений, а также в практику скорой медицинской помощи, позволит снизить частоту госпитализаций, а во многих случаях и отказаться от использования инфузионной и системной терапии.

Литература

1. Учайкин В.Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей // Педиатрия. – 2004. – № 4. – С. 7-11.

2. Chapman K.R. History of anticholinergic treatment in airway disease. In: Anticholinergic therapy in obstructive airways disease. Gross N.J. (Ed). Franclin Scientific Publications, London. 1993, p. 9-17.

3. Зайцева С.В., Лаврентьев А.В., Зайцева О.В. Аэрозольтерапия в лечении бронхиальной астмы у детей // Лечащий врач . – 2000. – № 3. – С.28-31.

4. Геппе Н.А., и др. Ингаляционная небулайзерная терапия заболеваний респираторной системы у детей // Практическое руководство для врачей. – М.: – 2008. – С. 42-49.

5. Muers M.F. Overview of nebulizer treatment. Thorax 1997; 52 (Suppl. 2): S25-S30.

6. Sales-Girons J. Traitement de la phtisie pulmonaire par l'inhalation des liquides pulverises et par les fumigation de gudron. Paris, F. Savy, 1859, p. 528.

7. Propositions de bonnes pratiques de l'aerosoltherapie par nebulization. Issues des Assises Nationales de la Nebulisation. Paris, 4-5 avril, 1997. Rev. Mal. Respir. 1997; 14: 512-516.

8. Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why. Respir. Med. 1996; 90: 69-77.

9. Авдеев С.Н. Новое поколение небулайзеров. Consilium Medicum, том 9, № 7, с. 5-9.

10. Dessanges J.F. Nebuliseurs. La Lettre du Pneumologue 1999; ii: I-II.

11. O'Callaghan C., Barry P. The science of nebulized drug delivery. Thorax 1997; 52 (Supl. 2): S31-S44.

12. Nikander K. Drug delivery systems. J. Aerosol. Med. 1994; 7 (Suppl 1): S19-24.

13. Alan B. Watts et al. Current therapies and technological advances and Aqueous Aerosol Drug Delivery. 2008; 34(9): 913-922.

14. Чучалин А.Г., Княжеская Н.П., Потапова М.О. Место небулайзеров в ингаляционной терапии хронических обструктивных заболеваний легких // Рус. мед. журн. – 2006. – № 14 (7). – С. 521-4.

15. Newman SP, Pitcairn GR, Pickford et al. The MicroAir electronicmesh nebuliser deposits aerosol in the lungs more efficiently than a conventional jet nebuliser. Drug Delivery to the Lungs XV, The Aerosol Society, London, 2004; 228-31.

16. Геппе Н.А., и др. Ингаляционная небулайзерная терапия заболеваний респираторной системы у детей // Практическое руководство для врачей. – М.: – 2008. – С. 18.

17. Геппе Н.А., и др. Волнообразное течение бронхиальной астмы у детей. Терапия обострений // Трудный пациент. – 2007. – Т. 5. – № 2. – С. 43-47.

18. Harriman A., Pursel N., Fleming S. Can we mix nebuliser solutions? Stability of drug admixtures in solutions for nebulisation. Pharm. Pract. 1996; 6 (9): 347-348.

19. Геппе Н.А. Небулайзерная терапия при бронхиальной астме у детей // Пульмонология. – 1999. – С. 42-48.

Book_4(11)_2011.indb 76 16.09.2011 10:06:54

ВІЛЬНЕ ДИХАННЯ

Небулайзери OMRON

OMRON
JAPAN

OMRON C28 Comp A.I.R.

Для дому

- Технологія віртуальних клапанів (Virtual Valve Technology - VVT)
- Необмежений час роботи компресора
- Сертифікація по вимог Європейського стандарту EN 13544-1

OMRON C30 Comp A.I.R. Elit

Для дому, в дорозі, на відпочинку

- Технологія віртуальних клапанів (Virtual Valve Technology - VVT)
- По справжньому портативний - компактний і легкий
- Знижений рівень шуму
- Працює від акумуляторної батареї і від мережі
- Сертифікація по вимог Європейського стандарту EN 13544-1

OMRON C29 Comp A.I.R. PRO

Для інгаляційних кабінетів

- Технологія віртуальних клапанів (Virtual Valve Technology - VVT)
- Необмежений час роботи компресора
- Спеціальний відсік для зберігання небулайзерної камери та аксесуарів
- Зручна ручка для перенесення
- Сертифікація по вимог Європейського стандарту EN 13544-1

OMRON U22 Micro A.I.R. *У будь-який час, у будь-якому місці*

- Найменший небулайзер у світі
- Інноваційна МЕШ технологія - технологія вібруючої сітки-мембрани (VMT)
- Широкий спектр застосовуваних лікарських препаратів
- Мінімальний залишковий обсяг (0,1 мл)

За консультацією по небулайзерам Омрон звертатися за тел: 0 800 30 01 38 *
* Безкоштовно зі стаціонарних телефонів по всій Україні
www.omron.kiev.ua; www.ingalyator.com.ua

Офіційний представник OMRON в Україні – компанія «Інтернешнл Медікл Еквіпмент», м.Київ, вул.Комбінатна,21,
тел/факс (044) 541-14-97, 541-14-98. Сервісний центр (044) 288-06-15

Book_4(11)_2011.indb 77 16.09.2011 10:06:55

Вітамін D: роль у протиінфекційному захисті

Серед тем, присвячених харчуванню, одне з центральних місць посідає роль вітаміну D. Активно вивчаються як його вплив на кісткову тканину, так і ефекти, не пов'язані з кістковою системою.

Існує два механізми, за якими людський організм отримує вітамін D: засвоєння із спожитої їжі та синтез під дією сонячних променів. Дані про те, що значний відсоток осіб у популяції мають дефіцит або недостатність вітаміну D і що всі людські тканини містять рецептор до нього, викликали новий інтерес до метаболізму вітаміну D та механізмів його гормональної дії. Ефекти цього стероїду на кісткову систему відомі давно. Останнім часом з'являється все більше даних, що він також впливає на імунну систему, запобігає новоутворенням, серцево-судинним хворобам, інфекціям, аутоімунним захворюванням, таким як розсіяний склероз і цукровий діабет 1 типу.

Статус організму за вітаміном D найкраще оцінювати з допомогою вимірювання концентрації 25-гідроксивітаміну D (25[OH]D). Великі популяційні дослідження (наприклад, National Health and Nutrition Examination Survey) показали, що значна кількість немовлят, дітей і вагітних мають дефіцит або недостатність вітаміну D.

Вважається, що на основі показників концентрації 25(OH)D у сироватці крові статус за вітаміном D може бути визначений як дефіцит, недостатність або достатня кількість. В одному дослідженні було визначено концентрацію 25(OH)D < 15 нг/мл як дефіцитну, 15-30 нг/мл як недостатню і > 30 нг/мл як достатню. Зазвичай концентрацію < 10 нг/мл розглядають як порогове значення. Також було запропоновано для розмежовування дефіциту і достатньої кількості вітаміну використовувати значення 20 нг/мл, проте у багатьох людей концентрація 25(OH)D є нижчою за цей показник. Тому при визначенні статусу за вітаміном D наведені показники треба вважати орієнтовними і враховувати, що вони можуть незначно змінюватися залежно від пори року і географічної широти.

Унаслідок передозування вітаміну D може розвиватися токсичність. Тому важливим є дотримання добових норм цього вітаміну. В чинних рекомендаціях Американської академії педіатрів зазначено, що для всіх немовлят і дітей, включаючи підлітків, щоденна доза вітаміну D невдовзі після народження становить не менше 400 МО (10 мг). Канадське товариство педіатрів рекомендує підвищувати дозу з 400 до 800 МО/добу в період із жовтня по квітень для осіб, які проживають вище 55 паралелі. Ці дози є безпечними й ефективними для запобігання дефіциту вітаміну D.

Мінеральний баланс залежить від взаємодій «кальцій – вітамін D – паратиреоїдний гормон – ендокринна система», які регулюються за зворотним зв'язком. Проте механізми багатьох ефектів вітаміну D, не пов'язаних із кістковою системою, реалізуються поза межами цієї системи і тому їхня регуляція не залежить від сироваткових рівнів кальцію, фосфору, паратгормону та інших ланок ендокринної системи.

Слід додати, що зв'язок між інфекціями і дефіцитом вітаміну D був помічений давно, а деякі з цих біологічних ефектів описані більш ніж століття тому, навіть до того, як з'явилася концепція про роль вітамінів у життєдіяльності організму. Так, було відзначено, що діти з рахітом мають більшу імовірність захворіти на пневмонію або туберкульоз, ніж діти без цього захворювання. Крім того, доведено, що ступінь статусу за вітаміном D має клінічне значення. Наприклад, дефіцит або недостатність можуть бути асоційовані з інфекціями після стоматологічних втручань, пневмонією тощо.

Вітамін D як імунний модулятор

Вітамін D, особливо його активна форма $1,25(OH)_2D$, є стероїдом, який функціонує як фактор транскрипції. Після зв'язування $1,25(OH)_2D$ зі своїм рецептором відбувається гетеродимеризація цього комплексу із ретиноїдним X рецептором, переміщення всередину ядра клітини і зв'язування з ДНК. Цей комплекс є транскрипційним фактором понад 200 білків, які беруть участь у процесах підтримання гомеостазу кальцію і фосфору, проліферації, диференціації клітин, імунних процесах.

Рецептори до вітаміну D знайдено більш ніж в 30 типах тканин та ідентифіковано в таких органах, як серце, кишечник, печінка, нирки та легені. Крім того, ці рецептори експресовані на клітинах імунної системи – лімфоцитах Т і В, дендритних клітинах, макрофагах. Експресія може бути конституційною або індукуватися під впливом стимулів. Під впливом імунних сигналів на моноцитах і дендритних клітинах відбувається експресія 25(OH) D-1α-гідроксилази (CYP27b1). 1,25(OH)2D взаємодіє з усіма типами клітин, які беруть участь в імунних функціях. Ця активна форма вітаміну D пригнічує дозрівання дендритних клітин; впливає на експресію лімфоцитами Т низки цитокінів (IL-1, IL-2, IL-I2, IL-17, INF-γ), необхідних для презентації антигенів Т-клітинам; має антипроліферативний і протидиференційний ефекти, які можуть супроводжуватися активацією або супресією імунних реакцій. Результатом дії $1,25(OH)_2D$ є зменшення активації набутого імунітету, насамперед пригнічення виникнення чи розвитку аутоімунних захворювань (наприклад, розсіяного склерозу, цукрового діабету 1 типу). Дослідження на гризунах з експериментальним енцефалітом, нефритом, синдромом подразненого кишечника і цукровим діабетом показали, що $1,25(OH)_2D$ може погіршувати перебіг експериментальних або спонтанних аутоімунних розладів. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, прийом вітаміну D у ранньому дитинстві знижує ризик цукрового діабету 1 типу, причому внаслідок прийому 2000 МО/добу ризик знижувався на 78%.

Book_4(11)_2011.indb 78 16.09.2011 10:06:55

Вплив на вроджений імунітет

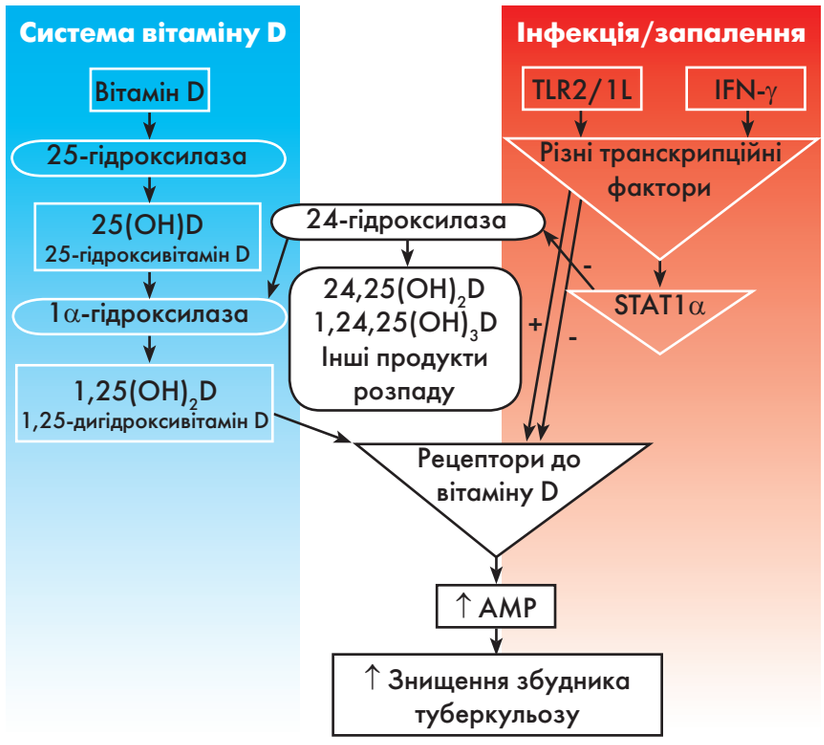
Як зазначалося вище, $1,25(OH)_2D$ пригнічує набутий імунітет (в аспекті запобігання аутоімунним захворюванням). Водночас він посилює вроджені імунні реакції. Вплив вітаміну D на вроджений імунітет визначається тканинною концентрацією $1,25(OH)_2D$ і регулюється двома ферментами: 25(OH)D-1α-гідроксилазою (CYP27b1), яка активує вітамін D, і 25(OH)D-24-гідроксилазою (CYP24), яка перешкоджає його надлишковому утворенню. Входження 25(OH)D до клітини залежить від його зв'язування з D-зв'язувальним білком, подальшого розпізнавання та інтерналізації.

Коли бактеріальні продукти потрапляють до людського організму, вони розпізнаються Толл-подібними рецепторами (TLR), які відіграють ключову роль у вродженому імунітеті. Ці рецептори розпізнають значну кількість антигенів (нуклеїнових кислот, ліпідів і пептидів). Після зв'язування з антигеном TLR залучають різні адапторні білки (наприклад, MyD88), що вмикають сигнальні шляхи, багато з яких закінчуються взаємодією з NFκB – ядерним фактором транскрипції, який контролює експресію генів імунної відповіді, апоптозу і клітинного циклу. Запуск антигенами механізмів вродженого імунітету супроводжується посиленням експресії рецепторів до вітаміну D та їхньою активацією під впливом $1,25(OH)_2D$. Ці рецептори сприяють процесингу антигенів, фагоцитозу та продукції IL-1β і фактору некрозу пухлин, які задіяні в механізмах елімінації чужорідних антигенів.

Макрофаги здатні накопичувати 25(OH)D і продукувати $1,25(OH)_2D$. J.S. Adams et al. (2006) висунули гіпотезу, що це явище є примітивною неендокринною біологічною системою, створеною для контролю імунологічної реактивності на чужорідні антигени. Ця система може філогенетично передувати ендокринній системі вітаміну D, яка контролює мінеральний баланс, оскільки продукція $1,25(OH)_2D$ не регулюється за зворотним зв'язком концентрацією сироваткових мінералів.

Перетворення 25(OH)D в $1,25(OH)_2D$ відрізняється в клітинах, які відповідають за вроджений (макрофаги) і набутий (дендритні клітини) імунітети. Макрофаги експресують CYP27b1, необхідний для синтезу $1,25(OH)_2D$, але не 25(OH)D-24-гідроксилазу. Частково це пов'язано з тим, що інфекція/запалення сприяє INFγ-індукованій активності STAT1a (сигнальна молекула й активатор транскрипції), який зменшує експресію CYP24 **(рисунок)**. Тому концентрація 1,25(OH)2D залишається високою. Активація системи TLR у макрофагах також може відбуватися цим шляхом із залученням STAT1a. Наведений факт може пояснити, чому в пацієнтів, які мають позаниркове макрофагальне або грануломатозне джерело активного вітаміну D, не відбувається пригнічення синтезу цієї молекули після впливу екзогенного 1,25(OH)2D. Якщо макрофаги в плевральному випоті гинуть, а 1,25(OH)2D просочується в міжклітинне оточення (унаслідок чого збільшується абсорбція кальцію кишечником), у цих пацієнтів може розвинутися гіперкальціємія і гіперкальціурія. Як згадувалося раніше, макрофагальний метаболізм вітаміну D не регулюється за зворотнім зв'язком.

Активація механізмів у результаті зв'язування TLR2/1L призводить до залежної від вітаміну D продукції основних антимікробних білків (AMP). Також показано, що IL-15 та IL-4 можуть стимулювати диференціацію макрофагів, але тільки IL-15 може індукувати CYP27b1 (наслідком чого є активація рецепторів до вітаміну D) і синтез специфічного AMP, а саме кателіцидину. Є припущення, що у достатній концентрації 25(OH)D може стимулювати IL-15-диференційовані макрофаги до синтезу специфічних AMP, дія яких спрямована проти внутрішньоклітинної *Mycobacterium tuberculosis*. IL-15 пов'язує TLR2/1-індуковану диференціацію макрофагів зі шляхами, залежними від вітаміну D. Класичними функціями IL-15 вважається стимуляція диференціації та активації лімфоцитів (наприклад, натуральних кілерів, клітин B і T), а також T-клітинної пам'яті. Крім того, IL-15 активує моноцити/макрофаги. Через цитокінові шляхи вітамін D стимулює продукцію дефенсинів і ендогенних AMP, які призводять до загибелі внутрішньоклітинних мікроорганізмів.



Ліворуч показано метаболізм вітаміну D за нормальних умов. Праворуч показано механізми, які включаються під час запалення (описані в тексті). STAT1α пригнічує експресію 24-гідроксилази (CYP24). Після зв'язування $1,25(OH)_2D$ з рецептором збільшується продукція AMP (особливо кателіцидину), внаслідок чого посилюється інтенсивність знищення *M. tuberculosis*. Після зв'язування лігандів з TLR також підвищується продукція AMP.

Рисунок. Роль вітаміну D у процесах запалення й антиінфекційного захисту

Book_4(11)_2011.indb 79
16.09.2011 10:06:56

З іншого боку, стимуляцію CYP24 пригнічує STAT1a (що безперервно активується INFγ, рівень якого підвищується під час запалення), унаслідок чого тривалий час рівень 1,25(OH)2D залишається підвищеним і відбувається продукція AMP. Ці протиінфекційні механізми, опосередковані рецепторами до вітаміну D, можуть мати інтракринні (дія всередині клітини-продуцента) або паракринні (на сусідні клітини) впливи.

Туберкульоз є прикладом інфекції, на перебіг якої впливає статус за вітаміном D і вроджений імунітет. Макрофаги, стимульовані живою *M. tuberculosis*, продукують велику кількість 1,25(OH)2D. Зокрема, TLR1/2-праймовані макрофаги знищують *M. tuberculosis*, а всередині TLR1/2-праймованих дендритних клітин бактерії виживають. Було показано, що після інфікування макрофагів BCG, міченої флуоресцеїном, кателіцидин і мікроорганізм були локалізовані разом біля клітинної мембрани. Результати цих досліджень про важливість адекватної кількості вітаміну D підтверджують дані мета-аналізу, згідно з якими знижена концентрація 25(OH)D пов'язана з підвищеним ризиком активного туберкульозу.

Вплив статусу за вітаміном D на ризик інфекцій

Роль статусу за вітаміном D у вродженому імунітеті допомагає пояснити давні спостереження про вплив сонця на клінічний перебіг туберкульозу. Як клінічні, так і епідеміологічні дослідження показали, що *M. tuberculosis* пригнічується під впливом сонячних променів і за умови проживання на вищих рівнях над рівнем моря. Туберкульоз частіше спостерігається у пацієнтів із рахітом або дефіцитом вітаміну D. Також його частота вища серед темношкірих осіб, у яких меланін блокує ультрафіолетові промені, необхідні для синтезу вітаміну D у шкірі. На сьогодні відомо, що на вроджений імунітет проти *M. tuberculosis* впливає концентрація сироваткового 25(OH)D і що цей мікроорганізм знищується кателіцидином, синтезованим після продукції макрофагами 1,25(OH)D. Таким чином, по суті, на аутокринні імунні ефекти макрофагів позитивно впливає достатня концентрація вітаміну D.

Практику лікування осіб з туберкульозом у сонячній гірській місцевості (санаторії) описав Томас Манн у своєму романі «Зачарована гора». 1903 року Нільс Фінзен отримав Нобелівську премію за спостереження про ефективність лікування туберкульозу шкіри сонячними променями. Тепер зрозуміло, що великі висоти над рівнем моря мають подвійний механізм впливу на захворювання: завдяки зменшеній кількості озону (елементу, який абсорбує фотони світла) і сонячному світлу, під впливом якого відбувається синтез вітаміну D у шкірі. У місцевостях, розміщених високо над рівнем моря, за одиницю часу організм отримує високу концентрацію сироваткового 25(OH)D, унаслідок чого легеневим макрофагам доступно більше субстрату для синтезу $1,25(OH)_2D$. Це своєю чергою посилює синтез кателіцидину. Отже, ефект сонячних променів на великих висотах полягає у стимулюванні вродженого імунітету.

Епідеміологічні дані також свідчать, що вміст вітаміну D в організмі може бути пов'язаний із сезонністю захворюваності на грип. У 1981 році R.E. Hope-Simpson висловив припущення, що «сезонний стимул» для грипу пов'язаний зі зменшенням сонячного випромінювання. Вже давно помічено, що грип найчастіше спостерігається під час зими незалежно від земної півкулі. У дослідженні з залученням добровольців, яких було заражено атенуйованим вірусом грипу, було підтверджено гіпотезу про те, що захворюваність на грип реєструється переважно взимку. Недавно проведені епідеміологічні дослідження дають змогу припустити, що у багатьох регіонах земної кулі грип спостерігається у місяці після зимового сонцестояння, протягом яких концентрація циркулюючого 25(OH)D є найнижчою, і зникає після літнього сонцестояння. У зв'язку з цим виникає питання, чи сезонне відхилення у концентрації 25(OH)D може бути «сезонним стимулювальним фактором» на широтах вище 40°, на яких захворюваність на грип є вищою. Слід нагадати, що синтез вітаміну D у шкірі під впливом сонячних променів пізньої осені і взимку практично не відбувається.

Статус за вітаміном D впливає на ризик розвитку інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів, включаючи пневмонію. Клінічний дефіцит вітаміну D був пов'язаний з 13-кратним збільшенням ризику пневмонії в ефіопських дітей до 5 років. У Ємені в половини дітей з інфекцією нижнього респіраторного тракту спостерігався рахіт, а у Кувейті 43% дітей з рахітом мали пневмонію. Субклінічний дефіцит і часткове грудне вигодовування у перші чотири місяці життя були ризиком інфекцій нижніх дихальних шляхів у індійських дітей. Вже давно було зроблено припущення, що дефіцит вітаміну D спричинює слабкість м'язів, особливо діафрагмальних і міжреберних, що призводить до порушення виведення секрету з дихальних шляхів і, як наслідок, до підвищення ризику інфекцій нижнього респіраторного тракту. Як показують дані останніх років, вплив вітаміну D безпосередньо на імунну систему є також важливим. Так, було показано, що концентрація 25(OH)D в сироватці крові достовірно обернено пов'язана з інфекціями верхніх дихальних шляхів. А відсоток людей з недавно перенесеною інфекцією і сироватковою концентрацією 25(OH)D < 10 нг/мл був більшим взимку, ніж улітку. Після врахування усіх змінних пацієнти з бронхіальною астмою і концентрацією 25(OH)D у сироватці крові < 10 нг/мл мали ризик інфекцій верхнього респіраторного тракту в 5,67 рази вищий за хворих на бронхіальну астму з < 30 нг/мл вітаміну D.

Висновки

Ризик респіраторних інфекцій, включаючи туберкульоз, грип, пневмонію, є вищим у дітей із дефіцитом вітаміну D (з концентрацією сироваткового 25(OH)D < 10 нг/мл). У часи, коли рахіт був епідемією, було зроблено спостереження про обернений зв'язок між статусом за вітаміном D (низький вміст узимку і високий улітку) та інфекціями. На сьогодні відомі механізми, за якими вітамін D впливає на вроджений імунітет (наприклад, вітамін D-залежна продукція кателіцидину в моноцитах) і сприяє знищенню інфекційних агентів.

Реферативний огляд підготувала Наталія Ткаченко за матеріалами R.W. Chesney «Vitamin D and The Magic Mountain: the anti-infectious role of the vitamin» (J Pediatr. 2010; 156 (5): 698-703)

Book_4(11)_2011.indb 80 16.09.2011 10:06:56

Аквадетрим®

Сонце у краплях!

- *Профілактика та лікування дефіциту вітаміну D*
- *Профілактика та лікування рахіту*
- *Оптимальне дозування – 500 МО в 1 краплі*
- *Дітям з 4 тижнів життя*

Р.П. МОЗ України №UA/9205/01/01 від 23.01.2009. **Виробник:** Медана Фарма А.Т., Польща. **Заявник:** ЗФ «Полфарма» С.А., Польща. Повна інформація щодо застосування препарату міститься в інструкції-вкладиші. **Склад.** 1 мл розчину містить: холекальциферолу 15 000 МО. Лікарська форма. Розчин водний для перорального застосування, 15000 МО/мл. **Правила відпуску.** За рецептом. **Представництво ЗФ «ПОЛФАРМА» С.А в Україні та Молдові:** вул. Спаська, 30, 6 поверх, м. Київ, 04070. Тел. (044) 461-90-07, факс. (044) 461-93-87, e-mail: office@polpharma.ua, www.polpharma.ua

medana polpharma

Book_4(11)_2011.indb 81 16.09.2011 10:06:56

Можливості фітотерапії у лікуванні функціональної диспепсії в дітей

Функціональна диспепсія у дітей: діагностика і лікування

Функціональна диспепсія (ФД) належить до низки найчастіших функціональних розладів травної системи у дітей. Поширеність ФД у світі становить 7-45%.

Під диспепсією (порушенням травлення) зазвичай розуміють біль або дискомфорт у верхній частині живота, переважно по серединній лінії [1, 6].

Згідно з Римськими критеріями III, ФД визначають як наявність симптомів з боку гастродуоденальної зони (біль у надчеревній ділянці, печія, раннє насичення, відчуття переповнення шлунка після їди) без органічних, системних або метаболічних порушень, які можуть пояснити диспептичні симптоми.

Відповідно до рішень об'єднаної наради Міжнародної робочої групи з удосконалення діагностичних критеріїв функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту, діагноз ФД може бути встановлений за наявності одного або більше симптомів, які спостерігалися у хворого протягом останніх 3 місяців і вперше з'явилися за 6 місяців до встановлення діагнозу.

Діагностичні критерії функціональної диспепсії:

- постпрандіальний дискомфорт і відчуття переповнення в епігастральній ділянці;
- швидке насичення;
- біль в епігастрії;
- печія (печіння) в епігастральній ділянці;
- відсутність даних, які підтверджують органічну патологію (у тому числі результатів ендоскопічного дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту) і можуть пояснити причину скарг [2].

Важливим моментом під час постановки діагнозу є відсутність зв'язку симптомів з дефекацією або зміною частоти чи характеру випорожнень (що характерно для синдрому подразненої кишки) [1].

Синдром ФД є поліетіологічним розладом. У виникненні цієї патології важливе значення мають такі фактори: спадкова схильність, психосоціальні фактори, вегетативні дисфункції, хронічні інфекції та інтоксикації, патологія інших органів системи травлення, аліментарні фактори (тривалі порушення режиму і характеру харчування, переїдання), а також інфекція *H. pylori* [4, 6].

Для запобігання розвитку органічної патології на основі наявної ФД надзвичайно важливим є комплексний підхід у лікуванні. Тому терапія дитини з ФД передбачає:

- організацію режиму, нормалізацію ритму сну і неспання;
- ліквідацію стресових ситуацій;
- упорядкування фізичних навантажень;
- дієтотерапію;
- нормалізацію діяльності ЦНС;
- корекцію моторики шлунково-кишкового тракту;
- за необхідності – корекцію кислотності вмісту шлунка, ерадикацію *H. pylori* [5].

Діти з ФД повинні одержувати психологічну підтримку. Тому терапію доцільно починати із психотерапевтичної корекції, а за хронічного перебігу необхідно залучати психоневролога/психотерапевта. Позитивний вплив на перебіг захворювання чинить усунення несприятливих факторів, наприклад, корисною для дитини може бути зміна оточення.

Дітям із функціональною диспепсією рекомендують часте дрібне харчування з виключенням харчових продуктів, які можуть викликати або підсилювати ознаки ФД. Приймати їжу слід 4-5 разів на день.

Щодо медикаментозної терапії, то пошук ефективних і безпечних лікарських засобів досі залишається актуальним. У низці досліджень було показано ефективність препаратів рослинного походження. Оскільки ФД має широкий спектр симптомів, а фармакотерапія у дітей повинна бути максимально переносимою і безпечною, все частіше привертають увагу препарати, які відповідають концепції багатоцільової терапії – підходу, що передбачає застосування комбінації кількох лікарських засобів з різними точками прикладення для паралельного усунення різноманітних причин захворювання. Комбінування різних рослинних екстрактів зі специфічними механізмами дії та ефективністю в одному препараті дає змогу використовувати їхню адитивну і синергічну дію, а дозування окремих компонентів може бути зменшене без впливу на ефективність препарату, внаслідок чого ще більше знижується потенційний ризик виникнення побічних реакцій [5, 6].

Властивості препарату Іберогаст

Концепції багатоцільової терапії повною мірою відповідає фітопрепарат Іберогаст (компанія «Біонорика», Німеччина). Багатогранність дії Іберогасту забезпечують ***9 трав, які входять до його складу:***

- *іберійка гірка* – прокінетичний вплив, підвищує тонус гладкої мускулатури шлунково-кишкового тракту;
- *корінь дягелю* – спазмолітична дія, сприяє травленню і виробленню шлункового соку;
- *квітки ромашки* – протизапальна, антибактеріальна, спазмолітична дія, сприяє загоєнню;
- *плоди кмину* – спазмолітична, бактерицидна та вітрогінна дія, поліпшує переносимість їжі;
- *плоди розторопші* – цитопротективна дія на шлунок, стимулює регенерацію клітин печінки, антидиспептична дія, жовчогінний і вітрогінний ефект;
- *листя меліси* – спазмолітична, заспокійлива і вітрогінна дія;

Book_4(11)_2011.indb 82 16.09.2011 10:06:57

- *листя м'яти перцевої* – спазмолітична, вітрогінна дія, стимулює вироблення жовчі, протизапальний і антимікробний ефект;
- *трава чистотілу* – спазмолітична дія, при цьому сприяє моторній функції шлунка;
- *корінь солодки* – спазмолітична, протизапальна дія, пришвидшує загоєння, стимулює утворення захисного слизу в шлунку [5, 8].

Слід наголосити на тому, що Іберогаст розроблений на основі концепції фітоніринґу і виготовляється відповідно до стандартів якісної виробничої практики (GMP), а лікарські рослини, які використовують для виготовлення екстрактів, вирощуються і збираються за умови точного дотримання норм належної сільськогосподарської практики (GAP) [3, 6].

Фармакологічними властивостями препарату Іберогаст є:

- специфічна дія на моторику шлунка: в проксимальних відділах (тіло і дно) препарат дозозалежно викликає тривале і оборотне зниження тонусу, водночас у дистальному відділі (антрум) підвищує фазову активність і амплітуду скорочень – специфічний, залежний від відділу шлунка ефект. Це допомагає нормалізувати як порушену акомодацію, так і знижену моторну активність чи уповільнення випорожнення шлунка;
- подвійна дія на тонус кишкової мускулатури: вибірковий (тонізуючий або спазмолітичний) вплив препарату залежно від вихідного стану тонусу кишечнику – в спазмованих ділянках препарат діє розслаблювально, а в ділянках зі зниженим тонусом – тонізуюче;
- модуляція електрофізіологічних процесів у кишечнику;
- дія на гіперчутливість шлунково-кишкового тракту (десенситизація аферентів);
- взаємодія з рецепторами ентеральної нервової системи: мішенями реалізації регулювального впливу Іберогасту на перистальтику і чутливість шлунково-кишкового тракту є переважно серотонінові 5-HT_4 і опіоїдні рецептори, меншою мірою – серотонінові 5-HT_3 і мускаринові М3-рецептори;
- антиульцерогенна (гастропротекторна) і антисекреторна дія: препарат підвищує концентрацію простагландинів і муцину, які захищають слизову оболонку, і знижує концентрацію лейкотрієнів, що пошкоджують слизову оболонку;
- дія на секрецію хлоридів у кишечнику;
- протизапальна та антиоксидантна дія;
- антибактеріальний вплив на деякі підвиди *Helicobacter pylori* та інші бактерії;
- швидка абсорбція активних речовин [4, 5, 9].

Згідно з результатами порівняльних клінічних досліджень, під час лікування шлунково-кишкового диспепсичного синдрому за терапевтичною ефективністю Іберогаст був еквівалентним синтетичним моносубстанціям метоклопраміду і цизаприду, але при цьому мав значно кращий профіль безпеки. Важливою перевагою Іберогасту є відсутність впливу на центральну нервову систему, його «точка прикладання» – шлунково-кишковий тракт і нервова система кишечнику [6].

Ефективність Іберогасту в лікуванні дітей із функціональною диспепсією та іншими захворюваннями кишково-шлункового тракту

Іберогаст понад 50 років успішно використовують лікарі європейських країн. Цей препарат має велику доказову базу. Наукові дані про його ефективність та безпеку, отримані в ході досліджень, які проводили відповідно до сучасних вимог доказової медицини, обґрунтовують застосування щодо Іберогасту терміна «доказова фітотерапія». У всіх дослідженнях показано, що під час лікування функціональних патологій шлунково-кишкового тракту Іберогаст статистично значуще перевершує плацебо за ефективністю і викликає стійку ремісію у більшості пацієнтів.

Ефективність Іберогасту у пацієнтів з ФД було доведено у ході багатоцентрових рандомізованих сліпих подвійних досліджень. Після прийому препарату в пацієнтів відзначали поліпшення симптоматики за глобальною шкалою шлунково-кишкових розладів (Gastrointestinal Symptom score / profile – GIS) і за спеціальною шкалою больових відчуттів. Установлено, що ступінь вираженості симптомів зменшився на 15-20% більше, ніж унаслідок застосування плацебо.

Переконливі докази ефективності Іберогасту показано і у хворих із синдромом подразненого кишечнику. За результатами багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження з участю 208 пацієнтів показники за шкалою абдомінальних больових відчуттів через 4 тижні після призначення терапії були значно кращі в хворих, які приймали препарат [10].

Ефективність Іберогасту в пацієнтів дитячого віку показано у масштабному ретроспективному дослідженні K. Leichtle et al., в якому проаналізовано дані великої популяції дітей (40 961) віком від 0 міс. до 12 років [11]. Згідно з отриманими даними, 42,3% лікарів оцінили ефективність терапії Іберогастом у дітей як «дуже добру», 45,2% – як «добру», 11,9% – як «посередню» і лише 0,6% – як «погану».

Із допомогою ретроспективного збору загальних даних ефективність Іберогасту оцінювали і в дослідженні К.-Й. Гундерманн і співавт. [7]. Дослідження охопило велику вибірку дітей з ФД, яка становила 1042 пацієнти віком від 1 міс. до 12 років. Ефективність препарату як «дуже добру» лікарі оцінили у 666 пацієнтів, як «добру» – у 343. Задовільний результат був відзначений у 24 дітей і поганий – тільки у 9 **(рис. 1)**.

У низці вітчизняних досліджень також показано ефективність Іберогасту в лікуванні дітей з ФД [1, 4, 5, 6]. Так, наприклад, *М.Л. Аряєв і співавт. провели проспективне рандомізоване контрольоване дослідження у 60 дітей віком 5-16 років із діагнозом ФД* [1]. У ході 14-денного дослідження пацієнти основної групи (n = 30) отримували препарат Іберогаст як монотерапію, а хворі з групи порівняння – комбінації препаратів із доведеною ефективністю (антациди, блокатори протонної помпи, прокінетики, спазмолітики) залежно від типу ФД. Тривалість спостереження становила 14 днів. Профіль і вираженість гастроінтестинальних симптомів оцінювали відповідно за шкалою GIS і шкалою Лікерта.

Book_4(11)_2011.indb 83
16.09.2011 10:06:58

За результатами проведеного лікування ФД, в основній групі частота симптомів за шкалою GIS статистично значуще ($p < 0,001$) знизилася. Сумарний показник шкали за весь час спостереження зменшився в середньому на 63,9% (через 2 тижні лікування – на 54,3%, в кінці лікування – на 93,4%). У групі порівняння також відбулося зниження частоти симптомів за шкалою GIS. Достовірних відмінностей між основною групою та групою порівняння не виявлено, що ще раз підтверджує достатню ефективність монотерапії Іберогастом.

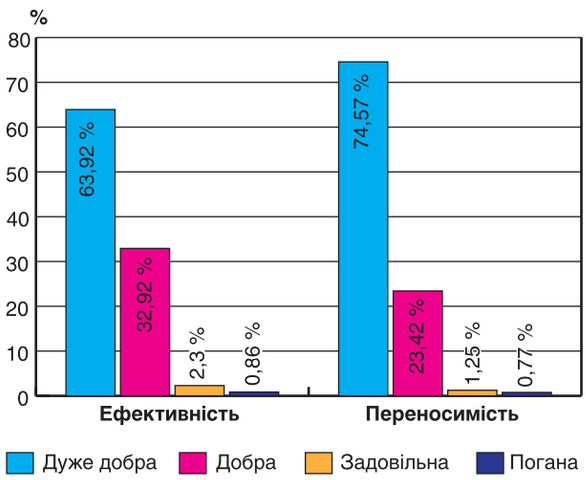


Рисунок 1. Ефективність і переносимість Іберогасту за оцінками лікарів (К.-Й. Гундерманн і співавт., 2008)

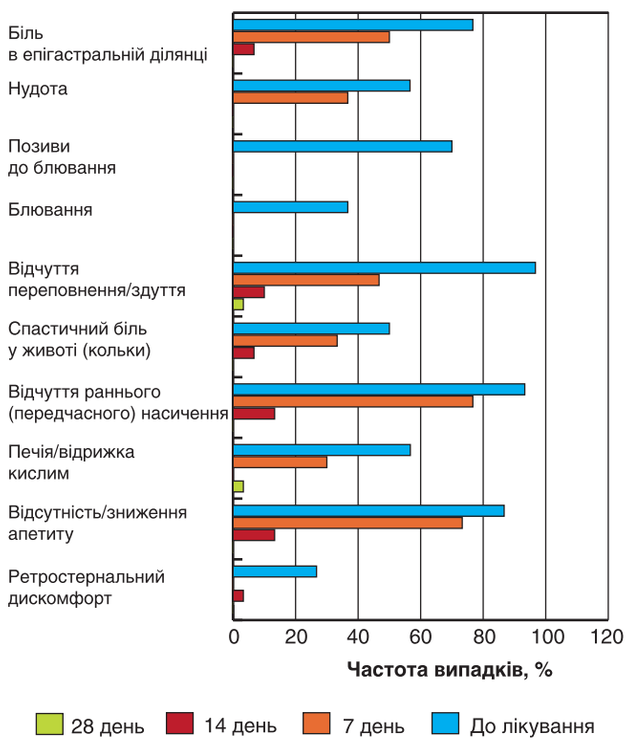


Рисунок 2. Динаміка частоти симптомів функціональної диспепсії у дітей (Л.І. Вакуленко і співавт., 2010)

У дослідженні *Л.І. Вакуленко і співавт. вивчали ефективність лікувальної дії Іберогасту в 30 дітей віком 6-18 років з ФД* [5]. Вплив препарату на частоту клінічних симптомів у процесі лікування наведено на **рисунку 2**. На 7 день лікування у пацієнтів з ФД повністю зникли такі симптоми, як блювання, нудота, ретростернальний дискомфорт. Значно зменшилася частота і вираженість болю в епігастральній ділянці, нудоти, відчуття переповнення, абдомінального болю, почуття раннього насичення, печії, зниження апетиту. На 14 день терапії у всіх пацієнтів також відзначали повну відсутність нудоти, печії і відрижки. Крім того, відбувалося зменшення частоти та вираженості інших симптомів: абдомінального болю, відчуття переповнення, почуття раннього насичення; поліпшувався апетит. На 28 день від початку лікування зареєстровані в однієї дитини симптоми відчуття переповнення та відрижка кислим були непостійними і пов'язаними з порушенням дієти пацієнтом.

О.П. Волосовець і співавт. оцінювали ефективність Іберогасту в 30 дітей віком 5-15 років, яким поставлено діагноз ФД [6]. На 14 день прийому препарату Іберогаст у пацієнтів відзначалося повне зникнення таких симптомів, як нудота, позиви до блювання, блювання, а також значне зменшення вираженості болю в епігастральній ділянці і спастичного болю, здуття живота, печії, відрижки, почуття раннього насичення після вживання їжі, ретростернального дискомфорту. На 21 день лікування у всіх 30 пацієнтів спостерігалася повна відсутність больового абдомінального синдрому (біль в епігастральній ділянці та спастичний біль) і диспепсичних симптомів (нудота, позиви до блювання, блювання, здуття живота і ретростернальний дискомфорт). У двох пацієнтів зберігалися скарги на відчуття раннього насичення і відрижку, у п'яти дітей відзначалося невелике зниження апетиту. Сумарний показник шкали GIS знизився з 14,55 ± 1,2 до 3,45 ± 0,56 на 14 день прийому препарату та до 0,5 ± 0,11 на 21 день.

У 10 пацієнтів, крім ФД, було діагностовано дискінезію жовчного міхура. У цих хворих на початку дослідження було виявлено зміни в копрограмі у вигляді помірної креатореї, стеатореї I типу та амілореї. На фоні прийому препарату Іберогаст креаторея і стеаторея I типу зникли вже на 14 день, амілорея була значно менше виражена на 14 день прийому препарату і відзначалася як слабко виражена лише в одного пацієнта на 21 день.

Позитивну динаміку симптомів ФД протягом лікування препаратом Іберогаст у 30 дітей віком від 8 до 17 років показано і в дослідженні І.Е. Бовбель [4]. Поліпшення клінічного стану дітей з ФД (n = 18) уже відзначалося на 7 день прийому препарату, а після завершення 28-денного курсу терапії симптоми тяжкості після їди та швидкого насичення зникли у 76,9 і 69,2% дітей відповідно, а нечасті відрижки і відчуття здуття зберігалися лише у 3 і 1 пацієнтів відповідно. У цьому ж дослідженні автори показали, що після прийому препарату Іберогаст згадані симптоми зникали також у дітей із морфологічно верифікованим хронічним гастритом.

Ю.В. Білоусов і співавт. на основі клініко-анамнестичних та інструментальних даних показали ефективність Іберогасту у 30 дітей віком від 5 до 17 років, яким установлено діагноз ФД (n = 18) і хронічний гастродуоденіт

Book_4(11)_2011.indb 84
16.09.2011 10:06:58

(n = 7) [3]. У більшості дітей спостерігався абдомінальний біль. Також реєструвалися диспептичні явища (відрижка повітрям – 15 пацієнтів, печія – 7, нудота – 10 хворих), схильність до закрепів (4 дитини). Під час проведення ендоскопії у 20 дітей встановлено дуоденогастральний рефлюкс різного ступеня. Майже всі діти (n = 28) мали сповільнений тип моторики шлунка, що було встановлено методом електрогастрографії.

На фоні терапії Іберогастом, курс прийому якого тривав 21 день, показники моторики шлунку нормалізувались у 20 дітей, а позитивна динаміка спостерігалася у 7 пацієнтів. Поліпшення показників рухової функції шлунка після лікування супроводжувалося позитивною динамікою клінічної картини: у переважної більшості пацієнтів поліпшилося самопочуття, у всіх дітей відзначали зникнення больового синдрому на 7-10 день, диспептичних явищ – на 5-7 день терапії.

Безпеку та ефективність Іберогасту в дітей раннього і дошкільного віку показано в дослідженні Н.В. Нагорної і співавт. [8]. Під спостереженням знаходилося 45 дітей віком від 2 міс. до 6,5 років, яким було встановлено діагнози регургітації (n = 16), кишкових кольок (n = 24) та функціональної диспепсії (n = 21). Методом випадкового розподілення було сформовано три групи дітей: 1) курс Іберогасту 2 тижні, 2) курс Іберогасту 3 тижні, 3) тільки базисна терапія (контрольна група). Препарат Іберогаст швидко й ефективно зменшував вираженість больового синдрому і диспептичних явищ, позитивно впливав на функції травного тракту, самопочуття хворих, їхній сон, психоемоційний стан. Автори показали, що доповнення базисної терапії функціональних порушень гастроінтестинальної системи препаратом Іберогаст підвищує ефективність лікувально-реабілітаційної програми, сприяє більш тривалому і якісному збереженню ремісії. Зазначені позитивні ефекти Іберогасту були більш вираженими після тривалішого, 21-денного курсу, ніж після 14-денного курсу. Отримані результати підтверджують, що Іберогаст є препаратом вибору в дітей, починаючи з грудного віку.

Також є дані й про оцінку ефективності Іберогасту, яку здійснювали самі пацієнти. У дослідженні Л.І. Вакуленко переважна кількість хворих (96,6%) відзначали ефективність препарату Іберогаст як «дуже добру» і «добру», лише в однієї дитини був задовільний результат **(рис. 3)** [5].

М.Л. Аряєв і співавт. повідомляють, що суб'єктивну оцінку «ефективно» препарату Іберогаст поставили 28 пацієнтів (93,3%), а оцінку «малоефективно» – 2 пацієнти (6,7%) [1].

Оцінка безпеки та переносимості Іберогасту

Як правило, дослідники не повідомляли про виникнення побічних реакцій, у тому числі алергічних, або відмову від препарату, що свідчить про високий профіль безпеки Іберогасту.

У вищезгаданому дослідженні К.-Й. Гундерманна і співавт. також проведено аналіз, як лікарі оцінюють переносимість Іберогасту в дітей з ФД. Отримані результати показали, що у 777 дітей лікарі оцінили переносимість як «дуже добру», у 244 – як «добру», у 13 – як «задовільну» і у 8 – як «погану». «Дуже добру» ефективність і пе-

phytoneering
Розкриваючи силу рослин

Іберогаст

При захворюваннях шлунково-кишкового тракту

Рослинний швидкодіючий препарат з Німеччини

- Посилює моторику та звільняє від спазмів
- Усуває біль у шлунку та метеоризм
- Знімає запалення та захищає слизову оболонку

BIONORICA®
The phytoneering company

ТОВ "БІОНОРИКА"
м. Київ, вул. Мініна, 9.
тел.: (044) 521-86-00;
факс: (044) 521-86-01
e-mail: office@bionorica.com.ua

Ⓟ

Book_4(11)_2011.indb 85
16.09.2011 10:06:58

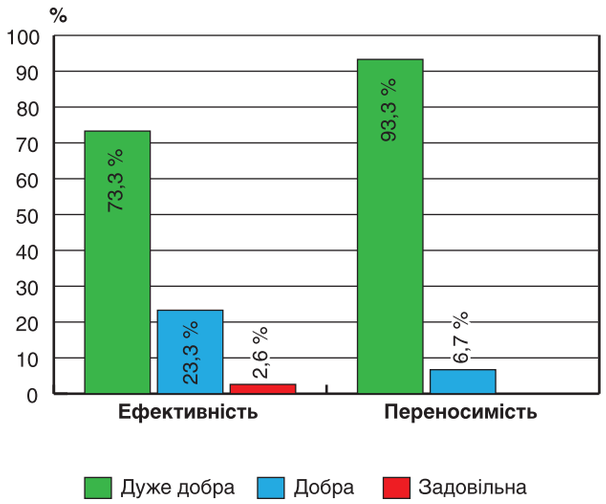


Рисунок 3. Ефективність і переносимість Іберогасту за оцінками пацієнтів (Л.І. Вакуленко і співавт., 2010)

реносимість було встановлено в 58,54% випадків (n = 610), а «дуже добру» або «добру» – у 96,84% випадків (див. **рис. 1**).

Щодо оцінки переносимості препарату Іберогаст самими пацієнтами, то, за даними Л.І. Вакуленко, вона визначалася як «дуже добра» або «добра» (див. **рис. 3**) [5].

Таким чином, як лікарі, так і пацієнти у переважній більшості випадків відзначали переносимість препарату як «дуже добру» або «добру».

Дозування і тривалість лікування

Іберогаст дозволено до застосування у дітей, починаючи з грудного віку. Якщо немає інших рекомендацій, препарат приймають 3 рази на добу перед їдою або під час їди з невеликою кількістю рідини (2-3 столові ложки, наприклад, води кімнатної температури) у таких дозах:

- дорослі та підлітки – по 20 крапель;
- діти від 6 до 12 років – по 15 крапель;
- діти від 3 до 6 років – по 10 крапель,
- від 3 місяців до 3 років – по 8 крапель;
- немовлята, до 3 місяців – по 6 крапель.

Тривалість курсу лікування визначається індивідуально, зазвичай вона становить від двох тижнів до одного місяця [9].

Застосування препарату Іберогаст у дітей різних вікових категорій з функціональною диспепсією сприяє швидкому поліпшенню загального самопочуття і зникненню основних ознак захворювання у більшості пацієнтів. Призначення Іберогасту у вигляді як монотерапії, так і комбінованого лікування дає змогу уникнути поліпрагмазії під час усунення гастроінтестинальних симптомів. Іберогаст має добру переносимість і дуже низьку частоту побічних реакцій.

Таким чином, відповідність концепції багатоцільової терапії, доведена ефективність, високий профіль переносимості й безпеки дає змогу рекомендувати Іберогаст як препарат першого вибору в лікуванні функціональної диспепсії та інших шлунково-кишкових порушень.

Література

1. Аряев Н.Л., Кожевин Р.В. Эффективность фитопрепарата Иберогаст в лечении функциональной диспепсии у детей // Современная педиатрия. – 2009. – № 4 (26). – С. 151-155.

2. Белоусов Ю.В. Функциональная диспепсия или хронический гастрит? // Медична газета «Здоров'я України». – 2009. – № 6/1. – С. 44-45.

3. Белоусов Ю.В., Ганзий Е.Б., Волошин К.В. Нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка у детей и их коррекция препаратом Иберогаст // Медична газета «Здоров'я України». – 2011. – № 2 (20). – С. 18-19.

4. Бовбель И.Э., Малюгин В.Ю. Иберогаст в лечении функциональной диспепсии и хронического гастрита у детей и подростков // Медицинские новости. – 2009. – №4. – С. 51-54.

5. Вакуленко Л.И., Зиньковская Н.В., Олейник Т.Н. и др. Многоцелевая терапия функциональной диспепсии у детей и подростков // Медична газета «Здоров'я України». – 2010. – № 2. – С. 38-39.

6. Волосовець О.П., Кривопустов С.П. Возможности лекарственной терапии при функциональной диспепсии у детей // Медична газета «Здоров'я України». – 2009. – № 24/1. – С. 34-35.

7. Гундерманн К.-Й., Винсон Б., Хэнике С. Функциональная диспепсия у детей: ретроспективное исследование с фитопрепаратом // Современная педиатрия. – 2008. – № 2 (13). – С. 166-168.

8. Нагорная Н.В., Бордюгова Е.В., Баешко Г.И. и др. Комплексная коррекция функциональных нарушений пищеварительного тракта у детей раннего и дошкольного возраста одним фитопрепаратом // Современная педиатрия. – 2010. – № 3 (31). – С. 98-103.

9. Фитопрепарат с 50-летней историей // Медична газета «Здоров'я України». – 2010.

10. 50 Jahre Iberogast – heute ein Standard. Beilage für Gastroenterologen. Gi-Telex.

11. Leichtle K. Erfahrungsberichte zur Anwendung von Iberogast bei Kindern. Forschungsbericht, Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, 1999.

Ⓟ

АНОНС

III з'їзд алергологів

27-29 вересня 2011 року, м. Одеса

Шановні колеги!

Асоціація алергологів України, згідно із затвердженим МОЗ України Реєстром науково-практичних заходів на 2011 р., запрошує алергологів України, науковців, викладачів кафедр, лікарів, які співпрацюють у галузі алергології або цікавляться нею, взяти участь у III з'їзді алергологів України.

Заплановане місце проведення – санаторій «Біла акація», розташований за адресою: Французький бульвар, 59 (проїзд від залізничного вокзалу трамваєм № 5 або маршрутними таксі № 193, 194, 195).

Телефони для довідок: (043-2) 52-03-62; 57-04-47.

Book_4(11)_2011.indb 86 16.09.2011 10:06:59

Комбинация препаратов Риназолин и Но-Соль в терапии ринитов у детей раннего возраста с острыми респираторными инфекциями

Ю.В. Марушко, Г.Г. Шеф, А.В. Лисовец,
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) относятся к распространенным болезням, которые на протяжении многих лет по числу случаев превосходят все другие инфекционные заболевания вместе взятые. По данным ВОЗ, ежегодно ОРВИ болеет каждый третий житель планеты.

ОРВИ обычно начинаются с острого неспецифического ринита. В Украине гриппом и ОРВИ ежегодно болеют 10-13 млн человек, что составляет 95-96% от всех зарегистрированных случаев инфекционных заболеваний. Большинство детей в течение года переносят от 3 до 7 эпизодов ОРВИ, причем заболеваемость выше у детей до 4 лет [3].

У детей острый ринит может быть как самостоятельным заболеванием вирусной и бактериальной этиологии, так и симптомом различных инфекционных заболеваний.

Слизистая оболочка носа играет роль защитного барьера для огромного количества потенциально вредных агентов окружающей среды. Эта способность реализуется за счет работы мукоцилиарного транспорта, которая обусловлена физиологическим соотношением фракций золь/гель в составе носовой слизи, нормальным функционированием ресничек назального эпителия, наличием секреторных иммуноглобулинов А, оптимальным клеточным составом слизистой оболочки полости носа.

У детей наблюдается узость дыхательных путей, рыхлость слизистой оболочки и обильное ее кровоснабжение, поверхностное расположение кровеносных сосудов. Эти и многие другие факторы способствуют более частому развитию, особенно в раннем детском возрасте, обструктивных синдромов различного генеза, ведущим патогенетическим механизмом которых является отек слизистой оболочки верхних дыхательных путей и повышенная секреция.

При развитии острого ринита морфологически имеют место мелкоклеточная инфильтрация в эпителиальном и подслизистом слое, расширение кровеносных сосудов, отторжение эпителия. Локальная вазодилатация приводит к набуханию и гиперемии слизистой оболочки, особенно в области носовых раковин, а затем наблюдаются резкое нарушение носового дыхания, обильные слизистые выделения из носа, чиханье, слезотечение, нередко конъюнктивит. Отток слизи по задней стенке глотки вызывает кашель, особенно ночью; ему способствует сухость слизистой оболочки глотки при дыхании через рот, что приводит к распространению воспаления в нижележащие отделы респираторного тракта.

Чем младше ребенок, тем тяжелее протекает заболевание. У детей грудного возраста острый ринит протекает тяжело с преобладанием общих симптомов и частым развитием осложнений. Вследствие узости и малого вертикального размера носовой полости у новорожденных и детей раннего возраста нарушается или прекращается носовое дыхание, резко затрудняется и даже становится невозможным сосание, нарушается сон, ребенок становится беспокойным. Ротовое дыхание приводит к аэрофагии с метеоризмом и еще большим затруднением дыхания. Резко возрастает риск развития осложнений – синусита, евстахиита, среднего отита и др. [1, 7, 8].

В *клиническом течении* острого катарального ринита выделяют три стадии, последовательно переходящие одна в другую:

1) сухая стадия раздражения;

2) стадия серозных выделений;

3) стадия слизисто-гнойных выделений (разрешения).

В развитии воспалительного процесса различают две фазы: альтерации и пролиферации. Первая фаза продолжается до 3 дней и сопровождается выраженным затруднением носового дыхания за счет отека слизистой оболочки и повышенного уровня продукции назального секрета, который часто имеет жидкую консистенцию. Затем наблюдается загустение носового секрета [4].

Эффективная терапия ринита и своевременное купирование заложенности носа, как основного проявления заболевания, являются жизненно важными компонентами комплексной программы ведения таких пациентов.

Book_4(11)_2011.indb 87 16.09.2011 10:06:59

Для восстановления проходимости носовых путей используются препараты, уменьшающие отек слизистой оболочки носа (назальные деконгестанты), и средства, очищающие полость носа от патологического содержимого и восстанавливающие работу реснитчатого эпителия (буферные растворы). При этом деконгестанты не только купируют клинические проявления ринита, но и снижают риск развития возможных осложнений, связанных с отечностью слизистой оболочки [2, 3, 5].

Необходимо отметить, что основной проблемой применения местных сосудосуживающих средств является «высушивание» слизистой оболочки носа. Это побочное действие часто является причиной развития бактериального процесса в околоносовых пазухах. Поэтому перспективным является использование средств, которые наряду с действующим веществом содержат увлажняющие компоненты [5]. При длительном приеме или превышении дозировки возможны следующие побочные и нежелательные эффекты назальных деконгестантов:

- преходящее ощущение жжения, сухости в полости носа и носоглотки;
- синдром «рикошета» (rebound-syndrome);
- нарушение вегетативной регуляции сосудов и желез полости носа с развитием назальной гиперреактивности, медикаментозного ринита;
- угнетение секреторной функции и микроциркуляции, развитие атрофического ринита;
- системное симпатомиметическое действие (возбуждение, головная боль, бессонница, тошнота, сердцебиение, повышение артериального давления, тремор, повышение внутриглазного давления);
- очень редко развиваются аллергические реакции.

В отечественных протоколах по лечению гриппа и других ОРВИ при заложенности носа у детей до 6 месяцев рекомендовано увлажнять слизистую оболочку носа физиологическим раствором натрия хлорида, а сосудосуживающие назальные капли можно назначать только детям старше 6 месяцев, но применять их не дольше 3 дней.

Риназолин – капли назальные оксиметазолина гидрохлорида (3-[(4,5-дигидро-1Н-имидазол-2-ил)метил]-6-[1,1-диметилэтил]-2,4-диметилфенол гидрохлорид) – оказывает адреномиметическое действие. Сужает сосуды в месте аппликации, уменьшая отек слизистой оболочки полости носа и вокруг отверстия евстахиевой трубы, облегчает носовое дыхание, улучшает дренаж при евстахиите и среднем отите.

Закапывают 1-2 капли раствора в каждый носовой ход. Детям в возрасте от 1 года до 6 лет назначают по 1-2 капли 0,025% раствора 2 раза в сутки. Взрослым и детям, начиная с 6 лет, назначают по 1-2 капли 0,05% раствора 2 раза в сутки. Детям грудного возраста в течение первых 4 недель жизни закапывают в каждый носовой ход по 1 капле 0,01% раствора 2 раза в сутки; начиная с 5 недели и до 1 года жизни – по 1-2 капли 0,01% р-ра 2 раза в сутки в каждый носовой ход. При использовании спрея взрослым и детям с 6 лет назначают по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 2 раза в сутки. Во время впрыскивания рекомендуется слегка вдохнуть через нос.

Одним из преимуществ применения Риназолина является то, что его можно назначать детям с момента рождения и лицам пожилого возраста, при этом вероятность развития побочных эффектов минимальна. Это связано, прежде всего, с тем, что в состав данного лекарственного средства входят вещества, к которым редко развиваются побочные эффекты, – натрия хлорид, натрий фосфорнокислый однозамещенный двуводный, натрий фосфорнокислый двузамещенный двенадцативодный, бензалкония хлорид, вода для инъекций. Нельзя не отметить, что с целью лучшего дозирования препарата, особенно при применении в домашних условиях, назальные капли Риназолин выпускают в виде 0,01, 0,025 и 0,05% раствора.

Однако даже при строгом соблюдении всех правил применения назальных деконгестантов для усиления терапевтического эффекта и про-

Book_4(11)_2011.indb 88 16.09.2011 10:06:59

филактики развития тахифилаксии и медикаментозного ринита обязательно следует осуществлять туалет носа, который способствует очищению полости от густого гнойного или слизисто-гнойного содержимого, аллергенов, а также увлажняет слизистую оболочку, восстанавливает функцию реснитчатого эпителия [6].

Основу ***«элиминационной терапии»*** составляют препараты, действие которых направлено на превентивное удаление со слизистой оболочки полости носа, носоглотки избыточного количества вирусобактериальных ассоциаций, на изменение реологических свойств носоглоточного секрета, повышение защитных иммунных реакций слизистой носоглотки. В гипотоническом растворе натрия хлорида (0,65%) осмолярность ниже, чем у жидкостей тела. Поэтому введенный в полость носа раствор повышает гидратацию поверхности слизистой оболочки носа и содержимого носовой полости, что способствует увлажнению слизистой оболочки, разжижению густой слизи, размягчению сухих корок в носу и облегчает их отхождение [6].

Препарат Но-Соль, представляющий собой 0,65% раствор натрия хлорида, довольно широко может использоваться в медицинской практике с профилактической и лечебной целью:

- для гигиенического ухода за полостью носа;
- для профилактики и комплексного лечения заболеваний слизистой оболочки носа или придаточных пазух, сопровождающихся сухостью слизистой оболочки носа или образованием слизи (атрофический, аллергический, инфекционный, медикаментозный ринит);
- как вспомогательное средство при применении локальных сосудосуживающих средств;
- для устранения сухости слизистой оболочки носа, обусловленной работой кондиционеров, в том числе автомобильных, или радиаторов центрального отопления, во время перелетов;
- после хирургических вмешательств в полости носа и носовых пазухах.

Но-Соль представлен удобными формами в виде назальных капель и спрея. Капли Но-Соль применяют у детей с периода новорожденности; дозирование до 1 года – по 1 капле в каждый носовой ход, после 1 года – по 1-2 капли в каждый носовой ход, взрослым назначают по 2 капли в каждый носовой ход. Но-Соль в виде спрея не следует применять у детей до 2-летнего возраста. Дозирование спрея для детей старше 2 лет – по 1-2 впрыскивания в каждый носовой ход, у взрослых – по 2 впрыскивания в каждый носовой ход. С целью очищения носа во время лечения при рините и заболеваниях носовых пазух, а также для профилактики ринита детям старше 2 лет применяют по 1-2 впрыскивания назального спрея Но-Соль 3-4 раза в день, взрослым – по 2 впрыскивания 3-6 раз в день. Промывать нос следует ежедневно на протяжении 1-2 недель (при необходимости до 4 недель). Курс лечения можно повторить через месяц.

Целью исследования было обоснование применения и оценка эффективности и безопасности комбинированного использования препаратов Риназолин и Но-Соль в терапии ринитов у детей раннего возраста с острыми респираторными инфекциями.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 56 детей (30 мальчиков и 26 девочек) с ОРВИ в возрасте от 1 до 3 лет с острым ринитом и заложенностью носа. ОРВИ протекали в форме легкой или средней степени тяжести. Дети наблюдались педиатром и оториноларингологом. При риноскопии определяли гиперемию слизистой оболочки, отечность слизистой носовых раковин, что затрудняло носовое дыхание вследствие сужения, а иногда и обтурации, просветов носовых ходов. Наблюдались преимущественно слизистые выделения.

Пациенты в комплексной терапии основного заболевания получали местную терапию:

Book_4(11)_2011.indb 89 16.09.2011 10:07:00

- основная группа (36 детей) – сочетанное применение Риназолина по 1-2 капли 0,025% раствора в каждый носовой ход 2 раза в сутки и 0,025% раствора Но-Соль по 1-2 капли в каждую ноздрю 4 раза в день;
- группа сравнения (20 детей) – только Риназолин по 1-2 капли 0,025% раствора в каждый носовой ход 2 раза в сутки.

Курс лечения, как правило, составлял до 5-6 суток. Препарат Но-Соль применяли 2 раза в день за 5-10 минут перед закапыванием Риназолина, два раза – без Риназолина. Но-Соль использовали согласно рекомендациям (Інструкція для медичного застосування препарату Но-Соль, затверджено Наказом МОЗ України № 540 від 28.07.09).

Дети в основной группе получали терапию ОРВИ в соответствии с протоколом, утвержденным МЗ Украины. Использование деконгестанта Риназолина осуществлялось строго по показаниям и расценивалось как симптоматическое лечение; эффективность комплекса терапевтических мероприятий с применением препарата Но-Соль оценивалась по длительности и выраженности симптоматики острого ринита в течение 5-6 суток.

Для объективизации оценки эффективности терапии была использована шкала, согласно которой проводилось оценивание (в баллах) клинической симптоматики острого ринита [6] **(таблица 1)**.

Статистическая обработка полученных данных проводилась по методу вариационной статистики с помощью программы Microsoft Excel 7; вероятность различия показателей определялась на основании критерия t по таблице Стьюдента.

Таблица 1. Шкала для оценки клинических проявлений ринита, заложенности носа у детей раннего возраста

Симптом	Количество баллов
Отсутствие заложенности, носовое дыхание свободное	0
Ребенок сопит носиком после его туалета	1
Носовое дыхание после туалета носа затруднено, но ребенок способен нормально принимать пищу, играть	2
Носовое дыхание отсутствует, улучшается после туалета носа, ребенок дышит ртом	3
Носовое дыхание отсутствует, после туалета носа не улучшается, ребенок дышит ртом	4

Таблица 2. Частота проявлений ринита у детей второго-третьего года жизни в процессе терапии только препаратом Риназолин (0,025%) или в комбинации с препаратом Но-Соль (абсолютное количество детей с проявлениями [%])

Группы наблюдения	До лечения	1 день лечения	3 день лечения	5 день лечения	6 день лечения
Основная группа, n = 36 (Риназолин + Но-Соль)	36 (100)	36 (100)	24 (66,6)	6 (16,6)	0 (0)
Группа сравнения, n = 20 (только Риназолин)	20 (100)	20 (100)	15 (75)	5 (25)	2 (10)

Таблица 3. Динамика проявления ринита – заложенности носа в баллах при ОРВИ у детей второго-третьего года жизни в процессе терапии только препаратом Риназолин (0,025%) или в комбинации с препаратом Но-Соль (M ± m в баллах)

Сутки терапии	Заложенность носа в баллах при ОРВИ в процессе лечения	
	Основная группа, n = 36 (Риназолин + Но-соль)	Группа сравнения, n = 20 (Риназолин)
До начала терапии	3,28 ± 0,1	3,20 ± 0,2
1	2,41 ± 0,2*	2,60 ± 0,3
2	1,32 ± 0,1*	1,50 ± 0,2*
3	0,66 ± 0,1*,**	1,1 ± 0,2*
5	0,16 ± 0,08*	0,30 ± 0,10*

*отличия между показателями в группах достоверны по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$); ** отличия между показателями в основной группе и группе сравнения на третий день терапии ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам наблюдений, проявления ринита в обеих группах под влиянием терапии уменьшались; они исчезали быстрее в основной группе (на 6 день не наблюдались), в то время как в группе сравнения у 10% детей еще сохранялись незначительные признаки ринита, что требовало продолжения приема Ринозолина еще до 2 дней. Данные приведены в **таблице 2**.

На момент начала терапии у детей с ОРВИ из основной группы и группы сравнения нами отмечено выраженное затруднение носового дыхания – 3,28 ± 0,1 и 3,20 ± 0,2 балла соответственно **(табл. 3)**. При сравнительном анализе динамики выраженности клинических симптомов в процессе проводимой терапии отмечали достоверное регрессирование клинических проявлений в обеих группах, однако в основной группе оно было выражено в значительно большей степени, чем в группе сравнения.

Как видно из данных **таблицы 3**, уже после первых суток применения препаратов при оценке клинической их эффективности в основной группе отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение показателей заложенности носа до 2,41 ± 0,2 балла и статистически недостоверное ($p > 0,05$), несколько менее выраженное, снижение до 2,60 ± 0,3 балла в группе сравнения.

Book_4(11)_2011.indb 90 16.09.2011 10:07:00

В дальнейшем достоверная положительная динамика регрессии клинических проявлений продолжала наблюдаться (с заметным преобладанием в основной группе): 2 сутки – 1,32 ± 0,1 и 1,5 ± 0,2 балла, 3 сутки – 0,66 ± 0,1 и 1,1 ± 0,2 балла, 5 сутки – 0,16 ± 0,08 и 0,30 ± 0,10 балла соответственно.

Таким образом, динамика регрессии заложенности носа у детей с ОРВИ была более выражена в основной группе, в которой дополнительно применяли Но-Соль. При этом на третий день терапии эта разница в положительном действии была достоверной – 0,66±0,1 и 1,1±0,2 балла соответственно ($p < 0,05$). Раствор Но-Соль способствовал более быстрому очищению носа, особенно в первые 2-3 дня заболевания, увлажнение не позволяло высыхать слизистой, что поддерживало нормальное функционирование назального эпителия и, следовательно, его барьерную и очистительную функции.

Переносимость используемых препаратов (капли в нос Риназолин (0,025%), капли в нос Но-Соль) в применяемых дозах на протяжении проводимой терапии (до 5-6 суток) была удовлетворительной, нежелательных отрицательных реакций на их использование в комплексной терапии нами не отмечено. Необходимости применения Риназолина в основной группе с 6-7 суток не было, однако Но-Соль использовали в соответствии с инструкцией и далее, до 10-14 дней.

Таким образом, комбинированное применение препаратов Риназолин и Но-Соль способствует более ранней ликвидации и эффективнее, по сравнению с монотерапией деконгестантом, ликвидирует явления ринита, заложенность носа при ОРВИ у детей второго-третьего года жизни.

Выводы

1. Комбинированное использование назального деконгестанта (Риназолин, 0,025%) и осмотически активного средства элиминационной терапии (Но-Соль) способствует более быстрому исчезновению симптомов и достоверному уменьшению степени проявлений ринита, чем монотерапия Риназолином при заложенности носа у детей второго-третьего года жизни с ОРВИ.

2. При использовании указанных препаратов в рекомендованных дозах на протяжении 5-6 суток для местной терапии острых ринитов у детей раннего возраста побочных эффектов не наблюдалось.

Литература

1. Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. Детская отоларингология. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – С. 80-121.

2. Волосовец А.П. и др. Использование назальных деконгестантов в педиатрической практике // Здоров'я України. – 2007. – № 5 (1). – С. 56.

3. Кривопустов С.П. Острые риниты у детей // Дитячий лікар. – 2009. – № 1. – С. 15-18.

4. Крюков А.И., Архангельская И.И. Острый ринит у детей // Педиатрия. – 2004. – Т. 6. – № 3.

5. Рязанцев С.В. Современные деконгестанты в комплексной терапии острых и хронических заболеваний ЛОР-органов. Российская оториноларингология. – 2005. – № 6 (19).

6. Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г., Медведев В.П., Редько И.И., Жихарева Н.В., Самохин И.В., Кряжев А.В. Назальные деконгестанты и солевые растворы для лечения ринитов у детей: безопасность и перспективы // Здоровье Украины. – 2008. – № 18 (1). – С. 42-43.

7. Пискунов Г.З. Острый и хронический ринит (клиника, патогенез, лечение) // Клин. вестн. – 1997. – № 2. – С. 72-75.

8. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. – М.: Миклош, 2002. – С. 225-233.

Ⓟ

АНОНС

II науковий симпозіум «Імунопатологія при респіраторних захворюваннях»

06-07 жовтня 2011 року
м. Тернопіль

Науково-практичні напрямки роботи конференції:

1. Новітні досягнення у діагностиці та лікуванні імунологічних порушень у клініці внутрішньої медицини та фтизіатрії;
2. Імунопатологія при ураженні органів дихання;
3. Імунопатологія при туберкульозі;
4. Презентація клінічних та експериментальних досліджень молодих учених та студентів (виступ на секції англійською мовою).

Місце проведення конференції:

м. Тернопіль, Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, конгрес-центр «Червона калина».

Адреса оргкомітету:

Тернопільський державний медичний університет,
відділ організації наукових форумів,
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001.
E-mail: vonf@tdmu.edu.te.ua. Web-сайт: www.tdmu.edu.te.ua

Більш детальну інформацію розміщено на сайті журналу «Дитячий лікар» ***(www.d-l.com.ua)***

Book_4(11)_2011.indb 91
16.09.2011 10:07:01

Біохімічні маркери серцевої недостатності у дітей. Натрійуретичні пептиди

О.М. Очеретна,
Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр, м. Львів

Натрійуретичні пептиди – сімейство структурно і функціонально споріднених сполук, найбільш відомими з яких є передсердний натрійуретичний пептид (atrial natriuretic peptide – ANP) і мозковий натрійуретичний пептид (brain natriuretic peptide BNP). ANP секретується переважно в кардіоміоцитах передсердь, BNP – в кардіоміоцитах шлуночків серця. Стимулом для підвищеної секреції є об'ємне перенавантаження міокарда: передсердь – у випадку ANP і шлуночків (особливо підвищення кінцево-діастолічного тиску) – у випадку BNP.

ANP і BNP синтезуються у вигляді неактивних прогормонів (proANP, proBNP), які під дією протеаз розщеплюються на неактивні N-термінальні фракції (NT-proANP, NT-proBNP) і власне активні гормони.

Оскільки ANP відображає лише ступінь розтягнення передсердь, він піддається впливу випадкових факторів (фізичне навантаження, зміна положення тіла). Тому з метою лабораторної діагностики сьогодні використовують BNP і NT-proBNP. Зважаючи на те, що останній є попередником BNP, обидві ці сполуки виділяються в еквівалентних концентраціях. Однак у NT-proBNP більш повільний шлях елімінації – нирковий, що визначає його більшу стабільність *in vitro* порівняно з BNP, ферментативне руйнування якого продовжується і після взяття зразка.

У середині 80-х років уперше показано збільшення концентрації натрійуретичних пептидів при серцевій недостатності.

У 1993 р. виявлено збільшення рівня AMP і BNP вже на стадії безсимптомної дисфункції лівого шлуночка.

На сьогодні BNP визнано стандартом ранньої діагностики серцевої недостатності. За рекомендаціями Європейського товариства кардіологів із діагностики та лікування серцевої недостатності (ESC, 2008), Української асоціації кардіологів (2006), визначення вмісту BNP проводять у таких випадках:

1. Скринінгові дослідження з метою виявлення пацієнтів із високою імовірністю серцевої недостатності.
2. Діагностика ранніх стадій серцевої недостатності.
3. Оцінка ефективності проведеної терапії у хворих із серцевою недостатністю.
4. Оцінка прогнозу перебігу захворювання у пацієнтів із серцевою недостатністю.

Відповідно до чинних на сьогодні в Україні рекомендацій (Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики гострої серцевої недостатності у дорослих, 2009), визначення вмісту NT-proBNP входить до схеми обстежень пацієнтів із серцевою недостатністю **(табл. 1)**.

Таблиця 1. Схема лабораторних обстежень пацієнтів із серцевою недостатністю

Дослідження крові	Необхідність проведення
Загальний аналіз крові	Завжди
Кількість тромбоцитів	Завжди
Визначення міжнародного нормалізованого відношення тромбопластинового часу	Якщо пацієнт отримує антикоагулянти або за умови тяжкої серцевої недостатності
Уміст С-реактивного білка	Бажано
Уміст D-димерів (продуктів розкладу фібрину)	У разі підозри на тромбоемболію легеневої артерії
Уміст сечовини, креатиніну та електролітів (калій, натрій)	Завжди
Рівень глюкози крові	Завжди
Уміст МВ-фракції креатинфосфокінази або серцевих тропонінів	Завжди за умови підозри на гострий коронарний синдром
Газовий склад артеріальної крові	За умови важкої серцевої недостатності
Активність трансаміназ	Бажано
Загальний аналіз сечі	Бажано
Уміст NT-proBNP	Бажано

На сьогодні вивчення натрійуретичних пептидів отримало новий клінічний поштовх, що пов'язано зі створенням експрес-методів – швидких тестів та обладнання «Point-of-Care». Визначення BNP і NT-proBNP на етапі первинної медичної допомоги допомагає виділити групу пацієнтів, у яких діагноз серцевої недостатності є найбільш імовірним і які, відповідно, потребують подальшого інструментального обстеження (вміст натрійуретичних пептидів підвищується вже на стадії безсимптомної дисфункції лівого шлуночка). Нормаль-

Book_4(11)_2011.indb 92 16.09.2011 10:07:01

на концентрація NT-proBNP має високе негативне предиктивне значення і дає змогу виключити діагноз серцевої недостатності з точністю до 100%.

При цьому важливо знати пороговий рівень значень, який би характеризував наявність серцевої недостатності та ступінь її розвитку. На сьогодні відсутня стандартизація використовуваних методів, і в різних методиках застосовуються антитіла до різних амінокислотних послідовностей BNP, тому при співставленні їх із даними інших дослідників необхідно врахувати, реактиви якої фірми-виробника використовувалися.

Натрійуретичні пептиди в педіатричній практиці

У педіатрії даних про використання BNP і NT-proBNP небагато, хоча з клінічної точки зору питання серцевої недостатності у дітей є досить складним, оскільки ступінь геодинамічних показників та компенсаторних можливостей у дитячому віці важко оцінити навіть за даними об'єктивних параметрів сонографії серця. Оцінка клінічної симптоматики також містить значні труднощі, передусім через відсутність або неспецифічність скарг (діти рідко скаржаться на задишку). Крім того, доведено, що у дітей навіть за наявності вираженої серцевої дисфункції може бути відсутня клінічна симптоматика.

Щодо діагностичних рівнів натрійуретичних пептидів у дітей, то серед досліджень у педіатричній практиці є повідомлення про те, що NT-proBNP не суттєво залежить від віку і статі. Так, у дітей віком до 9 років пограничні рівні NT-proBNP практично не змінюються та не залежать від статі, серед дітей віком 10-12 років показники дещо вищі у дівчаток. Нижня межа патології лежить у діапазоні значень 300-450 пг/мл залежно від методу визначення.

На параметри рівня NT-proBNP впливають також деякі ліки та фактори.

Знижують рівні NT-proBNP:
- Празозин
- Урапідил
- Ксипамід

Підвищують рівні NT-proBNP:
- Дисфункція лівого шлуночка, особливо перед розвитком інфаркту міокарда (висока концентрація).
- Застійна серцева недостатність.
- Гострий коронарний синдром та інфаркт міокарда.
- Серцево-судинні захворювання з підвищеним внутрішньосерцевим тиском.
- Ниркова недостатність.
- Хіміотерапія у деяких онкологічних пацієнтів (кардіотоксичний ефект препаратів).
- Порушення ритму серця.
- Пароксизмальна передсердна тахікардія.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були діти, що знаходилися на лікуванні з приводу порушення ритму серця у Західноукраїнському спеціалізованому дитячому медичному центрі, м. Львів, протягом року. Обстеження пацієнтів включало: анамнез скарг, клінічне обстеження, проведення загальноклінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. Також проводилася лабораторна діагностика серцевої недостатності за допомогою експрес-тесту на виявлення NT-proBNP – CITO TEST NT-proBNP («Pharmasco») з пороговим рівнем (точкою відмежування) 450 нг/мл **(табл. 2)**.

Обговорення результатів

У всіх пацієнтів з аритміями не було структурних змін серця. За наявності клінічних ознак серцевої недостатності та/чи підвищеного рівня NT-proBNP до схеми лікування включали діуретики, в інших ситуаціях терапія проводилася виключно антиаритмічними препаратами за умови збереження систолічної функції лівого

Таблиця 2. Клініко-лабораторна характеристика досліджуваної когорти

Вік на момент першого спостереження	Тип аритмії	Клінічні ознаки серцевої недостатності	NT-proBNP (перше визначення)	ФВ, %	КДД ЛШ, мм	Легенева гіпертензія	NT-proBNP (після 4 тижнів терапії)
10 р.	SVT	-	-	68	4,1	-	-
5 р.	VE+VT[2]	-	+	65	3,7	-	-
1 міс.	SVT	+	+	30	3,1	+	-
1 міс.	SVT	+	+	65	2,8	-	-
1 р. 7 міс.	SVT	-	-	68	2,7	-	-
2 р.	SVT	-	-	68	3,1	-	-
2 міс.	SVT	+	+	50	2,7	+	-
2 міс.	SVT	+	+	40	3,0	-	-
7 р.	SSS	-	-	65	4,2	-	-
10 р.	SVT	+	+	40	4,8	+	-
15 р.	WPW	-	+	68	5,2	-	+

Примітки: SVT – суправентрикулярна тахікардія; VE + VT – шлуночкова екстрасистолія + шлуночкова тахікардія; SSS – синдром слабкості синусового вузла; WPW – синдром Вольфа – Паркінсона – Уайта.

Book_4(11)_2011.indb 93
16.09.2011 10:07:01

шлуночка. У разі зниження систолічної функції лівого шлуночка застосування інотропних препаратів (дигоксину) на фоні лікування антиаритмічними препаратами є небезпечним через розвиток шлуночкової екстрасистолії за типом «R на T», тому прийняття рішення про їхнє використання завжди є складним. Після стабілізації стану та проведення електрофізіологічного дослідження серця в умовах Науково-практичного медичного центру дитячої кардіології та кардіохірургії, м. Київ, лікування проводилося за методом катетерної радіочастотної абляції.

Визначення NT-proBNP за допомогою експрес-тесту CITO TEST NT-proBNP («Pharmasco») проводилося також через 1 місяць після початку лікування. Практично у всіх випадках (крім одного) результат був негативний, що підтверджує можливість застосування NT-proBNP для контролю ефективності терапії.

Також привертають увагу два пацієнти, у яких за відсутності клінічних ознак було виявлено підвищену концентрацію NT-proBNP. Нагадаємо, рівень натрійуретичних пептидів підвищується вже на доклінічних стадіях серцевої недостатності.

Інші клінічні випадки включали дітей, що лікувалися з приводу:

- хронічного обструктивного бронхіту та мали синусову тахікардію – 4 випадки, коли тест виконувався для розмежування компенсаторної тахікардії чи можливих проявів серцевої недостатності;
- аміотрофії Вердніга – Гоффмана – 2 випадки;
- бронхолегеневої дисплазії – 2 випадки;
- стресорної кардіоміопатії – 2 випадки;
- міокардиту – 2 випадки;
- нервової анорексії з брадикардією – 3 випадки;
- гострої лейкемії в процесі протокольного лікування – 1 випадок;
- синдрому П'єра Робіна з легеневою гіпертензією II ступеня в післяопераційному періоді після пластики нижньої щелепи – 1 випадок;
- синдрому «трансплантат проти господаря» – 1 випадок;
- скарг на задишку при фізичному навантаженні у дітей без структурних змін серця – 6 випадків.

У всіх цих ситуаціях результат тесту був негативний, і після усунення екстракардіальної причини без застосування кардіотропного лікування параметри кровообігу нормалізувалися, що підтверджує високу кардіоспецифічність CITO TEST NT-proBNP («Pharmasco»).

Висновки

З практичної точки зору, зважаючи на труднощі діагностики серцевої недостатності у дітей, в тому числі при аритміях, коли звичайна електрокардіограма, рентгенологічне дослідження, ехо- і допплерографія та клінічний анамнез неефективні порівняно із затратами або не завжди дають змогу вчасно ідентифікувати кардіоваскулярні відхилення, варто звернутися до додаткових лабораторних аналізів. Визначення рівня NT-proBNP є безумовно корисним і дає змогу не лише ідентифікувати пацієнтів із серцевою недостатністю, а й аналізувати ефективність проведеної терапії. Використання CITO TEST NT-proBNP («Pharmasco») – простий, швидкий та економічний метод, що допомагає у прийнятті клінічних рішень та виборі оптимального терапевтичного шляху.

Література

1. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of cardiology. Eur Heart J 2001; 22: 1527-1560.

2. Hall C. The value of natriuretic peptides for the management of heart failure: current state of play. Eur J Heart Fail. 2001; 3: 395-397.

3. Андреев Д.А. Натрийуретические пептиды В-типа при сердечной недостаточности: диагностика, оценка прогноза и эффективности лечения // Лабораторная медицина. – 2003. – № 6. – С. 42-46.

4. Wilkins M., Redondo J., Brown L. The natriuretic-peptide family. Lancet 1997; 349: 1307-1310.

5. Shionoria BNP. Quantative immonoradiometric assay kit for the determination of human brain (B-type) natriuretic peptide in plasma [product insert]. Osaka, Japan; Shionogi & Co., LTD; 2002.

6. Maisel A.S., Krishnaswamy P., Nowak R.M., et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002; 347:161-7.

7. O'Donoghue M., Natriuretic Peptides in Heart Failure: Should Therapy Be Guided by BNP Levels Nature Reviews Cardiology 2010; 7: 13-20.

8. McCullough P.A., Nowak R.M., McCord J. B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Judgment in Emergency Diagnosis of Heart Failure Analysis From Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. Circulation. 2002; 106: 416-422.

9. Сенаторова А.С. Сердечная недостаточность у детей // http://medolina.ru/

10. Нагорная Н.В., Пшеничная Е.В. Ранняя диагностика хронической сердечной недостаточности у детей с нарушениями ритма сердца и проводимости // Здоровье ребенка. – 2007. – № 3 (6). – С. 22-26.

Book_4(11)_2011.indb 94 16.09.2011 10:07:01

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ™

Pharmasco™

CITO TEST NT - pro BNP

швидкі тести

Діагностика серцевої недостатності

Визначення N-термінальної фракції натрійуретичного пептиду

- Виявлення серцевої недостатності на доклінічних стадіях
- Зручний скринінг в умовах великого потоку пацієнтів
- Контроль ефективності терапії
- Можливість застосування у дітей та підлітків

РЕЗУЛЬТАТ ЧЕРЕЗ 10 хв. БЕЗ додаткового лабораторного устаткування

www.pharmasco.com

тести гінекологічної групи | тести для визначення інфекційних захворювань | тести для визначення наркотичних речовин | тести для визначення кардіомаркерів | тести для визначення онкомаркерів | тести для визначення ЗПСШ | біохімія сечі | аналітична система Turbox plus для визначення білків | портативні аналітичні системи HemoCue

ТОВ „ФАРМАСКО”. ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ
Тел./факс:+38 (044) 537-08-04
www.pharmasco.com, contact@pharmasco.com

Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 8310/2008 від 05.11.2008

red.NT-proBNP_09.2011

Book_4(11)_2011.indb 95 16.09.2011 10:07:02

Проблеми впливу засобів масової інформації на дітей і підлітків

Рекомендації Американської академії педіатрії[1] (2011 р.)

Використання соціальних ЗМІ дітьми та підлітками

Користування засобами масової інформації (ЗМІ), зокрема соціальними[2], є одним з найбільш поширених видів діяльності сучасних дітей та підлітків. Будь-який веб-сайт, що дає змогу здійснювати соціальну взаємодію, вважається соціальним ЗМІ. До них, зокрема, належать сайти соціальних мереж (Facebook, MySpace, Twitter), азартних ігор і віртуальних світів (Club Penguin, Second Life, Sims), відео-сайти (YouTube) і блоги. Згадані ресурси останніми роками надзвичайно бурхливо розвиваються, даючи сучасній молоді можливості для розваг і спілкування. Важливо, щоб батьки були обізнані щодо природи таких медіа-сайтів, оскільки там не завжди створюються здорові умови для дітей і підлітків.

Серйозною проблемою є те, що за рахунок часу, проведеного біля екрана комп'ютера чи телевізора, зменшується час фізичної активності. Окрім того, реклама неякісних, неповноцінних харчових продуктів, розміщена в ЗМІ, сприяє збільшенню їх вживання дітьми та підлітками, що підвищує ризик захворюваності на ожиріння.

Педіатри мають допомагати батькам і дітям, заохочуючи до користування ЗМІ без шкоди для здоров'я та закликаючи батьків запобігати виникненню проблем «кіберпереслідування», «Facebook-депресії», секстингу (відправлення повідомлень сексуального характеру), впливові небажаного контенту, зменшенню фізичної активності та збільшенню споживання неякісних продуктів.

Як показали дослідження, перевагами використання дітьми та підлітками різних форм соціальних ЗМІ в повсякденній діяльності є розширення спілкування, створення соціальних зв'язків і навіть набуття технічних навичок. Такі сайти соціальних ЗМІ, як Facebook і MySpace, пропонують різноманітні щоденні можливості для спілкування друзів, однокласників і людей зі спільними інтересами. За останні 5 років кількість дітей та підлітків, що користуються такими сайтами, різко зросла. Згідно з недавнім опитуванням, 22% підлітків заходять на свій улюблений сайт соціальних ЗМІ понад 10 разів на день, а більше половини відвідують його частіше одного разу на день. На сьогодні 75% підлітків мають мобільні телефони, а 25% послуговуються ними для користування соціальними мережами, 54% – для написання текстових повідомлень, 24% – для обміну миттєвими повідомленнями. Таким чином, значна частина соціального та емоційного розвитку цього покоління відбувається із залученням інтернету та мобільних телефонів.

Здійснюючи «плавання» й експериментуючи в соціальних ЗМІ, діти й підлітки піддаються певному ризику через обмежену здатність до саморегуляції та сприйнятливість до тиску з боку однолітків. Останні дослідження показують, що трапляються часті «прояви оффлайнової поведінки онлайн», такі як переслідування, формування вузьких угрупувань і сексуальні експерименти, що створює проблеми «кіберпереслідування», збереження конфіденційності та секстингу. Іншими проблемами є інтернет-залежність і одночасна депривація сну.

Багато батьків сьогодні успішно і з комфортом користуються тими ж технологіями та програмами, відвідують ті ж онлайн-сайти, що і їхні діти та підлітки. Однак для деяких батьків може бути важко встановити онлайн-зв'язок з їхніми «цифрово підкованими» нащадками з декількох причин. Їм може бракувати базового розуміння цих нових форм соціалізації, які є невід'ємною частиною життя їхніх дітей. Вони часто не мають технічних можливостей або часу, необхідних для того, щоб крокувати в ногу зі своїми дітьми мінливими краєвидами інтернету. Крім того, батькам часто не вистачає розуміння того, що «онлайн життя» дітей є продовженням їхнього соціального життя. У результаті часто спостерігається велика різниця між рівнем знань і технічних навичок батьків і молоді, яка заважає їм відвідувати світ онлайн разом.

Переваги від використання соціальних ЗМІ дітьми та підлітками

Соціалізація і зв'язок

Сайти соціальних ЗМІ дають змогу підліткам виконувати в режимі онлайн багато важливих у реальному житті завдань: залишатися на зв'язку з рідними та друзями, знаходити нових друзів, обмінюватися фотографіями та ідеями. Користування соціальними ЗМІ також може надати підліткам значні переваги, які впливають на їхню самооцінку, формування думки про себе, суспільство й світ. Наприклад, такі:

[1] American Academy of Pediatrics (AAP).

[2] Соціальні засоби масової інформації (англ. social media) – поняття більш широке, ніж соціальні мережі; багатозначний термін, який використовують для опису нових форм комунікації виробників контенту з його споживачами, причому визначальне значення має фактор копродукції контенту самими користувачами *(з Вікіпедії)*.

Book_4(11)_2011.indb 96 16.09.2011 10:07:02

- можливості залучення до суспільного життя: збирання коштів на благодійність або участь волонтером у місцевих подіях, у тому числі політичних та благодійних заходах;
- розвиток індивідуальної та колективної творчості шляхом розробки і проведення художніх і музичних заходів;
- розвиток ідей завдяки створенню блогів, підкастів, відео- та ігрових сайтів;
- розширення власних інтернет-зв'язків через пошук осіб з подібними інтересами, які належать до різних соціальних верств (таке спілкування є важливим кроком для всіх підлітків і сприяє повазі, толерантності та інтенсивному обговоренню особистих і глобальних проблем);
- зміцнення своєї індивідуальності й набуття унікальних соціальних навичок.

Розширення можливостей навчання

Учні середніх та старших класів використовують соціальні ЗМІ для сумісного виконання домашніх завдань і групових проектів. Наприклад, Facebook і подібні соціальні програми ЗМІ дають їм змогу збиратися за межами класу для спільної роботи й обміну ідеями з приводу завдань. Деякі школи успішно використовують блоги як навчально-методичні посібники, що зміцнює навички з вивчення мови, письмового викладення думок і творчості.

Доступ до медичної інформації

Підлітки можуть легко й анонімно отримати доступ до онлайн-інформації щодо своїх проблем зі здоров'ям. Усе більш доступними для молоді стають якісні ресурси з різних тем охорони здоров'я, цікавих для цієї групи населення (наприклад, захворювання, що передаються статевим шляхом; зменшення стресу; ознаки депресії). Підлітки, що страждають на хронічні захворювання, можуть отримати доступ до веб-сайтів, через які вони розвиватимуть мережу для залучення і підтримки людей зі схожими проблемами. Мобільні технології, які підлітки використовують щодня, а саме стільникові телефони і можливість миттєвого обміну повідомленнями, вже сприяють значному поліпшенню їх медичного обслуговування завдяки збільшенню прихильності до лікування, кращому розумінню природи хвороб і зменшенню кількості пропущених візитів до лікаря. Оскільки новими сайтами соціальних ЗМІ можна користуватися з допомогою мобільних програм, підлітки мають більш широкі можливості отримання інформації про проблеми зі здоров'ям і спілкування зі своїми лікарями. Проте через свій юний вік підлітки можуть зіткнутися з неточностями в цих пошуках, що вимагає участі батьків. Їм слід переконатися, що діти використовують надійні онлайн-ресурси, інтерпретують інформацію правильно і не перевантажуються нею. Якщо батьки будуть цікавитися, якими сайтами користуються діти й підлітки, це сприятиме не лише виявленню інформації, але й її обговоренню.

Ризики, пов'язані з використанням підлітками соціальних ЗМІ

Використання соціальних ЗМІ створює ризик для підлітків частіше, ніж це уявляють більшість дорослих. Основні ризики можна розділити на такі категорії: «від рівного рівному» (peer-to-peer); небажаний контент; відсутність розуміння онлайн-недоторканності приватного життя; зовнішній вплив сторонніх рекламних груп.

«Кіберпереслідування» та «онлайн-домагання»

Кіберпереслідування – зумисне використання цифрових ЗМІ для передачі хибної, непристойної чи несприятливої інформації про іншу людину. Це найбільш поширений онлайн-ризик типу «від рівного рівному» для всіх підлітків.

Хоча «онлайн-домагання» часто використовується нарівні з терміном «кіберпереслідування», це насправді різні речі. Є дані про те, що «онлайн-домагання» трапляється не так часто, як переслідування в реальності, й участь у соціальних мережах не пов'язана для більшості дітей із ризиком «онлайн-домагань». З іншого боку, кіберпереслідування трапляється досить часто, може загрожувати будь-якій молодій особі онлайн і призвести до глибоких психосоціальних наслідків – депресії, неспокою, тяжкої ізоляції і, на жаль, самогубства.

Секстинг

Секстинг можна визначити як «передачу, прийом та пересилання сексуальних повідомлень, фотографій або інших зображень за допомогою мобільного телефона, комп'ютера чи інших цифрових пристроїв». Безліч цих зображень швидко розповсюджуються через мобільні телефони або інтернет. Це явище поширене серед підлітків; нещодавнє опитування показало, що 20% підлітків відсилали або розміщували фото чи відео, на яких вони зображені оголеними чи напівоголеними. Декотрі з них опинилися під загрозою звинувачення або ж їх було звинувачено в кримінальному злочині (дитяча порнографія), хоча останнім часом за законодавством деяких штатів таку поведінку характеризують як правопорушення неповнолітніх. Додатковими наслідками є тимчасове припинення відвідування школи винуватцями та емоційні розлади з супутніми психічними захворюваннями у жертв. Але здебільшого секстинг-інцидент не поширюється за межі однієї-двох невеликих груп однолітків і не має серйозних наслідків.

«Facebook-депресія»

Дослідники запропонували новий феномен, названий «Facebook-депресія». Він визначається як депресія, що розвивається, коли діти й підлітки витрачають багато часу на відвідування сайтів соціальних ЗМІ, таких як Facebook, а потім починають проявляти класичні симптоми депресії. Можливість бути прийнятими такими ж підлітками, як вони самі, і контактувати з ними є важливим елементом підліткового життя. Надмірна активність в онлайновому світі вважається чинником, який може викликати депресію у деяких підлітків. Як і при депресії, викликаній умовами реального світу, діти й підлітки, що страждають від «Facebook-депресії», піддаються ризику соціальної ізоляції, а іноді звертаються до ризикованих інтернет-сайтів і блогів за «допомогою», що може призвести до зловживання психоактивними речовинами, небезпечного сексу, агресивної або саморуйнівної поведінки.

Питання конфіденційності та «цифровий відбиток»

Основними ризиками для дітей і підлітків у мережі сьогодні є: ризик «від кожного для кожного», неналеж-

Book_4(11)_2011.indb 97
16.09.2011 10:07:02

ного використання технологій, недотримання конфіденційності, обмін занадто великою кількістю інформації або розміщення недостовірної інформації про себе або інших. Ці типи поведінки створюють небезпеку для їхнього приватного життя.

Коли інтернет-користувачі відвідують різні веб-сайти, вони можуть залишити певні докази того, які саме сайти вони відвідали. Цей поточний запис усієї веб-активності особи називається «цифровий відбиток». Однією з найсерйозніших загроз для майбутньої репутації молодих людей на сайтах соціальних ЗМІ є їхній «цифровий відбиток». Діти й підлітки, яким не вистачає усвідомлення поняття приватного життя, часто надсилають недоречні повідомлення, фото й відео, не розуміючи, що «те, що потрапляє в інтернет, залишається в інтернеті». У результаті майбутній вступ до коледжу чи отримання робочого місця можуть опинитися під загрозою через необдумані й поспішні кліки мишкою. Безладна інтернет-активність також може зробити дітей і підлітків більш легкою мішенню для торговців і шахраїв.

Вплив реклами на купівлю

Багато сайтів соціальних ЗМІ перенасичені рекламними банерами, поведінковою рекламою (спрямованою на людей відповідно до їхньої «веб-браузингової поведінки»), рекламою на демографічній основі (спрямованою на людей відповідного віку, статі, освіти, сімейного стану тощо). Це впливає не лише на тенденції купівлі дітьми й підлітками, але й на їхні погляди щодо того, що саме слід вважати нормами. Для батьків особливо важливо бути обізнаними у поведінковій рекламі, тому що вона часто зустрічається на сайтах соціальних ЗМІ і використовується для збору інформації про користувачів сайту з метою впливу на рішення щодо купівлі. Цей потужний вплив розпочинається, щойно діти починають користуватися інтернетом і електронною поштою. На багатьох інтернет-ресурсах тепер забороняють розміщувати оголошення на сайтах, які відвідують діти й підлітки. Важливо інформувати батьків, дітей і підлітків щодо цієї практики, щоб діти ставали грамотними медіа-споживачами і розуміли, яким саме чином реклама може легко маніпулювати ними.

Для занадто молодих: роль батьків і вимоги закону

Багато батьків знають, що 13 років є мінімальним віком для відвідання більшості сайтів соціальних ЗМІ, але не розуміють, чому вибраний саме цей вік. Є дві основні причини:

- по-перше, вік 13 років встановлений Конгресом США в Законі «Про захист дітей в інтернеті» (Children's Online Privacy Protection Act – COPPA), який забороняє веб-сайтам збирати інформацію про дітей молодше 13 років без дозволу батьків;
- по-друге, офіційні умови надання послуг на багатьох популярних сайтах тепер відповідають вимогам COPPA і в них стверджується, що 13 років є мінімальним віком, необхідним для реєстрації і створення профілю. Цей вік є мінімальним для користування такими сайтами, як Facebook і MySpace. Є багато сайтів для дітей більш молодшого віку, які не мають такого вікового обмеження (Disney, Club Penguin та інші).

Важливо, щоб батьки проаналізували сайти, які хоче відвідувати їхня дитина, переконалися, що сайт підходить для її віку.

Загалом, якщо на веб-сайті в умовах надання послуг вказано мінімальний вік користувача, AAP закликає дотримуватися цієї вимоги. Фальсифікація віку стала загальноприйнятою практикою для деяких дітей і батьків. Батькам слід замислитися над цим і переконатися, що діти не надають неправдивої інформації, а безпеці в інтернеті завжди приділяється належна увага.

Роль педіатра

Роль педіатра є унікальною, оскільки він повинен надавати сім'ї знання як щодо складнощів «цифрового світу», так і щодо соціальних та медичних проблем, пов'язаних із користуванням молоді інтернетом. Він повинен заохочувати сім'ї до вирішення таких ключових проблем, як переслідування, популярність і статус, депресія та соціальна тривожність, прийняття ризикованих рішень, статевий розвиток. Педіатри можуть допомогти батькам зрозуміти, що інтернет сприяє розростанню цих основних проблем і що батьки можуть успішно боротися з ними, застосовуючи певні стратегії, незалежно від того, де ці проблеми мають місце: в інтернеті, в реальному житті, чи, як це буває все частіше, і там, і там.

Ось деякі конкретні способи, з допомогою яких педіатри можуть допомогти батькам:

1. Порадити батькам розмовляти зі своїми дітьми про використання ними інтернету, обговорювати конкретні питання, з якими стикаються сучасні діти онлайн.

2. Порадити батькам працювати над усуненням власних прогалин у знаннях з багатьох технологій, які використовують їхні діти.

3. Обговорити з сім'ями необхідність складання плану використання онлайн-ресурсів, який включає в себе регулярні зустрічі родини для обговорення онлайн-тем і перевірку параметрів конфіденційності та наявності неприйнятних повідомлень в інтернет-профілях. Акцент слід робити на соціальній відповідальності та здоровому способі життя, а не на каральних методах (якщо тільки вони не є дійсно виправданими).

4. Обговорити з батьками важливість контролю діяльності в інтернеті через активну участь і спілкування, а не тільки через віддалений моніторинг за допомогою «мережевої няні» («net-nanny» – програмне забезпечення, що використовується для контролю інтернету за відсутності батьків).

Окрім того, AAP рекомендує всім педіатрам розширювати свої знання з цифрових технологій, щоб краще орієнтуватися в засобах, які використовують пацієнти та їхні сім'ї. Це допоможе забезпечити своєчасний контроль ЗМІ, а також розпізнати пов'язані з ними питання у разі їх виникнення.

AAP має низку відповідних інтернет-ресурсів для надання допомоги сім'ям в обговоренні зазначених вище, а також більш складних питань, з якими діти стикаються в інтернеті. Педіатри, які мають власні веб-сайти або блоги, можуть створити розділи з ресурсами для батьків і дітей, що міститимуть інформацію з цих питань, і запропонувати список сайтів соціальних ЗМІ, які підходять для різних вікових груп, або посилання на

Book_4(11)_2011.indb 98 16.09.2011 10:07:02

них. Таким чином педіатри можуть підтримувати зусилля батьків, спрямовані на виховання в молоді відповідального, розумного й шанобливого ставлення до використання інтернет-ресурсів.

Зв'язок між засобами масової інформації та ожирінням у дітей і підлітків

Ожиріння становить явну і безпосередню небезпеку для здоров'я дітей та підлітків. Його поширеність серед американської молоді подвоїлася за останні 30 років, і тепер серед дорослих у США більше осіб із зайвою вагою і ожирінням, ніж із нормальною масою тіла. Ожиріння є також проблемою в усьому світі; його частота зростає майже в кожній країні.

Стає все більш очевидним, що ЗМІ, особливо телебачення, відіграють важливу роль в етіології ожиріння. У результаті сьогодні створюють нові правила для телевізійної реклами, спрямованої на дітей, і багато урядових установ охорони здоров'я розробляють рекомендації для батьків щодо кількості часу, який діти проводять перед телевізором. На жаль, дані щодо впливу інших ЗМІ на ожиріння на сьогодні відсутні.

Є декілька шляхів, якими перегляд телевізора може призводити до ожиріння:

- збільшення часу перебування в сидячому положенні та заміщення ним часу фізичних занять;
- вживання нездорової їжі, до якого спонукають як телевізійні програми, так і реклама нездорових продуктів;
- поведінка зі збільшенням кількості під'їдань під час перегляду;
- порушення нормального сну.

Більшість сучасних дослідників погоджуються з тим, що докази зв'язку між надмірним переглядом ТБ та ожирінням є переконливими. Результати десятків лонгітюдних (поздовжніх) і кореляційних досліджень підтверджують цей зв'язок. Усе більша кількість цих досліджень показує, що внесок перегляду ТБ в ожиріння є значним. Особливо переконливими є результати поздовжніх досліджень. Наприклад, 30-річне дослідження, проведене у Великій Британії, дало змогу виявити, що більша середня кількість годин перегляду ТБ на день під час вихідних була предиктором вищого індексу маси тіла (ІМТ) у віці 30 років. Із кожною додатковою годиною перед телевізором у вихідні дні у віці до 5 років ризик ожиріння у дорослих збільшувався на 7%. Новозеландські дослідники, які проаналізували дані більше 1000 осіб від народження до 26 років, виявили, що середня кількість годин перегляду ТБ буднього вечора у віці від 5 до 15 років була сильним предиктором ІМТ у дорослому віці. У дослідженні за участю 8000 шотландських дітей перегляд телевізора більше 8 годин на тиждень у віці 3 років був пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку ожиріння в 7 років. Крім того, у 8000 японських дітей більш тривалий перегляд ТБ у віці 3 років призводив до більш високого ризику надмірної ваги у віці 6 років. Подібні висновки були отримані в численних американських дослідженнях.

Очевидно, що наявність телевізора в спальні дитини посилює вплив перегляду ТБ на стан маси тіла дітей. Вивчення даних 2343 дітей віком від 9 до 12 років показало, що телевізор у їхній спальні був значним фактором ризику розвитку ожиріння незалежно від фізичної активності. Перехресне дослідження з участю 2761 батьків із маленькими дітьми в Нью-Йорку виявило, що 40% дітей від 1 до 5 років мали телевізор у спальні і саме вони найбільше страждали від надмірної ваги або ожиріння. Підлітки, які мали телевізори в спальні, витрачали більше часу на його перегляд, менше часу присвячували фізичній активності, їли менше домашньої їжі та овочів, більше коштів витрачали на підсолоджені напої, ніж підлітки, які не мали телевізора в спальні.

Останні кореляційні дослідження також виявили сильний зв'язок між кількістю часу, проведеного перед телевізором, і контролем рівня глюкози в крові у молодих людей із діабетом, цукровим діабетом 2 типу, інсулінорезистентністю, метаболічним синдромом, гіпертензією і високим рівнем холестерину в крові. Також показано, що внаслідок скорочення часу перегляду ТБ зменшуються й показники ожиріння.

Механізми

Як може час, витрачений на ЗМІ, призвести до ожиріння? Всупереч поширеній думці, надмірна вага й ожиріння, ймовірно, є результатом незначного поступового збільшення споживання калорій (або збільшення перебування в положенні сидячи). Надмірне споживання 50 ккал/день (наприклад, додатковий шматочок масла) викликає збільшення ваги приблизно на 2,3 кг/рік. Вживання бляшанки газованого напою на день веде до збільшення ваги на 6,8 кг/рік. На сьогодні близько 40% калорій діти отримують з твердих жирів і цукрів, а содові або фруктові напої забезпечують майже 10% від загальної кількості калорій. Оскільки ожиріння пов'язане з дисбалансом між споживанням енергії та її витратами, час, проведений перед екраном, може порізному сприяти цьому процесу.

Зменшення часу більш активного відпочинку

Діти витрачають на ЗМІ більше часу, ніж на будь-яку іншу діяльність, за винятком сну – в середньому більше 7 год/день. У багатьох дослідженнях було показано, що фізична активність зменшується зі збільшенням часу перед екраном, але результати багатьох інших досліджень цього не підтвердили. Діти і підлітки, які користуються багатьма ЗМІ, можливо, в цілому більше схильні до сидячого способу життя, або ж оцінка дослідниками фізичної активності могла бути занадто неточною. Як би там не було, доведено, що підвищення фізичної активності, зменшення витрачання часу на ЗМІ і поліпшення раціону запобігають розвитку ожиріння, а також зменшують уже наявне ожиріння. Таким чином, деякі нові інтерактивні відеоігри можуть навіть бути корисними. Наприклад, витрати енергії дітьми під час ігор *Dance Revolution* (в якій гравець виконує танцювальні рухи) і *Wii Sports* для Nintendo (в якій гравець повторює спрощені рухи спортсменів) були такими ж, як при ходьбі середньої інтенсивності.

Нездорове харчування і вплив реклами

Діти і підлітки, які частіше дивляться телевізор, як правило, споживають їжу з більшим вмістом калорій або жирів, п'ють більше газованих напоїв і їдять менше фруктів та овочів. Деякі дослідники стверджують, що

Book_4(11)_2011.indb 99
16.09.2011 10:07:03

перегляд ТБ під час їди пригнічує сигнали ситості, що призводить до переїдання. Інші вважають, що глядачі вибирають нездорові продукти харчування внаслідок перегляду реклами харчових продуктів з високим вмістом жирів, солі та/або цукру і низьким вмістом поживних речовин (неповноцінна їжа, так званий джанк-фуд). Кожного дня 30% американських підлітків їдять так звану «швидку їжу» (фаст-фуд) і споживають 187 додаткових ккал (що дорівнює додатковим 2,7 кг/рік). Фаст-фуд – це великий бізнес, на який американці щорічно витрачають більше 110 млрд доларів (більше, ніж витрати на вищу освіту, комп'ютери чи автомобілі). У грудні 2010 р. було досліджено 3039 можливих харчових комбінацій у десятках мереж фірмових ресторанів і знайдено тільки 12 страв, які відповідали критеріям харчування для дошкільнят. Те ж дослідження показало, що 84% батьків купували фаст-фуд для своїх дітей протягом попереднього тижня. Більше 80% усіх рекламних оголошень у дитячих програмах присвячені фаст-фудам або закускам, а протягом кожної години перегляду ТБ діти бачать близько 11 сюжетів реклами їжі. Хоча показник контакту з рекламою їжі для дітей молодшого віку знизився в останні кілька років, для підлітків він збільшився.

У 2009 році фаст-фуд індустрія витратила 4,2 млрд доларів на рекламу в усіх ЗМІ. Дослідження 50 000 рекламних оголошень на 170 шоу з найвищим рейтингом у 2003-2004 рр. виявило, що 98% реклами харчових продуктів бачили діти віком від 2 до 11 років, а майже 90% реклами харчів, яку бачили підлітки, стосувалася продуктів із високим вмістом жиру, цукру та/або натрію та низьким вмістом поживних речовин (нездорової їжі). Нове дослідження, в якому проаналізували 1638 годин телевізійних програм і близько 9000 рекламних оголошень, присвячених їжі, виявило, що підлітки бачать у середньому від 12 до 21 таких оголошень на день і від 4400 до 7600 на рік, при цьому вони бачать менше 165 оголошень, які сприяють здоровому способу життя або повноцінному харчуванню. Нові технології дозволяють рекламодавцям впливати на маленьких дітей та підлітків із допомогою різних інтерактивних методів. Вивчення топ-5 брендів у 8 різних категоріях продуктів харчування та напоїв виявило, що для всіх них існували веб-сайти в інтернеті: 63% з них містили рекламні ігри (ігри, що використовуються для реклами продуктів), 50% – героїв мультфільмів, 58% – «дитячі зони». На половині сайтів були розміщені заклики до дітей просити батьків купити продукти, але тільки 17% містили бодай якусь інформацію про поживну цінність. Стільникові телефони підлітків можуть ставати мішенню для компаній, які пропонуватимуть знижку на фаст-фуд за умови, що вони ходитимуть до певного ресторану.

Результати досліджень чітко показують, що реклама ефективно сприяє тому, щоб діти молодшого віку просили більше нездорової їжі (джанк-фуд) і спробували вплинути на своїх батьків. Наприклад, дослідження 2006 року з участю 827 дітей третього класу, за якими спостерігали протягом 20 місяців, показали, що за загальним часом перегляду ТБ і загальним часом користування екранними ЗМІ можна передбачати майбутні запити на рекламовані продукти та напої. Навіть короткі ролики продуктів харчування можуть впливати на вибір їжі дітьми дошкільного віку. У недавньому експерименті діти під впливом реклами продуктів харчування під час перегляду мультфільмів їли на 45% частіше, ніж під впливом реклами інших продуктів. Діти, які грали в онлайн-гру, що пропонувала здорову їжу, частіше її споживали, ніж ті, хто грали в онлайн-гру, що рекламувала джанк-фуд. Мабуть, найбільш переконливим було дослідження впливу реклами за участю 63 дітей, які куштували 5 пар зразків однакових продуктів (наприклад, картоплі фрі) і напоїв (наприклад, молока) – з упаковки без марочної назви і з фірмової упаковки. Результати експерименту показали, що діти віддавали значну перевагу стравам і напоям у фірмовій упаковці.

Щоб проілюструвати можливості маркетингу, можна порівняти два факти: зобов'язання Фонду Роберта Вуда Джонсона (Robert Wood Johnson Foundation) витрачати 100 млн доларів на рік для боротьби з дитячим ожирінням і витрати харчової промисловості більшої суми щомісяця на маркетинг в основному джанк- і фаст-фуду для молоді.

Більшість телевізійних програм і фільмів також містять зображення нездорової їжі. Вивчення 30 програм із найвищим рейтингом для 2-5-річних дітей виявило, що в середньому дитина протягом тижня бачить більше 500 посилань на продукти харчування, половина з яких бідні на поживні речовини або містять багато жиру/цукру/солі. Аналіз 100 фільмів, знятих з 1991 по 2000 рік, показав, що найбільш часто в них були зображені жирні продукти та солодощі. Розміщення реклами в продукції Голлівуду (прихована реклама) також використовується для впливу на формування харчових уподобань та моделей купівлі в дітей та підлітків. У 200 фільмах, проаналізованих з 1996 по 2005 рік, було визначено в цілому 1180 розміщень торгових марок. Серед торгових марок харчових продуктів найбільш поширеними були цукерки (26%) і солоні закуски (21%), серед марок напоїв – підсолоджені цукром напої (76%); дві третини продуктів роздрібної торгівлі зайняв фаст-фуд.

Вплив ЗМІ на сон

Телебачення й інші ЗМІ, як відомо, витісняють або спотворюють моделі сну молодих людей. Поздовжнє дослідження підлітків в Нью-Йорку виявило, що перегляд ТБ протягом 3 і більше год/день подвоював ризик труднощів із засинанням порівняно з підлітками, які дивляться ТБ менше 1 год/день. Доведено також, що більш пізній відхід до сну і менша його тривалість можуть бути пов'язані з великим ризиком ожиріння. До можливих механізмів належать збільшення кількості під'їдань через втрату сну і споживання менш здорових продуктів для підтримки енергії, оскільки позбавлення сну призводить до втоми, спонукаючи до сидячого способу життя, або метаболічні зміни у дітей, які не сплять достатню кількість часу.

Стрес також може відігравати певну роль, хоча дотепер проведено лише декілька досліджень, які вивчали це питання. Наприклад, шотландське дослідження майже 1500 дітей віком від 4 до 12 років виявило, що чим більше діти дивляться телевізор, тим більша психологічна напруга виникає в них, і що цей ефект посилюється при зменшенні фізичної активності.

Book_4(11)_2011.indb 100 16.09.2011 10:07:03

Висновки

ЗМІ, безсумнівно, відіграють важливу роль у сучасній епідемії дитячого і підліткового ожиріння. Величезна кількість реклами джанк- і фаст-фуду, яку бачать діти та підлітки, впливає на них. Збільшення часу, що витрачається на ЗМІ, також сприяє відходу від практики якісного харчування. Для досягнення успіху в боротьбі з нинішньою епідемією ожиріння необхідними є визнання суспільством впливу ЗМІ, і особливо реклами, як основного фактора ризику розвитку ожиріння в дітей і молоді та подальші зміни в їхніх звичках щодо користування ЗМІ.

Рекомендації

1. Педіатрам при кожній можливості слід ставити батькам і пацієнтам два ключових питання про використання засобів масової інформації:
   1) Скільки часу на день дитина чи підліток проводять біля екрану ЗМІ?
   2) Чи є телевізор або необмежене неконтрольоване підключення до інтернету в спальні дитини?
2. Педіатри повинні заохочувати батьків до обговорення реклами продуктів харчування з їхніми дітьми; батькам слід контролювати перегляд дітьми телевізійних програм і навчати їх харчуватися належним чином.
3. Педіатрам необхідно радити батькам, що:
   - загальний час, який дитина проводить за екраном ЗМІ не з метою навчання, не має перевищувати 2 год/день;
   - у спальні дитини не повинно бути телевізора та інтернет-з'єднання;
   - у вечірній час користування ЗМІ слід обмежити для поліпшення сну дітей;
   - необхідно уникати впливу екранних технологій ЗМІ на немовлят до 2 років.

У недавньому дослідженні з участю 709 дітей віком 7-12 років діти, які не дотримувалися рекомендацій AAP щодо проведення перед екраном менше 2 год/день і виконання 11 000 – 13 000 кроків на день (за показаннями крокоміру), у 3-4 рази частіше мали зайву вагу. І навпаки, серед дітей дошкільного віку, які вечеряли разом із батьками, спали достатню кількість часу і не проводили зайвого часу перед екраном, поширеність ожиріння була нижчою на 40%, ніж серед тих, хто не дотримувався цих умов.

4. Педіатри повинні працювати з громадськими групами і школами для реалізації в дитячих установах програм медіа-освіти, які навчають дітей розумінню й інтерпретації реклами і можуть мати потенціал для «імунізації» молоді проти шкідливого впливу ЗМІ. Проведення у США програм, які навчають батьків обмежувати використання дітьми ЗМІ, в цілому вже довело свою високу ефективність. Педіатрам слід працювати з місцевими керівними органами, організаціями сфери охорони здоров'я, батьківськими і громадськими організаціями і намагатися вплинути на державну політику з метою:
   - введення заборони на небажану рекламу продуктів харчування під час програм, які переглядають переважно діти молодшого віку. На сьогодні у ряді європейських країн обмежено рекламу продуктів харчування, спрямовану на дітей молодшого віку. Деякі виробники харчових продуктів вже заявили про свою готовність здійснити таку заборону добровільно, але ще невідомо, чи будуть вони виконувати обіцяне. Два недавніх дослідження показали, що заборона на рекламу фаст-фуду дасть змогу скоротити кількість дітей і підлітків із надлишковою вагою в США на 14-18%. З іншого боку, слід заохочувати рекламу та соціальну рекламу здорової їжі і здорового підходу до харчування. Один з нещодавно проведених експериментів показав, що в дітей, які піддаються впливу привабливої реклами здорових харчових продуктів, розвивається значно позитивніше світовідчуття, ніж у дітей, яким показують рекламу небажаної їжі;
   - заборони інтерактивної реклами джанк- і фаст-фуду для дітей через цифрове телебачення, мобільні телефони та інші ЗМІ, а також платежі за приховану рекламу в кінофільмах;
   - збільшити фінансування досліджень на визначення того, як впливають ЗМІ на психосоціальний стан дитини, як нові медіа-технології можуть посилювати вплив реклами або спонукати до сидячого способу життя, який з вищевказаних механізмів найбільш впливає на розвиток ожиріння і як можна зменшити цей вплив;
   - заохочення виробництва контрреклами і створення просоціальних відеоігор та веб-сайтів, які сприятимують вибору дітьми здорової їжі.
5. Педіатри повинні знати, що діти, які проводять багато часу за екраном, мають більш високий рівень стресу, що створює загрозу не тільки появи ожиріння, але й розвитку ряду пов'язаних зі стресом захворювань (наприклад, розладів настрою, токсикоманії, цукрового діабету, серцево-судинних хвороб, бронхіальної астми). Отже, витрачання часу не на сидіння за екраном, а на заняття просоціальними видами активності, які підвищують стійкість до зовнішніх впливів (наприклад, заняття спортом, творчі та соціальні ігри), є важливим підходом до вирішення широкого спектру соціальних проблем, у тому числі ожиріння.

Реферативний огляд підготувала Наталія Купко за матеріалами G.S. O'Keeffe, K. Clarke-Pearson and Council on Communications and Media «The Impact of Social Media on Children, Adolescents, and Families» (Pediatrics 2011; 127; 800); Council on Communications and Media «Policy Statementi – Children, Adolescents, Obesity, and the Media» (Pediatrics 2011; 128: 201-208)

Book_4(11)_2011.indb 101
16.09.2011 10:07:03

АНКЕТА ЧИТАЧА

Шановні читачі!

Нас цікавить ваша думка щодо інформаційного наповнення журналу «Дитячий лікар». Ми будемо вдячні, якщо ви відповісте на поставлені питання. Це допоможе нам зробити журнал цікавішим і кориснішим!

П.І.Б

Спеціальність _____

Посада, вчене звання _____

Місце роботи (назва медичного закладу і відділення) _____

_____

_____

Оцініть за 5-бальною шкалою наповнення журналу й аргументуйте свою оцінку

☐ Необхідність у повсякденній практиці _____

☐ Інформативність _____

☐ Форма подачі _____

☐ Дизайн _____

Ваш коментар (за можливості вкажіть переваги й недоліки журналу) _____

_____

Назвіть три найкращі статті з цього номера, оцініть їх за 5-бальною шкалою

1. _____
2. _____
3. _____

Які теми ви хотіли би побачити в наступних номерах?

Теми:

_____

_____

_____

Якому формату подачі матеріалу ви віддаєте перевагу?

☐ Рекомендації спеціалізованих товариств

☐ Оцінка експерта

☐ Результати клінічних досліджень

☐ Огляд

☐ Майстер-клас

☐ Інший (укажіть, який саме)_____

Передплата на 2012 рік

Шановні читачі!

Оформити передплату на наше видання Ви можете у будь-якому відділенні зв'язку за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я України. Медицина».

Передплатний індекс – 37812

Журнал видається 8 разів на рік. Вартість редакційної передплати на 6 міс. – 100 грн., на рік – 200 грн.

Реквізити:

ТОВ «Медіа-агентство «Інфомедіа», вул. Багговутівська, 29, м. Київ, 04107; МФО 320649; п/р 26000060209963; банк: філія «Розрахунковий центр» ПАТ КБ «Приватбанк», м. Київ; код за ЄДРПОУ 33145946.

Відділ передплати:

вул. Світлицького, 35а, м. Київ, 04123.
Тел./факс: (044) 585-61-21,
E-mail: Parubec@id-zu.com

Увага! При оформленні передплати через редакцію обов'язково надішліть копію квитанції і зазначте адресу, на яку Ви бажаєте отримувати журнал.

Book_4(11)_2011.indb Sec1:102 16.09.2011 10:07:03