

Зміст

Погляд фахівця

Рвота у дітей як междисциплинарная проблема
С.П. Кривоустов, Е.Н. Щербинская, О.Г. Степанова 5

Лекція

Синдром мальабсорбции у дітей
А.С. Сенаторова, М.К. Урываева 11

Школа педіатра

Годування дітей перших трьох років життя:
як, коли, чим, чому і скільки
С.Л. Няньковський, О.С. Івахненко, М.С. Яцула 22

Події

Современные возможности
антибактериальной терапии в педиатрии 29

Огляд

Роль селена в клинической практике
Ю.В. Марушко, Ю.Ю. Остапенко 32

К вопросу о роли цинка в клинической педиатрии
А.П. Волосовец, С.П. Кривоустов, Е.Ф. Черний и др. 37

Пробиотическая коррекция в педиатрии:
проблемы и перспективы
Е.Д. Дука 42

Сорбенты с практической точки зрения
В.А. Козловский, В.И. Шмалый и др. 45

Клінічна ефективність лактулози
Л.В. Яковлева, О.Б. Леницька та ін. 48

Клінічні дослідження

Інфікованість вірусами HBV та HCV у дітей
із гастроінтестинальною патологією м. Вінниці
І.І. Незгода, Н.А. Рикало 55

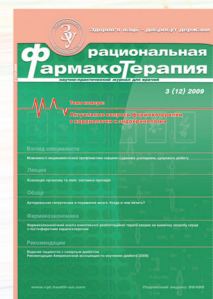
Lactobacillus reuteri DSM 17 938 при детских коликах:
рандомизированное двойное слепое
плацебо-контролируемое исследование 59

Рекомендації

Диагностика, лечение и профилактика дефицита витамина D
Рекомендации Американского общества
эндокринологов (2011 г.) 67

Медичні журнали для лікаря-практика

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



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



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



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

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



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

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



Медицинские
аспекты
здоровья мужчины
89519

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

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 –
координатор групи за спеціальністю педіатрія

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 Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця, головний позаштатний
спеціаліст МОЗ з дитячої кардіоревматології

Єршова Ірина Борисівна

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

Іванов Дмитро Дмитрович

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

Корень Микола Михайлович

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

Костроміна Вікторія Павлівна

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

Крамарьов Сергій Олександрович

д.м.н., професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних
хвороб Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця, головний позаштатний спеціаліст
МОЗ із дитячих інфекційних хвороб

Кривоустов Сергій Петрович

д.м.н., професор, кафедра педіатрії № 2 Національного
медичного університету імені О.О. Богомольця

Леженко Геннадій Олександрович

д.м.н., професор, завідувач кафедри госпітальної педіатрії
і дитячих інфекційних хвороб 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 педіатрії № 1 та неонатології
Харківського національного 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,
головний позаштатний спеціаліст МОЗ з дитячої
гастроентерології

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

Аліна Яцько, Галина Занько

Дизайн/верстка

Олександр Ждан

Начальник відділу реклами

Анастасія Чаплиженко

Менеджер з реклами

Надія Павлова
(044) 391-31-40
Pavlova@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 8 разів на рік.

Підписано до друку 9.07.2012 р.
Надруковано ТОВ
«Видавничий дім «Аванпост-Прим»,
вул. Сурикова, 3,
м. Київ, 03035

Наклад 10 000 примірників

Редакція може публікувати матеріали,
не поділяючи поглядів автора. За
достовірність фактів, цитат, імен та інших
відомостей відповідають автори. Редакція
залишає за собою право редагувати та
скорочувати надані матеріали.
Статті з позначкою  публікуються на
правах реклами. Відповідальність за зміст
реklamних матеріалів несе рекламода-
вець.

Повне або часткове відтворення з роз-
множення в будь-який спосіб матеріалів,
опублікованих у цьому виданні,
допускається тільки з письмового дозво-
лу редакції та з посиланням на джерело.
Рукописи не повертаються і не рецен-
зуються.

Адреса редакції:

**вул. Світлицького, 35а,
м. Київ, 04123**

Тел.: (044) 391-31-46, 391-31-40

Рвота у дітей як междисциплінарна проблема



Д.м.н., професор
С.П. Кривопустов

С.П. Кривопустов, Е.Н. Щербинская, О.Г. Степанова,
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

У дітей багато захворювань і патологічних станів супроводжуються рвотою. В цілому, рвота — це захисна рефлексорна реакція гладкої мускулатури шлунково-кишкового тракту і скелетних м'язів, здійснюють викидання вмісту шлунка і тонкої кишки назовні через рот. Рвоті часто передходить тошнота — неприємне відчуття, яке формується при значальному підвищенні збудливості нейронів ретикулярної формации області рвотного центра.

Рвота — високо координований рефлексорний процес, який виникає при збудженні нейронів рвотного центра ретикулярної формации продовгавого мозку в відповідь на подразнення рецепторів шлунково-кишкового тракту, рецепторів вестибулярного апарату, при підвищенні внутрішньочерепного тиску. Так, імпульси від рецепторів шлунково-кишкового тракту поступають в рвотний центр по сенсорним волокнам блуждаючого і язикоглоточного нервів. Ефферентні впливи по центробежним нервним волокнам в складі блуждаючого і чревного нервів передаються к кишечнику, шлунку, шлунководу, а також по моторним нервам, іннервуючим м'язи брюшної стінки, діафрагми і зовнішніх міжреберних м'язів. Рвота супроводжується уреженням і углубленням дихання, підняттям під'язичної кістки і гортани, що сприяє відкриттю верхнього шлункового сфінктера, закриттю глотки, підняття м'якого неба з закриттям хоан. Після цього починається сильне скорочення діафрагми при одночасному скороченні всіх м'язів брюшної стінки, при цьому нижній шлунковий сфінктер розслабляється, дозволяючи вмісту шлунка пройти через шлунковод назовні.

В відміння від рвоти, срыгивание у дітей першого року життя виникає внаслідок пасивного заброса шлункового вмісту в глотку і ротову порожнину, без зусиль, без напруження брюшного преса. Извержение шлункового вмісту при цьому не відраховується на поведінку дитини.

В класифікації рвоти у дітей раннього і старшого віку виділяють рвоту:

- центрального генеза;

- психогенну;
- внаслідок висцеро-висцеральних або вегето-висцеральних рефлексорних порушень;
- внаслідок порушень гомеостазу в організмі;
- механічного генеза.

Рвота центрального генеза спостерігається при подразненні барорецепторів головного мозку. Для неї характерна головна біль. Така рвота виникає при об'ємному процесі, менингіті, кровоизлияниях, отеку головного мозку, гідроцефалії і інших станах, супроводжуваних підвищенням внутрішньочерепного тиску. Вона можлива при механічному подразненні головного мозку, наприклад при його сотрясенні.

Психогенна і неврогенна рвоти виникають у дітей з лабільною психікою і провокуються збудженням або страхом, іноді мають демонстративний характер. Описана рвота може зустрічатися в педіатричній практиці при насильственому годінні, істерії, а у школярів — перед очікуваними іспитами.

Рвота внаслідок висцеральних порушень має рефлексорний генез, коли підвищення тиску в порожнині органу сприяє подразненню барорецепторів і виникає рвотний рефлекс. Приклад — рвота при порушенні уродинаміки, дисфункції жовчного міхура, спазмі мускулатури привратника і др.

Рвота при порушенні гомеостазу в організмі зв'язана з подразненням хеморецепторної зони, розположеної поруч з рвотним центром. Частіше у дітей спостерігається рвота інфекційно-токсичного генеза на фоні інфекційних захворювань. Серед неінфекційних причин виділяють порушення обміну амінокислот, органічні ацидемії, порушення в циклі мочевини і др.

Рвота механічного генеза може бути при іноземних тілах шлунковода, пороках розвитку шлунково-кишкового тракту.

Врачі в першу чергу повинні насторожувати такі види рвоти:

- повторна, особливо фонтаном;
- супроводжується сильною головною боллю;
- з примісью крові;
- з примісью жовчі;

- сопровождающаяся выраженными метаболическими нарушениями (метаболический ацидоз, гиперкалиемия, гипонатриемия и др.);
- в сочетании с:
 - задержкой стула;
 - олигурией или полиурией;
 - необычным запахом мочи (ацетона, кленового сиропа, др.);
 - желтухой и увеличением печени.

При проблемно-ориентированном подходе к ведению ребенка с рвотой важно учитывать его возраст и наиболее частые причины рвоты, характерные именно для данной возрастной группы (**табл. 1**).

В целом, острый гастроэнтерит — наиболее частая причина рвоты у детей. При нем рвота обычно возникает одновременно с диареей и абдоминальной болью. Известно, что у детей доминирует ротавирусная инфекция.

Очень важно исключить кишечную непроходимость и повышение внутричерепного давления у детей с рвотой. При этих заболеваниях рвота, как правило, внезапная, нередко «фонтаном» и не сопровождается тошнотой.

Согласно широко известной классификации Э. Керпель-Фрониуса (1975), рвоты можно разделить на первичные, обусловленные патологией желудочно-кишечного тракта, и вторичные, не связанные с заболеваниями ЖКТ.

Функциональные причины:

- нарушение режима кормления;
- аэрофагия;
- перекорм;
- кардиоспазм;
- гастроэзофагальный рефлюкс;
- пилороспазм;
- эзофагит, гастрит, дуоденит;
- метеоризм, запор;
- перинатальная энцефалопатия.

Органические причины рвоты:

- атрезия пищевода;
- стеноз пищевода;
- халазия (недостаточность) кардии;
- ахалазия кардии;

- скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы;
- короткий пищевод;
- пилоростеноз;
- диафрагмальная грыжа;
- атрезия и стеноз двенадцатиперстной кишки;
- кольцевидная поджелудочная железа;
- артериомезентериальная компрессия двенадцатиперстной кишки;
- незавершенный поворот кишечника;
- болезнь Гиршпрунга;
- вторичные;
- инфекционно-токсические;
- церебральные;
- обменные.

Так, в основе *кардиоспазма* лежит усиление моторики нижней трети пищевода при нормальной функции верхней трети, что ведет к нарушению расслабления кардии после акта глотания. Имеет место срыгивание и рвота во время кормления только что съеденной пищей без предшествующей тошноты, боли за грудиной или в эпигастрии.

Пилороспазм — спазм привратника без органических изменений пилорического отдела желудка, в основе которого лежит гипертонус симпатического отдела нервной системы вследствие гипоксии или натальная травма шейного отдела позвоночника, спинного мозга. Отмечается с первых дней жизни, возникает вскоре после приема пищи; рвотные массы по объему не превышают количество съеденной пищи, обычно в неврологическом статусе синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости.

Метеоризм у новорожденных и грудных детей также может привести к синдрому срыгивания и рвоты. Повышается давление в брюшной полости, нарушается эвакуация из желудка, и снижается тонус кардиального сфинктера.

Халазия (недостаточность) кардии — врожденная недостаточность кардиального отдела пищевода из-за недоразвития интрамуральных симпатических ганглиозных клеток. Проявляется упорными срыгиваниями

Таблица 1. Причины рвоты у детей (по J. Hyams, M.D., Hartford General Hospital, Hartford, CT)

Грудные дети	Дети старше 1 года	Подростки
Перекармливание	Пищевое отравление	Пищевое отравление
Бактериальная или вирусная инфекция	Применение лекарственных средств	Применение лекарственных средств
Нервно-мышечные расстройства	Бактериальная или вирусная инфекция	Бактериальная или вирусная инфекция
Непереносимость питательных смесей	Мигрень	Беременность
Заболевания пищевода	Заболевания пищевода	Заболевания пищевода
Кишечная непроходимость	Кишечная непроходимость	Кишечная непроходимость
Повышение внутричерепного давления	Повышение внутричерепного давления	Повышение внутричерепного давления
Язвенная болезнь	Язвенная болезнь	Язвенная болезнь
Синдром Рейе	Синдром Рейе	Синдром Рейе
Наследственные болезни обмена веществ	Отравление солями тяжелых металлов	Нервная анорексия, нервная булимия
Уремия		Воспалительные заболевания кишечника
Руминация		

Таблиця 2. Отдельные врожденные дефекты метаболизма, ассоциированные с рвотой

Дефекты метаболизма углеводов
Болезнь накопления углеводов (болезнь Помпе)
Галактоземия
Наследственная непереносимость фруктозы
Дефицит пируваткарбоксилазы
Дефицит комплекса пируватдегидрогеназы
Дефекты метаболизма аминокислот/ органических кислот
Дефект цикла мочевины
Фенилкетонурия
Болезнь мочи кленового сиропа
Глутаровая ацидемия
Изовалериановая ацидемия
Тирозинемия типа I
Лизосомальные болезни накопления
Мукополисахаридоз
Болезнь Ниманна – Пика
Болезнь Вольмана
Пероксисомальные нарушения
Болезнь Цельвегера
Адреналовая лейкодистрофия
Нарушения окисления жирных кислот
Синдромы дефицита карнитина
Дефекты митохондриального окисления ацетил-коэнзим А-дегидрогеназы

и рвотой после кормления, в рвотных массах возможна примесь крови вследствие эрозивного эзофагита.

Причина *ахалазии кардии* – врожденный дефект интрамуральных парасимпатических ганглиев в нижнем отделе пищевода, что ведет к нераскрытию кардии и препятствует прохождению пищи из пищевода в желудок. Отмечается синдром срыгивания и рвоты с рождения. Рвота возникает во время кормления, может быть во сне, а рвотные массы содержат только что съеденную пищу.

Гипертрофический стеноз привратника (*пилоростеноз*) – концентрическая гипертрофия мышц в области привратника. Преобладающий возраст больных – от 2 недель до 3 месяцев, соотношение мальчиков и девочек – 4:1. Типична рвота фонтаном створоженным молоком без примеси желчи, появляющаяся на 3-й неделе жизни. Объем рвотных масс превышает объем предшествующего кормления. Стул – со склонностью к запорам. В связи с водно-электролитными нарушениями снижается тургор тканей, отмечается олигурия. При осмотре – в верхней части живота во время кормления в пилородуоденальной зоне видна перистальтика в виде «песочных часов» слева направо.

Незавершенный поворот кишечника – частичная перемежающаяся обтурация в области перехода двенадцатиперстной кишки в тощую. В основе патологии заложено

нарушение эмбрионального развития. При частичной непроходимости – обильная рвота с примесью желчи у детей в возрасте от нескольких дней до 3-х недель.

Болезнь Гиришпрунга (врожденный мегаколон) – отсутствие ганглионарных клеток Ауэрбаховского и Мейснеровского сплетений в кишечной стенке определенного участка толстой кишки, может быть аганглиоз всей кишечной трубки. У новорожденных отмечается позднее отхождение мекония, небольшими порциями. При появлении признаков заболевания у детей старше года ведущими симптомами являются запор и метеоризм. Мальчики болеют в 4 раза чаще, чем девочки.

Рвоту также могут вызывать как врожденные пороки метаболизма, так и эндокринные нарушения. Врожденные пороки метаболизма обычно проявляются в раннем детстве, и рвота при этом сочетается с симптомами летаргии, повышением или снижением артериального давления, судорогами или комой. Подобные симптомы наблюдаются при сепсисе. Наличие или отсутствие метаболического ацидоза, гипогликемии, гипераммонемии, кетоза и семейного анамнеза, включающего наличие заболеваний у родственников, помогают установить правильный диагноз.

В **таблице 2** приведены отдельные врожденные дефекты метаболизма, ассоциированные с рвотой.

Возможна рвота как следствие пищевой непереносимости. Наиболее часто встречающимися вариантами у детей являются непереносимость коровьего молока и соевых протеинов, IgE-опосредованная пищевая аллергия и целиакия у детей, которые питаются глютеносодержащими продуктами.

Важнейшим пунктом, на который нужно обратить внимание при опросе, является *цвет рвотных масс*. Важно всегда помнить о возможном кровотечении из пищевода, желудка, проксимальной части двенадцатиперстной кишки, на что указывает рвота «кофейной гущей». Некоторые причины кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей: эзофагит/гастрит; пептическая язва (желудка/двенадцатиперстной кишки); синдром Маллори – Вейсса; кровотечение из варикозных вен пищевода; синдром Дъелафуа. Такое кровотечение является неотложным состоянием, дообследовать и лечить такого ребенка нужно в хирургическом стационаре.

Рвота опасна развитием метаболических нарушений. При опросе и клиническом обследовании ребенка с рвотой нужно выявлять признаки состояний, которыми осложняется синдром рвоты (**табл. 3**).

Римские критерии III (2006) в классификации функциональных расстройств системы пищеварения определяют специальную педиатрическую рубрику: *Н. Функциональные расстройства: дети и подростки. N1b. Синдром циклической рвоты*.

В классических работах S. Ge диагноз *синдрома циклической рвоты* (Chronic Vomiting Syndrome – CVS) основывался на выявлении триады:

- приступы рвоты, наблюдающиеся 3 раза и более;
- чередование приступов CVS с периодами полного здоровья;
- стереотипный характер эпизодов по времени возникновения, клиническим особенностям и длительности.

Таблиця 3. Осложнения рвоты (по R.M. Kliegman, L.A. Greenbaum, P.S. Lye, 2004)

Осложнения	Патофизиология	Анамнез, обследование
Метаболические	Потеря жидкости с рвотными массами	Дегидратация
	Потеря HCl с рвотными массами	Алкалоз, гипохлоремия
	Потеря Na, K с рвотными массами	Гипонатриемия, гипокалиемия
	Алкалоз; вход Na в клетки, потеря HCO ₃ с мочой, потеря Na, K с мочой	pH мочи – 7-8, Na мочи ↑, K мочи ↑
	Гипохлоремия, Cl сохраняется почками	Cl мочи ↓
Потеря нутриентов	Потеря нутриентов с рвотными массами	Недоедание, «невозможность расти»
Синдром Маллори – Вейсса	Разрыв по малой кривизне желудка	Форсированная рвота, кровавая рвота
Эзофагит	Хроническая рвота, воздействие кислоты	Изжога, выявление скрытой крови в кале
Аспирация	Аспирация рвотных масс	Пневмония; неврологическая дисфункция
Шок	Большая потеря жидкости с рвотными массами или вследствие сопутствующей диареи; большая потеря крови с рвотой	Уменьшение объема циркулирующей крови

В настоящее время предложены следующие *критерии диагностики CVS*.

– Обязательные симптомы: минимум 3 типичных рецидивирующих тяжелых приступа рвоты и/или тошноты и рвоты; более чем четырехкратная рвота в фазе разгара заболевания; эпизоды длительностью от нескольких часов (в среднем 24-48 часов), минимум 2 часа, но иногда до 10 дней и более; частота приступов – менее 2 эпизодов в неделю, в среднем – каждые 2-4 недели; периоды совершенно нормального самочувствия различной длительности; отсутствие очевидной причины рвоты при обследовании.

– Дополнительные критерии: стереотипность – для конкретного пациента каждый эпизод подобен по времени начала, интенсивности, продолжительности, частоте, ассоциированным признакам и симптомам; возможность самоликвидации – приступы могут завершаться спонтанно и без лечения; анамнез – случаи мигрени или CVS в семье; анамнестические данные о необходимости внутривенного введения жидкости в течение приступа; дополнительные симптомы (не у всех больных) – рвота с примесью желчи, тошнота, боль в животе, головная боль, неприятные ощущения во время движения, повышенная чувствительность к свету и шуму.

Ацетонемический синдром представляет собой совокупность симптомов, обусловленных повышением в крови кетоновых тел: ацетона, ацетоуксусной кислоты и β-оксимасляной кислоты – продуктов неполного окисления жирных кислот. Классификация ацетонемического синдрома:

- первичный ацетонемический синдром;
- вторичный ацетонемический синдром, который сопровождает декомпенсированный сахарный диабет, гиперинсулинизм, инсулиновую гипогликемию, гликогеновую болезнь, тиреотоксикоз, инфекционный токсикоз, черепно-мозговые травмы, опухоли мозга в области турецкого седла, болезнь Иценко – Кушинга, гемолитическую анемию, голодание и другие состояния.

Первичный ацетонемический синдром рассматривается отечественными педиатрами как периодические ацетонемические кризы у детей, которые характеризуются гиперурикемией, гиперкетонемией, ацетонурией и ацидозом. При этом в его происхождении ведущая роль отводится особенностям обмена веществ, низкой ацетилирующей способности ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА), тенденции к гиперурикемии, повышенной возбудимости и быстрой истощаемости нервной системы, нарушениям эндокринной регуляции. *Вторичный ацетонемический синдром*, как указано выше, возникает у детей при различных патологиях, и клиническая картина ацетонемического синдрома в таких случаях определяется основным заболеванием, на которое наслаивается кетонемия.

Известно, что при усиленном липолизе избыток свободных жирных кислот поступает в печень, где они трансформируются в «универсальный» метаболит – ацетил-КоА. При нормальном обмене основным путем метаболизма ацетил-КоА является реакция с оксалоацетатом и дальнейшее участие в цикле Кребса с образованием энергии. Часть ацетил-КоА используется для ресинтеза жирных кислот и выработки холестерина по оксиметилглутарилловому пути. Только небольшое количество ацетил-КоА идет на образование кетоновых тел. При усилении же липолиза количество ацетил-КоА избыточно, кроме того, ограничено его поступление в цикл Кребса в связи с уменьшением количества оксалоацетата. При этом также снижается активность ферментов, активирующих образование холестерина и свободных жирных кислот. В результате остается один путь утилизации ацетил-КоА – кетогенез. На первом этапе посредством конденсирования двух молекул ацетил-КоА образуется ацетоацетил-КоА, который метаболизируется в ацетоуксусную кислоту. Она, в свою очередь, может легко переходить в два других вида кетоновых тел – β-оксимасляную кислоту и ацетон.

Кетоз влечет за собой ряд неблагоприятных последствий для организма ребенка. Возникает метабо-

лический ацидоз, компенсация которого в начальной стадии осуществляется за счет гипервентиляции, последствием чего является гипокапния, вызывающая вазоконстрикцию, в том числе сосудов головного мозга. Избыток кетоновых тел оказывает негативное воздействие на центральную нервную систему, вплоть до развития комы.

Клиническая картина *ацетонемического криза*: многократная или неукротимая рвота (попытка напоить или покормить ребенка провоцирует рвоту); наличие в моче, рвотных массах, выдыхаемом воздухе ацетона; дегидратация; интоксикация; бледность кожи с характерным румянцем; гиподинамия, мышечная гипотония; беспокойство и возбуждение в начале криза сменяются вялостью, слабостью, сонливостью; спастический абдоминальный синдром; повышение температуры тела. В тяжелых случаях при отсутствии адекватной терапии может развиваться ацетонемическая кома; гемодинамические нарушения (гиповолемия, ослабление сердечных тонов, тахикардия, аритмия); в редких случаях — судороги. При проведении дифференциальной диагностики синдрома ацетонемической рвоты следует прежде всего исключить острую хирургическую патологию и кишечные инфекции.

Согласно стратегии ВОЗ по Интегральному ведению болезней детского возраста, для определения степени обезвоживания у ребенка используется несколько клинических признаков: оценивается общее состояние ребенка (в сознании ли он, летаргичен, беспокоен/болезненно раздражителен); запавшие ли у ребенка глаза; реакция ребенка, когда ему предлагают пить (ребенок не может пить, пьет плохо или пьет с жадностью); эластичность кожи (кожная складка расправляется очень медленно [больше 2 секунд], медленно [остается в течение короткого мгновения] или немедленно).

Основываясь на сочетании приведенных выше клинических признаков, пациенты классифицируются по 3 категориям:

— с *тяжелым обезвоживанием* — в организме дефицит жидкости, превышающий 10% общего веса ребенка (у ребенка выявляют два из следующих признаков: летаргичен или без сознания, не может пить или пьет плохо, запавшие глаза или кожная складка расправляется очень медленно);

— с *умеренным обезвоживанием* — дефицит жидкости в организме составляет от 5 до 10% от общего веса тела (у ребенка выявляют два из следующих признаков: беспокойный/болезненно раздражительный, запавшие глаза, пьет с жадностью/жажда, кожная складка расправляется медленно);

— *нет обезвоживания* — дефицит жидкости в организме не превышает 5% общего веса тела (у таких детей отсутствуют характерные признаки обезвоживания, однако им необходимо давать больше жидкости, чем обычно).

Лечение ребенка с рвотой зависит от того заболевания, которое ее вызвало. В первую очередь лечение ребенка должно быть направлено на профилактику или ликвидацию обезвоживания. Безусловно, если причиной рвоты является кишечная непроходимость, проводят оперативное вмешательство; в терапии гастроэзофагального рефлюкса нужно учитывать положения ребенка во время кормления; если рвота возникает из-за непереносимости продуктов питания, нужен подбор диеты; если рвота вызвана психогенными причинами, важнейшее место в лечении занимает психотерапия.

При необходимости используют лекарственные средства. По показаниям возможно применение прифиния бромида — антихолинергического средства, действующего преимущественно на М-холинорецепторы пищеварительного тракта. Метоклопрамид является специфическим блокатором дофаминовых рецепторов, а также серотониновых рецепторов. Домперидон оказывает регулирующее и нормализующее влияние на двигательную активность желудочно-кишечного тракта, что связано с блокирующим влиянием на дофаминовые рецепторы D₂. Ондансетрон — противорвотное средство центрального действия, является избирательным антагонистом серотониновых рецепторов 5-HT₃.

В целом, подход к диагностике и лечению рвоты у детей должен быть индивидуализированным и междисциплинарным. Важно, чтобы в лечении этого синдрома был не только купирован сам приступ, но и проводилась своевременная эффективная терапия основного заболевания, вызвавшего рвоту.

Литература

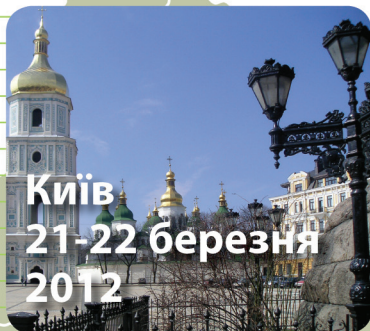
1. Белоусов Ю.В. Неотложные состояния в детской гастроэнтерологии // Здоров'я України. — 2011. — № 2.
2. Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Кожина А.Н., Щербинская Е.Н. Ацетонемический синдром у детей: современный взгляд на проблему // Здоровье ребенка. — 2009. — № 6 (21).
3. Діарея і блювання, спричинені гастроентеритом: діагностика та лікування у дітей до 5 років. — Рекомендації NICE (квітень 2009) // Дитячий лікар. — 2009. — № 2.
4. Интегрированное ведение болезней детского возраста — ВОЗ, ЮНИСЕФ. — 2001.
5. Карманный справочник по оказанию стационарной помощи детям. Руководство по ведению наиболее распространенных заболеваний в условиях ограниченных ресурсов. — ВОЗ. — 2005.
6. Пипа Л.В., Свістільнік Р.В., Ленґа В.Р., Свістільнік Т.В., Поліщук В.А. Синдром циклічної блювоти у дітей. Сучасні погляди і останні рекомендації щодо ведення хворих // Здоровье ребенка. — 2011. — № 3-4.
7. Karen F. Murray, Dennis L. Christie. Vomiting // Pediatrics in Review. — 1998. — Vol. 19, № 10.
8. Linda S. Book Vomiting and diarrhea // Pediatrics. — 1984. — № 74.
9. Robert M. Kliegman, MD, Bonita M.D. Stanton, MD, Joseph St. Geme, Nina Schor and Richard E. Behrman, MD. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed., W.B. Saunders Company, 2011.



2012

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА Національний конгрес

5 років в Україні



Реєструйтеся на сайті
www.chil.com.ua



Відеолекції з заходів дивіться на медичному інтернет-ресурсі www.chil.com.ua

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

Адреса: м. Київ, вул. Боженка, 86-е, 2 під'їзд, офіс 7, тел./факс +38 (044) 200 17 73

Адреса для листування: а/с 72, Київ, 03150, e-mail: office@newvivo.com.ua

Синдром мальабсорбции у детей

А.С. Сенаторова, М.К. Урываева,

кафедра педиатрии № 1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета

Распространенность заболеваний кишечника у детей чрезвычайно велика, причем частота их продолжает нарастать. Структура хронических заболеваний кишечника включает как функциональные, так и воспалительные и деструктивные процессы. Кроме того, весьма существенное место, особенно у детей раннего возраста, занимают как наследственные, так и приобретенные заболевания кишечника, протекающие с синдромом кишечной пищеварительной недостаточности.

Синдром мальабсорбции (СМА) – клинический симптомо-комплекс, который возникает вследствие нарушения пищеварительно-транспортной функции тонкой кишки, что приводит к метаболическим расстройствам.

Этот термин получил широкое использование в отечественной гастроэнтерологии в связи с тем, что нарушение процессов пищеварения и всасывания в большинстве случаев являются сочетанными, что не позволяет в клинике отифференцировать как процессы расщепления компонентов пищи, так и процессы всасывания конечных продуктов гидролиза тех или иных пищевых веществ. Основными клиническими проявлениями синдрома являются: **диарея, стеаторея, снижение веса, признаки поливитаминовой недостаточности** (Ю.В. Белоусов, 2005; О.С. Третьякова, Г.В. Бекетова, 2006).

Кишечная пищеварительная недостаточность связана с такими нарушениями:

малдигестия – нарушение переваривания пищевых веществ в просвете кишки (полостная малдигестия) или щеточной кайме слизистой оболочки (мембранная малдигестия);

мальабсорбция – нарушение всасывания через кишечную стенку одного или нескольких основных пищевых компонентов вследствие врожденного или приобретенного снижения или полного отсутствия одного из них;

малассимиляция – этот термин объединяет мальабсорбцию и малдигестию, что и определяет его использование в международной терминологии для характери-

стики как нарушений процессов расщепления основных компонентов пищи, так и всасывания кишечных продуктов их гидролиза.

Среди всех алиментарнозависимых болезней у детей СМА занимает особое место из-за распространенности, полиэтиологичности и тяжести.

Синдром мальабсорбции – это комплекс клинических проявлений, обусловленных нарушениями полостного, пристеночного, мембранного пищеварения и транспорта в тонкой кишке, приводящими к сдвигам обмена веществ. У детей наиболее частыми формами СМА являются дисахаридазная недостаточность (в частности, непереносимость лактозы) и целиакия (непереносимость глютена).

СМА может быть врожденным и приобретенным. Этот термин в настоящее время объединяет свыше 70 заболеваний и синдромов, что создает существенные классификационные трудности [24]. М.Л. Слободяк (2001) предложена наиболее удачная классификация СМА, согласно которой его подразделяют на наследственный и приобретенный, определяя среди них первичный и вторичный (**табл. 1**).

Наследственный СМА встречается в 10% случаев. Как правило, это дети с целиакией, муковисцидозом, синдромом Швахмана – Даймонда, дисахаридазной недостаточностью, недостаточностью лактазы, сахаразы и изомальтазы; цистинурией (наследственным заболеванием, характеризующимся нарушением транспорта ряда аминокислот в эпителиальных клетках кишечного тракта), болезнью Хартнупа (мальабсорбцией триптофана в результате нарушения транспортной функции клеток слизистой оболочки кишечника).

Приобретенный СМА наблюдается у детей с энтеритами, болезнью Уиппла, кишечной лимфангиэктазией, тропической спру, синдромом короткой кишки, злокачественными опухолями тонкого кишечника, хроническим панкреатитом, циррозом печени. У 3% больных с приобретенным СМА обнаруживается аллергия к белку коровьего молока.

По данным Ю.Г. Мухиной, П.В. Шумилова (2009), по степени тяжести СМА делится на легкий, среднетяжелый и тяжелый [22].

Таблиця 1. Классификация синдрома мальабсорбции (М.Л. Слободяк, 2001)

Наследственный		Приобретенный	
Первичный	Вторичный	Первичный	Вторичный
С нарушением всасывания углеводов	Панкреатогенный	С нарушением всасывания углеводов	Панкреатогенный
С нарушением всасывания белков	Гепатогенный	С нарушением всасывания белков	Гепатогенный
С нарушением всасывания жиров	Гастрогенный	С нарушением всасывания жиров	Гастрогенный
С нарушением всасывания витаминов	Нейроэндокринный	С нарушением всасывания витаминов	Нейроэндокринный
С нарушением всасывания минеральных веществ	Иммунодефицитный	С нарушением всасывания минеральных веществ	Иммунодефицитный
С нарушением всасывания полисубстратного характера	Другой	С нарушением всасывания полисубстратного характера	Другой

I степень тяжести – у детей уменьшается масса тела (не более чем на 10%), имеются признаки астеноневротического синдрома, дисгармоничности физического развития, имеются признаки поливитаминовой недостаточности.

II степень тяжести – у детей наблюдается дефицит массы тела (более 10 – до 20%), отставание в физическом развитии, выраженные признаки поливитаминовой недостаточности и дефицита электролитов (калия, кальция), анемия.

III степень тяжести – у детей наблюдается дефицит массы тела (более 20%), резкое отставание в физическом развитии, в некоторых случаях – задержка психомоторного развития, выраженные признаки поливитаминовой недостаточности и дефицита электролитов (калия, кальция), анемия.

Этиология и патогенез

СМА вызывается множеством причин, которые можно разделить на три основные группы:

- **преэнтеральные** (болезни желудка, печени и желчных путей, поджелудочной железы [ПЖ], муковисцидоз);
- **энтеральные** (например дисахаридазная недостаточность, целиакия, герпетиформный дерматит, нарушение всасывания фолиевой кислоты и витаминов, лямблиоз);
- **постэнтеральные** (например экссудативная энтеропатия, нарушения кровообращения и лимфообращения в тонкой кишке, лимфогранулематоз, лимфосаркома).

Полостное пищеварение нарушается при снижении активности ферментов тонкой кишки, например энтеропептидазы и дуоденазы. Изменения гетерофазности в просвете тонкой кишки, моторно-эвакуаторной функции тонкой кишки, количества и качества пищи и активности ряда регуляторных пептидов – все эти факторы могут нарушать полостное пищеварение. Так, например, некоторые гормонально-активные опухоли (гастронома, ВИПома [синдром, обусловленный гиперсекрецией вазоактивного интестинального пептида (ВИП)], соматостатинома и др.), продуцирующие регуляторные пептиды, протекают с выраженными нарушениями пищеварения. При муковисцидозе при-

чиной СМА является снижение активности ферментов ПЖ и нарушение вязкости секретов. К СМА приводит и целый ряд инфекционных и паразитарных заболеваний: лямблиоз, аскаридоз, тениоз, и другие.

Процессы пристеночного и мембранного гидролиза пищи и всасывания также зависят от ряда факторов, среди которых можно упомянуть активность ферментных и транспортных систем, состояние слизистой оболочки, состав микрофлоры и др. Функциональная активность энтероцитов зависит от их положения на ворсинках, дифференцировки, скорости обновления и миграции, состояния гликокаликса и пристеночного слоя слизи.

Повреждения тонкой кишки и уменьшение площади всасывания сопровождаются формированием СМА. Поэтому при синдроме короткой кишки (врожденном или пострезекционном) и атрофии ворсинок, возникающей при целиакии, микробных инфекциях, лямблиозе, воздействии некоторых лекарственных средств и облучении, возникают очень тяжелые изменения многих видов обмена, страдает физическое, а иногда и психическое развитие ребенка.

Аномалии кровеносной и лимфатической систем тонкой кишки тоже ведут к СМА. Например, идиопатическая кишечная лимфангиэктазия характеризуется тяжелой потерей белков, липидов, кальция в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). СМА наблюдается при многих наследственных и врожденных болезнях, при которых нарушено всасывание аминокислот, моносахаридов, микроэлементов, электролитов, липидов, желчных кислот.

Возраст, в котором наблюдался дебют заболевания, и связь манифестации с теми или иными событиями в жизни пациента, в первую очередь, с изменением питания на первом году жизни, являются важными дифференциально-диагностическими критериями. Связь СМА с особенностями питания ребенка представлена в **таблице 2**.

Отчетливое ухудшение состояния в ближайшие 30 мин после приема молока (после кормления грудного ребенка или после употребления молочных продуктов, особенно цельного молока, детьми старшего возраста) с урчанием в животе, вздутием живота, беспокойством, болями в животе, появлением разжижен-

Таблиця 2. Сроки манифестації синдрому мальабсорбції

Фактор, предшествуючий манифестації СМА	Причина розвитку СМА
Введення гліадинсодержащих продуктів	Целиакія
Введення коров'ячого молока, молочних смесей	Непереносимість білків коров'ячого молока, лактазна недостаточність
Введення сахаросодержащих продуктів	Сахаразна-изомальтазна недостаточність
Введення різних продуктів	Пищевая алергія і псевдоалергія
Отмена грудного вскармлення	Нерациональне харчування, ентеропатический акродерматит

ного стула (возможно появление одного симптома или их комбинации) характерно для **лактазной недостаточности**. Аналогічна картина после употребления продуктов, содержащих сахар (в т. ч. подслащенное питье или соки у грудных детей), наблюдается при **сахарозной недостаточности**, а также при употреблении продуктов, содержащих глюкозу и галактозу (в т. ч. после молока, сахара и т.п.), но не фруктозы — при **глюкозо-галактозной мальабсорбции**.

Связь с введением в питание гліадинсодержащих продуктов (манная, геркулесовая, овсяная каши, смеси «Малыш» и др.), возможно, с латентным периодом 1-2 мес. характерна для целиакии.

Манифестация заболевания после окончания грудного вскармливания со снижением прироста массы тела, диареей со стеатореей, алопецией и поражением кожи отмечается при **энтеропатическом дерматите**. В последнем случае в крови наблюдается снижение концентрации цинка.

Сохранение неустойчивого стула после перенесенной кишечной инфекции, верифицированной бактериологически, возможно при развившемся т. н. постинфекционном энтерите (энтероколите), вторичной лактазной недостаточности, вторичной сахарозно-изомальтазной недостаточности, глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Манифестация **антибиотик-ассоциированной диареи** возможна после перенесенного некишечного инфекционного заболевания и применения антибиотиков, особенно у детей первого месяца жизни. Антибиотик-ассоциированная диарея может быть как идиопатической (80% случаев), так и обусловленной инфекцией *Clostridium difficile* (10-15% случаев). Так, частота бессимптомного носительства *C. difficile* у новорожденных достигает 50%, а среди взрослых — 3-15%. Она существенно возрастает (до 15-40% случаев) при приеме антибиотиков (А.С. Сенаторова, 2010).

Ухудшение состояния стула на фоне стрессовой ситуации характерно для **дискинезии ЖКТ** (т. н. «синдром раздраженной кишки» у детей старше 1 года и у взрослых). Под воздействием стресса изменяются активность симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, характер секреции глюкокортикоидов и тиреоидных гормонов, что отражается на функции различных отделов ЖКТ. Особенно страдают структура и функции клеток слизистой обо-

лочки антрального отдела желудка и верхнего отдела тонкой кишки, вырабатывающих гастрин; энтероцитов тонкой кишки, участвующих в процессах переваривания пищи; гепатоцитов, синтезирующих желчные кислоты, и других [28].

Для патологии центральной нервной системы (ЦНС) характерны также немотивированные «срывы» при наличии соответствующих неврологических клинических проявлений.

Повреждающим действием на кишечник с развитием СМА обладает ряд медикаментов (цитостатики, нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды, диуретики, антибактериальные препараты), что на фоне количественных и качественных нарушений питания создает предпосылки для возникновения вначале функциональных заболеваний, а затем и органической патологии ЖКТ.

СМА могут проявляться **иммунодефицитными** состояниями, что требует углубленного иммунологического обследования.

Клинические проявления

Несмотря на многообразие этиопатогенетических факторов, в генезе СМА ведущим клиническим синдромом является **диспептический**, включающий нарушение аппетита, тошноту, рвоту, метеоризм, нарушение стула, чаще с преобладанием поноса, или смену запора поносом.

В его основе лежит ряд факторов:

- нарушение моторной функции кишечника (в связи с особенностями его вегетативной регуляции);
- изменение со стороны ферментных систем (в связи с признаками дисфункции ПЖ);
- расстройства специфических транспортных механизмов.

В совокупности это приводит к морфологическим изменениям слизистой тонкого кишечника с развитием признаков дисбиоза.

Среди перечисленных клинических симптомов наибольшего внимания заслуживает **диарея**, степень проявления которой зависит от возраста ребенка, тяжести и длительности течения патологического процесса в кишечнике, сопутствующей патологии, а также своевременности диагностики и проводимого лечения.

Известно, что в патогенезе диареи участвуют четыре основных механизма:

- кишечная гиперсекреция;
- повышение осмотического давления в полости кишки;
- нарушение транзита кишечного содержимого;
- кишечная гиперэкссудация.

В соответствии с ними выделяют преимущественно **секреторную (гипоосмолярную)** — чрезмерная деконъюгация желчных кислот с их поступлением в просвет толстой кишки, стимуляцией секреции хлоридов и воды), **осмотическую (гиперосмолярную)** — нарушение всасывания водорастворимых веществ в кишечнике с задержкой воды), **экссудативную** (выпотевание в про-

свет ЖКТ воды, плазмы, сывороточных белков, крови и слизи, с увеличением объема фекальных масс и их жидкостной фазы) и **моторную** (нарушение продвижения кишечного содержимого по кишечнику) диарею. Все перечисленные механизмы взаимосвязаны и могут в той или иной мере преобладать при СМА. Знание ведущего механизма позволяет практическому врачу устанавливать возможную причину имеющегося патологического состояния [6].

Так, например, при целиакии имеет место осмотическая диарея, связанная с уменьшением объема общей всасывательной поверхности слизистой оболочки тонкой кишки, а в основе дисахаридазной недостаточности лежит секреторная диарея, связанная с изменениями осмотического давления кишечного содержимого вследствие нарушения всасывания в кишечнике электролитов и воды.

Характер диарейного синдрома может также сузить круг дифференциально-диагностического поиска.

- Разжиженный пенистый с кислым запахом стул наблюдается при дисахаридазной недостаточности и глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Водная диарея может быть при инфекциях и инвазиях, постинфекционном энтерите (энтероколите), дисахаридазной недостаточности, глюкозо-галактозной мальабсорбции, пищевой аллергии и непереносимости белка коровьего молока, дискинезии ЖКТ на фоне патологии ЦНС, при некоторых гормонпродуцирующих опухолях, мастоцитозе, врожденной хлоридной диарее, врожденной натриевой диарее, идиопатической семейной диарее, врожденной гиперплазии надпочечников, дизавтономии семейной.
- Жирный стул наблюдается при экзокринной недостаточности ПЖ (хронический панкреатит, муковисцидоз, изолированная недостаточность липазы, синдром Швахмана – Даймонда) и при патологии кишечника, в т. ч. целиакии, герпетиформном дерматите, постинфекционном энтерите (энтероколите), экссудативной энтеропатии, дисбактериозе кишечника, абеталипопротеинемии, синдроме Пирсона, короткой тонкой кишке, а также может быть при холепатиях.
- Очень жирный стул (жирные капли вытекают из анального отверстия, жирное белье трудно отстирывается, горшок плохо отмывается), нередко сочетающийся с эпизодами выпадения слизистой оболочки прямой кишки, с характерным запахом при выраженной экзокринной недостаточности ПЖ – при муковисцидозе и врожденной липазной недостаточности.
- Выраженная полифекалия, нередко серый, жирный стул – при целиакии, герпетиформном дерматите, энтеропатическом акродерматите.
- Чередование запоров и кашицеобразного стула или эпизоды кашицеобразного стула на фоне стрессовых ситуаций, нередко со схваткообразными болями в животе – при синдроме раздраженной кишки (дискинезия ЖКТ на фоне дисфункции ЦНС).

Диарея может сочетаться с **болями в животе**, в первую очередь при кишечных инфекциях и инвазиях, но

также и в других ситуациях. Схваткообразные боли, возможно чередование запоров и поносов, выраженные вегетативные расстройства характерны для синдрома раздраженной кишки. Болевой синдром может возникать после употребления молочных продуктов, возможно, в сочетании с метеоризмом и обильным пенистым стулом с кислым запахом при лактазной недостаточности. Почечная колика или ноющие боли в поясничной области с иррадиацией вниз (явления дисметаболической нефропатии с оксалурией, возможно, мочекаменной болезнью) могут наблюдаться при синдроме Лепера.

Язвенный тип болей, обильные рвоты возникают при синдроме Золлингера – Эллисона (гастриноме).

Также боли в животе при СМА могут сопровождать:

- аномалии кишечника;
- пищевую аллергию и непереносимость белка коровьего молока;
- неспецифический язвенный колит;
- болезнь Крона;
- болезнь Уиппла.

Диарея в сочетании с повторной рвотой может отмечаться при следующих заболеваниях:

- пищевая аллергия и непереносимость белка коровьего молока;
- синдром Золлингера – Эллисона (гастринома);
- аномалии кишечника;
- абеталипопротеинемия;
- дефицит транскобаламина II.

Диарея в сочетании с кожными проявлениями:

- пищевая аллергия и непереносимость белка коровьего молока;
- характерные кожный синдром и алопеция – при энтеропатическом акродерматите;
- герпетиформные высыпания – при герпетиформном дерматите.

Диарея с множественными аномалиями, глухотой и низом характерна для синдрома Йохансон – Близзарда, который сопровождается панкреатической недостаточностью.

Диарея с костными аномалиями, характеризующаяся панкреатической недостаточностью и нейтропенией, может быть при синдроме Швахмана.

Грубые черты лица, паховая грыжа, врожденный вывих бедра, увеличение печени наблюдаются при муколипидозе II, который сопровождается повышенной экскрецией сиалополисахаридов с мочой.

В клинической картине СМА выделяют неспецифические и специфические симптомы. Среди **неспецифических симптомов** – слабость, утомляемость, анорексия, вздутие живота, флатуленция, урчание и боли в животе. Слабость и утомляемость могут быть связаны с дисбалансом электролитов, анемией и гиперфосфатемией. Флатуленция вызывается избыточным бактериальным ростом в кишечнике (вследствие скопления непереваренной пищи в кишечнике). Перистальтика может быть видимой на глаз; при пальпации живота возникает ощущение наполненности, «тестоватости» из-за снижения тонуса кишечной стенки.

У детей с СМА вследствие большой потери макро- и микронутриентов через ЖКТ могут формироваться

дефицитные синдромы. Кроме того, потеря плазменных белков, аминокислот, липидных компонентов, электролитов создают дополнительные предпосылки для нарушения нутритивного статуса больного, что приводит к нарушению физического развития, проявляющегося, в первую очередь, в виде снижения массы тела и развития гипотрофии. Снижение массы тела наиболее выражено у пациентов с целиакией и болезнью Уиппла. Кроме того, у детей и подростков с целиакией СМА приводит к задержке роста. Нарушение линейного роста связывают с изменением чувствительности к гормону роста, обусловленным снижением в крови инсулиноподобного фактора роста, что также является результатом воздействия цитокинов, особенно интерлейкина 6.

Также при СМА могут появляться отеки в результате гипопроteinемии. Они локализуются преимущественно в области голеней и стоп. При тяжелом течении синдрома возникает асцит, связанный с нарушением всасывания белка, потерей эндогенного белка, гипоальбуминемией.

Дефицит витаминов, возникающий при СМА, может сопровождаться различными проявлениями. Признаки гиповитаминозов выражаются изменениями кожи, ее придатков, языка и слизистых оболочек. Обнаруживаются сухость и шелушение кожных покровов, хейлит, глосситы, стоматиты. Могут появляться пигментные пятна на лице, шее, кистях, голенях и стопах. Ногти становятся тусклыми, расслаиваются. Наблюдаются истончение и выпадение волос, петехиальные или подкожные кровоизлияния, повышенная кровоточивость десен (вследствие дефицита витамина К). При недостаточности витамина А у больных возникают расстройства сумеречного зрения. Для пациентов с дефицитом витамина D характерны боли в костях. Недостаточность витаминов В₁ и Е приводит к парестезиям и нейропатиям. Дефицит витамина В₁₂ приводит к мегалобластной анемии (у пациентов с болезнью Крона или с синдромом короткой кишки).

Так, например, в настоящее время доказано, что обеспеченность витамином А определяет реакцию на инфекционное заболевание; в то же время следует учитывать, что любой инфекционный процесс у ребенка, страдающего мальабсорбцией, способствует нарастанию дефицита витамина А. Известно, что дефицит железа и цинка способствует снижению иммунитета, формированию Т-клеточного дефицита, уменьшению числа лимфоцитов, особенно хелперов, что приводит к формированию **вторичного иммунодефицитного синдрома** [22].

Минеральный обмен нарушен у всех пациентов с СМА. Дефицит кальция является причиной возникновения парестезий, судорог, болей в мышцах и костях. При тяжелом течении СМА дефицит кальция (наряду с недостаточностью витамина D) может приводить к возникновению остеопороза трубчатых костей, позвоночника и таза. Вследствие повышенной нервно-мышечной возбудимости, характерной для гипокалиемии, обнаруживается симптом «мышечного валика»; пациентов также беспокоит вялость, мышечная слабость. У пациентов с дефицитом цинка, меди

и железа появляется кожная сыпь, развивается железодефицитная анемия, повышается температура тела. При длительном и тяжелом течении СМА выявляются симптомы полигландулярной недостаточности. Мальабсорбция кальция может приводить ко вторичному гиперпаратиреозу.

Диагностика

Заподозрить СМА можно у пациентов с хронической диареей, снижением массы тела и анемией. Для постановки диагноза важно учитывать возраст ребенка при манифестации СМА. Так, в периоде новорожденности и в первые месяцы жизни чаще манифестируют наследственные нарушения всасывания отдельных пищевых компонентов:

- углеводов (врожденная сахарозо-изомальтазная недостаточность, вторичная глюкозо-галактозная мальабсорбция, вторичная лактазная недостаточность, вторичная сахарозо-изомальтазная недостаточность);
- белков (непереносимость белка коровьего молока).

В первые месяцы жизни также манифестируют инфекционные и инвазивные заболевания кишечника, после введения прикорма — врожденная экссудативная энтеропатия (интестинальная лимфангиэктазия). У детей раннего возраста СМА может быть проявлением врожденного нарушения функции ПЖ — муковисцидоза, холепатий различного генеза. Так, у детей школьного возраста клинически в виде СМА проявляются функциональные заболевания ЖКТ: функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, а также кислотозависимые заболевания.

При уточнении анамнеза следует обращать внимание на характер начала заболевания, стойкость симптомов, связь с введением прикорма и т. д. Например, врожденные формы кишечной лимфангиэктазии регистрируются у детей 10-11 лет, приобретенная форма заболевания диагностируется у людей молодого возраста (средний возраст начала — 22,9 лет). Целиакия проявляется в детском возрасте (как правило, в 9-18 мес.), однако может быть и более позднее начало болезни (у женщин в 3-4, у мужчин в 4-5 десятилетиях жизни). Кроме того, при развитии СМА у женщин с целиакией оценивается связь начала заболевания с беременностью и родами.

Синдром короткой кишки возникает после операций, производимых у пациентов с болезнью Крона, заворотом и опухолями кишечника; радиационным энтеритом; тромбозом и эмболией мезентериальных сосудов; множественными кишечными свищами.

При уточнении анамнеза важно оценить начальные симптомы заболевания. Так, у большинства пациентов с болезнью Уиппла первая стадия болезни связана с симптомами поражения суставов. Может отмечаться повышение температуры тела. Появление СМА является второй стадией болезни Уиппла.

Основными начальными клиническими проявлениями первичной кишечной лимфангиэктазии являются массивные симметричные периферические отеки и диарея без примеси крови. Наблюдается задержка или отставание в росте.

Лабораторные и инструментальные методы диагностики

При клиническом исследовании анализа крови обращает на себя внимание **анемия** дефицитного генеза, которая возникает в результате нарушения всасывания железа и фолиевой кислоты. При дефиците железа развивается железodefицитная анемия. При вовлечении в патологический процесс подвздошной кишки нарушается абсорбция витамина В₁₂, возникает мегалобластная анемия.

Лейкоцитоз с ускорением скорости оседания эритроцитов чаще всего наблюдаются при обострении очаговых инфекций или болезни Крона. Лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом характерен для лимфомы тонкой кишки.

Для диагностики СМА важное значение имеет содержание **альбумина, кальция, щелочной фосфатазы**. Так, гипоальбуминемия — проявление тяжелой мальабсорбции. Гипокальциемия и повышение активности щелочной фосфатазы — проявления остеомалации. При СМА выявляются: **гипокалиемия, гипохолестеринемия, гипоферремия**.

Обязательным при СМА у детей является **исследование кала**. При СМА суточный объем кала увеличивается (более 500 г в сутки), на фоне голодания — уменьшается. При микроскопическом исследовании кала могут обнаруживаться: мышечные волокна и крахмал. Может меняться рН кала. Так, например, при дисахаридазной недостаточности происходит сдвиг показателей рН в кислую сторону (< 6,0).

Повышение содержания жира в кале (**стеаторея**) является одним из основных проявлений СМА. В норме всасывается 93-95% поступившего с пищей жира, даже при высоком его содержании в пищевом рационе (150 г в сутки). При СМА средней степени тяжести эти значения снижаются до 60-80%, при тяжелой степени — до 50%. Содержание жира определяется в кале, собираемом в течение 72 часов. При СМА этот показатель превышает 7 г. Значительная потеря жиров с калом (более 14 г в сутки) свидетельствует о нарушении внешнесекреторной функции ПЖ. При целиакии содержание жира в кале может повышаться до 50 г.

При стеаторее кал светлый, блестящий, с неприятным запахом и включениями жира. Его суточный объем увеличен. Такой стул плохо смывается со стенок унитаза после дефекации. Нередко хроническая диарея характеризуется стеатореей 1 или 2 типа.

Стеаторея 1 типа (с увеличением экскреции триглицеридов) характерна для патологии ПЖ:

- хронический панкреатит (дифференциальный диагноз [ДД] на основе данных ультразвукового исследования ПЖ, исследования активности панкреатических ферментов в крови);
- врожденная изолированная недостаточность липазы (ДД на основе исследования активности липазы в дуоденальном содержимом при исключении других причин ее снижения, в т. ч. муковисцидоза);
- муковисцидоз (ДД на основе данных ультразвукового исследования ПЖ, повышения содержания хлора в потовой жидкости, натрия и хлора в ногтевых пластинках, результатов генетического исследования с целью выявления типичных мутаций);

- синдром Швахмана — Даймонда (ДД: врожденный синдром с аномалиями костной системы, нейтропенией, возможно, с анемией и тромбоцитопенией);
- синдром Йохансон — Близзарда;
- гормонпродуцирующие опухоли, в т.ч. синдром Золлингера — Эллисона (гастронома; ДД: желудочная гиперсекреция, язвы в луковице двенадцатиперстной кишки, повышенный уровень гастрин в крови), соматостатинома (особенно, при сочетании стеатореи 1 типа и признаков диабета), реже — нейробластома, ППома (опухоль из клеток поджелудочной железы, продуцирующих панкреатический полипептид);
 - мастоцитоз;
 - редкая причина — холепатии (выраженный холестаза).

Стеаторея 2 типа (с увеличением экскреции неэстерифицированных жирных кислот) характерна для таких патологий кишечника:

- постинфекционный энтерит;
- целиакия;
- герпетиформный дерматит;
- экссудативная энтеропатия;
- непереносимость белка коровьего молока;
- короткая тонкая кишка;
- аномалии кишечника;
- абеталипопротеинемия.

Оценка абсорбционной функции тонкой кишки производится с помощью **D-ксилозного теста**. Специфичность метода составляет 98%; чувствительность — 91%. Суть теста заключается в том, что больной принимает внутрь натощак 25 г D-ксилозы и 200-300 мл воды, после чего в течение 5 часов собирает мочу. Забор венозной крови производится через 1 час.

Если процессы всасывания в тонкой кишке не нарушены, то количество выделенной за это время D-ксилозы должно быть не менее 5 г, а уровень D-ксилозы в крови — не менее 20 мг/дл. У детей с массой тела менее 30 кг уровень D-ксилозы в крови должен быть не менее 25 мг/дл.

При СМА эти показатели уменьшаются. Однако при синдроме избыточного бактериального роста у пациентов с нарушением функции почек, портальной гипертензией, асцитом, выделение D-ксилозы с мочой происходит более медленно, что может вызывать затруднения в трактовке результатов теста.

Для оценки всасывания витамина В₁₂ проводится **тест Шиллинга**. В норме после приема 1 мкг меченого цианокобаламина показатели его экскреции с мочой в течение суток составляют не менее 10%. Показатели суточной экскреции витамина В₁₂ с мочой менее 5-8% свидетельствуют о нарушении его всасывания в тонкой кишке.

Тест Шиллинга выполняется повторно для уточнения причин этих патологических изменений. Так, если у пациента имеется недостаточность внутреннего фактора, который необходим для всасывания витамина В₁₂ в подвздошной кишке, то после лечения мегалобластной анемии показатели суточной экскреции витамина В₁₂ с мочой нормализуются. Если причиной нарушенного всасывания витамина В₁₂ стала недостаточность функции ПЖ, то нормализация показателей суточной

екскреції вітаміна В₁₂ проходить після назначення ферментних препаратів. При наявності синдрому избыточного бактеріального росту нормалізація показателів суточної екскреції вітаміна В₁₂ проходить після назначення антибактеріальних препаратів.

Всім дітям з СМА необхідно проводити дослідження кала для виявлення паразитів, простейших, грибів. Дослідження для виявлення лямбліозу проводиться у пацієнтів старше 2 років, так як лямбліоз може викликати СМА.

В програму обстеження дітей з СМА входять *інструментальні методи діагностики*.

Виконуються обзорні знімки брюшної порожнини та ентоероклізис (дітям старшого віку). **Ентоероклізис** (висока барієва клізма з повітряним контрастуванням) є рентгенологічним дослідженням, при якому в тонкий кишечник поміщається барієва взвесь і повітря. Ця процедура дозволяє отримати рентгенологічне зображення пошкодженої слизової оболонки тонкого кишечника.

При СМА можна виявити: флокуляцію барієвої взвеси, сліпі петлі тонкої кишки, міжкшечні анастомози, багаточисленні дивертикули, фистули, стриктури і язви; горизонтальні рівні рідини і газу в окремих петлях.

Характер змін слизової оболонки тонкого кишечника залежить від захворювання, яке привело до СМА. Так, можна виявити утолщення складок слизової оболонки тонкої кишки при хворобі Уиппла, лимфомі, амилоїдозі, радіаційній ентериті, синдромі Золінгера – Елісона. При важкому перебігу хвороби візуалізується атрофія слизової оболонки тощей, гіпертрофія підвздошної кишки. Розширення тонкого кишечника характерно для хвороби і склеродермії. При тропічній спру виявляється згладженість рельєфу слизової оболонки.

З допомогою **комп'ютерної томографії** органів брюшної порожнини можна виявити хронічний панкреатит, панкреатолітиаз, збільшення мезентеріальних лімфоузлів (при хворобі Уиппла і лимфомі); розширення петель тонкої кишки.

При позитивних результатах тесту з D-ксилозою і вираженої стеатореї необхідно **ендоскопічне дослідження тонкої кишки**. Цей метод діагностики є інформативним у дітей з хворобою Уиппла, кишечною лімфангіоектазією і амилоїдозом. В ході дослідження проводиться збір біопсійного матеріалу. Ендоскопічна ретроградна холангіографія виконується, якщо є підозра, що СМА – результат захворювання печінки або ПЖ. Аспірація вмісту дванадцятипалої кишки проводиться в ході ендоскопічного дослідження.

Бактеріологічний посів вмісту – інформативний спосіб виявлення избыточного росту бактерій в тонкій кишці. Діагноз підтверджується при концентрації мікроорганізмів більше 10⁵/мл.

Біопсія тонкої кишки проводиться для підтвердження діагнозу і для оцінки ефективності проводимої терапії. Досліджуються біоптати слизової оболонки дистальних відділів дванадцятипалої кишки або тощей кишки. В них визначається наявність і концентрація

ферментів, розташованих на щеточній каймі слизової оболонки кишки (лактази, сахарази, ізомальтази, трехалази); проводиться гистологічне дослідження препарату. Патологічні зміни, виявляються в біоптатах тонкої кишки, визначаються тем захворюванням, яке привело до розвитку СМА:

- субтотальна атрофія ворсин у дорослих майже завжди пов'язана з хворобою Уиппла. У пацієнтів з хворобою Уиппла виявляється також розрастання крипт і запалювальна інфільтрація власного шару слизової оболонки;
- очагова атрофія ворсин може бути наслідком таких захворювань, як ентерити, лямбліоз, синдром избыточного бактеріального росту, гіпогаммаглобулінемія, лімфома, хвороба Уиппла, ВІЧ-ентеропатія, голодування;
- для хвороби Уиппла характерно наявність ШИК-позитивних (фарбуються в рожевий колір реактивом Шиффа з йодною кислотою) макрофагов, інфільтруючих власну пластинку слизової оболонки;
- при кишечною лімфангіоектазії ворсини тонкої кишки нормальної висоти, але розширені внаслідок набуття; в стромі видно розширені лімфатичні судини;
- при амилоїдозі виявляються відкладення амилоїда по ходу мембран капілярів;
- при лимфомі і хворобі Крона виявляються специфічні гистологічні зміни в тонкій кишці, які носять очаговий характер.

Для діагностики синдрому избыточного росту бактерій виконуються **дихальні тести**. Для проведення дихального водородного тесту використовуються глюкоза, лактоза, лактулоза. Сахар метаболізується бактеріями тонкої кишки з утворенням водороду, який потім всмоктується в кишечнику. Тому після прийому сахару водород виявляється в видихаєму повітрі. Якщо у пацієнта є синдром избыточного бактеріального росту, то при прийомі будь-якого сахару буде спостерігатися збільшення концентрації водороду в видихаєму повітрі.

Для діагностики лактазної недостаточності проводиться **проба з лактозою**. Пацієнт повинен прийняти всередину 50 г лактози, після чого визначається вміст глюкози в крові. Відсутність підвищення вмісту глюкози в крові після навантаження лактозою підтверджує діагноз лактазної недостаточності.

В крові пацієнтів з хворобою Уиппла підвищені **титри антигліадинових антител**; виявляються антитіла до ендоміозину гладком'язових клітин і тканинної трансглютамінази. Виявлення антигліадинових антител (IgG і IgA) і антител до тканинної трансглютамінази свідчить про хворобу Уиппла. Визначення цих показателів проводиться імуноферментним методом ELISA. Чувствительність тесту – 100%, специфічність – 95-97%.

Специфічність методу виявлення антител (IgA) до ендоміозину становить 100%. Однак важливо пам'ятати, що таке визначення не проводиться у дітей до 2 років, а його результат може бути хибно-позитивним в 2-3% випадків у пацієнтів з селективним дефіцитом IgA.

Лечение

Закономерности развития патологического процесса и основных патологических симптомокомплексов при различных видах СМА схожи, поэтому и тактика ведения больных с данной патологией мало зависит от этиологических факторов. Главные способы лечения больных с СМА — это диета и лечебное питание, основными принципами которых являются определение и элиминация продуктов, вызывающих СМА, с их адекватной заменой, а также индивидуальный подход к составлению элиминационного рациона.

Составление меню для детей с СМА требует от врача высокой квалификации и знаний из различных областей теоретической и практической медицины.

Необходимо учитывать:

- наследственные или приобретенные нарушения всасывания, требующие максимально быстрой коррекции;
- степень гипотрофии и обусловленное ею нарушение толерантности к пищевой нагрузке;
- состояние печени, ПЖ и почек, лимитирующее количество белков и жиров в пище;
- высокую чувствительность кишечника больных детей к осмотической нагрузке;
- возраст ребенка;
- аппетит ребенка, его пищевые привычки и предпочтения.

Цели лечения:

- Устранение симптомов мальабсорбции.
- Нормализация массы тела.
- Лечение основного заболевания, вызвавшего СМА.
- Профилактика и лечение осложнений СМА.

Основные принципы лечения больных с синдромом мальабсорбции:

- Лечение основного заболевания — причины СМА.
- Коррекция:
 - диеты больного с учетом этиологии и клинической картины;
 - нарушений белкового обмена;
 - витаминной недостаточности;
 - электролитных нарушений;
 - моторных нарушений пищеварительного тракта.
- Лечение сопутствующего дисбактериоза.
- Проведение регидратационной терапии.

Диетотерапия

Рациональное питание детей первого года жизни является одним из важнейших условий, обеспечивающих как их адекватный рост и развитие, так и устойчивость к действию инфекций и других неблагоприятных факторов внешней среды. Характер вскармливания на первом году жизни в значительной степени определяет состояние здоровья ребенка не только в раннем возрасте, но и в последующие периоды его жизни. Оптимальным видом питания для ребенка первого года жизни является материнское молоко. Его состав адекватен особенностям метаболизма малыша на ранних этапах его развития. При отсутствии возможностей грудного вскармливания должны использоваться адаптированные смеси. Основные принципы адаптации состава молочных смесей:

- увеличение количества бифидогенных и защитных факторов (введение лактулозы — пребиотика, благодаря которому микрофлора кишечника искусственно вскармливаемых детей приближается к микрофлоре младенцев, питающихся материнским молоком);
- уменьшение количества кальция, калия, натрия и обогащение комплексом витаминов, минеральных солей и микроэлементов;
- введение холина, карнитина, инозитола и других биологически активных соединений.

Так, например, детям с целиакией показано введение безглютеновых адаптированных смесей и продуктов питания [15, 19, 21].

К безглютеновым относят продукты, содержащие не более 200 мг глютена на килограмм сухого вещества. Безглютеновая диета предусматривает использование риса, гречихи, кукурузы, картофельной муки, сои, различных овощей (картофель, морковь, капуста, кабачок, тыква и др.), фруктов (яблоки, груши, бананы и др.), может включать фруктовые соки, различные сорта мяса и птицы, нежирные сорта рыбы, маргарин, растительные масла, мед, варенье, джемы, желатин. Разработаны специальные безглютеновые диеты, по своему составу являющиеся физиологическими, с повышенным содержанием белка и кальция.

У детей первого года жизни можно использовать безглютеновые каши, монокомпонентные консервы для детского питания и безлактозные смеси, а в тяжелых случаях — гидролизатные смеси, которые в значительной степени сокращают сроки парентерального питания, если в нем есть необходимость. Приводим примеры таких продуктов.

Безглютеновые молочные каши:

- Винни («Колинска», Польша);
- Милупа («Milupa», Германия);
- Симилак («Abbott Laboratories», США);
- Хумана («Humana», Германия);
- Малышка («МакЛав, Лавр-К», Россия);
- Топ-Топ («Nutricia», Нидерланды);
- Туттели («Valio Tutteli», Финляндия);
- Хайнц («Heinz», Германия).

Безглютеновые безмолочные каши:

- Бичнат («Beech-Nut Naturals», США);
- Винни («Продукты Зауралья», Россия);
- Гербер («Gerber», США);
- Нестле («Nestle», Швейцария);
- Симилак («Abbott Laboratories», США);
- Хайнц («Heinz», Германия);
- Хумана («Humana», Германия);
- Топ-Топ («Nutricia», Нидерланды).

Мясные монокомпонентные консервы:

- с говядиной: Пюре говядина («Тихорецкий МК», Россия), Гербер 71 («Gerber», США), Маклав Малыш («МакЛав, Лавр-К», Россия), Говядина («Тихорецкий МК», Россия);
- со свининой: Пюре ветчина («Тихорецкий МК», Россия), Гербер 71, Пюре из свинины, Пюре из свинины витаминизированное, Хрюша («МакЛав, Лавр-К», Россия);
- с индейкой, курицей, телятиной: Пюре индейка,

Пюре телятина, Пюре цыпленок («Тихорецкий МК», Россия), Гербер 71 («Gerber», США);

- с мясом ягнят: Пюре ягнятина («МакЛав, Лавр-К», Россия), Гербер 71 («Gerber», США);
- с кониной: Конек-Горбунок («МакЛав, Лавр-К», Россия).

Большое значение имеют смеси, обогащенные лизоцимом, цинком, секреторными иммуноглобулинами. Большим с нарушенной микрофлорой ЖКТ целесообразно пользоваться молочнокислыми препаратами, обогащенными биодобавками. Для детей старшего возраста в настоящее время выпускаются безглютеновые продукты, имитирующие хлеб, муку, полуфабрикаты для выпечки, крупы, печенье, макаронные изделия и др. Специальные безглютеновые продукты обычно имеют маркировку в виде перечеркнутого колоска и/или надписи «Gluten-free», или «Не содержит глютена». Основными производителями таких продуктов, представленных на российском рынке, являются компании «Schar GmbH/Srl» (Италия), «Glutano» («Pauly Biskuit GmbH», Германия), «Finaх АВ» и «Semper» (Швеция). В настоящее время появляются специализированные продукты для больных целиакией и отечественного производства, хотя их ассортимент пока остается скудным.

Больным с СМА назначается диета с высоким содержанием белка (до 130-150 г/сутки). Содержание жира в пищевом рационе больных (особенно при наличии стеатореи) должно быть снижено примерно на 50% по сравнению с рекомендуемым.

У больных с гипопроотеинемией применяются смеси для энтерального питания, содержащие необходимые нутриенты, витамины и микроэлементы. Для более полного усвоения эти смеси вводятся в желудок через зонд. Рекомендуются специализированные продукты, которые представляют собой сбалансированные сочетания нутриентов, содержащие растворимые формы молочных белков, обезжиренное сухое молоко, сухой жировой компонент, легкоусваиваемые углеводы, основные витамины, соли калия, натрия, магния, кальция; железо и фосфор.

В тяжелых случаях возможно применение парентерального питания. Однако следует помнить, что длительное парентеральное питание часто приводит к развитию ряда осложнений и прогностически неблагоприятно для пациентов с СМА.

Медикаментозное лечение

СМА всегда сопровождается **болевым синдромом, спастическими явлениями и гиперсекрецией**. Патогенез нарушений двигательной функции ЖКТ при СМА проявляется в спастических сокращениях гладкой мускулатуры и атонии со стазом кишечного содержимого, повышении внутриполостного давления и растяжении стенки полостного органа. Моторика мышц регулируется периферическими и центральными механизмами. Через парасимпатический отдел вегетативной нервной системы непосредственно реализуется сокращение мышечного волокна. Блокада парасимпатических влияний дает возможность предупредить мышечный спазм, гипермоторику кишеч-

ника, гиперсекрецию желудка и ПЖ, что способствует исчезновению многих симптомов при заболеваниях ЖКТ, положительно влияет на течение болезни и ее прогноз [12].

Холиноблокаторы давно используются в различных областях медицины. В последнее время благодаря фармакологическим разработкам были усовершенствованы фармакодинамические и фармакокинетические характеристики препаратов этой группы. Сегодня важнейшим требованием, выдвигаемым к этим лекарственным средствам, является высокая селективность. Под селективностью холиноблокаторов подразумевают непосредственное и избирательное действие препарата на нервно-мышечный синапс или, при необходимости, на межнейронный синапс центральной нервной системы [2, 3, 9, 18]. Помимо этого, важным требованием, выдвигаемым к любым лекарственным препаратам, является минимизация побочных эффектов и противопоказаний к применению. В соответствии с этими требованиями разработаны и все более широко внедряются в современную клиническую практику селективные М-холиноблокаторы.

В настоящее время определено пять видов мускариновых рецепторов, концентрация которых в различных органах и системах существенно варьирует. В ЖКТ выявлены все пять видов М-холинорецепторов, в то время как в нервно-мышечных синапсах — преимущественно М3- и М4-холинорецепторы, которые тормозят передачу нервного импульса, инициирующего мышечное сокращение [11, 13]. Для этой цели может применяться прифиния бромид (Риабал) [1, 3, 4].

Для коррекции поливитаминовой недостаточности и дефицита минералов применяют витамин В₁₂. Раствор цианокобаламина может вводиться парентерально. Детям 100 мкг/сутки вводятся в/м или п/к в течение 10-15 дней, затем — 60-100 мкг/мес.

Никотинамид или никотиновая кислота назначаются в/м: в начале лечения по 0,5 мл; затем доза увеличивается на 0,5 мл по следующей схеме: 2 мл — 2 дня, 3 мл — 3 дня и так далее до 5 мл. После этого доза уменьшается.

Для коррекции анемии назначают препараты железа и фолиевой кислоты. Фолиевая кислота назначается детям по 1 мг/сутки (внутрь, в/м или п/к).

Антибактериальная терапия применяется для лечения детей с тропической спру, болезнями Гиршпрунга, Крона, Уиппла, синдромом избыточного бактериального роста.

Гормональное лечение применяется у пациентов с болезнями Крона, Уиппла, целиакией (при неэффективности аглютеновой диеты). С этой целью назначается преднизолон в возрастных дозах, в зависимости от степени тяжести.

Антисекреторные и противодиарейные препараты уменьшают кишечную секрецию и замедляют моторику тонкой кишки.

Применяется октреотид (Сандостатин) в дозе, которая для детей составляет 1-10 мкг/кг/сутки в/в или п/к (не более 1500 мкг/сутки).

Детям также назначается лоперамид (Имодиум, Лопедиум) в дозе 1 мг 2 раза в сутки; старше 5 лет — в дозе 2 мг 2 раза в сутки.

Препараты холеретического действия назначаются детям, у которых СМА вызван хроническими заболеваниями печени (циррозом печени), а также больным с синдромом короткой кишки. Урсодезоксихолевая кислота (Урсофальк) оказывает холеретический эффект. Применяется внутрь: у детей – 8-10 мг/кг/сутки 2 р/сутки (не более 300 мг/сутки). С этой же целью назначается фенобарбитал (Люминал) внутрь: у детей – в дозе 3-8 мг/кг 2-4 р/сутки.

Ферментотерапия проводится при недостаточности ПЖ у детей с СМА (например, при хроническом панкреатите, болезни Уиппла, муковисцидозе).

Панкреатические ферментные препараты представляют собой микрогранулы или микротаблетки с различным содержанием панкреатических ферментов (липазы, амилазы и протеазы), покрытые рН-чувствительной оболочкой и помещенные в желатиновые капсулы. Оболочка растворяется только в щелочной среде двенадцатиперстной кишки, не разрушаясь в кислой среде желудка. В дозировке указывается активность препарата (в ЕД) по липазе.

Доза препаратов подбирается индивидуально (в зависимости от потребности в липазе), с учетом возраста и веса ребенка, а затем корректируется с учетом динамики клинической симптоматики на фоне лечения. В большинстве случаев достаточно 20 000-40 000 ЕД липазы на прием пищи. При тяжелом течении синдрома с выраженной стеатореей суточная доза препарата увеличивается до 50 000-60 000 ЕД на прием пищи.

Эффективность этой терапии оценивается по клиническим (нормализация частоты и характера стула) и лабораторным (исчезновение стеатореи и креатореи в копрограмме, нормализация концентрации триглицеридов в липидограмме кала) показателям.

Отсутствие клинического эффекта от заместительной терапии ферментами ПЖ (дозы более 3000 ЕД/кг, с пищей) может быть связано с повышенной кислотностью желудка или двенадцатиперстной кишки (оболочка микросфер или микротаблеток в кислой среде двенадцатиперстной кишки и тонкого кишечника не растворяется, и фермент не действует). В таких случаях длительно назначаются препараты, угнетающие секре-

цию соляной кислоты слизистой желудка (антагонисты H_2 -рецепторов или ингибиторы протонной помпы).

Применяются Креон 10 000 и Креон 25 000, Мезим форте 10 000, Панцитрат 10 000 и Панцитрат 25 000.

Профилактика синдрома мальабсорбции

Профилактика СМА сводится к профилактике того заболевания, которое привело к его развитию.

Прогноз при синдроме мальабсорбции

В некоторых случаях СМА является транзиторным и купируется на фоне проведения диетотерапии. Так, атрофические изменения в слизистой оболочке тонкого кишечника, вызванные острыми энтеритами или неправильным питанием, приводят к повреждению примерно 80% всасывающей поверхности. После устранения причинно значимого фактора восстановление слизистой оболочки тонкого кишечника происходит в течение 4-6 дней. В некоторых случаях может наблюдаться более длительный период времени – до 2 мес. и более.

Если СМА прогрессирует, то он может привести к осложнениям и сокращению продолжительности жизни пациента вследствие истощения. Например, пациенты с абеталипопротеинемией (врожденными нарушениями всасывания и транспорта жиров) погибают в молодом возрасте вследствие возникновения осложнений со стороны сердца.

Синдром избыточного бактериального роста может ингибировать адаптационные механизмы тонкой кишки и повышать риск возникновения нарушений со стороны печени.

Важная составляющая успешного выхаживания детей с СМА – правильный уход и профилактика вторичных инфекционных осложнений. Чтобы назначения врача соблюдались, к уходу и кормлению необходимо привлечь мать больного ребенка, т. к. именно от ее навыков и мотивированности зависит эффективность терапии, особенно в амбулаторных условиях.

Список литературы находится в редакции

АНОНС

**Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України
Асоціація алергологів України**

**Науково-практична конференція
«Актуальні питання виявлення і лікування алергійних захворювань»**

16-17 жовтня 2012 р., м. Вінниця

Місце проведення: туристичний комплекс «Поділля».

Телефон оргкомітету: (0432) 57-04-46, 52-03-62.

РІАБАЛ

(сироп)

®

Інформація для спеціалістів. З повного інформацією про препарат Ви можете ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Р.п.: №УА/2908/02/01



Знімає спазм

- ❖ РІАБАЛ – спазмолітик у формі сиропу, спеціально розроблений для дітей найбільш раннього віку.
- ❖ Як спазмолітик РІАБАЛ усуває головні причини кишкової коліки – спазм і порушення моторики кишечника.
- ❖ РІАБАЛ позбавить малюка кишкової коліки, а батьків – тривоги за нього.

**МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

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

Годування дітей перших трьох років життя: як, коли, чим, чому і скільки

С.Л. Няньковський, О.С. Івахненко, М.С. Яцула,
кафедра педіатрії Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького



Д.м.н., професор
С.Л. Няньковський

Вигодування дітей різного віку є важливою і складною проблемою сучасної педіатрії танутриціології, яка привертає все більшу увагу вчених і практичних лікарів. Сьогодні доведений програмувальний характер харчування дітей раннього віку на їхній фізичний і психомоторний розвиток, подальший стан здоров'я. Характер вигодування є важливим фактором формування й реалізації імунної відповіді, алергії, харчової толерантності, генетичного потенціалу морфологічного і функціонального розвитку дитини. Невідповідність харчування може бути важливою причиною білково-енергетичної недостатності, імунних порушень, різноманітних алергійних та автоімунних реакцій. Під впливом харчування змінюється структура клітинних мембран і рецепторів, формується мікробіоценоз травної системи, розвивається інтелект і пам'ять, удосконалюється робота центральної нервової системи, формується остеогенез. Є наукове припущення, що й сама тривалість життя залежить від тривалості грудного вигодування та адекватності подальшого харчування дитини [1].

Останніми роками сформувався новий науковий напрямок – *імунне харчування*, який полягає в дослідженні впливу харчових речовин на розвиток, становлення та функціонування імунної системи. З цих позицій, за висловом відомого професора Томаса Петро (Thomas M. Petro), найважливішим фактором для підтримки нормальної діяльності системи імунного захисту є збалансована дієта, підібрана відповідно до віку дитини.

У своїй практиці ми спостерігаємо критичне збільшення потоку науково-практичної інформації стосовно особливостей харчування здорових дітей усіх вікових груп і дітей із різноманітними захворюваннями, що не дає змоги більшості лікарів стежити за цим величезним об'ємом інформації, який весь час зростає і може містити дещо контрверсійні дані. Ми можемо дискутувати та сперечатися щодо тих чи інших підходів до харчування дітей, наголошувати на доцільності введення соків, глютену чи інших харчових інгредієнтів у певному віці, тоді як педіатри та лікарі сімейної медицини повинні щоденно вирішувати конкретне питання – яке харчування призначити певній дитині залежно від її віку та індивідуальних потреб?

Сьогодні вже недостатньо тільки максимально тривало підтримувати грудне вигодування. Необхідно забезпечити дитині найбільш оптимальне надходження окремих нутрієнтів, забезпечити її вікові потреби в енергії, вітамінах, мікроелементах. Важко сказати, що може бути шкідливішим – дефіцит окремих харчових речовин чи їх несвоєчасне введення або надмірне надходження.

Проблеми адекватного вигодування не закінчуються на першому році життя дитини. Діти 1-3-річного віку, які починають ходити, розмовляти, соціалізуватися, мають харчові потреби, що суттєво відрізняються від потреб дитини першого року життя і потреб дітей старшого віку.

Швидкий темп приросту маси й довжини тіла, наявність достатньої кількості зубів (для споживання «дорослої» їжі), висока фізична активність зумовлюють значну потребу в харчових інгредієнтах на кг маси тіла (амінокислот, вітамінів, мікроелементів тощо) та відповідні особливості дієти дітей цього віку [1, 2].

Дитина народжується з відносно незрілою травною системою. У процесі зростання відбувається поступове вдосконалення структури й функцій травних залоз, збільшуються можливості адаптації до якісно нової їжі. В організмі дитини їжа зазнає низки послідовних перетворень, внаслідок яких вона стає джерелом енергії й пластичного матеріалу для побудови структурних елементів тканин. Очевидно, що для забезпечення оптимального перебігу процесу травлення необхідно, щоб їжа була адекватною рівню розвитку й функціональній зрілості органів травлення і ферментних систем організму дитини. Основним завданням травної системи є розщеплення харчових речовин до компонентів, що втрачають свою видову специфічність, з їх подальшим всмоктуванням у шлунково-кишковому тракті при збереженні їхньої харчової, пластичної та енергетичної цінності. Надалі речовини, що всмокталися, потрапляють у систему крово- та лімфообігу з наступним засвоєнням тканинами і клітинами організму.

Об'єм їжі дитини певною мірою регламентується об'ємом її шлунка, який швидко збільшується з віком.

Ємність шлунка новонародженого становить всього 10-15 мл, на 10-й день життя — 60-80 мл, у місячному віці — 90-150 мл, у кінці першого року життя — 250-350 мл. У середньому кількість їжі, яку дитина може спожити під час одного годування, становить приблизно 30 г/кг маси тіла. Очевидно, що розміри шлунка дитини доволі індивідуальні, але одноразова кількість їжі не повинна істотно перевищувати можливості її шлунка.

Для вибору оптимальної частоти вигодовування важливими є як об'єм їжі, її енергетична цінність, так і тривалість затримки харчових речовин у шлунку. Відомо, що грудне молоко затримується у шлунку на 1,5-2,5 год, високоадаптовані суміші — на 2,5-3 год, малоадаптовані суміші, коров'яче молоко (КМ), каші — на 3-4 год, тому й інтервали між годуваннями мають збільшуватися при введенні КМ і прикормів.

Тривалість проходження їжі по шлунково-кишковому тракту в середньому становить близько 15 год: просування по тонкому кишечнику — 7-8 год, по товстому — 4-12 год. Частота випорожнень у перші дні може дорівнювати кількості годувань, у віці 1 року — 1-2 рази на добу. Після досягнення 2-річного віку випорожнення набувають оформленого вигляду.

Грудне молоко є «золотим стандартом» оптимального харчування дітей раннього віку, якого набули в процесі тривалої еволюції людини. Водночас КМ люди теж використовують для харчування протягом тисяч років, воно входить до складу багатьох харчових продуктів, вважається корисним для людей як молодого, так і літнього віку. Все це зумовлює доволі жваві дискусії щодо того, в якому віці доцільно «знайомити» дитину з цільним, немодифікованим КМ, наскільки його раннє застосування може вплинути на збільшення алергійної та іншої соматичної патології дітей, їхнє подальше здоров'я та інтелектуальний розвиток [1].

У більшості країн світу не рекомендують вживати немодифіковане КМ дітям першого року життя, проте у деяких країнах (Канада, Швеція, Данія) використання КМ вважається прийнятним з 9- або 10-місячного віку [1].

Незважаючи на подібний зовнішній вигляд, грудне молоко і КМ мають суттєво різний склад, що унеможливорює адекватну й повноцінну заміну. Слід розуміти, що немовля за своїми фізіологічними параметрами істотно відрізняється від теляти, і що КМ — це, по суті, молоко іншого біологічного виду, яке не було передбачене природою для вигодовування дітей людини, оскільки воно:

- містить істотно більшу кількість білків, які можуть бути повноцінними алергенами і формувати реакції харчової непереносимості й алергії;
- містить іншу комбінацію жирних кислот (має більший вміст насичених жирних кислот і менший — поліненасичених n-6 і n-3 жирних кислот);
- практично не містить олігосахаридів і різноманітних біологічно активних речовин, які сприяють адаптації та розвитку інтестинальної та загальної імунної системи малюка, формуванню адекватного біоценозу кишок і харчової толерантності;
- містить менше заліза, меншу кількість низки вітамінів, суттєво відрізняється за складом мінеральних речовин [6].

Вигодовування КМ дітей першого року життя через менший вміст заліза і здатність викликати мікроскопічні кровотечі зі слизової оболонки гастроінтестинального тракту зумовлює високий ризик виникнення клінічних ознак дефіциту заліза, в тому числі залізодефіцитної анемії.

Сьогодні розглядається можливість зв'язку більшого вмісту протеїну в КМ та особливостей його складу з розвитком ожиріння, підвищеного артеріального тиску, серцево-судинних, алергійних захворювань. Невідповідність білкового компоненту КМ може опосередковано призводити до:

- пригнічення функції тимуса, лімфоцитів, селезінки;
- гіпоамагглобулінемії;
- зниження кількості Т-лімфоцитів;
- зменшення продукування інтерферону;
- сповільнення хемотаксису фагоцитів, недостатності фагоцитозу.

Надзвичайно важливими є дослідження щодо зв'язку білків КМ з більшим ризиком розвитку алергійних реакцій у дітей і дорослих. Для дітей першого року життя переважаючими алергенами є різні білки КМ (більше 30), казеїн і компоненти молочної сироватки (альбумін, β -лактальбумін, β -лактоглобулін, лактоферин тощо). Антигенні властивості мають глікопротеїди, молекулярна маса яких становить від 18 000 до 40 000 Да. Найбільша антигенність притаманна термостабільному β -лактоглобуліну молочної сироватки, концентрація якого в КМ становить близько 3-5 г/л. Усмоктування в травній системі частково перетравлених компонентів білка може призводити до посилення синтезу імуноглобулінів IgE, IgA, IgM та IgG, що супроводжується відповідними клінічними ознаками харчової непереносимості. І якщо роль білків КМ часто вдається визначити при розвитку IgE-залежної реакції, то роль цих білків у стимулюванні інших важливих патологічних реакцій та захворювань часто залишається невиявленою [1].

Окрім харчових речовин грудне молоко, як уже зазначалося, містить чимало інших біологічно активних субстанцій:

- гормони;
- фактори росту;
- біологічно-активні білки;
- антитіла (секреторний IgA [sIgA]);
- лейкоцити (В- і Т-лімфоцити, нейтрофіли й макрофаги);
- олігосахариди;
- нуклеотиди;
- цитокіни тощо.

Наявні дані свідчать про те, що саме ці нехарчові сполуки забезпечують численні позитивні ефекти грудного вигодовування для здоров'я дитини.

Результати досліджень останніх років підтвердили можливість патогенетичну роль КМ у розвитку таких захворювань, як астма, екзема, кропив'янка, середній отит, гемоцидероз, ентеропатія, зумовлена непереносимістю молока, еозинофільний гастроентерит, гастроінтестинальна кровотеча з дефіцитною анемією, мігрень, головний біль, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю, хвороба Крона, ревматоїдний артрит, цукровий діабет тощо.

В Україні, незважаючи на істотне поліпшення ситуації з грудним вигодовуванням, близько 11% дітей протягом першого року життя отримують немодифіковане КМ як основне або додаткове харчування. Середній вік дітей, які вперше вживають таке молоко, становить $7,9 \pm 1,7$ міс., а частина дітей починають отримувати його з перших місяців життя [2].

Таким чином, якщо матір вигодовує немовля грудним молоком, вона ідеально забезпечує розвиток дитини перших 6 міс. життя і сприяє формуванню його міцного здоров'я завдяки тому, що:

- материнське молоко постійно змінюється залежно від потреби дитини, пристосовується до її росту протягом місяців, тижнів і навіть під час годування;
- сприяє формуванню імунітету дитини, знижує ризик інфекцій (особливо шлунково-кишкового та респіраторного тракту);
- запобігає виникненню алергії у дітей, особливо в тих, які мають генетичну схильність до неї;
- зменшує ризик розвитку діабету, ожиріння, серцево-судинних захворювань, хоча сьогодні ще незрозуміло, чи пов'язано це тільки з грудним вигодовуванням;
- сприяє кращому психічному контакту між дитиною і матір'ю в родині, викликаючи у малюка і матері почуття єдності;
- суттєво економить час і гроші: не потребує зусиль для приготування їжі; виробляється тоді, коли вимагає дитина; не потрібно купувати «дитяче молоко», пляшечки для нього тощо.

Таким чином, можна зробити висновок, що грудне вигодовування є ідеальним для дитини перших місяців життя. Але це справедливо лише для здорової дитини і здорової матері, яка повноцінно харчується!

На жаль, усе більше дітей народжуються з особливими потребами або набувають їх у процесі свого росту, що викликає необхідність спеціального профілактичного або лікувального харчування. І все більше матерів мають протипоказання для вигодовування грудьми або не можуть повноцінно годувати дитину через наявність гіпогалактії.

Основними протипоказаннями для годування грудьми з боку матері є важкі соматичні, інфекційні або злоякісні захворювання, психічні хвороби, ВІЛ-інфекція, відкриті форми туберкульозу, прийом ліків, протипоказаних під час грудного вигодовування (відповідно до протоколу МОЗ України і рекомендацій ВООЗ [WHO Regional Office for Europe, 2002]) [3].

Протипоказаннями з боку дитини можна вважати тяжкі захворювання або природжені аномалії з порушенням життєвих функцій, глибоку недоношеність (термін гестації менше 34 тижнів), природжені аномалії метаболізму (галактоземію, фенілкетонурію, хворобу «кленового сиропу»), ураження слизової рота вірусом простого герпесу, доведену алергію на білки грудного молока [6].

Серед батьків і практичних лікарів доволі часто виникає питання чи можна і чи варто давати дитині пити просту воду й різноманітні чаї у перші місяці її життя.

Зазвичай, дитині, яка проживає у помірному кліматі, цілком вистачає рідини, яка надходить з молоком матері. Проте у спекотливу погоду, при високій температурі в помешканні, при перегріванні дитини (надмірно теплий одяг), при гарячці у дитини, схильності до закріпів або появи проносу дитині між годуваннями потрібно давати додаткову рідину у вигляді перевареної води, лікувальних дитячих чаїв або спеціальних розчинів. Не рекомендується давати новонародженому воду до становлення лактації у матері і в разі можливості її забруднення кишковими патогенами. Середня добова потреба у воді може становити 50-150 мл. Не можна давати дитині дистильовану, газовану або мінеральну воду.

Наступні питання, які можуть ставити батьки: як часто годувати дитину – по годинах або на вимогу; чи вистачає власного молока матері; чи потрібно годувати дитину вночі.

ВООЗ/ЮНІСЕФ (Дитячий фонд ООН, United Nations International Children's Fund – UNICEF) рекомендує годування на вимогу, при якому дитина самостійно визначає частоту, тривалість годування та об'єм висмоктаного молока. Практично при цьому якийсь режим годування взагалі відсутній, хоча з часом у більшості дітей швидко встановлюється добовий графік харчування. Тривале застосування вільного вигодовування у неспокійної дитини, без нічних перерв, може бути виснажливим для матері, викликати втому й потребувати консультації лікаря для виключення захворювань ЦНС, функціональних розладів травної системи, інших патологічних станів, які супроводжуються неспокоєм дитини. Зазвичай дитина їсть:

- у віці 1-5 міс. – 7-8 разів;
- 3-4 міс. – 6-7 разів;
- 5-12 міс. – 5-6 разів.

Проте кратність харчування «на вимогу», особливо в перші місяці життя може істотно різнитися.

Щоб зрозуміти, чи вистачає материнського молока дитині, слід звернути увагу на її поведінку й фізіологічні функції. Якщо дитина після годування спокійна, спить по 2-3 години, випорожнення у неї 2-6 разів на добу, кашкоподібні (після 6 міс. кашкоподібні або напівформлені), чиста шкіра – отже, все гаразд. Додатково зорієнтуватися допомагає вимірювання маси тіла дитини. Якщо малюк набирає вагу відповідно до свого віку, то харчування можна вважати адекватним. Приблизні середні темпи збільшення маси здорової доношеної дитини:

- 200 г/тиждень у першому кварталі;
- 130 г/тиждень у другому;
- 85 г/тиждень у третьому;
- 75 г/тиждень у четвертому кварталі життя.

Маса при народженні подвоюється до 4-5 міс. і потроюється до 12 міс. Частота сечовипускання в дитині першого року життя, які отримують адекватне харчування, має сягати 12-25 разів на добу, зменшуючись із віком дитини. Сеча повинна бути світлою, майже без запаху. Зменшення частоти сечовипускання може бути ознакою недостатньої кількості грудного молока.

Тривалість одного годування може бути різною і залежить від активності дитини, кількості молока в грудях. Зазвичай в перші п'ять хвилин годування малюк висмоктує майже $\frac{1}{2}$ - $\frac{3}{4}$ необхідного йому молока. Після

цього він може смоктати повільніше, задрімати на грудях. У таких випадках доцільно перевести дитину у вертикальне положення, трохи почекати, а потім знову прикласти до грудей. Середня тривалість одного годування 15-30 хвилин.

Доволі неоднозначним є питання щодо нічного годування дитини. До 3 міс. нічне годування є фізіологічним, сприяє виробленню достатньої кількості молока і не дуже виснажує матір. З віком потреба дитини в нічному годуванні зменшується, вона з'їдає ввечері достатній об'єм їжі і може спокійно витримати нічний інтервал. Під час нічного годування слід не вмикати в кімнаті яскраве світло, намагатися не створювати шуму, спокійно прикласти дитину до грудей або дати задалегідь приготовану пляшечку з молочною сумішшю.

Якщо дитина вимушена з перших днів або місяців вживати штучні суміші, ситуація сьогодні не є катастрофічною. Технологічно й функціонально сучасні високоадаптовані суміші настільки добре забезпечують всі потреби малюка, що основні параметри дітей, які знаходяться на природному й штучному вигодовуванні, практично не відрізняються. Доволі часто виникає питання: *а яку суміш вибрати?* При виборі суміші слід орієнтуватися на висновок ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition – Європейське товариство спеціалістів у галузі дитячої гастроентерології, гепатології танутриціології), у якому зазначено, що найбільш оптимальною сумішшю для штучного вигодовування дитини є така, що «забезпечує дітям такі ж показники розвитку, імунних реакцій і метаболічного профілю, як у дітей на природному вигодовуванні». Для здорових дітей доцільно використовувати суміші, які мають оптимальний склад, містять олігосахариди, нуклеотиди, оптимізований жировий компонент (довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти), співвідношення альбумінів/казеїнів – 60/40 (для перших 6 місяців життя) тощо.

Для дітей з ризиком розвитку алергії, яка визначається за наявністю алергії у батьків і родичів, необхідно використовувати профілактичні суміші на основі часткового гідролізу сироваткового білка, які збагачені олігосахаридами.

При наявних клінічних ознаках харчової алергії на білок КМ, таких як atopічний дерматит, алергічне ураження шлунково-кишкового тракту (кольки, закрепи, проноси, наявність крові у випорожненнях) необхідно використовувати спеціальні лікувальні суміші на основі глибокого гідролізу білка. У тяжких випадках, при неефективності останніх призначаються суміші на основі вільних амінокислот (які мають з'явитися в Україні до кінця 2012 р.). Така дієта призначається мінімум на 6 міс.

Для дітей із функціональними порушеннями шлунково-кишкового тракту (кишковими кольками, зригуваннями, закрепами) рекомендують профілактично-лікувальні суміші, такі як Nutrilon Комфорт, що містять олігосахариди, β-пальмітат, знижену кількість лактози, полісахариди, частково гідролізований сироватковий білок. При виражених зригуваннях слід використовувати спеціальні лікувальні антирефлюксні суміші на основі камеді.

У дітей із вираженими кольками та проносами доволі часто трапляється лактазна недостатність, при якій дитина не переносить лактозу грудного молока чи КМ. У таких випадках можна застосовувати низьколактозні або безлактозні суміші; якщо дитина перебуває на грудному вигодовуванні – медичний препарат лактазу (торгова назва «Мамолак»), у відповідному дозуванні під час вживання молока.

У разі якщо *суміш не підходить* дитині, це можна зрозуміти за такими ознаками:

- малюк стає неспокійним;
- плаче після годувань;
- зригує;
- виникають закрепи;
- з'являються почервоніння шкіри і висип.

Це серйозний привід для того, щоб подумати про зміну харчування.

При приготуванні усіх молочних сумішей слід дуже уважно прочитати інструкцію з використання і ретельно дотримуватися рекомендацій щодо об'єму рідини і температурного режиму приготування. В оптимальному варіанті – з використанням спеціальної «дитячої» води.

Важливим питанням вигодовування дітей першого року життя є своєчасність і повнота введення прикорму.

Прикорм – це будь-які продукти харчування, які вводять у раціон дитини як доповнення до грудного молока або суміші (Наказ МОЗ України № 149; ESPGHAN, 2008) [4]. Уведення прикорму зумовлене необхідністю задовольнити основні харчові потреби дитини, насамперед в енергії, білках, мікронутрієнтах, і забезпечити поступовий перехід до раціону звичайного сімейного харчування.

Діти у другому півріччі свого життя починають ходити, розмовляти, соціалізуватися і мають харчові потреби, які суттєво відрізняються від потреб дітей першого півріччя життя і більш старшого віку. Швидкий темп приросту маси й довжини тіла, наявність достатньої кількості зубів (для споживання «дорослої» їжі), висока фізична активність зумовлюють значну потребу в харчових інгредієнтах (амінокислотах, вітамінах, мікроелементах тощо) і певні особливості дієти дітей цього віку.

Згідно з чинним наказом МОЗ України № 149, ознаки *готовності дитини до введення прикорму* є такими:

- дитина добре тримає голову, сидить практично без підтримки (на стільчику для годування);
- відкриває рот, коли підносять ложку з їжею;
- відвертається від ложки з їжею, якщо не голодна;
- закриває рот з ложкою в роті;
- тримає їжу в роті, а потім ковтає, а не виштовхує і не випльовує її.

В Україні, згідно з національним протоколом, введення прикорму рекомендовано з 6-місячного віку.

Основними стравами прикорму є каші, картопляно-овочева або фруктова пюре, м'ясо, печінка, риба, яєчний жовток, сир, йогурт, фрукти й овочі. Прикорм має містити достатню кількість жирів (для забезпечення енергетичної цінності), якісні білки, залізо, цинк. До продуктів із високим вмістом заліза належать збагачені залізом каші промислового виробництва, м'ясо, риба, яєчний жовток, а також бобові культури (квасоля, горох). Бажано вводити ці продукти з частотою 1-2 рази на день, поступово збільшуючи об'єм порції.

Кашу спочатку готують з однієї безглютенової крупи (рис або гречка), пізніше можна змішувати крупи, які вже дитина їла окремо, і/або використовувати інші крупи та злаки (кукурудзу, овес тощо). Каші готують на грудному молоці або суміші, додають вершкове масло. Враховуючи світові рекомендації щодо недоцільності використання немодифікованого КМ у дітей першого року життя, небажано готувати каші на розведеному КМ. До 7-місячного віку дитина має ознайомитися з глютенвмісними продуктами, тому злаки, що містять глютен (пшениця, жито, ячмінь), і продукти на їх основі (каші, хліб, печиво, сухарі тощо) починають давати у мінімальній кількості (наприклад, починаючи з 2-3 г манної каші на 100 г овочевої страви), поступово збільшуючи її об'єм до досягнення дитиною 7-місячного віку (ESPGHAN, 2008).

Рекомендованими сортами м'яса для дитини віком 6-9 міс. вважають телятину, курятину, індичатину, крільчатину, нежирну свинину, а також печінку. Спочатку дають добре проварене і ретельно подрібнене на м'ясорубці або розім'яте м'ясо, а з віком поступово пропонують невеликі його шматочки. Однорідна консистенція, перемелене, рублене м'ясо чи шматочками – залежить від віку й бажання дитини. Треба зважати на її смаки та апетит. М'ясо доцільно додавати до овочевих страв. З 7 міс. дитині потрібно давати яечний жовток, а з 8-10 міс. – рибу. Яечний білок упродовж першого року життя дитині не дають.

Овочі доцільно вводити у харчовий раціон дитини до призначення фруктів, оскільки останні є солодшими на смак. Починають з одного виду овочів або фруктів, надаючи перевагу негострим на смак продуктам (картопля, кабачки, гарбуз, капуста, патисони тощо). Овочеve й фруктове пюре дають не довше 2 тижнів, після чого обов'язково збагачують ці страви м'ясом і сиром. Можна давати дитині також свіжі овочі та фрукти, спочатку протерті, а з віком – нарізані шматочками.

Прикорм необхідно давати з чайної ложки, поклавши невелику кількість їжі на її кінчик. Ложку потрібно тримати так, щоб дитина її бачила. Потім торкнутися ложкою до губ дитини, щоб частина продукту залишилася у неї на губах. І лише коли дитина відкриє рот, покласти ложку з їжею на середину язика, тоді дитина легко її проковтне. Кожен продукт прикорму вводиться, починаючи з 1 чайної ложки; поступово об'єм збільшують, за 5-7 днів доводячи до повної порції (розділеної на 2 годування). Коли дитина наїється, вона почне відвертати голову, відштовхувати ложку, закривати рот. За один тиждень дозволяється вводити тільки один новий продукт. Для полегшення звикання дитини до нових продуктів рекомендується додавати до прикорму грудне молоко або прикладати до грудей в кінці годування.

Кожний наступний новий продукт прикорму повинен складатися з одного інгредієнта. Його слід давати дитині впродовж не менше 5 днів, лише після цього можна давати змішаний прикорм із цих продуктів. Прикорм повинен бути свіжоприготованим, мати нізку гомогенну консистенцію, від вершково- до сметаноподібної (відповідно до віку), мати температуру тіла (36-37 °C). Прикорм треба давати, коли дитина активна і голодна, краще під час сніданку або обіду разом з іншими членами сім'ї. Прикорм можна давати після нетривалого го-

дування грудьми (у разі штучного вигодовування – після невеликої кількості молочної суміші). За можливості, слід надавати перевагу продуктам прикорму промислового виробництва, які мають високу якість, містять необхідні для дитини вітаміни та мінерали і безпечні для дитини.

Сік дитині доцільно давати тоді, коли вона вже отримує інші продукти прикорму. Важливо дотримуватись відповідних рекомендацій, щоб не зменшувати кількість спожитого молока або суміші. Соки не треба розводити водою або додавати до них цукор. Не рекомендується вживання дитиною раннього віку будь-яких видів чаю (чорного, зеленого, трав'яного) та кави до двох років, оскільки вони перешкоджають усмоктуванню заліза. Після дворічного віку слід уникати вживання чаю під час їжі.

Якщо у дитини немає алергії, але вона була виявлена у когось із близьких родичів, варто дотримуватись особливої обережності при введенні прикорму. З овочевих пюре варто вибирати кабачки (не цукіні), цвітну, брюссельську капусту з додаванням рафінованої, дезодорованої рослинної олії (соняшникової, кукурудзяної, оливкової). Дитині до року краще не давати інших фруктів, крім яблук і груш зеленого кольору. Доцільно вибирати безмолочні каші або каші, приготовлені на гіпоалергенній суміші, починаючи з безглютенових (гречаної, кукурудзяної, рисової). М'ясне пюре слід вводити з кінця 6 міс., при непереносимості КМ виключити яловичину, не вводити яйця, сир і рибу до 1 року.

Можливі варіанти раціону дітей залежно від віку (**таблиця**).

Особливості вигодовування дитини віком 9-12 міс.

Грудне молоко (або спеціальна молочна суміш) залишається найважливішим продуктом харчування для дитини в цьому віці, його кількість у денному раціоні має становити близько 500 мл. Якщо дитина зголодніла, треба дати їй грудне молоко/молочну суміш за бажанням дитини, а не за графіком. Годувати дитину доцільно за столом, разом із іншими членами сім'ї. Кількість запропонованої їжі слід визначати, дотримуючись принципів активного заохочування дитини до їжі. Необхідно поступово змінювати консистенцію та збільшувати різноманітність продуктів прикорму, дотримуючись рекомендованої частоти введення прикорму. Приблизно з 9 міс. дитина може брати предмети великим і вказівним пальцями. Треба пропонувати їй самій тримати маленькі шматочки прикорму під час їжі, заохочувати до користування ложкою. Продукти прикорму (м'які відварені овочі та фрукти, стиглі м'які фрукти, добре відварене ніжне м'ясо та рибу) доцільно давати у вигляді маленьких шматочків, які легко ковтати. Крім каш, необхідно ввести в раціон дитини продукти зі злаків, які можна давати шматочками (сухарики, хліб, печиво). Не слід давати дитині віком до 2 років молоко та молочні продукти з умістом жиру 1-2% або знежирені. Перед кожним прийомом їжі необхідно помити руки дитини.

Харчування дітей віком 1-3 років має свої особливості. У цьому віці діти починають споживати продукти і страви так, як їх їдять дорослі. Дуже важливо, щоб дитина продовжувала отримувати грудне молоко або ж спеціальну молочну суміш, призначену для дітей, старших

Таблиця. Приклади харчового раціону дітей різного віку

6 міс.	9 міс.	12 міс.
<ul style="list-style-type: none"> Продовжувати вільне вигодовування грудьми або «наступною» сумішшю. 2 страви прикорму: <ul style="list-style-type: none"> – 50-100 г овочевого пюре (кабачки, картопля, гарбуз) + 1/2 чайна ложка олії. До пюре додати 5-30 г відвареного подрібненого м'яса, 5-25 г сиру або – 50-100 г каші (гречаної або рисової) на грудному молоці (суміші) + 1/2 чайної ложки вершкового масла. Дозволити дитині самій визначити необхідну кількість їжі 	<ul style="list-style-type: none"> Продовжувати вільне вигодовування грудьми або «наступною» сумішшю. 4 страви прикорму на день: <ul style="list-style-type: none"> – 180 г вівсяної або кукурудзяної каші, звареної на молоці (грудне або молочна суміш) + 1 чайна ложка вершкового масла; – 150-180 г картопляно-овочевого пюре + 50 г м'яса/птиці/риби; – 1/2 яєчного жовтка + 1 чайна ложка рослинної олії, хліб; – 30 г сиру; – 100 г йогурту й печиво; – 80 г фруктового пюре. Дозволити дитині самій визначити необхідну кількість їжі. Не використовувати спецій і сіль 	<ul style="list-style-type: none"> Продовжувати вільне вигодовування грудьми або двічі давати «наступну» суміш. Пропонувати 3 основні страви з сімейного столу: страви кашоподібної консистенції – тефтельки, парові котлети, суфле з обмеженою кількістю солі. 2 додаткові прийоми, що забезпечують харчові та енергетичні потреби: <ul style="list-style-type: none"> – кисломолочні продукти: йогурт, кефір 3,2-3,5% жирності; – фрукти та овочі дрібно порізані; – хліб із маслом; – бісквіти, крекери

1 року. Повноцінне (добове) меню дитини в цьому віці має включати продукти з 5 груп:

- 1 – м'ясо, риба, яйця;
- 2 – молоко і молочні продукти (сир, йогурт, кефір тощо);
- 3 – овочі і фрукти;
- 4 – продукти переробки зернових культур;
- 5 – рослинні жири.

Різноманітність харчового раціону забезпечує організм дитини всіма необхідними поживними речовинами, вітамінами та мінералами.

З третього року життя рекомендуються молочні продукти зі зменшеним вмістом жиру. Усі страви мають бути свіжоприготованими, рекомендована кількість годувань – не менше п'яти разів на день, у тому числі 3 основні (сніданок, обід і вечеря) і 2 додаткові прийоми (полуденок і підвечірок). У щоденному раціоні дитини мають бути свіжі овочі та фрукти. Страви, які дають дитині раннього віку до появи у неї корінних зубів, повинні мати гомогенну кашоподібну консистенцію (пюре, суфле, тефтельки, парові котлети тощо). Свіжі фрукти й овочі дрібно нарізають.

Практичні рекомендації щодо харчування дітей віком 1-3 років. Раціон дитини віком 1-3 років повинен бути таким, щоб вона:

- щоденно споживала молочні продукти, такі як модифіковане молоко, призначене для дітей після року, маслянка, кефір або йогурт для дітей від 24 місяців життя зі знизеним вмістом жирів;
- щоденно споживала випічку й продукти з цільного зерна злакових культур;
- щоденно їла овочі (у тому числі бобові культури) і фрукти;
- вживала пісне червоне м'ясо, у тому числі ковбасні вироби, не більше 2-3 разів на тиждень, курячі яйця – в ті дні, коли не вживається м'ясо;
- їла м'ясо птиці 2-3 рази на тиждень, завжди без шкіри;
- їла рибу бажано 1-3 рази на тиждень;
- вживала їжу, приготовану з рослинними жирами (бажано оливковою або ріпаковою олією); вживання жирів тваринного походження варто обмежити;
- отримувала страви і продукти з обмеженим вмістом солі;

- пила чисту воду; споживання солодких напоїв слід обмежити;
- не споживала міцний чай, каву, оскільки ці напої містять збуджувальні речовини, зменшують усмоктування заліза [5].

Важливим питанням харчування дітей другого і третього років життя є використання КМ. На думку одних вчених, КМ можна безпечно використовувати після 12-місячного віку, а переваги модифікованого молока в цьому віці не доведені [6]. На думку інших, наприклад фахівців Французького товариства педіатрії та авторів Національної програми харчування й охорони здоров'я Франції, звичайне КМ не підходить для дітей цього віку, тому слід рекомендувати вживання модифікованого КМ, яке вони називають «молоком росту» (МР) [7]. Оскільки йдеться про обговорення переваг і недоліків КМ та МР, практично неможливо використовувати принципи доказової медицини, що базуються головним чином на результатах рандомізованих клінічних випробувань. На жаль, ця доказова база практично не підходить для більшості тем, пов'язаних із харчуванням. Безперечно, потрібно наводити докази, отримані в рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях, але такі дослідження важко провести за участю маленьких дітей, дотримуючись усіх вимог доказової медицини і принципів біоетики. Результати подібних досліджень часто призводять до неправильних висновків, особливо через неминучі системні помилки. Таким чином, жодне дослідження такого гатунку не дає змоги стверджувати, що при споживанні КМ у дітей від 1 до 3 років немає шкідливого впливу або що спеціальні молочні суміші та МР не відіграють важливої ролі, бо вони не мають переваг для здоров'я. Сьогодні єдиним способом оцінки відповідних переваг і ризиків цих двох типів молока є оцінка якості поживних речовин, що отримуються при їх вживанні, та порівняння з рекомендованим денним споживанням або із середньою добовою потребою в цій віковій групі.

Дослідження, проведене у Франції в 2005 р., показало, що діти віком від 12 до 24 міс., які споживали тільки КМ (360 ± 24 мл/добу) і молочні продукти з КМ (156 ± 14 г/д) та не вживали жодної молочної суміші для

немовлят або МР, у порівнянні з рекомендованим у Франції денним споживанням, часто мали надмірний рівень надходження білка (в 3-4 рази більше ніж безпечний), з низьким вмістом незамінних жирних кислот, заліза, цинку та вітамінів С, D і Е. Високий відсоток цих дітей споживали з їжею залізо (59%), цинк (56%), вітамін С (49%), вітамін Е (94%) і вітамін D (100%) у нижчих від середньої добової потреби дозах, а лінолеву кислоту (51%) та α -ліноленову кислоту (84%) – в мінімально допустимих межах, рекомендованих у Франції. Причиною такої ситуації стало вживання КМ. У той час, як обсяг КМ і молочних продуктів з КМ становив для таких дітей молодшого віку 43% від маси спожитої за день їжі, 35% – від загальної енергії і 44% – білка, з цими продуктами надходило лише 17% лінолевої кислоти, 24% – α -ліноленової кислоти, 11% – заліза, 41% – цинку, 8% – вітаміну С, 16% – вітаміну Е і 24% – вітаміну D на день від рекомендованих. Харчова цінність у дієтах на основі КМ для цього віку часто була недостатньою порівняно з рекомендованим денним споживанням [8-10].

Очевидно, щоб говорити про ризики такого харчування і його відтерміновані наслідки, слід провести значну кількість різноманітних, у тому числі клінічних досліджень.

Досить часто відсутність обґрунтованих рекомендацій щодо використання КМ і спеціальних молочних продуктів наштовкує лікарів, спеціалістів охорони здоров'я і батьків на думку, що вибір КМ/МР не має великого значення. Проте все більше накопичується аргументів на користь того, що використання КМ для дітей від 1 до 3 років є незаперечним фактором невідповідності їхнього харчового споживання рекомендованому денному споживанню, яку неможливо адекватно відкоригувати шляхом вживання немолочних продуктів. І навпаки, вживання МР сприяє адекватному забезпеченню, за винятком вітаміну D, всіх потреб у харчуванні дітей, незалежно від споживання ними немолочних продуктів, без ризику надлишкового надходження. Ранжування всіх перевірених і опублікованих даних про харчові переваги та ризики від використання КМ проти МР чітко свідчать на користь МР. У Франції сьогодні продають понад 30 видів МР. Усі ці види молока відповідають бажаним цілям споживання для дітей від 1 до 3 років, для яких вони призначені. У 2007 р. у Франції 35% дітей віком від 13 до 18 міс., 28% дітей віком від 19 до 24 міс., 12% дітей віком від 25 до 30 міс. і 5% дітей віком від 31 до 36 міс. споживали один із видів МР. Збільшення споживання цих молочних продуктів («growing up milks» або GUM) спостерігається в Європі та більшості інших країн світу [3].

Отже, за даними французького Комітету з дитячого харчування (2011), використання МР має бути рекомендоване для дітей віком від 1 до 3 років. Ця рекомендація, за даними авторів, повинна стосуватися всього дитячого населення цього віку, в тому числі дітей з бідних сімей, що піддаються особливому ризику неадекватного споживання харчових продуктів. Доступність

до вживання ними МР слід полегшити за рахунок більш низької вартості або субсидій [3].

На Конгресі педіатрів України у 2011 р. піднімалися питання створення Національного Консенсусу з дитячого харчування дітей раннього віку, забезпечення дітей після року модифікованим КМ (аналог МР). Проте думки науковців не були однастайними і ці важливі питання не отримали подальшого розгляду, обговорення і затвердження, що істотно ускладнило роботу практичної галузі охорони здоров'я. Сподіваємося, що створена у 2011 р. Асоціація педіатрів-гастроентерологів танутриціологів України візьме на себе провідну роль у створенні й затвердженні Національного Консенсусу з дитячого харчування дітей, який буде орієнтований на потреби практичної педіатрії.

Література

1. Pediatric Nutrition in Practice // Ed. by B. Koletzko. – Basel: Karger, 2008. – 305 P.
2. World Health Organization and UNICEF: Global Strategy for Infant and Young Child Feeding. Geneva, World Health Organization, 2003.
3. Brown K.H. Breastfeeding and Complementary Feeding of Children up to 2 Years of Age Issues in Complementary Feeding. Nestle Nutr Workshop SerPediatr Program, vol 60, pp. 1-13, Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel, 2007.
4. World Health Organization: Indicators for Assessing Breast Feeding Practices. Geneva, World Health Organization, 1991.
5. Няньковський С.Л., Івахненко О.С., Добрянський Д.О., Шадрин О.Г. Вплив харчування на стан дітей раннього віку // Здоров'я ребенка. – 2011. – № 8 (35). – С. 30-34.
6. Essential newborn care and breastfeeding (EUR/02/5039428). Annexes // WHO Regional Office for Europe, 2002. – p. 19-20.
7. Про затвердження Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років // Наказ МОЗ України № 149 від 20.03.2008 р. – 91 с.
8. Няньковський С., Добрянський Д., Марушко Ю., Івахненко О., Шадрин О. Харчування дітей раннього віку: теорія і практика. – Львів: Ліга-Прес, 2009. – 288 с.
9. Bocquet A., Bresson J.L., Briand A., et al. Comite de nutrition de la Societe francaise de pediatrie. Alimentation du nourrisson et de l'enfant en bas age. Realisation pratique // Arch. Pediatr. – 2003. – Vol. 10. – p. 76-81.
10. Ghisolfi J., Vidailhet M., Fantino M., et al. Comite de nutrition de la Societe francaise de pediatrie Lait de vache ou lait de croissance : quel lait recommander pour les enfants en bas age (1-3 ans)? Cows' milk or growing-up milk: What should we recommend for children between 1 and 3 years of age? // Archives de pediatrie. – 2011. – Vol. 18 (№ 4). – p. 355-358.
11. Allen L.H. Setting dietary reference intakes for children. In: Dietary reference intakes research synthesis. Symposium Food and Nutrition Board. USA: The National Academies Press. – 2006. – p. 95-105.
12. Potier de Courcy G, Guillaud J.C. Vitamines hydrosolubles: la vitamine B3. In: Martin A., editor. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3e ed., Paris: E'ditions TEC et DOC. – 2001. – p. 191-194.
13. Azais-Braesco V., Bruckert E., Durier P. et al. Vitamine E. In: Martin A., editor. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3e ed., Paris: Editions TEC et DOC. – 2001. – p. 236-243.

Современные возможности антибактериальной терапии в педиатрии

По итогам научно-практической конференции с международным участием «Новейшие технологии в педиатрической науке, практике и образовании», 5-6 апреля, г. Одесса

О том, что проблема антибактериальной терапии (АБТ) становится все более актуальной, свидетельствует огромное количество публикаций, посвященных этой теме, состоявшихся совещаний экспертов и тематических семинаров. Ни одна научно-практическая конференция не проходит без рассмотрения различных аспектов рациональной АБТ. В рамках научного мероприятия, которое было посвящено памяти академика НАМН Украины Б.Я. Резника и проводилось при поддержке компании «Мегаком», ведущими отечественными и зарубежными экспертами обсуждались новые возможности и пути оптимизации применения антибактериальных препаратов (АБП) в педиатрической практике.

Тактике и стратегии АБТ острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей посвятил доклад **заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и детских инфекционных болезней Запорожского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Геннадий Александрович Леженко.**

Он отметил, что ОКИ занимают одно из ведущих мест в общей структуре инфекционных заболеваний у детей, в частности у детей раннего возраста. В современных условиях особую актуальность приобретает этиопатогенетическая терапия ОКИ бактериальной этиологии, основным направлением которой является применение АБП в целях элиминации возбудителя и продуцируемых им токсинов. Показаниями для назначения АБП у детей с указанными инфекциями являются среднетяжелые и тяжелые формы инвазивной и тяжелые формы секреторной диареи; септические формы инфекции; сочетание ОКИ с онкогематологической патологией, гемолитическими анемиями, иммунодефицитными состояниями. При тяжелом состоянии ребенка и/или при невозможности перорального приема лекарственного средства назначают внутривенное введение антибиотика; при нетяжелом состоянии пациента предпочтение отдают пероральному применению препарата.

Оптимальный антибиотик для лечения ОКИ должен оказывать действие в просвете кишечника; рациональным представляется использование АБП, обладающих бактерицидной активностью. Поскольку при инвазивной диарее возбудитель локализуется не только в просвете кишечника, но и в его стенке, следует учитывать способность АБП накапливаться в тканях кишечника. Кроме этого, назначаемый АБП должен воздействовать на инвазивные патогенные микроорганизмы и минимально влиять на нормальную микрофлору кишечника. Поскольку при инвазивной диарее, среднетяжелых и тяжелых формах секреторной диареи у детей младшего возраста с ОКИ высока вероятность генерализации процесса с развитием септических форм заболевания, большое значение приобретает выраженность антимикробной активности АБП в кровеносном русле. Учитывая тропность многих возбудителей ОКИ к желчевыводящим путям, при проведении АБТ этих инфекций необходимо стремиться к созданию высоких концентраций средства в желчи.



Д.м.н., профессор
Г.А. Леженко

Широкое применение в клинической практике нашел современный антимикробный препарат цефалоспоринового ряда цефиксим (Цефикс, «Мегаком»), который соответствует основным требованиям, предъявляемым к АБП для лечения ОКИ, и может успешно применяться в схемах ступенчатой терапии цефалоспоринами III поколения.

Следует отметить, что биодоступность цефиксима составляет 40-50%, при этом 1/2 принятой дозы реализует свое действие в кишечнике, примерно столько же попадает в кровеносное русло и ткани. 10% препарата выводится с желчью, создавая высокие концентрации антибиотика в желчевыводящих путях, что особенно важно при сальмонеллезе.

Цефикс выпускается в виде порошка для приготовления суспензии 100 мг/5 мл (30 и 60 мл) и в капсулах по 400 мг, № 5. Как правило, в случае ОКИ Цефикс назначается в дозе 8 мг/кг/сутки – 2 приема по 4 мг/кг/сутки через 12 ч. Детям с массой тела более 50 кг или старше 12 лет назначают 400 мг/сутки за 1-2 приема. Длительность терапии составляет 5 дней.

Согласно научным данным отечественных и зарубежных исследователей, большинство распространенных возбудителей ОКИ, таких как *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *S. typhimurium*, характеризуются высокой чувствительностью к цефиксиму. Например, эксперты Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов и Европейского общества детских инфекционных заболеваний рекомендуют использовать цефиксим для лечения шигеллезов у детей перорально в дозе 8 мг/кг/сутки в течение 5 дней. В Украине с января 2011 г. в перечень показаний к применению суспензии Цефикс также введены ОКИ.

Целесообразность применения данного препарата при ОКИ у детей обоснована в многочисленных научных исследованиях. Например, С.А. Крамаревым (2007) было проведено сравнительная оценка эффективности и безопасности парентеральной и пероральной форм цефалоспоринов III поколения у детей с ОКИ. На фоне базисной терапии пациенты основной группы получали Цефикс перорально, контрольной – цефотаксим и цефтриаксон внутримышечно. Результаты исследования показали высокую (80%) и умеренную (20%) эффективность Цефикса в лечении ОКИ и его хороший профиль безопасности. Также изучались эффективность и переносимость

схемы ступенчатой АБТ (С.А. Крамарев, 2009) препаратами цефалоспоринового ряда – цефтриаксоном и Цефиксом у детей с инвазивной диареей. Ограниченные клинические испытания были запланированы и проведены в форме открытого исследования и включали 60 пациентов в возрасте от 6 мес. до 7 лет. Результаты исследования позволяют сделать вывод, что пероральная форма цефалоспоринового антибактериального препарата Цефикс обладает высокой эффективностью и хорошей переносимостью при использовании в комплексе с парентеральной формой антибиотика цефалоспоринового ряда цефтриаксона при лечении инвазивной диареи у детей.

В другой работе (С.В. Кузнецов, О.М. Ольховская, 2009) были обследованы 46 детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет с ОКИ бактериальной этиологии. Одна группа детей (50%) получала Цефикс перорально, вторая (50%) – парентерально цефтриаксон и цефотаксим. В обеих группах было отмечено полное клинико-лабораторное выздоровление пациентов. Однако, у детей, которым назначалась парентеральная АБТ, проведенная кардиоинтервалография выявила значительное напряжение нервной системы. В целом, препараты цефалоспоринового ряда продемонстрировали высокую эффективность в комплексном лечении ОКИ. Ученые подчеркивают, что Цефикс для перорального применения не уступал по своей эффективности парентеральным формам цефалоспоринов. В отношении динамики нормализации патологических проявлений со стороны кишечника в некоторых случаях этот препарат был более эффективным (хотя разница не была достоверной), что, возможно, было связано с непосредственным влиянием Цефикса на возбудителей, локализующихся в просвете кишечника.

По словам Г.А. Леженко, опыт их научного учреждения по применению Цефикса в лечении сальмонеллеза у детей также продемонстрировал целесообразность применения данного препарата. Большинство больных были госпитализированы в первые трое суток заболевания, из них 87,7% составляли дети со среднетяжелым течением заболевания, 12,3% – с тяжелым. Были идентифицированы такие возбудители сальмонеллеза, как *S. blegdam*, *S. typhimurium*, *S. virchow*, *S. montevideo*. Цефикс назначали в дозе 8 мг/кг/сутки, которую вводили в 2 приема по 4 мг/кг/сутки через 12 ч. Детям с массой тела более 50 кг или старше 12 лет применяли 400 мг/сутки. Длительность терапии составляла 5 дней. В ходе лечения отмечалась положительная динамика лихорадочного и абдоминального болевых синдромов, которые купировались к 5-му дню лечения. Следует отметить, что важным симптомом, который характеризует степень поражения кишечника при ОКИ, является изменение характера стула: его частоты, консистенции, наличие патологических примесей в виде слизи и др. На 3-й день лечения у 33,3% пациентов диарейный синдром был купирован; у 43,9% детей частота стула составляла 1-2 р/сутки и только у 1,8% больных – до 5 р/сутки. На 4-й день лечения стул > 5 раз в сутки был зарегистрирован у одного ребенка, у остальных его частота составляла 1-2 р/сутки. К 5-6-му дню терапии характер и частота стула нормализовались у всех пациентов. Бактериологический контроль подтвердил эрадикацию кишечных патогенов в 98,2% случаев. Таким образом, при лечении Цефиксом отмечены быстрая положительная динамика клинической симптоматики и высокая микробиологическая эффективность. По результатам исследования можно заключить, что цефалоспорин III поколения цефиксим (Цефикс) является эффективным и безопасным АБП в лечении сальмонеллеза у детей и может использоваться в качестве альтернативы парентеральным цефалоспорином.

Второе выступление Г.А. Леженко было посвящено *существующей доказательной базе относительно применения цефиксима* (Цефикс, «Мегаком») в лечении инфекций мочевыводительной системы (ИМС) у детей. Согласно научным публикациям, цефиксим обладает высокой эффективностью, в том числе в виде монотерапии, при ИМС, обусловленных грамположительными и грамотрицательными аэробами. В лечении ИМС у детей цефиксим продемонстрировал не только высокую клиническую и бактериологическую эффективность, но и положительное влияние в отношении профилактики рецидивов заболевания. При тяжелых инфекционно-воспалительных процессах цефиксим рекомендуется включать в схемы ступенчатой терапии после 3-4-дневного внутривенного введения других АБП. По данным отечественных ученых (Д.Д. Иванов, С.В. Кушниренко, 2007), которые применяли Цефикс у детей с острым и хроническим обструктивным пиелонефритом в активной стадии без нарушения функции почек и у детей с хроническим циститом, на фоне терапии препаратом отмечалась положительная динамика заболевания. У 91,7% пациентов эффективность лечения оценивалась как высокая и сопровождалась быстрой регрессией симптомов интоксикации и полной нормализацией показателей общего анализа крови и анализов мочи к 10-му дню лечения, а также устранением мочевого синдрома. Наибольший эффект от терапии Цефиксом зарегистрирован у пациентов с острым пиелонефритом (95%) и у больных хроническим пиелонефритом и циститом (90%). Научно обосновано применение в стартовой терапии тяжелых ИМС парентеральных форм цефалоспоринов III поколения с последующим переходом на пероральный препарат того же поколения. Результаты ступенчатой терапии пиелонефрита Цефиксом у детей (Д.Д. Иванов, С.В. Кушниренко, 2007) показали, что уменьшение количества инъекций делает лечение более удобным, устраняя психологический дискомфорт и снижая риск возникновения постинъекционных осложнений. В качестве возможного варианта ступенчатой терапии целесообразно применение цефалоспорины III поколения внутримышечно в течение 3-4 дней с последующим переходом на 7-дневный пероральный прием.

Авторы сделали вывод о высокой эффективности, безопасности и хорошей переносимости комплексной терапии с использованием Цефикса в лечении ИМС у детей. Препарат рекомендован протоколом лечения ИМС у детей (Приказ МЗ Украины от 03.11.2008 г. № 627).

В заключение лектор подчеркнул, что в амбулаторных условиях при ИМС цефиксим назначают перорально в течение 10 дней, а при наличии показаний проводится ступенчатая терапия в условиях стационара. Например, возможно применение в течение 3-4 суток цефтазида, цефотаксима, цефоперазона или цефтриаксона парентерально. После улучшения клинического состояния пациента рекомендуется переход на пероральный прием цефиксима. Другой вариант двухэтапной ступенчатой терапии предполагает применение цефуроксима парентерально с последующей заменой на цефуроксима аксетил. У детей младшего возраста, у которых в анамнезе имел место случай пиелонефрита; при высокой вероятности развития рубцов в паренхиме почек; при наличии мочекаменной болезни или дизурических расстройств; у девочек с эпизодом ИМС назначают профилактику низкими дозами уроантисептиков в течение 3-12 мес.

Таким образом, благодаря доказанной эффективности, хорошей переносимости и безопасности, удобству использования Цефикс («Мегаком») может быть рекомендован к применению в педиатрической практике как в виде монотерапии, так и в схемах ступенчатой АБТ.

Подготовила Наталья Пятница-Горпинченко

Статья впервые опубликована в «Медицинской газете «Здоровье Украины»

Ⓟ

Цефіікс

Вихід знайдено...



Інформація для спеціалістів. З повною інформацією про препарат Ви можете ознайомитись в інструкції для медичного використання. Р.п.: №UA/4151/01/01, №UA/4151/02/01

- 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 цефалоспоринами¹.
- 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 антибіотиків¹.
- 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, патогених ешерихій, що стійкі до дії антибіотиків, які традиційно використовуються при лікуванні цих захворювань¹.
- Може використовуватися на пероральному етапі ступеневої терапії після застосування парентеральних цефалоспоринів III-IV генерації³.

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

Роль селена в клинической практике

Ю.В. Марушко, Ю.Ю. Остапенко,
кафедра педиатрии № 3 Национального медицинского университета
имени А.А. Богомольца, г. Киев



Д.м.н., профессор
Ю.В. Марушко

Микроэлемент селен (Se) принадлежит к числу незаменимых (эссенциальных) пищевых факторов, адекватное поступление которых — необходимое условие обеспечения здоровья человека. Строгое соблюдение этого условия особенно важно в раннем детском возрасте, когда все метаболические процессы напряжены и сочетаются с определенной незрелостью механизмов их регуляции (W.A. Walker, J.B. Watkins, 1997). В этой связи вопросы обеспеченности селеном организма матери и ребенка вызывают значительный интерес специалистов в области акушерства, гинекологии, перинатологии, педиатрии и других специалистов.

Селен — химический элемент 16-й группы (по устаревшей классификации — главной подгруппы VI группы), 4-го периода в периодической системе, атомный номер — 34, атомная масса — 74 г/моль. Этот элемент открыт Й. Берцелиусом в 1817 г. в Швеции. Эссенциальность селена для человека установлена в середине XX века (А.П. Авцын, А.А. Жаворонков и соавт., 1991). Известно большое количество публикаций, посвященных токсичности высоких доз селена. В настоящее время ситуация кардинально изменилась, и во всем мире проблемы использования селена в рационе здорового человека и лечебно-профилактическом питании обсуждаются очень активно.

По нашим данным, снижение содержания селена в волосах наблюдается у 9,3% практически здоровых детей, а у детей с гастропатологией — в 22,7% наблюдений (2009).

Цель данной работы — обобщить данные литературы о роли изменения содержания селена в организме для клинической практики.

Биологическая роль селена в первую очередь определяется его антиоксидантным и иммуномодулирующим действием (В.А. Тутельян, В.А. Княжев, С.А. Хотимченко и соавт. 2002). Окислительный стресс — важный патогенный фактор многих заболеваний, к развитию которого приводят:

- влияние внешних оксидантов:
 - радиация;
 - ультрафиолет;

- химические загрязнители воздуха, воды и продуктов питания;
- холодовые воздействия и многие другие факторы;
- активация эндогенных механизмов генерации активных метаболитов кислорода;
- интенсификация процессов перекисного окисления липидов при различных патологических состояниях (R. McKenzie, T.S. Rafferty, 1998).

Перечень заболеваний, связанных с окислительным стрессом, продолжает постоянно расширяться и включает в себя такие социально значимые заболевания, как сердечно-сосудистые, бронхолегочные, онкологические и другие. В условиях окислительного стресса имеет место напряжение системы антиоксидантной защиты организма, которое требует восполнения антиоксидантов путем их поступления с пищей. Именно поэтому чрезвычайно важно, чтобы наше питание обеспечивало ежесуточные потребности организма человека в антиоксидантах, причем в определенных экстремальных ситуациях эти потребности могут существенно возрасти.

Дефицит селена в организме ведет к снижению продуцирования антител, нарушает дифференцировку тимоцитов (уменьшается количество клеток с фенотипом CD8+ и численность других субпопуляций тимоцитов). В системах *in vitro* и *in vivo* показано, что добавление селена повышает митогенную активность Т-клеток, фагоцитарную активность макрофагов (R.C. McKenzie, T.S. Rafferty, G.J. Beckett, 1998).

Селеноэнзимом, ответственным за обмен тиреоидных гормонов, является 5'-йодтиронин дийодиназа I, что указывает на тесную связь обмена селена с обменом йода (M.J. Berry, J.D. Kieffer, 1991).

Круг природных антиоксидантов, как известно, весьма широк, и особое место в нем занимает система глутатиона, ключевыми компонентами которой являются селенсодержащие ферменты — глутатионпероксидазы I, II, III и IV (V.N. Gladyshev, 1999). Антиоксидантными функциями обладают также селенопротеины P и W (И.В. Гмошинский, В.К. Мазо, В.А. Тутельян и соавт., 2000).

Известно, что селен, входящий в состав пищевых продуктов, оказывает антибластическое действие,

а между содержанием селена во внешней среде и частотой поражения населения злокачественными опухолями существует обратно пропорциональная зависимость (В. Jansson, 1978).

При онкологических заболеваниях часто наблюдается накопление селена в опухоли и снижение его содержания в сыворотке крови (G.F. Combs, S.B. Combs, 1986). Снижение концентрации селена в крови в 2,5-3 раза у больных со злокачественными новообразованиями по сравнению с его концентрацией у здоровых людей отмечено и в работе других авторов (З.З. Москалева, М.А. Исаев и соавт., 1983).

Изучение селенового статуса при различных патологиях сердечно-сосудистой системы выявило снижение уровня селена в сыворотке крови у этой категории пациентов (П.П. Чайло, А.В. Соловьев и соавт., 1992).

В условиях дефицита селена наблюдается активация свободнорадикальных и дистрофических процессов, что способствует развитию миокардиодистрофии, атеросклероза, ишемической болезни сердца, возникновению инфаркта миокарда и др. (М.Д. Савина, А.Н. Курдин, 1992).

Кэшанская болезнь относится к одной из разновидностей гипоселенозов. Данную патологию расценивают как разновидность митохондриальной кардиомиопатии. Клинически заболевание характеризуется кардио-мегалией и признаками сердечной недостаточности. Ультраструктурные изменения представлены множественными очагами некроза, воспалительно-клеточной инфильтрацией, участками кардиофиброза, увеличением количества и деструкцией митохондрий, увеличением числа лизосом и др.

В целом, дефицит селена имеет отношение к ряду патологических состояний, а именно к заболеваниям сердечно-сосудистой системы, онкологии, патологии желудочно-кишечного тракта, эндокринной патологии, заболеваний кожи и придатков и др. Дети попадают в группу часто болеющих респираторными инфекциями.

Наряду с биологическими эффектами, влияние селена на здоровье определяется *взаимодействием с другими элементами*. Так, селен играет ключевую роль в гомеостазе калия, кальция, магния. Описаны резистентные состояния дефицита данных элементов при недостатке селена в организме. Показано взаимодействие селена с фосфором на клеточном уровне. Поэтому недостаточность селена может проявляться различными клеточными нарушениями, в том числе развитием мальабсорбции, что, в свою очередь, уменьшает абсорбцию селена. Селен является антагонистом ртути, мышьяка и кадмия, в меньшей степени этот антагонизм проявляется относительно свинца и таллия (в последнем случае особое значение имеет дефицит витамина Е). При недостатке селена в организме усиленно накапливаются мышьяк, кадмий, ртуть, что, в свою очередь, усиливает дефицит селена в организме (Л.О. Безруков и др., 2010).

Содержание селена в различных биологических жидкостях и тканях человека. В литературе приводятся разные данные о содержании селена в различных биологических объектах. Концентрация селена зависит от объекта

исследования, возрастной группы и региона, где проводится забор материала.

Оценку содержания селена в организме проводят по результатам исследований крови, мочи и волос. Средний уровень селена в плазме составляет 60-120 мкг/л, в моче – 15-45 мкг/л (А.В. Скальный, И.А. Рудаков, 2004 г.). Референтные значения содержания селена в волосах – 0,30-1,2 мкг/г (определены с помощью рентгенофлуоресцентного спектрометра «ElvaX»).

Селен в педиатрической практике. В течение последних 20 лет активно изучают роль селена в развитии ребенка, возникновении ряда патологических состояний.

Благодаря изучению элементного обмена стала понятной одна из причин синдрома внезапной детской смерти (СВДС). Доказано, что в основе СВДС лежит дефицит селена и витамина Е: плацентарная недостаточность, бактериальное потребление селена во время беременности угнетают тиреоидную функцию у плода, что в дальнейшем может привести к развитию СВДС (J. Kvicala, V. Zamrazil et al., 1995).

Дефицит селена у недоношенных детей связывают с гипоксией и возникновением болезней дыхательной системы. Учитывая то, что в период внутриутробного развития (а при грудном вскармливании и в первые месяцы жизни) ребенок получает селен исключительно от матери, а продукты питания не всегда содержат его в достаточном количестве, особое значение приобретает обеспеченность этим микроэлементом женщин как на протяжении беременности, так и в период лактации. Есть данные о том, что беременные женщины с селенодефицитным состоянием имели слабую родовую деятельность, достоверно большее число осложнений при родах, более низкие показатели развития новорожденных по сравнению с женщинами, которые нормализовали поступление и обмен селена (за счет приема селенита натрия) (А.В. Вощенко, В.Н. Чугаев и соавт., 1993).

Вне зависимости от срока гестации дефицит селена в плаценте статистически значимо обуславливает низкую оценку по шкале APGAR на первой минуте жизни (относительный риск 1,5). Дефицит селена играет весомую роль в патогенезе синдрома дыхательных расстройств (при сроке гестации 28-33 недели риск развития составляет 1,9 с доверительным интервалом 1,06-4,3) (З.А. Комарова, О.А. Сенькевич, 2012).

К группе риска по дефициту селена относят детей с фенилкетонурией на полусинтетической («очищенной») диете и детей с недостатком белка в пище. Во всех этих случаях прием препаратов селена сопровождается положительным терапевтическим эффектом (А.П. Авцын, А.А. Жаворонков и соавт., 1991).

Многочисленные исследования указывают на снижение содержания селена в сыворотке крови жителей крупных промышленных городов. Недостаточность селена наблюдается в старческом возрасте; у детей, получающих низкокалорийное и низкобелковое питание; при беременности.

Роль селена при заболеваниях почек показана в работе Т.П. Макаровой и Е.Э. Файзрахмановой (2012). В исследовании были задействованы 120 детей с хроническим пиелонефритом в возрасте от 3 до 17 лет (37 мальчиков и 83 девочки) и 20 условно здоровых

детей аналогичного возраста. Изучено содержание микроэлемента селена в биосредах (сыворотка крови, суточная моча), исследованы функциональные пробы почек, иммунный статус и содержание секреторного иммуноглобулина А (sIgA).

Выявлено значительное снижение концентрации селена в сыворотке крови, сочетающееся с пониженной его экскрецией при неизменном клиренсе и экскретируемой фракции. Снижение содержания селена зависело от формы хронического пиелонефрита и было максимальным при обструктивных формах заболевания. При всех изучаемых формах хронического пиелонефрита имело место депрессивное влияние дефицита селена на показатели клеточного иммунитета (численность популяции CD16+) и фагоцитоза. Усугубление дефицита селена при обструктивных формах хронического пиелонефрита коррелирует со снижением показателей клеточного иммунитета: CD3+, CD4+, CD8+ ($r = 0,5$; $r = 0,7$; $r = 0,68$ соответственно; $p < 0,05$).

Установлено, что нарушение гомеостаза селена и воздействие его на показатели иммунного статуса и функциональное состояние почек позволяют рассматривать этот элемент в качестве кофактора формирований нарушений парциальных почечных функций и показателей иммунитета при всех формах хронического пиелонефрита и обменных нарушений при хроническом дисметаболическом пиелонефрите. (Т.П. Макарова, Е.Э. Файзрахманова, 2012).

Роль селена и других микроэлементов важна при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. При исследовании микроэлементного статуса было выявлено снижение уровня цинка и селена у детей с обострением неязвенного гастродуоденита ($15,35 \pm 0,76$ и $76,48 \pm 1,55$ мкг/л соответственно). При эрозивном гастродуодените уровень цинка был снижен в 1,5 раза по сравнению с показателями здоровых детей и составил $12,09 \pm 0,75$ мкмоль/л, уровень железа был снижен в 1,6 раза ($16,99 \pm 0,69$ мкмоль/л), уровень селена был снижен в 1,3 раза и составил $68,93 \pm 1,47$ мкг/л. Состояние дефицита цинка при неязвенном гастродуодените выявлено у 41% детей, при эрозивном гастродуодените – у 71%, дефицит железа – у 11 и 21% соответственно. При неязвенном гастродуодените у 41% детей выявлен дефицит селена легкой степени, у 34% детей – дефицит селена средней степени. При эрозивном гастродуодените, напротив, 36% детей имели дефицит селена легкой степени, 57% детей – средней степени (Н.Е. Санникова, Т.М. Стихина, 2006).

В последние годы в литературе появилась серия научных работ, посвященных изучению обмена селена, значимости его в патогенезе ряда заболеваний. Полученные результаты диктуют необходимость коррекции дефицита селена (А.В. Скальный, 2000; А. Olmez et al., 2004; Л.Г. Войтенко, 2007). Показано, что применение препаратов, содержащих селен, улучшило эффективность терапии хронического гастродуоденита, хронического обструктивного бронхита, позволило оптимизировать терапию сепсиса за счет нормализации численности субпопуляции Т-лимфоцитов, естественных киллеров, а также улучшения функции фагоцитоза и модуляции апоптоза (N.J. Webb, P.E. Brenchley,

2004). В экспериментальных работах выявлено влияние селена на бактерицидную активность нейтрофилов (P. Zagrodzki, 2004).

Профилактика и коррекция селенодефицита. Данные о суточной потребности в селене у здоровых лиц приведены в **таблице 1**.

Таблица 1. Суточная потребность в селене у здоровых лиц (Л.А. Решетник, Е.О. Парфенова, А.В. Скальный, 2000)

Возраст	Потребность в селене (мкг/сутки)	
0-6 мес.	10	
6-12 мес.	15	
1-3 года	20	
4-6 лет	20	
7-10 лет	30	
	Мужчины	Женщины
11-14 лет	40	45
15-18 лет	50	50
После 19 лет	70	55
Беременные	65	
Кормящие	75	

Дефицит селена в организме развивается при поступлении этого элемента в количестве 5 мкг/день и менее, порогом токсичности является доза 5 мг/день (А.В. Скальный, 2004).

Основной источник селена – пшеничная грубая необработанная мука. К продуктам, содержащим селен, относятся также морепродукты (морская соль, крабы, омары, лангусты, креветки, кальмары, тунец), свиные, говяжьи и телячьи почки, печень, сердце, желтки домашних яиц. В зависимости от состава почвы селен содержится в необработанной кукурузе, астрагале, укропе, отрубях, зеленом луке, рябине, чесноке, бобовых, сое, коричневом рисе, спарже, помидорах, цветной капусте, брокколи, фасоли, бразильских орехах, кешью, чистотеле большим, землянике лесной, ромашке аптечной, шиповнике, солодке голой, боярышнике кроваво-красном, алоэ древовидном, алоэ вера, мать-и-мачехе, китайском лимоннике, черной смородине, эвкалипте, тышке обыкновенной, пастернаке посевном, родиоле розовой.

Биоусвояемость селена составляет от 50 до 80% и зависит от других компонентов рациона. Она улучшается под влиянием белков, больших доз витамина А, витаминов Е и С и снижается при дефиците витаминов Е, В₂, В₆, метионина, при поступлении с пищей тяжелых металлов.

В регионах с недостаточностью селена в почве, к которым относятся большинство регионов России и Украины, продукты питания не могут полностью обеспечить население селеном. Тем не менее, поддержать селеновый баланс при помощи пищевых продуктов можно, если учитывать при составлении рационов факторы, влияющие на биодоступность селена. Известно, что основным источником поступления данного элемен-

та в организм человека является растительная пища, причем по неустановленным до сих пор причинам наибольшей биодоступностью обладает селен из зерновых продуктов. Повышению биодоступности селена способствуют жирорастворимые витамины, рибофлавин, β-каротин, витамин С, а к факторам, снижающим обеспеченность организма селеном, относятся присутствие в пище тяжелых металлов, низкобелковая диета. Обмен селена тесно связан с обменом метионина. Так, установлено, что в отличие от растительных животные организмы не способны синтезировать селенометионин, а количество включаемого в белки последних селенометионина в сильной степени зависит от количества поступающего с пищей метионина, однако механизм этого влияния до конца не выяснен.

В таблице 2 представлено содержание селена в продуктах питания.

Таблица 2. Содержание селена в продуктах

Продукт	Содержание (мкг/100 г)
Белые грибы	0,10
Говядина	3
Кокос	0,81
Крабы и раки	17
Креветки	52
Молоко	1
Морковь	1
Морская рыба	0,02-0,2
Мясо (говядина)	0,010-0,35
Мясо курицы	0,014-0,022
Печень	0,04-0,06
Пшенично-ржаной хлеб	0,06
Пшеничные отруби	0,11
Свиное сало	0,2-0,4
Семена подсолнуха	0,07
Соя	0,06
Сыр чеддер	12
Треска	33
Фисташки	0,45
Хлеб из муки цельного помола	35
Чеснок	0,2-0,4
Яйца	0,07-0,10

Первичная профилактика микроэлементозов основана на знании закономерностей влияния химических элементов на здоровье населения конкретной территории (Л.В. Аникина, 2002). Для проведения гигиенической профилактики микроэлементозов необходимо учитывать факторы риска, механизмы влияния на человека, оптимальные диапазоны воздействия, критерии дефицита и избытка микроэлементов.

Научно обоснованная программа гигиенической профилактики микроэлементозов позволяет при низ-

ких экономических затратах снизить частоту экологозависимой патологии и повысить качество жизни населения территории.

Именно изучение региональных особенностей формирования здоровья населения является ключом к эффективному управлению этим здоровьем. Методологически большое значение имеет применение эпидемиолого-гигиенического комплексного подхода в выявлении причинно-следственных связей в системе «среда обитания – здоровье населения» (Е.Н. Беляев, 1996). Исследования фактического питания населения, выполненные в последние годы в различных регионах России, показали наличие как общих, так и специфических проблем, зависящих от социально-экономических, экологических и производственных факторов, а также от традиций питания населения конкретного территориального образования (В.М. Боев, 2002; В.Н. Иванов, 1997; В.А. Тутельян, 2002).

Для коррекции селенодефицита И.В. Гмошинский и соавт. (2009) использовали джем из морской капусты, обогащенный органической формой селена – ферментоллизатом селеносодержащих пищевых дрожжей. Прием этого продукта оказал положительное влияние на функциональное состояние нервной и сердечно-сосудистой систем у обследованных. Не выявлено каких-либо неблагоприятных изменений в изученных биохимических показателях у больных, получавших данный продукт. Прием продукта приводил к достоверному увеличению уровня селена в сыворотке крови только у пациентов, недостаточно обеспеченных этим микроэлементом. (И.В. Гмошинский, В.К. Мазо, С.Н. Зорин и соавт., 2009).

В условиях распространенного дефицита селена в настоящее время возникла необходимость повсеместной «селенизации» населения многих стран мира. Однако далеко не в каждой стране действует практика обогащения селеном основных продуктов питания. Доступным решением этой проблемы является прием биологически активных добавок, содержащих селен.

Такие добавки могут содержать как минеральные накопители селена, так и органические. К минеральным относятся селенит натрия и селенаты, к органическим – селенметионин и селенцистеин. В отличие от неорганических солей селена, органические являются комплексными аминокислотными соединениями с высокой биодоступностью и пролонгированным действием. Они обладают способностью накапливаться в организме и поддерживать высокий уровень селена длительное время.

В качестве таких добавок из минеральных солей широко используют селенит натрия, из органических известны обогащенные селеном дрожжи (Н.Л. Наумова, 2008), селенметионин.

Особенно актуально применение специализированных продуктов, витаминно-минеральных комплексов, включающих селен, и биологически активных добавок в питании беременных и кормящих женщин; недоношенных детей; детей и подростков, проживающих в экологически неблагоприятных условиях и составляющих группу риска в плане селеновой недостаточности (И.В. Гмошинский, В.К. Мазо, 1999).

Таблица 3. Селеносодержащие витаминно-минеральные комплексы и биологически активные добавки

Название	Производитель	Схема применения	Лекарственная форма и содержание селена
Цефасель , лекарственный препарат, действующее вещество – натрия селенит	«Cefak» («Мегаком»)	С 12 лет. Терапевтическая доза составляет 300 мкг селена в сутки в 3 приема (до 5 дней). Поддерживающая терапия: по 100-200 мкг селена в 1-2 приема. Профилактическая доза: 50-100 мкг селена в сутки в 1-2 приема. Доза и продолжительность терапии зависят от общего состояния организма и цели применения	Табл. 50 мкг, № 20; табл. 100 мкг, № 20; табл. 300 мкг, № 20
Триовит , комплексный витаминный препарат	«КРКА»	1-2 капсулы в день	Капсулы 50 мкг, № 30
Витрум , витаминно-минеральный комплекс (содержит селен в форме натрия селената)	«Юнифарм»	С 12 лет. По 1 табл. в день во время или после еды в течение 1-2 мес.	Табл. 25 мкг, №№ 30, 60, 100, 130
Витрум кардио , витаминно-минеральный комплекс (содержит селен в форме натрия селената)	«Юнифарм»	С 12 лет. По 1-2 таблетке в день во время или после еды в течение 1-2 мес.	Табл. 10 мкг №№ 60, 100
Эмфетал , биологически активная добавка	«World Medicine»	По 1 табл. 2 раза в сутки во время или после еды; период употребления 3-4 нед.	Табл. 20 мкг, № 60
Селен микро , биологически активная добавка	«Амрита»	Детям до 1 года – 25 кап на 20 мл (1/10 часть стакана); детям до 2 лет – 0,5 чайной ложки на 1/6 часть стакана; детям до 5 лет – 1 чайную ложку на 1/4 стакана; детям до 12 лет – 1 десертную ложку на 1/2 стакана; взрослым и детям старше 12 лет – по 1 столовой ложке на стакан жидкости	Флаконы по 10 мл с 0,5% раствором селенита натрия в 4% растворе соляной кислоты
Селен активный , биологически активная добавка	ООО «Элит-Фарм»	Взрослым и детям после 12 лет по 1 табл. в сутки во время еды	Табл. 50 мкг, № 80

Перспективен биотехнологический путь получения пищевых источников этого несомненно эссенциального для организма человека микроэлемента, в частности использование в качестве «объектов для биотехнологического встраивания» бактерий рода *Lactobacillus* и микроводоросли *Spirulina platensis* (Е.А. Егорова, 2006).

Отдельные препараты селена, в том числе в составе минерально-витаминных комплексов и биологически активных добавок, представлены в **таблице 3**, дозы приведены согласно инструкциям.

В целом, небольшой дефицит селена можно устранить назначением соответствующей диеты, при более выраженном селенодефиците применяют витаминно-минеральные комплексы, биологически активные добавки или лекарственные препараты.

Таким образом, селен – химический элемент, выполняющий многочисленные защитные функции в организме. Его недостаток определяется при многих патологических состояниях; при некоторых из них он является основной причиной, при других – усугубляет течение заболеваний. Необходимы дальнейшие исследования обеспеченности населения, особенно детей, этим микроэлементом в современных условиях. Это даст возможность разработать лечебно-реабилитационные мероприятия и предотвратить развитие или обострение ряда заболеваний.

Список литературы находится в редакции

К вопросу о роли цинка в клинической педиатрии

**А.П. Волосовец, С.П. Кривопустов,
Е.Ф. Черний, И.А. Логинова, О.В. Емец,**
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца



Член-корреспондент НАМН
Украины, д.м.н., профессор
А.П. Волосовец



Д.м.н., профессор
С.П. Кривопустов

Цинк — один из микроэлементов, имеющих важнейшее значение для организма человека. Суточная потребность в цинке у детей грудного возраста — 3-5 мг/сутки, у взрослого человека — 10-25 мг/сутки. В организм цинк поступает вместе с пищей; основным его источником является животный белок (мясо, рыба, яйца, сыры, молоко), а также грибы, орехи, бобовые, зерновые, но в связи с наличием в последних фитиновой кислоты усвояемость цинка значительно снижается. Всасывание цинка происходит в основном в тонком кишечнике, с помощью металлотионеинов.

Необходимо отметить, что в грудном молоке содержится низкомолекулярный, связывающий цинк лиганд, что увеличивает усвоение цинка организмом ребенка. Также кишечное всасывание цинка повышает наличие в составе пищи витамина А, аминокислот (лизина, цистеина, глицина), а снижают его кальций, железо, медь. Выводится цинк из организма преимущественно с калом (90%), а также мочой и потом. Следует отметить, что цинк не накапливается в организме с возрастом при избыточном его поступлении.

Риску развития цинкдефицитных состояний подвержены 48% населения земного шара. *Цинкдефицитное состояние* (ЦДС) возникает при уменьшении концентрации цинка в крови менее 13 мкмоль/л, а уровень цинка менее 8,2 мкмоль/л считается прогностически неблагоприятным. Согласно заключению IZINCG (International Zinc Nutrition Consultative Group), недостаток цинка в организме коррелирует с задержкой роста у детей школьного возраста, распространенность которой > 20% считается повышенной и может свидетельствовать о проблеме дефицита цинка среди населения. По данным ВОЗ 2000 г., в Украине данный показатель находится на уровне 22,9%. Особенно страдают от недостаточности цинка недоношенные, дети с низкой массой тела при рождении, ВИЧ-инфицированные, пациенты с хроническими заболеваниями почек, а также дети, ослабленные вследствие других хронических заболеваний.

Существует классификация ЦДС по времени возникновения (А.А. Жаворонков, 1991), согласно которой выделяют ЦДС, возникшее в антенатальный и постнатальный период. Исследования показали, что дети, родившиеся от матерей с дефицитом цинка в организме, в 13-18% случаев имели врожденные пороки сердца, головного мозга. Также у них отмечалось уменьшение массы селезенки, тимуса, нарушения функциональной активности лимфоцитов. В постнатальном периоде выделяют эндогенный, экзогенный дефицит цинка, в том числе ятрогенный и техногенный. К первой группе — *эндогенный дефицит* — относятся врожденные заболевания: энтеропатический акродерматит и серповидноклеточная анемия. *Экзогенный дефицит* может быть алиментарного генеза (болезнь Прасада); вторично возникает при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, печени, почек; у беременных и др. *Ятрогенный дефицит* цинка возникает при несбалансированном питании, длительном лечении цитостатиками, L-гистидином. *Техногенное ЦДС* — следствие избытка в окружающей среде так называемых его конкурентов — свинца, кадмия, хрома.

Согласно классификации R. Henkin, R.L. Aamodt et al. (1983), выделяют острую, хроническую и подострую формы ЦДС. *Острая форма* возникает редко, при несбалансированном парентеральном питании; *хроническая форма* характерна для людей, в чьем обычном рационе мало продуктов, содержащих цинк (например, истинных вегетарианцев). Клинически ЦДС проявляется:

- задержкой роста и полового развития;
- поражением кожи и ее придатков;
- изменениями в костной системе;
- желудочно-кишечными расстройствами;
- нарушениями вкуса, обоняния, снижением аппетита;
- психическими нарушениями;
- нарушением темновой адаптации.

Как известно, наибольшее влияние цинк имеет на иммунную систему. Взаимодействие между поступлением микроэлемента в организм и его уровнем противомикробной защиты описаны следующим образом:

- дефицит цинка приводит к снижению активности неспецифического и специфического иммунитета;
- степень нарушений в иммунной системе может быть достаточной для увеличения риска заболеваемости и смертности при инфекционных заболеваниях;
- коррекция дефицита способствует восстановлению уровня иммунокомпетентности.

Также изучено влияние цинка на физиологические барьеры. Ярким примером дефицита цинка является *энтеропатический акродерматит*, при котором сочетаются тяжелые поражения кожи и диарейный синдром. Что касается проницаемости слизистой желудочно-кишечного тракта, цинк способен регулировать процессы образования цАМФ и цГМФ, активирующих протеинкиназу С. При дефиците цинка процесс фосфорилирования протеинкиназы влечет дефосфорилирование легких цепей миозина, что ведет к сокращению в размерах энтероцита и повышению парацеллюлярной проницаемости.

Кроме того, цинк ингибирует цАМФ-индуцированную хлоридзависимую *эскрецию жидкости* путем угнетения калиевых каналцев, поэтому при его недостатке повышается секреция хлоридов и воды в просвет кишечника. В период обострений воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника повышается потребность в цинке (происходит мобилизация микроэлемента из крови), чем обеспечивается репарация и интенсивное обновление кишечного эпителия. Также А.С. Prasad в своих исследованиях указывает на повышение уровня ферментов щеточной каемки энтероцитов при применении цинка в условиях диареи.

При недостаточном поступлении цинка в организм человека происходят *изменения в иммунной системе*. Так, снижается активность тимulina, который вырабатывается в эпителиальных клетках тимуса и обеспечивает созревание лимфоцитов. Необходимо отметить также снижение фагоцитарной активности, гемотаксиса макрофагов. Предшественники В-лимфоцитов практически не страдают при дефиците цинка, поскольку уровень их ростового фактора интерлейкина 4 (ИЛ-4) не снижается. При существенном дефиците этого элемента и блоке развития клеток в костном мозге количество В-лимфоцитов снижается. Миелопоэз при длительном дефиците цинка и нарастании продуцирования глюкокортикостероидов также страдает, снижается количество нейтрофилов.

Цинк необходим для процессов репликации ДНК, так как играет роль в функционировании более 100 транскрипционных факторов. Цинк влияет на активность основных ферментов на базовых стадиях репликации и транскрипции. К ним относятся ДНК-полимеразы, тимидинкиназа, ДНК-зависимая РНК-полимераза, аминоацилтранскриптаза, РНК-синтетаза. Целая группа транскрипционных регуляторов в своей структуре содержат Zn-содержащие белковые домены, известные как «цинковые пальцы». Цинк также повышает уровень инсулиноподобного фактора роста 1 – соматомедина,

который синтезируется в печени при воздействии соматотропного гормона. Инсулиноподобный фактор роста 1 стимулирует репликацию ДНК (что проявляется усилением включения в ДНК тимидина), транскрипцию и трансляцию в тканях – мишенях соматотропного гормона. Дефицит соматомедина приводит к нарушениям роста у детей.

Доказано влияние пониженных концентраций цинка на уровень гормонов: снижается активность тимulina – Zn-связывающего пептида, который вырабатывается эпителиальными клетками тимуса. Роль тимulina – обеспечение созревания, цитотоксичности и производства ИЛ-2 Т-лимфоцитами вне тимуса. Дефицит цинка активирует гипоталамо-питуитарно-надпочечниковую систему, что ведет к гиперпродуцированию глюкокортикостероидов, которые вызывают апоптоз клеток – предшественниц Т-лимфоцитов, уменьшая таким образом их количество. Происходит инволюция тимуса: в опытах, проведенных на мышах, которые в течение 4 недель получали безцинковую диету, было продемонстрировано сокращение размера тимуса до 25% от исходного.

Было также отмечено снижение на цитотоксичных лимфоцитах количества молекул CD73 – мембранного фермента, необходимого для дифференциации лимфоцитов. Т-лимфоциты, особенно незрелые, погибают без факторов выживания – ИЛ-2, интерферона γ , колоние-стимулирующего фактора и цинка. При изучении дефицита цинка на экспериментальной модели было обнаружено снижение содержания интерферона γ и фактора некроза опухоли, вырабатываемых Т-хелперами 1 типа, и неизменное количество ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, вырабатываемых Т-хелперами 2 типа, то есть возник дисбаланс Th1/Th2 (А.Н. Shankar, А.С. Prasad, 1998).

Уровень цинка влияет на активность фосфолипазы С, протеинкиназы, лимфоциткиназы, необходимых для созревания периферических лимфоцитов в вилочковой железе и их активации. Данный микроэлемент может повышать уровни специфических антител (такой эффект был показан у пациентов с шигеллезом).

Цинк является мощным *антиоксидантом*, предотвращая процессы перекисного окисления липидов и защищая таким образом клеточные мембраны от активных форм кислорода. Образование органических пероксидов – результат активации в биологических системах реакций свободно-радикального окисления, главным субстратом которых являются ненасыщенные жирные кислоты мембранных фосфолипидов. Активация реакций перекисного окисления липидов – один из биологических механизмов повреждения биоструктур и развития клеточной патологии. Цинк является мощным антиоксидантом, так как входит в состав супероксиддисмутазы, которая катализирует реакцию дисмутации супероксида в перекись водорода и молекулярный кислород. Кроме того, цинк стабилизирует белковые структуры, препятствуя соединению ионов железа, меди и возникновению «места циклического образования радикалов» путем многократных окислений. Ионы железа и меди выступают в роли обратимых доноров электронов. Также микроэлемент имеет косвенное влияние на антиоксидантную защиту – путем увеличения

уровня металлотіонеїнів в печені, почках, кишечниці. Антиоксидантні властивості металлопротеїнів доведені при радіаційних ураженнях, застосуванні протипухлинних препаратів (S.R. Powell, 2000).

Цинк здатен блокувати синтез оксиду азоту, індукуюваного ІЛ-1, а також подавляти активність ядерного фактора транскрипції NF-κB. В результаті знижується продукування ІЛ-8, фактора некрозу опухолі α і інших медіаторів запального процесу. Важливим властивістю цинку є стабілізація клітинних мембран базофілів і мастоцитів за рахунок утворення зв'язувань з тіоловими групами протеїнів плазматических мембран. Крім впливу на імунну систему, цинк має пряму протівірусну дію. Соли цинку інгібує реплікацію риновірусів, вірусу поліомієліту, ентеровірусу, вірусу простого герпесу. Зв'язуючись з поверхневими структурами вірусу, цинк перешкоджає його взаємодії з міжклітинними рецепторами адгезії ICAM-1. Цинк бере участь в індукції апоптозу в вірустрасформованих клітинах.

Дефіцит цинку у дітей підвищує ризик захворювань пневмонією, малярією, туберкульозом, корью і ін. При цьому також доведено зниження стійкості до вірусу простого герпесу, *Salmonella enteritidis*, *Listeria monocytogenes*, *Candida albicans*, *Toxoplasma gondii*. Застосування цинку при цих захворюваннях обґрунтовано і, за даними L.E. Gaulfield, R.E. Black (2004), може щорічно зберігати життя 406 тисяч дітей з пневмонією і 207 тисяч дітей з малярією по всьому світу.

Виходячи з вищеперерахованих ефектів впливу на імунну систему, можна передбачити цілеспрямованість додаткового введення цинку при різних інфекційних захворюваннях. Успіх такої практики вже був підтверджений у хворих з малярією, туберкульозом і інфекціями нижніх дихальних шляхів. Згідно рекомендацій ВОЗ і ЮНІСЕФ (2004), препарати цинку повинні бути включені в протоколи лікування діарейних захворювань. За даними досліджень, застосування цинку зменшує смертність від діареї на 23% у дітей до 5 років. Крім того, застосування цинку при цьому має і профілактичний ефект – зменшує ймовірність розвитку діареї в найближчі 2-3 місяці. Показано, що додавання цинку в розчини для пероральної регідратації дає сприятливий ефект (C.L. Walker, R.E. Black, J.H. Bloomberg, 2010).

Однак надмірне надходження цинку в організм людини також шкідливо, оскільки може бути пов'язано з Zn-індукованим дефіцитом міді. В частині, відомо, що введення цинку в дозу 300 мг/добу протягом 6 тижнів призводить до зниження гематоксису, фагоцитарної активності нейтрофілів і лімфоцитарного відгуку.

Таким чином, цинк має важливе значення для росту і розвитку дитячого організму, функціонування імунної системи, антиоксидантної захисти, діяльності всіх органів системи. Дефіцит цинку у дітей призводить до затримки росту і розвитку, підвищує ризик захворюваності різними інфекціями.

Література

1. Коржинський Ю.С., Лісний А.Є. Роль цинку в нормі та при патології // Здоров'я дитини. – 2009. – № 1 (16).
2. Мохирева Л.В., Богадельникова І.В. Біологічна роль цинку в організмі людини // Туберкульоз і захворювання легких. – 2011. – № 7.
3. Надрага О.Б., Поцілуйко Н.М. Препарати цинку в комплексному лікуванні гострих діарей у дітей // Здоров'я дитини. – 2011. – № 4 (31).
4. Walker C.L., Black R.E. Zinc for the treatment of diarrhoea: effect on diarrhoea morbidity, mortality and incidence of future episodes. International Epidemiological association, 2010.
5. Lazzarini M., Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhea in children // Cochrane Database Syst Rev. – 2008: CD 005436.
6. Falia M.L. Trace elements and host defense: recent advances and continuing challenges // J Nutr. – 2003. – Vol. 133.
7. Fraker P.J., King L.E. A distinct role for apoptosis in the changes in lymphopoiesis and myelopoiesis created by deficiency in zinc // The FASEB Journal. – 2001. – Vol. 15.
8. Powell S.R. The antioxidant properties of zinc // J. Nutr. – 2000. – Vol. 130.
9. Black R.E. Zinc deficiency, infectious disease and mortality in the developing world // J. Nutr. – 2003. – Vol. 133.
10. Raqib R., Roy S.K., Rahman M.J. et al. Effect of zinc supplementation on immune and inflammatory responses in pediatric patients with shigellosis // Am. J. Clin. Nutr. – 2004. – Vol. 79. – № 3. – P. 444-50.
11. Shankar A.H., Prasad A.S. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection // Am. J. Clin. Nutr. – 1998. – Vol. 68.
12. Bhandari N., Mazumder S., Taneja S. et al. Effectiveness of zinc supplementation plus oral rehydration salts compared with oral rehydration salts alone as a treatment for acute diarrhea in a primary care setting: a cluster randomized trial // Pediatrics. – 2008. – Vol. 121.

Роль факторів харчування й харчових звичок у розвитку ожиріння в дитячому віці

Європейське товариство фахівців у галузі дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології (ESPGHAN) опублікувало рекомендації щодо здорового способу харчування та зменшення ризику ожиріння, призначені для педіатрів та інших працівників охорони здоров'я.

1. Природа ожиріння є багатофакторною. Дієтичні заходи мають бути частиною багатопрофільної стратегії профілактики ожиріння.
2. Жодна поживна речовина не є однозначно пов'язаною з розвитком надмірної ваги й ожиріння.
3. Інтерпретуючи зв'язок між ожирінням і окремими дієтичними факторами, слід брати до уваги методологічні обмеження в дизайні досліджень і комплексний характер ожиріння.
4. Норми споживання енергії слід визначати індивідуально, з урахуванням витрат енергії й росту.
5. Потрібно заохочувати до споживання вуглеводів, що повільно всмоктуються, і обмеження в раціоні вуглеводів, що швидко всмоктуються, та простих цукрів.
6. Стосовно профілактики ожиріння, не можна надати жодної рекомендації щодо кількості та якості вживаних жирів, білків або амінокислот, кальцію й молочних продуктів.
7. Жоден із дієтичних модуляторів кишкової мікрофлори не може бути рекомендований для профілактики ожиріння.
8. Рослинні продукти можуть бути основними компонентами добре збалансованого харчування. У разі дотримання вегетаріанської дієти слід спланувати її відповідним чином (враховуючи споживання рекомендованих макро- й мікроелементів) і контролювати параметри росту, вмісту цинку, заліза, вітамінів B₁₂ і D) під наглядом медпрацівника.
9. Вживання цукровмісних напоїв робить значний внесок у споживання енергії. Слід заохочувати дітей пити звичайну воду, саме вона повинна бути для них основним джерелом рідини.
10. Діти повинні дотримуватися як мінімум 4-разового щоденного харчування, з обов'язковим сніданком. Їх та їхніх батьків необхідно заохочувати до регулярних сімейних прийомів їжі.
11. Потрібно уникати відвідування закладів швидкого харчування (фаст-фудів) з великим розміром порції і високоенергетичною їжею.
12. Для невеличких прийомів їжі між основними (перекусів) слід заохочувати використання корисних продуктів.
13. Розміри порції їжі повинні відповідати віку й розмірам тіла дитини.
14. Педіатрам та іншим працівникам охорони здоров'я слід проводити освітні заходи щодо способу життя й харчування, спрямовані на запобігання розвитку ожиріння.

Agostoni C., Braegger C., Decsi N. et al. Role of Dietary Factors and Food Habits in the Development of Childhood Obesity: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. JPGN 2011; 52: 662–669.

Сукупний соціальний ризик і розвиток ожиріння в ранньому дитинстві

Зв'язок між сукупністю несприятливих соціальних факторів і розвитком ожиріння у переддошкільному віці вивчали за участю 1605 дітей у рамках дослідження Fragile Families and Child Wellbeing (неблагополучні сім'ї та добробут дітей).

Відомості від кожної з матерів (з їхніх слів) щодо насильства з боку інтимного партнера, негараздів із харчуванням і житлом, проявів депресії в матері, вживання матір'ю психоактивних речовин, а також ув'язнення батька отримували, коли дитині було 1 і 3 роки. Для кожного з цих вікових значень отримували показник сукупного соціального ризику, підсумовуючи оцінки за всіма шістьма факторами. Зріст і масу тіла дитини виміряли у віці 5 років. Для оцінки зв'язку між сукупним соціальним ризиком і розвитком ожиріння (із поправкою на зміни соціально-демографічних чинників) використовували моделі логістичної регресії з урахуванням гендерної стратифікації.

Отримані результати показали, що 17% дітей у віці 5 років страждали на ожиріння, причому 57% із них відчували на собі вплив принаймні одного соціального фактора ризику. З урахуванням поправок на соціально-демографічні фактори продемонстровано, що дівчатка, для яких сукупний соціальний ризик був високим (≥ 2 факторів) тільки у віці 1 року (відношення шансів [ВШ] – 2,1; 95% довірчий інтервал [ДІ] – 1,1–4,1) або тільки у віці 3 років (ВШ – 2,2; 95% ДІ – 1,2–4,2), мали підвищену ймовірність розвитку ожиріння порівняно з дівчатками, в яких ці соціальні ризики були відсутні на моменти вказаних вікових значень. Для дівчаток, у яких сукупний соціальний ризик був високим у віці як 1, так і 3 років, ймовірність розвитку ожиріння не була статистично значущою (ВР – 1,9; 95% ДІ – 0,9–4,0). Для хлопчиків не було виявлено жодних значущих зв'язків між досліджуваними показниками.

Отримані результати дають змогу припустити наявність гендерних відмінностей у впливі сукупних соціальних факторів ризику на поширеність ожиріння серед дітей віком до 5 років. Розуміння сімейних і соціальних факторів може поліпшити ефективність профілактичної роботи в боротьбі з дитячим ожирінням.

Suglia S.F., Duarte C.S., Chambers E.C. et al. Cumulative Social Risk and Obesity in Early Childhood. Pediatrics 2012; 129 (5): e1173–e1179



Cefamadar
Цефамадар
Естественное похудение

- **Натуральный препарат для снижения веса**
- **Естественным образом снижает избыточное чувство голода**
- **Хорошо переносится без эффекта привыкания**
- **Подходит для продолжительного курса лечения**
- **Простой режим дозирования**

Пробиотическая коррекция в педиатрии: проблемы и перспективы

Е.Д. Дука,
кафедра пропедевтики детских болезней
Днепропетровской государственной медицинской академии



Д.м.н., профессор
Е.Д. Дука

Интерес к пробиотикам связан, прежде всего, с тем фактом, что ученые нашли связь ряда патологий – аллергических состояний, воспалительных заболеваний кишечника и других – с нарушениями кишечной микрофлоры. Дискуссии по этому поводу говорят о неоднозначной оценке действия пробиотиков: практически равное число исследований свидетельствует об отсутствии или наличии их благоприятного эффекта. Сообщается даже о случаях бактериемии и сепсиса при использовании пробиотиков у детей с нарушенным иммунным статусом. Причиной этих дискуссий является существующий, к сожалению, общий подход ко всем микроорганизмам, включенным по тем или иным показателям в ряд пробиотических препаратов [1, 5, 7, 9, 10].

Согласно Руководству по оценке безопасности и эффективности пробиотиков (Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food), созданному в 2002 г. FAO (Food and Agriculture Organization – Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН) и ВОЗ, есть необходимость говорить об эффективности и безопасности пробиотиков, но не о всех пробиотиках в целом. Нужно оценивать показатели эффективности и безопасности для каждого микроорганизма, являющегося потенциальным пробиотиком!

В свое время P. Flandrius (1997) высказал мнение: «Каждый живой индивид является частью природной экосистемы и, в свою очередь, составляет экосистему для бактерий, носителем которых он является».

На состав микроорганизмов влияет множество факторов:

- образ жизни;
- питание;
- вирусные и бактериальные инфекции;
- медикаментозное лечение (антибиотики);
- патология пищеварительного тракта;
- воспалительные синдромы (2, 3, 8).

В 1989 г. R. Fuller дал определение термину пробиотик как пищевой добавке из живых бактерий, способствующей восстановлению баланса кишечной микрофлоры. Позже FAO определила пробиотики как «живые микроорганизмы, которые, если принимаются в адекватном количестве, приносят пользу здоровью человека».

Состав желудочно-кишечной микрофлоры меняется в зависимости от участка желудочно-кишечного тракта. Обычно у здорового человека состав микрофлоры растет количественно и качественно (в плане увеличения сложности) в направлении от желудка к толстой кишке. Основным контрольным фактором микрофлоры является перистальтика кишечника. Флора проксимального отдела ободочной кишки по сложности состава схожа с флорой дистального отдела этой кишки, но с более выраженным присутствием грамотрицательных и анаэробных бактерий. Согласно результатам исследований S.P. Boriello (2002), микрофлора этого отдела очень похожа на микрофлору фекалий. В каждом отделе кишечника присутствуют по меньшей мере три вида популяций микроорганизмов:

- находящиеся во взвешенном состоянии в просвете кишечника;
- связанные с частицами пищи;
- прикрепленные к эпителию кишечника [11].

Нужно помнить, что в пределах ободочной кишки поверхность эпителия покрывает непрерывный поток вязкой слизи, представляющий собой еще одну среду для обитания микроорганизмов (G. Fonti, 2003). Исследования, проведенные E. Isolauri et al. (2004), показывают, что флора, связанная со слизью, мало отличается от флоры просвета, но имеет иное количественное соотношение видов микроорганизмов (в частности, содержит меньше анаэробов). В ободочной кишке преобладают представители следующих групп: классов Clostridia, Fusobacteria; родов *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Escherichia*, *Lactobacillus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* (E. Isolauri et al., 2004). Рассматривая физиологические характеристики этих бактерий, следует отметить их свойство прочно прилипать к клеткам слизистой кишечника и способность быстро размножаться в кишечной среде. Чрезвычайно важно то, что действие кишечных бактерий может быть полезным или вредным для организма-хозяина. Основные функции кишечной микрофлоры – участие в процессах метаболизма (расщепление нерастворимых углеводов с образованием летучих жирных кислот; деконъюгация желчных кислот; метаболизм билирубина; расщепление углеводов слизи, вырабатываемой выстилкой кишечного эпителия; син-

тез витаминов группы В и витамина К) и защита от патогенных агентов за счет стимуляции ответной иммунной реакции. С дисбалансом микрофлоры кишечника могут быть связаны многие заболевания: синдром раздраженного кишечника, непереносимость лактозы, диспепсия, хронические воспалительные заболевания кишечника, пищевая аллергия и др. Изменения кишечной микрофлоры были обнаружены у детей с аллергией (М. Kalliomaki, E. Isolauri, 2003). Желудочно-кишечный тракт, будучи стерильным в самом начале жизни человека, уже с первых часов после рождения заселяется микроорганизмами. Состав этих микроорганизмов значительно меняется с первых недель жизни и до отнятия ребенка от груди, после чего остается относительно стабильным. Патогенные для организма человека бактерии представлены всего несколькими сотнями видов. Те бактерии, с которыми потенциально может столкнуться человек, составляют порядка нескольких тысяч, а видов бактерий в окружающей среде и того больше: 17 семейств, 50 родов, 400-500 видов и неопределенное число подвидов.

Более 15 лет проводятся различные клинические исследования по изучению пробиотиков, но некоторые аспекты принципов их действия еще следует установить. Ясно одно — пробиотики способны благотворно влиять на кишечную микрофлору, особенно их действие выражено в случаях преобладания потенциальных патогенов. Характеризуя физиологические свойства пробиотиков, следует отметить преобладание в них живых компонентов, устойчивость к воздействию желудочного сока (т. е. могут оставаться живыми, пока не достигнут кишечника). Они должны прилипать к эпителиальным клеткам, что позволяет колонизировать кишечник и оставаться в нем на протяжении довольно длительного периода — до 20 дней. Основными пробиотиками считают молочнокислые бактерии (*Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Lactococcus*), бифидобактерии (*Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. breve*) и дрожжи (*Saccharomyces boulardii*). Обычно бифидо- и лактобактерии считают ответственными за «противостояние колонизации патогенов» (рис. 1, 2).

Лактобактерии составляют часть нормальной микрофлоры ротовой полости и кишечника. Большинство из них могут прилипать к клеткам слизистой толстой кишки и модулировать секрецию цитокинов эпителиальными клетками кишечника, оказывая воздействие на иммунную и воспалительную реакции. Исследования различных штаммов показали, что они способны предотвращать инфицирование патогенами либо путем модуляции иммунной системы, либо другим путем, таким как конкурентное исключение.

В настоящее время существует некий консерватизм взглядов на микрофлору как систему примитивно устроенных одноклеточных организмов. Разработчиками пробиотиков уделяется недостаточно внимания современным знаниям, которые касаются закономерностей формирования и функционирования природных микробных сообществ (многовидовой микробиоты человека).

В природных условиях каждый микробный индивидум с определенным набором биологических свойств



Рисунок 1. Клетки *Lactobacillus*

Рисунок 2. Клетки *Bifidobacterium bifidum*

стремится отыскать в экосистеме «компаньонов» с другими полезными механизмами биологической активности и вступить с ними во взаимовыгодные, компромиссные взаимоотношения (Д.С. Янковский и соавт., 2008). С целью оптимизации условий жизни и гармонизации отношений с внешней средой и микроорганизмом-симбионтом микроорганизмы в процессе эволюции выработали способность конструировать специальные биологические структуры, значительно повышающие жизненный потенциал сообщества, например биопленки (Е.М. Лукьянова, Д.С. Янковский, 2006). Учитывая такие особенности, нереально рассчитывать на способность отдельных штаммов пробиотических микроорганизмов, «избалованных» идеальными лабораторными условиями жизни, каким-либо образом повлиять на состав и функции организованной биопленочной кишечной микробиоты (рис. 3), характерной для биотопа человека. Ошибочность такого механического переноса кишечного биотопа на состав пробиотика заключается в том, что пробиотик не является средством заместительной терапии и не может при поступлении в биотопы, непосредственно за счет внедрения своих популяций, восполнять дефект определенных видов индигенной микрофлоры.

Приэпителиальная микробиоценозная биопленка — чрезвычайно гетерогенная структура (рис. 4). Это касается видового и штаммового состава мукозной микробиоты, физиологического состояния клеток, размера, структуры и расположения микроколоний, химического состава и вязкости матрикса, содержания

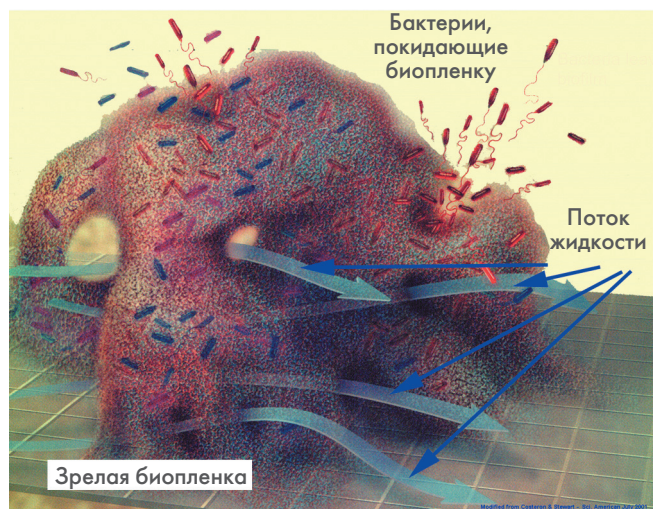


Рисунок 3. Биопленочная кишечная микробиота



Рисунок 4. Расположение в биопленке различных групп микроорганизмов, различающихся отношением к кислороду
(<http://www.medicusamicus.com/>)

в нем иммунных клеток, иммуноглобулинов и других компонентов, качества слизи, состояния самой пленки как целостной структуры и др. Вполне очевидно, что в гетерогенности биопленки заключается ее удивительная устойчивость (Д.С. Янковский и соавт., 2011).

Поэтому современное направление в биоиндустрии пробиотиков основано на разработке поликомпонентных пробиотиков с созданием консорциумов физиологических бактерий с доказанной безопасностью для здоровья (преимущественно лактобацилл и бифидобактерий) с представителями условно патогенных видов (эшерихии, энтерококки и др.).

В создании новых мультипробиотиков ключевую роль играет феномен взаимной биостимуляции пробиотических бактерий. Существуют «взаимовыгодные отношения» между молочнокислыми и пропионово-кислыми бактериями за счет наличия у этих микроорганизмов формирования симбиотических связей.

Ключевая роль пробиотика заключается в проявлении активности в полостной области биотопа и создании условий, способствующих очищению биотопа от избытка условно патогенных микроорганизмов и восстановлению структурно-функциональных свойств биопленочной микробиоты. Достичь этого можно

только в многокомпонентном пробиотике на основе апатогенной физиологической микрофлоры, основанной на стабильном симбиозе. Таким образом, будущее применения пробиотиков для профилактики и лечения микробиологических нарушений кишечной микрофлоры как у взрослых, так и у детей, — за мультипробиотическими препаратами.

Литература

1. Акоев Ю.С., Сенцова Т.Б., Яцын Г.В. и др. Новый взгляд на дисбиозы у новорожденных детей // Рос. педиатр. ж. – 2000. – № 5. – С.13-14.
2. Антипкін Ю.Г., Шадрін О.Г., Муквіч О.М., Лисяна Т.О. Клініко-бактеріологічні та імунологічні особливості кишкового дисбактеріозу у дітей раннього віку та його корекція пробіотиком «Апібакт» // Здоровье женщины. – 2006. – № 2(26). – С. 192-195.
3. Бабин В.Н., Домарадский И.В., Дубинин А.В., Кондракова О.А. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры // Рос. хим. ж. – 1994. – № 38(6). – С. 66-78.
4. Бекетова Г. Нові підходи до лікування порушень мікробіоценозу травної системи у дітей // Ліки України. – 2001. – № 2. – С. 55-56.
5. Бережной В.В., Унич Н.К., Орлюк И.Б. и др. Кишечный дисбактериоз у детей // Перинатология та педіатрія. – 1999. – № 1. – С. 25-30.
6. Бережной В.В., Унич Н.К., Орлюк Б. та ін. Діагностика, сучасна фармакотерапія та профілактика кишкового дисбактеріозу у дітей // Методичні рекомендації. – К., 2000. – 35 с.
7. Лукьянова Е.М., Янковский Д.С., Дымент Г.С., Антипкин Ю.Г., Бережной В.В., Шунько Е.Е., Крамарев С.А. Некоторые замечания относительно тактики использования пробиотиков в неонатологии и педиатрии // Современная педиатрия. – 2005. – № 3(8). – С. 230-240.
8. Янковский Д.С. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов человека // Здоровье женщины. – 2003. – № 4(16). – С. 145-158.
9. Янковский Д.С., Дымент Г.С. Пробиотики XXI столетия: достижения, проблемы, дискуссии // Роль пробіотиків в охороні здоров'я матері та дитини. – 2006. – С. 7-8.
10. Янковский Д.С., Ширококов В.П., Дымент Г.С., Интегральная роль симбиотической микрофлоры в физиологии человека. – Киев, 2011.
11. Borriello S.P., Hames W.P., Holzapfel W. Safety of probiotics that contain lactobacilli of bifidobacteria // Clin. Infect. Dis. – 2003. – № 36. – P. 775-780.
12. Fuller R. Probiotics in human medicine // Gut. – 1991. – № 32(4). – P. 139-142.
13. Isolauri E. Dietary modification of atopic disease: Use of probiotics in the prevention of atopic dermatitis // Curr. Allergy. Asthma Rep. – 2004. – № 4. – P. 270-275.
14. Kalliomaki M., Isolauri E. Role of intestinal flora in the development of allergy // Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol. – 2003. – № 3. – P. 15-20.

Сорбенты с практической точки зрения

В.А. Козловский, В.И. Шмалий, П.М. Карповец, Л.И. Григорьева,
Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Институт экогигиены и токсикологии имени Л.И. Медведя

Многочисленные исследования последних десятилетий убедительно демонстрируют, что заболевания пищеварительного тракта (начиная с полости рта) являются независимыми факторами развития многих системных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, и отягощают течение практически всех хронических системных заболеваний. Поэтому проблема нормализации функций пищеварительного тракта все чаще становится предметом обсуждения, в том числе в контексте рационального и оптимального использования арсенала средств, нормализующих его функции. Применение данных средств предусматривает индивидуальный их подбор, максимально соответствующий потребностям человека в энергетических, пластических и регуляторных компонентах. При этом биологически активные вещества, содержащиеся в них, при систематическом употреблении способны поддерживать и регулировать конкретные физиологические функции организма, биохимические и поведенческие реакции, что может способствовать сохранению здоровья человека, формированию устойчивости к заболеваниям.

История применения энтеросорбентов насчитывает тысячи лет: в Египте более трех тысяч лет назад использовали древесный уголь для наружного и внутреннего применения. В Индии, Китае, Греции для этих целей использовали древесный уголь, глину, растертые туфы, пережженный рог, понимая, что для лечения отравлений, кишечных расстройств, желтухи и других заболеваний основным подходом является «очистение соков организма». В Древней Руси применяли березовый или костный уголь. По некоторым источникам, назначение древесного угля Александру Невскому продлило его жизнь после отравления. Однако документальных подтверждений этого факта нет, поскольку неизвестно, чем он был отравлен, а сорбенты далеко не всегда могут поглощать чужеродные вещества.

Согласно выводам зарубежных исследователей (К. Vzoek, 1999; А. Woolen, 1990), основными составляющими функциональных продуктов, способных решать поставленные задачи, являются продукты, содержащие бифидобактерии, олигосахариды, пищевые волокна, эйкозапентаеновую и арахидоновую кислоты, аминокислоты и пептиды, холины, витамины, вещества, в той или иной степени обладающие сорбционными свойствами. Именно подобные компоненты способны нормализовать функциональное состояние пищеварительного тракта, нарушенное вследствие дисбактериоза.

Суммарный вес микроорганизмов, населяющих организм человека, составляет около 2 кг. Микрофлора представлена более чем 400 видами бактерий. Микроорганизмы обеспечивают нормальный газообмен в кишечнике, способствуют обновлению клеток его слизистой оболочки, синтезируют

витамины, повышают активность кишечных ферментов, очищают организм от токсинов, стимулируют работу лимфоидных клеток кишечника, которые продуцируют вещества, защищающие от инфекций, и т. д.

Интересна способность кишечной микрофлоры долгожителей «впадать в детство», то есть изменять свой состав таким образом, что большая часть биоценоза у них представлена бифидобактериями. Сложно сказать, происходит ли это в связи со старением или, наоборот, сохранность такой микрофлоры является одной из возможных причин долголетия.

Одно из важнейших свойств кишечной микрофлоры – ее антагонистические взаимоотношения с патогенными микроорганизмами, что является основным моментом предупреждения различных заболеваний. Многочисленные исследования, проведенные отечественными и зарубежными учеными, свидетельствуют о широкой распространенности кишечного дисбактериоза не только у лиц, страдающих хроническими заболеваниями пищеварительного тракта, но и у большинства здоровых людей.

Еще одно интересное направление – изучение влияния кишечной микрофлоры на функции головного мозга. Как показывают исследования, нарушения познавательной функции (снижение работоспособности, ухудшение памяти, внимания, эмоциональные нарушения и т. д.) могут быть спровоцированы изменениями количественного и качественного состава микрофлоры, поскольку «чужие» микроорганизмы способны выделять вещества, оказывающие токсическое влияние на мозг. Эти токсичные продукты попадают в системный кровоток и по системе воротной вены достигают печени, где в норме инактивируются. Однако в случае, когда в составе кишечной микрофлоры высоко содержание микроорганизмов протеолитической группы, в кровь попадает слишком много токсинов и печень просто не успевает их обезвредить (то же самое происходит при заболеваниях и токсических поражениях печени). Необезвреженные кишечные токсины возвращаются в кровь и достигают мозга. Почти все эти вещества (и прежде всего аммиак) являются сильнейшими нейротоксинами. Повышенное содержание отравляющих веществ в крови ведет не только к снижению интеллектуальных способностей человека, но и к формированию энцефалопатии, повышенной утомляемости, головным болям и даже (у детей раннего возраста) к аутизму.

Более того, некоторые данные свидетельствуют о том, что низкая эффективность антигипертензивной терапии в ряде случаев тоже обусловлена кишечным дисбактериозом, поскольку многие токсические вещества, выделяемые микрофлорой кишечника, являются сильными сосудосуживающими агентами.

С практической точки зрения очень важно знать размеры молекул токсических агентов, а также прочность их связывания с белками-переносчиками. В соответствии с этим различают: токсины с размером молекулы менее 150 нм, которые имеют преимущественно дисметаболическое происхождение; от 150 до 250 нм – параинфекционного происхождения (липополисахариды) и ксенобиотики; токсины с размером молекулы более 250 нм, образующиеся в результате резорбции продуктов клеточной деструкции. По имеющимся данным, токсины параинфекционного происхождения достаточно часто не образуют прочную связь с белками-носителями (альбуминовой и глобулиновой фракциями плазмы), а крупномолекулярные токсины, высвобождающиеся при клеточной деструкции, образуют высокопрочную связь с токсин-несущими фракциями плазмы [4].

В контексте вышеизложенного, при проведении эфферентной (сорбционной) терапии важно понимание механизмов детоксикации и простоты проведения данной процедуры. Наиболее известными *путями детоксикации* являются:

- метаболические механизмы (утилизация кетоновых тел);
- экскреторные механизмы (выведение с мочой, выдыхаемым воздухом и содержимым пищеварительного тракта);
- иммунные механизмы (поглощение токсинов клетками моноцитарно-макрофагальной системы, связывание нейтрализующими антителами и др.).

С учетом потенциально фатальных последствий прогрессирующей хронической интоксикации, эфферентная детоксикация была и остается одним из основных направлений современной терапии интоксикационного синдрома различного генеза.

Среди средств неинвазивной эфферентной терапии интоксикационного синдрома ключевая роль отводится **энтеросорбентам** [1-7]. Сорбенты могут взаимодействовать с токсинами различными способами в зависимости от характера сорбции: образование твердого или жидкого раствора, поглощение (сгущение) на своей поверхности, а также химическое взаимодействие.

Твердые сорбенты подразделяются на гранулированные и волокнистые. Волокнистые сорбенты характеризуются более высокой кинетикой сорбции за счет большей удельной поверхности и большей доступности функциональных групп, что, в конечном счете, определяет *сорбционную емкость* – количество вещества, которое может поглотить сорбент на единицу своей массы. Однако более важным свойством является *селективность сорбента* в отношении тех или иных веществ, зависящая от ультраструктуры сорбента.

Среди сорбентов наибольшую сорбционную емкость имеют препараты кремния: диоксид кремния, бентолиты, полидиметилсилоксаны (гидрогель метилкремниевой кислоты, диметикон).

Угольные сорбенты в этом смысле несколько проигрывают кремниевым именно в отношении селективности и безопасности.

Угольные сорбенты слабо сорбируют вирусы и могут повреждать слизистую оболочку кишечника, кроме того, для них характерна неоднородность структурных элементов, что обуславливает возможность попадания пылевых частиц в кровеносное русло с последующим оседанием в различных органах. Клиническое значение такого явления сегодня не определено [7].

Результаты исследований [11] свидетельствуют о неэффективности угольных сорбентов в лечении диарейного и интоксикационного синдромов, что заставляет пересмотреть традиционные взгляды на их применение. Эффективность угольных сорбентов доказана только при передозиров-

ке некоторых лекарственных препаратов с энтерогепатическим путем циркуляции [9].

Напротив, кремниевые сорбенты на основе полидиметилсилоксана (диметикон, гидрогель метилкремниевой кислоты) оказывают эффективное антидиарейное действие [2, 6, 7, 9].

Следует отметить, что эффективность диметикона и гидрогеля метилкремниевой кислоты (как формы полидиметилсилоксана) доказана при различной патологии, в том числе при дисбиотических поражениях пищеварительного тракта и острых диареях [2, 6].

Хотя влияние диметикона на синдром диареи выражено умеренно, оно повышается при одновременном применении других антидиарейных средств, в частности блокаторов опиатных рецепторов.

По результатам исследований [2, 6, 9], у детей с выраженным *дисбиозом кишечника* применение гидрогеля метилкремниевой кислоты (Энтеросгель) не сопровождается разрастанием неполноценных форм *Escherichia coli*. Микробиологический анализ фекалий продемонстрировал также существенное уменьшение повышенного титра гемолизующей *E. coli* на фоне выраженных клинических проявлений. По данным НСТ-теста и других биохимических исследований, применение Энтеросгеля в комплексной терапии данной категории больных повышало токсинсвязывающую способность альбумина, снижало токсические свойства аутологичной сыворотки крови, снижало выраженность аутоиммунных реакций за счет уменьшения накопления аутоантигенов [2, 6, 9]. При этом удалось добиться коррекции состава анаэробной резидентной микрофлоры на 20-40%, а аэробной и факультативно-аэробной – на 40-60%, кроме того, был восстановлен антагонизм по отношению к целому ряду возбудителей кишечных инфекций и вирусов.

В понимании механизмов действия формы полидиметилсилоксана-гидрогеля метилкремниевой кислоты в виде пасты следует учитывать ультраструктуру самого сорбента, которая по своей сути отличается от сыпучих форм препарата, диоксида кремния и угольных сорбентов.

В зависимости от длительности химической реакции при «созревании» геля, то есть от степени его полимеризации, возможно получение пор с заданными характеристиками: микropоры с радиусом менее 1,5 нм, мезопоры с радиусом от 1,5 до 200 нм и макропоры – свыше 200 нм, что выгодно отличает гидрогель метилкремниевой кислоты от других сорбентов. Благодаря такому строению возможно прямое сорбирование вирусов и бактерий, особенно это касается патогенных ротавирусов и клостридиальной флоры [4, 5, 7].

Кроме того, дисбактериоз усиливает образование в кишечнике аммиака, что усугубляет интоксикационный синдром и сопровождается выраженной симптоматикой: диарей, многократной рвотой, слабостью, гипертермией. Таким образом замыкаются многочисленные «порочные круги» развития болезни: наличие одних симптомов провоцирует и усиливает другие.

Решение данной проблемы может осуществляться несколькими путями. Чаще всего нормализация состава микрофлоры достигается с помощью введения пробиотиков – микроорганизмов, характерных для пищеварительного тракта, или пребиотиков – веществ, стимулирующих размножение в кишечнике полезных бактерий.

Введение метилкремниевой кислоты в состав препаратов для коррекции дисбактериоза придает последним сорбционные и, соответственно, детоксикационные свойства. Примером таких продуктов может служить «Сорболонг», содержащий метилкремниевую кислоту в сухом виде и пребиотик инулин.

Согласно нормам CRAS, инулин маркируется на этикетках как «вещество бифидогенного действия».

Попадая в желудок, инулин растворяется в теплом желудочном содержимом, образуя гель. Организм человека не содержит энзимы, способные расщеплять инулин, поэтому вещество в неизменном виде достигает толстого кишечника. При изучении эффектов инулина в шведском исследовании (2000) установлено, что он ускоряет время прохождения пищи по тонкому кишечнику, в результате чего уменьшается степень переваривания крахмала и повышается толерантность к глюкозе. В толстом кишечнике инулин полностью ферментируется исключительно бифидобактериями, которые составляют 80-90% микрофлоры кишечника здорового человека. В исследованиях Т. Mitsuoka (1997) у 23 пациентов престарелого возраста количество бифидобактерий при приеме инулина с пищей за 2 недели увеличилось на 1000%. Наряду с этим значительно снизился уровень клостридиальной флоры.

Кроме того, пребиотики осуществляют протеолиз эндотоксинов, аллергенов и антигенов. Это касается всасывания в кишечнике частично переваренных белков, в том числе способствующих развитию пищевой непереносимости и сопутствующих ей кожных заболеваний.

Чаще всего пре- и пробиотики комбинируют между собой, однако существуют и комбинации с энтеросорбентами. Создана комбинация Сорболонг, сочетающая порошковую форму гидрогеля метилкремниевой кислоты (Энтеросгеля) с инулином. Преимущество такого препарата – в удобстве применения. Данное средство рекомендовано при **пищевых и бытовых отравлениях, интоксикационном синдроме**. Сорболонг содержит ксерогель метилкремниевой кислоты с таким же распределением пор, как и в гидрогеле. При изучении сорбционной активности ксерогеля метилкремниевой кислоты по сорбции паров бензола установлено, что он существенно превосходит активированный уголь.

Ксерогель активно применяется в хирургической практике в силу своих способностей сорбировать раневое содержимое, особенно белковые молекулы и экссудат. Применение ксерогеля внутрь способствует элиминации возбудителя как на этапе сорбции, так и на этапе колонизации желудочно-кишечного тракта (за счет инулина), профилируя неизбежный в случае перенесенной острой кишечной инфекции дисбактериоз.

Немаловажным фактором является удобство применения препарата, особенно при путешествиях. **Диарея путешественников** – расстройство функций желудочно-кишечного тракта у вновь прибывших в другую климатическую зону лиц, в частности у туристов. В настоящее время считают, что основной причиной острых диарей в большинстве стран мира и наиболее частой причиной диареи путешественников служит попадание в организм инфекции при употреблении в пищу термически не обработанных овощей и фруктов, непастеризованного молока и молочных продуктов, а также некипяченой воды. Возбудителем в большинстве случаев является продуцирующая энтеротоксин кишечная палочка, обладающая способностью прикрепляться к эпителиальным клеткам слизистой оболочки тонкой кишки и продуцировать один или несколько токсинов, вызывающих диарею. Еще один фактор – резкое изменение диеты, режима питания и быта на новом месте пребывания.

Статистика свидетельствует, что риск развития диареи у данной категории лиц достаточно высок – каждый третий путешественник страдает этим заболеванием. Во всем мире каждый год случается около 150 млн эпизодов диареи путешественников, которая считается особой формой неэпидемической диареи.

ЕНТЕРОСГЕЛЬ – сучасний лікарський засіб для детоксикації організму у випадку:

- кишкових інфекцій (ентероколіти);
- отруєнь алкоголем та наркотичними речовинами;
- токсикозів вагітних 1-ї половини вагітності;
- гепатитів;
- інтоксикаційного синдрому
(при опіках, гнійно-септичних захворюваннях);
- алергічних та шкірних захворювань;
- хронічної ниркової та печінкової недостатності.



ЕНТЕРОСГЕЛЬ – засіб № 1 проти діареї *

*Всеукраїнський рейтинг "Фаворити успіху" 2010 р.
Дозволений для використання у дорослому та дитячому віці.

Реєстр. посвід. №UA№UA/4415/02/01 від 27.11.2007 р.
Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.

Рекомендації ВОЗ, касаючі фармакотерапії диареї путешественников, однозначні: антибіотики можуть бути применені тільки для лікування хворих з дизентерією і в разі передбачуваної холери. В інших випадках вони неефективні і не повинні применятися. А симптоми в разі жидкого стуга і скоплення газів в кишечнику прекрасно купіруються симптоматическими засадами, модифікуючими функції жлудочно-кишечного тракта – пребіотиками, сорбентами і антагоністами опіатних рецепторів.

Таким образом, своевременное, эффективное и безопасное лечение диарейного синдрома, связанного с пищевыми отравлениями, должно проводиться с момента проявления первых симптомов. Проще всего ликвидировать проявления болезни регидрационной и элиминационной терапией с применением энтеросорбентов (в использовании удобнее порошковая капсульная форма энтеросгеля – Сорболонг, его легко можно положить себе в карман в отличие от энтеросгеля в банках или диметикона в пакетах, требующих наличия качественной воды для растворения). Если же не удастся достичь выздоровления, следует обратиться к врачу для решения вопроса о возможности начала антибактериальной терапии.

Список літератури – в редакції

Клінічна ефективність лактулози

Л.В. Яковлева, О.Б. Леницька, Є.О. Ковальова, Д.М. Бабенко,

Центральна науково-дослідна лабораторія, Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Лактулоза була вперше описана в 1929 р. Е.М. Montgomery і С.С. Hudson під назвою «лактокетоза». У 1959 р. F. Mayerhofer і F. Petuely показали її придатність для лікування закрепа в дітей. У 1966 р. S. Bircher уперше представив результати клінічного дослідження і повідомив про успішне лікування печінкової енцефалопатії (ПЕ) за допомогою препарату лактулози, а в 1975 р. K. Hoffmann опублікував перші результати застосування цього препарату як терапевтичного засобу в хронічних носіїв сальмонел [25].

У 1970 р. H. Conn і M. Floch опублікували результати першого подвійного сліпого клінічного дослідження сучасного дизайну і продемонстрували еквівалентність неоміцину й лактулози, відзначаючи переваги лактулози з точки зору переносимості та безпеки. Одразу ж після цього клінічного випробування лактулозу було визнано в усьому світі стандартним лікарським засобом, призначеним для лікування навіть найтяжчих випадків портосистемної енцефалопатії, і вона продовжує утримувати цю позицію до сьогодні [18].

Перші публікації, присвячені можливості клінічного застосування лактулози, згодом були доповнені численними дослідженнями, які підтвердили ефективність цього препарату у разі його використання за різними напрямками – як засіб для лікування:

- закрепів (у тому числі хронічних);
- дисбактеріозу кишечника;
- інтоксикацій різного генезу;
- гіперхолестеринемії;
- печінкової енцефалопатії;
- печінкової недостатності;
- печінкової прекоми та коми;
- цирозу печінки з тенденцією до гіперамоніємії.

Крім того, автори постійно звертали увагу на дуже низьку частоту побічних ефектів при застосуванні лактулози навіть у грудних дітей з перших днів життя, у вагітних і жінок, які годують грудьми. Тривале застосування препарату не супроводжується такими небажаними явищами, як втрата електролітів або розвиток толерантності, що спостерігаються при застосуванні інших проносних засобів [4, 7].

Лактулоза (4-О-β-D-галактопіранозил-D-фруктоза) – синтетичний стереоізомер молочного цукру лактози (**рисунок**). Лактулозу в промислових кількостях синтезують із лактози, яку, в свою чергу, отримують із підсирної сироватки, відходів під час виробництва

молока та молочних продуктів. Внаслідок цього отримують дисахарид, що складається з молекул фруктози і галактози.

Фармакокінетична характеристика

Лактулоза не піддається ферментному розщепленню в кишечнику, оскільки в тонкій кишці немає відповідного ензиму. Вона транзитом досягає товстої кишки і там (переважно в правих її відділах і поперечній ободовій кишці) під дією цукролітичної мікрофлори (*Lactobacillus bifidus*, *L. acidophilus*, *Streptococcus faecalis*) розпадається до низькомолекулярних жирних органічних кислот із коротким ланцюгом: молочної, оцтової, незначної кількості масляної та пропіонової.

Унаслідок розщеплення лактулози концентрація продуктів її деградації у фекаліях значно зростає. Через підвищення осмотичного тиску абсорбція води в товстій кишці гальмується і обсяг фекалій зростає, випорожнення набувають м'якої консистенції. При цьому час транзиту фекалій по кишці скорочується. Комбінація ацидофікованого середовища і збільшення об'єму кишкового вмісту значно стимулюють перистальтику.

Біодоступність майже відсутня. Тільки близько 0,25-2,0% уведеної дози всмоктується в незміненому вигляді в тонкій кишці. Лактулоза не розподіляється в тканинах організму, оскільки активна речовина практично не всмоктується. Незначна кількість абсорбованої лактулози (2-3%) виводиться нирками в незміненому вигляді з сечею [7].

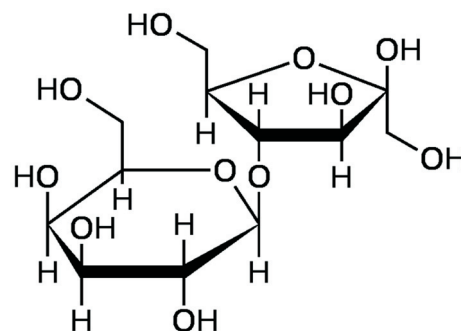


Рисунок. Структурна формула лактулози (Lactulosum)

В одному з досліджень, проведеному на 20 здорових добровольцях, ефективність вимірювали за допомогою сцинтиграфії товстої кишки. Оцінювали вплив трьохденного застосування лактулози у дозах 67, 99 та 134 г на добу на транзит у товстій кишці (середній час перебування та сукупний об'єм випорожнень, тривалість перебування у проксимальному та дистальному відділах товстої кишки). Було встановлено, що при застосуванні лактулози у дозі 99 г на добу маса випорожнень становила 653 г на день, загальна тривалість проходження по товстій кишці становила 985 ± 88 хв, тривалість перебування у проксимальних відділах товстої кишки — 582 ± 37 хв, у дистальних відділах — 403 ± 55 хв. Збільшення дози лактулози сприяє збільшенню маси випорожнень, зменшенню тривалості перебування її у товстій кишці [22].

У 1982 р. S. Surinder провів дослідження з метою розширення знань щодо бродіння окремих видів кишкових мікроорганізмів на такому субстраті, як лактулоза. Використання лактулози й утворення продуктів бродіння були оцінені кількісно на 64 штаммах бактерій, які культивували в анаеробних умовах у товстому кишечнику. Приблизно для 14% усіх досліджених штамів було показано незначне використання лактулози (< 5%); для більшості (61%), представленої кишковою паличкою, бактероїдами, стрептококами та двома видами клостридій, — проміжний ступінь використання лактулози (5-20%). Високу ефективність у метаболізмі лактулози (> 20%) показали штами *Bacteroides oralis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Clostridium perfringens*, *Lactobacillus casei*. Інші бактерії товстої кишки — *Streptococcus* та *Enterobacteriaceae* — мають досить низьку здатність використовувати лактулозу як субстрат. Було встановлено, що за перші 24 години ферментації рН знижується на 2,0-2,5 одиниці. Кількісний аналіз продуктів бродіння показав, що основними метаболітами були оцтова, молочна й масляна кислоти [17].

Загальна кількість коротколанцюгових кислот, що утворюються з 1 моля олігосахаридних залишків лактулози, становить 1,45-1,05 моль. Серед них переважає оцтова кислота, яка має провідну роль в інгібуванні росту *Escherichia coli*, численних представників умовно патогенних бактерій і грибів [3].

Сьогодні на українському фармацевтичному ринку лактулоза присутня у декількох лікарських формах для перорального застосування: у вигляді сиропу, розчину та порошку для приготування суспензії [5, 9].

Завдяки широкому спектру фармакологічних властивостей лактулозу застосовують за різними напрямками:

- як біфідогенний та антимікробний препарат (лактулоза вибірково стимулює ріст молочнокислих бактерій (лактобактерій, біфідобактерій), при цьому пригнічується ріст протеолітичних бактерій, що розщеплюють білки);
- як проносний засіб у дорослих і дітей;
- як антиоксидантний засіб (лактулоза знижує концентрацію амонію, фенолів та ендотоксину в товстій кишці внаслідок зменшення розщеплення жирів і білків, поліпшує толерантність до білків);
- як препарат, що має низку інших фармакологічних властивостей (антиканцерогенні, гепатопротекторні, літогенні, пребіотичні тощо).

Пацієнти і методи

Роботу присвячено аналізу систематизованих результатів клінічних випробувань лактулози. Дослідження проводили з використанням баз даних у мережі Інтернет, публікацій у медичних виданнях. Аналіз був ретроспективним — використовували дані за період 1965-2011 рр. Наведено також результати мета-аналізу контрольованих випробувань, присвячених оцінці ефективності та безпеки лактулози.

З урахуванням того, що лактулоза є безпечним лікарським засобом, застосовуваним у пацієнтів різних вікових категорій, були використані такі *критерії включення*:

- стать: чоловіча й жіноча;
- вік: від новонароджених до літніх людей;
- діагноз:
 - закрепи (частота дефекацій < 3 разів на тиждень; маса випорожнень < 35 г на добу; вміст води у фекаліях < 70%; час транзиту по шлунково-кишковому тракту більше > 5 діб);
 - печінкова енцефалопатія — гостра та латентна форми;
- тривалість досліджень: від одноразового прийому до застосування протягом 24 тижнів.

Оцінку ефективності в більшості досліджень проводили в динаміці або тільки після закінчення терапії, порівнюючи з даними, отриманими до початку лікування або в групі плацебо. При оцінці ефективності лікування закріпив основними критеріями були: частота дефекацій, маса випорожнень, необхідність використання інших проносних засобів, стан кишкової мікрофлори. При оцінці ефективності лікування ПЕ вимірювали рівень аміаку в крові пацієнтів, за допомогою спеціальних тестів виявляли когнітивні розлади, а також реєстрували клінічні ознаки та визначали якість життя пацієнтів. Усі дослідження клінічної безпеки лактулози проводили з участю дорослих пацієнтів; фіксували побічні явища, після чого з них відсівали ті, які не були пов'язані з прийомом препарату. Склали список побічних реакцій. Учасники або їх рідні підписували інформовану згоду щодо участі хворого в клінічних дослідженнях.

Критерії виключення досліджень з аналізу: в них не було описано або використано критерії виключення.

Умови вибування пацієнтів з дослідження:

- відмова пацієнта від участі в дослідженні;
- недотримання протоколу дослідження.

Аналіз демографічних даних показує, що клінічні випробування проводилися на території Франції, Німеччини, України, Росії, Китаю та інших країн. Це дає можливість стверджувати, що клінічні дослідження ефективності та переносимості лактулози проводилися по всьому світу, і, відповідно, препарат є етнічно нечутливим та ефективним для більшості популяційних груп.

Результати

Вплив лактулози на кишкову флору

Дослідження впливу лактулози на фекальну флору й метаболізм фекальних бактерій проведено на 8 здорових добровольцях (Японія, 1992 р.). Лактулозу застосовували протягом 2 тижнів у дозі 3 г на добу в один

прийом. Аналіз загальної кількості фекальних бактерій показав, що в період застосування лактулози значно збільшилася кількість біфідобактерій ($p < 0,001$), а кількість лецитин-позитивних клостридій, включаючи *Clostridium perfringens*, знизилася ($p < 0,05$) порівняно зі значеннями до прийому [30].

У 2004 р. у Франції було проведено проспективне багаточентрове рандомізоване дослідження в паралельних групах з вивчення впливу лактулози у дозі 30 г на добу протягом першого тижня та у дозах 10-30 г на добу протягом ще двох тижнів (залежно від індивідуальної ефективності та переносимості) на флору товстої кишки у 33 хворих із хронічними ідіопатичними закрепками. У пацієнтів спостерігали збільшення кількості фекальних біфідобактерій ($p = 0,04$) на 28-у добу та активності β -галактозидази ($p < 0,001$) на 21 та 28-у добу. У той самий час кількість *Lactobacillus*, *Bacteroides* spp., *Clostridium*, *Enterobacteriaceae* не змінювалася упродовж усього періоду [16].

Вміст у фекальній масі таких токсичних метаболітів, як індол, скатол і феноли, а також фекальної глюкуронідази, нітроредуктази та азоредуктази значно знизився ($p < 0,05$) після 7-14 днів лікування. Середній показник рН фекалій знизився з 7,0 до 6,4, а вміст води збільшився на 3,5-5,3% після перорального застосування лактулози. Аналіз отриманих результатів застосування лактулози виявив значну динаміку показників, що після припинення застосування лактулози повертаються до вихідних даних [30].

Дослідження лактулози у дозі 20 г на добу, проведене на 36 здорових добровольцях у порівнянні з плацебо, показало, що кількість біфідобактерій збільшується приблизно втричі, а кількість гнильних бактерій і потенційно патогенних мікроорганізмів значно зменшується. Ці зміни у флорі товстої кишки сприяли таким наслідкам:

- зниженню активності проканцерогенних ферментів: азоредуктази, 7- α -дегідроксилази, β -глюкуронідази, нітроредуктази, уреаз;
- значному зростанню вмісту коротколанцюгових жирних кислот у фекаліях;
- зміні рН і кількості вологи у фекаліях;
- зменшенню концентрації токсичних ароматичних сполук, таких як фенол, крезол, індол і скатол.

Отримані дані свідчать, що лактулоза виявляє пробіотичні ефекти та позитивно впливає на здоров'я людини [3, 14].

Ефекти лактулози у здорових добровольців

Дослідження, проведене на 42 здорових добровольцях, було подвійним сліпим із перехресним дизайном (застосовували дві дози лактулози – 30 та 60 мл на добу). Паралельно проходило подвійне сліпе дослідження з участю 24 пацієнтів із хронічними закрепками (приймали лактулозу в дозі 60 мл на добу). Застосування лактулози як у здорових добровольців, так і пацієнтів із хронічними закрепками приводило до статистично значущих змін показників: збільшення частоти дефекацій, збільшення об'єму фекалій та вмісту в них води порівняно з вихідними даними й показниками в групі плацебо [12].

Інше дослідження, проведене з участю 3 здорових чоловіків-добровольців, які отримували лактулозу протягом 2 тижнів у дозі 30-50 г на день, продемонструвало, що застосування лактулози сприяє значному збільшенню об'єму та маси випорожнень і значно знижує значення рН фекалій відносно вихідних даних. Також встановлено зниження концентрації амонію у фекальних масах, але з урахуванням збільшення об'єму фекальних мас абсолютна кількість амонію, що виводиться з організму протягом доби, значно не відрізняється від вихідних значень. Автори цього дослідження висунули альтернативну теорію клінічної ефективності лактулози при енцепалопатіях. Вона полягає в тому, що прийом лактулози зменшує поглинання аміаку в товстій кишці за рахунок скорочення часу проходження фекалій товстою кишкою і зниження кількості аміаку, що утворюється внаслідок автолізу бактерій [10].

У 2004 р. у Франції було проведено подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах із участю 16 здорових добровольців. Метою дослідження було виявлення ефектів лактулози при тривалому застосуванні у низьких дозах. Пацієнти приймали лактулозу або плацебо (сахарозу) протягом 6 тижнів у дозі 5 г двічі на добу. У цьому дослідженні було відзначено, що лактулоза в низьких дозах сприяє пробіотичній дії та не впливає на вміст у фекаліях стеролу, холестеролу, жовчних кислот [15].

Лікування закрепів у дітей

Закріп є частою і останнім часом все більш поширеною патологією в педіатрії, причиною 3% усіх звернень до педіатрів і 25% – до дитячих гастроентерологів. До 4 років у дітей відбувається фізіологічне зменшення частоти дефекацій від 4 до 1 разу на день. Таким чином, дітям до 3 років діагноз «закріп» може бути поставлений у тому випадку, якщо частота дефекацій менша 6 разів на тиждень. У дітей старшого віку й підлітків частота дефекацій приблизно та ж, що й у дорослих.

У плацебо-контрольованому клінічному дослідженні, в яке були включені діти з хронічними закрепками, що супроводжувалися енкопрезом (нетриманням калу, нездатністю контролювати акт дефекації), було показано, що лактулоза статистично значуще переважає плацебо щодо таких параметрів: затримка калу, закріп, загальний клінічний стан, енкопрез і частота дефекацій. Було доведено безпеку та ефективність цього препарату в лікуванні закрепів у дітей, а також його здатність швидко впливати на частоту енкопреза [1].

Дослідження F. Petuely показали, що при вигодовуванні немовляти звичайними дитячими сумішами або молоком уміст біфідобактерій у фекальній мікрофлорі становить 20%, проте після додавання в дитячі продукти харчування 2% лактулози він зростає в 4 рази [8].

Рандомізоване проспективне контрольоване дослідження, проведене з участю 61 хворого, показало, що застосування лактулози у дозі 1 мл/кг на добу протягом 4 тижнів значно поліпшувало частоту дефекацій і консистенцію випорожнень ($p < 0,05$). Щотижнева частота дефекацій збільшилася з $4 \pm 0,7$ до $6 \pm 1,06$ разів [31].

У дослідженні, описаному С.В. Бельмер зі співавторами, лактулозу призначали 142 дітям, що народилися на 28-36 тижні гестації з масою тіла від 1000 до 2700 грамів,

із закрепами неврологічного або дисбіотичного характеру. Нормалізацію дефекацій спостерігали на 2-5 добу прийому лактулози. Важливою особливістю застосування лактулози у новонароджених дітей виявилось більш виражене згасання кон'югаційної жовтяниці у дітей.

Сприятливий вплив на кишкову мікрофлору в дітей старшого віку також було показано за динамікою індиканурії, рівень якої відображає протеолітичну активність мікроорганізмів кишечника, тобто є непрямим показником стану кишкової мікрофлори. Виражена індиканурія характерна для дисбактеріозу кишечника, а на тлі прийому лактулози рівень індикану в сечі чітко знижується. У серії спостережень застосування препарату лактулози в 28 дітей віком від 1 до 5 років із функціональними закрепами виявилось ефективним для всіх хворих у дозі 10-15 мл на добу. Тривалість прийому повної дози лактулози становила 1-1,5 тижні. Після цього у більшості дітей (у 22 з 28) препарат поступово відміняли, та ефект зберігався і після закінчення лікування. Позитивний результат було отримано в усіх випадках повторного призначення, однак трьом дітям із виразною неврологічною патологією довелося застосовувати препарат близько 1 місяця в поєднанні з терапією, призначеною невропатологом. Іншим трьом дітям із вираженим дисбактеріозом кишечника прийом лактулози скасували через 1-2 тижні від початку повторного курсу.

Внаслідок призначення лактулози 12 дітям 2-4 років із функціональними закрепами і atopічним дерматитом нормалізувався акт дефекації, зменшувалася вираженість алергічних проявів. Побічні ефекти у вигляді метеоризму спостерігали в однієї дитини, але в жодному з випадків не потребувалося відміни препарату [6].

Лікування закрепів у літніх людей

Лактулоза має особливе значення при лікуванні закрепів у геріатричних пацієнтів: вона вибірково сприяє росту біфідобактерій, протидіючи таким чином віковим порушенням кишкової флори, які зазвичай супроводжуються закрепами.

Оскільки лактулоза не абсорбується, її можливо застосовувати для лікування закрепів у діабетиків. Це особливо важливо для літніх пацієнтів, оскільки від 10 до 20% хворих віком від 60 років страждають на цукровий діабет (I. Fusgen et al., 1999).

Антибактеріальний ефект лактулози при інфекціях сечовивідної системи, зниження рівня ліпідів (холестеролу, тригліцеридів) та ефективність при хронічній нирковій недостатності є важливими для таких пацієнтів. Лактулоза м'яко, без різкого впливу на дефекацію регулює фізіологічну евакуацію без порушення балансу електролітів і рідини, поліпшуючи якість життя хворих літнього віку.

За результатами вивчення частоти застосування різних проносних серед 498 старших осіб, які проживають у будинках для літніх людей у Великобританії, було виявлено, що більшість з них вживають лактулозу. Таке ж дослідження, проведене з участю мешканців голандських будинків для літніх людей, показало, що 39% із 215 пацієнтів уживають лактулозу [13].

P. Conolly et al. (1975) провели рандомізоване мультицентрове перехресне дослідження з участю 164 пацієнтів, у якому порівнювали ефективність 7-денного курсу тера-

пії лактулозою і проносними подразнювальною дії (сени, антрахінону, бісакодилу). У пацієнтів, які приймали лактулозу, нормальне випорожнення спостерігали у 58% випадків, що значно частіше порівняно з пацієнтами, які отримували проносні подразнювальною дії [19].

У 1968 р. A. Wesselius-De Casparis et al. провели подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження застосування 50% сиропу лактулози у 103 хворих із тяжкими закрепами. Початкова доза становила 15 мл на добу. Протягом лікування після трьох днів із дефекацією дозу зменшували до 8 мл, а у разі відсутності дефекації протягом 48 годин дозу збільшували до 30 мл. Тривалість лікування становила 3 тижні. Результати дослідження показали дійсно високу (86%) ефективність лактулози, але ефективність була достатньо високою і при застосуванні плацебо (60%). Автори виокремили групу пацієнтів, які потребували застосування проносних засобів у період після закінчення лікування, що свідчило про виразність хронічного процесу: в групі лактулози залишився 31 пацієнт, а в групі плацебо – 21 пацієнт. Встановлено, що застосування лактулози як проносного засобу мало істотне значення лише в тих пацієнтів, які в післялікувальному періоді також потребували застосування проносних засобів. На фоні виразної картини хронічного закрепа ефективність лактулози (80%) була значущо вищою, ніж у плацебо (33%) [32].

Дослідження, проведені M.C. Champion et al. (2007), показали високу ефективність лактулози й відсутність значущих побічних явищ у 28 психіатричних хворих старшого віку, які страждали на закріп через прийом психотропних препаратів. Порівняно з плацебо лактулоза ефективніше усувала закріп і знижувала тяжкість гемороїдальних симптомів, а також зменшувала потребу в клізмах і проносних засобах.

J.F. Sanders (1978) також отримав хороші результати при проведенні подвійного сліпого клінічного випробування проносного ефекту лактулози (50% сироп) порівняно з глюкозою у 47 літніх пацієнтів із закрепами. Доза становила 30 мл на день перед сном; у разі, якщо в пацієнта спостерігали дві або більше дефекації на день, дозу знижували до 15 мл на день. Кількість дефекацій під час лікування (порівняно з попереднім станом) значно збільшилася в 42 пацієнтів, які проходили лікування протягом 8 тижнів. У групі пацієнтів, що отримували лактулозу, кількість дефекацій на день у середньому була більшою, ніж у групі плацебо ($p < 0,02$); переваги також стосувалися відсотка днів, коли відбулося принаймні одне випорожнення ($p < 0,015$).

Лактулоза значно ефективніше нормалізувала активність кишечника, ніж плацебо (глюкоза), і не викликала побічних ефектів. Хворі, що одержували лактулозу, повідомляли про зменшення вираженості симптомів, що супроводжували закріп: спазмів, здуття живота й метеоризму. Лікування лактулозою характеризувалося також поліпшенням економічних факторів, оскільки зменшувалася кількість додатково необхідних клізм і знижувалося використання інших проносних засобів [28].

Лікування печінкової енцефалопатії

Енцефалопатія – це порушення функції мозку й психіки, викликане тим, що печінка неправильно виводить

токсини з кровеносної системи. Подібних токсинів не мало, але для діагностики енцефалопатії найпоказовішим є аналіз крові на вміст аміаку.

Лактулоза успішно застосовується при загостренні хронічної і гострої ПЕ, і його ефективність неодноразово продемонстрована у різних клінічних дослідженнях. В одному з таких досліджень, проведеному F. Simmons et al. у 1970 р., було показано, що застосування лактулози протягом 10 днів (добова доза 80 г) при гострій ПЕ значно зменшує вираженість енцефалопатії і знижує рівень аміаку в крові порівняно з глюкозою (добова доза 60 г) ($p < 0,05$).

У сімдесяті роки було опубліковано роботу J.M. Fessel et al. (1973), присвячену порівнянню дії лактулози і неоміцину при гострій ПЕ. Одна група пацієнтів отримувала щодня від 100 до 200 мл сиропу лактулози (середня доза 180 мл/добу), а інша група – від 3 до 12 г неоміцину (середня доза 5,7 г/добу). При цьому значних відмінностей щодо ефективності терапії в порівнюваних групах відзначено не було. Однак застосування лактулози значно скорочувало тривалість перебігу гострої ПЕ порівняно з неоміцином ($p < 0,01$).

Лікування коми і гострої тяжкої ПЕ передбачає спочатку ректальне введення лактулози у вигляді очисних клізм. Рекомендовані дози становлять від 300 до 700 мл лактулози на 1 л води. Процедуру повторюють через кожні 6-8 годин. Дослідження показали швидке зниження концентрації аміаку, що супроводжувалося різким поліпшенням клінічної картини і даних електроенцефалограми. У деяких хворих значне поліпшення відзначалося протягом лічених хвилин [11].

У дослідженні E.S. Kersh et al. (1973) призначали лактулозу у вигляді утримуваної клізми 4 пацієнтам із ПЕ. При цьому 300 мл 50% лактулози розводили в 700 мл води і вводили протягом години через катетер Фолея з 30 мл балоном. У всіх пацієнтів після одноразового проведення клізми в початковій фазі терапії вміст аміаку в крові знижувався на 25-45 мг/100 мл за годину, а в наступні 8 годин – на 8-12 мг/100 мл за годину, що супроводжувалося поліпшенням клінічного стану [24].

У наступному дослідженні брали участь пацієнти з гострою та хронічною ПЕ на тлі цирозу печінки. Лактулозу використовували в дозі 30 мл на добу. У 81-88% хворих із гострою ПЕ, що отримували лікування лактулозою, спостерігали поліпшення, але тільки у 55% випадків ефективність лікування пов'язували з лактулозою. За умов хронічної ПЕ поліпшення спостерігали у 100% пацієнтів. Це поліпшення було підтримано довгостроковою терапією лактулозою в 5 із 7 випадків (71,4%). Лактулоза виявилася більш ефективною, ніж неоміцин [23].

Ефективність клізми з лактулозою було показано і в іншому дослідженні. На тлі тяжкої ПЕ в стадії коми проводили промивання товстої кишки розчином, що містить рівну кількість лактулози і фізіологічного розчину з рН 4,5. При цьому 2 літри розчину вводили протягом першої години. Внаслідок лікування лактулозою спостерігали зниження рівня аміаку в крові й поліпшення показників електроенцефалограми ($p < 0,05$) [26].

Мінімальна ПЕ негативно впливає на щоденне функціонування пацієнтів. Проведене дослідження показало

вплив лікування лактулозою на поліпшення когнітивних функцій та пов'язану з цим якість життя. За допомогою психометричних тестів оцінювали наявність нейропсихічних відхилень. Було проведено обстеження 90 пацієнтів із цирозом печінки. У 61 (67,7%) пацієнта діагностовано мінімальну ПЕ. Хворі були рандомізовані на дві однакові за кількістю групи: одна отримувала лікування (лактуюлозою) протягом 3 місяців ($n = 31$), друга – не отримувала терапію ($n = 30$). Середня кількість неправильно виконаних тестів і сумарний бал значно знизилися в пацієнтів групи лактулози через 3 місяці лікування ($p < 0,002$). Поліпшення якості життя було пов'язане з поліпшенням психометрії. Отже, лікування лактулозою поліпшувало когнітивні функції та, внаслідок цього, якість життя пацієнтів із цирозом печінки, які мали мінімальну ПЕ, порівняно з пацієнтами групи плацебо.

Крім того, для запобігання рецидиву печінкової коми 62-річний пацієнт із декомпенсованим цирозом печінки щоранку в домашніх умовах вводив собі ректально 30% розчин лактулози, що сприяло відсутності коми протягом 2 років від початку лікування та різкому зниженню рівня аміаку в крові ($p < 0,001$) [27].

Лікування субклінічної (латентної) печінкової енцефалопатії

Останніми роками з'ясувалося, що, крім явно вираженої гострої або хронічної ПЕ, є ще субклінічна (або латентна) форма ПЕ. Хворі, які страждають на субклінічну форму ПЕ, не відчують суб'єктивних симптомів цього захворювання. Вони виглядають абсолютно нормально, однак спеціальні психометричні тести (наприклад на швидкість реакції) показують, що функція головного мозку в них явно порушена. Найчастіше виявляють дефіцит уваги й моторні порушення, а також досить часто пацієнти з цирозом печінки скаржаться на порушення сну. Згідно з літературними даними, у 60-70% хворих, що страждають на цироз печінки, відзначаються порушення функції головного мозку.

Це підтверджується й результатами клінічного випробування, проведеного Н. Schomerus і J. Schreiegg (1993). У це дослідження було включено 776 хворих із клінічно діагностованим цирозом печінки різної етіології, які мали принаймні симптом портальної гіпертензії (наприклад спленомегалію, асцит або варикозне розширення вен стравоходу). Ці пацієнти пройшли відповідне тестування (тест зв'язку чисел і тест лінії). Хворим, які виконали завдання з результатом нижче середнього, було призначено лікування лактулозою тривалістю 8 тижнів. Патологічні реакції було виявлено при тестуванні майже у 60% пацієнтів із цирозом печінки. Після 8 тижнів лікування лактулозою у 70% з них порушення були усунуті [29].

Крім того, в контрольованому дослідженні, проведеному D. Flieger et al. (2004), 15-денний курс терапії лактулозою поліпшував показники різних психометричних тестів у 24 пацієнтів із субклінічною формою ПЕ.

У дослідженні індійських учених R. Dhiman і I. Sawhney (2000) після обстеження 40 пацієнтів із цирозом печінки у 26 з них (65%) за допомогою кількісних психометричних тестів було виявлено субклінічну форму ПЕ. Лактулозу застосовували у дозах 30-60 мл на

добу протягом 3 місяців. Через 3 тижні у 8 (80%) з 10 хворих, пролікованих лактулозою, прояви субклінічної ПЕ були повністю відсутні, в той час як у групі, що не отримувала лікування, ознаки захворювання зберігалися у всіх пацієнтів (100%) ($p < 0,001$) [20].

I.S. Shuliat'ev et al. (2002) продемонстрували високу ефективність і безпечність лактулози, яка при використанні у пацієнтів із латентною ПЕ і ПЕ I ступеня тяжкості запобігає погіршенню ПЕ, дає змогу контролювати рівень гіперамоніємії і поліпшувати якість життя пацієнтів.

В одному з досліджень Z. Zeng et al. (2003) спостерігали природний плин субклінічної форми ПЕ в 60 пацієнтів і порівнювали ефективність тривалого й короткочасного курсів терапії лактулозою. Усі пацієнти були розподілені на 3 групи (по 20 у кожній). Контрольну групу становили пацієнти, які отримували тільки вітаміни групи В протягом 24 тижнів; другій групі призначено короткочасний курс терапії лактулозою (15-90 мл на день протягом 8 тижнів) у поєднанні з вітамінами групи В; третя група отримувала тривалий курс терапії лактулозою (15-90 мл на день протягом 24 тижнів) у поєднанні з вітамінами групи В. На 8-му тижні після початку експерименту в групах пацієнтів, які отримували лактулозу, спостерігали значне поліпшення результатів тестів (на поєднання чисел і на число-символ) порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); значущих відмінностей між групами, які отримували лактулозу, не було ($p > 0,05$). Рівень аміаку в крові й показники тесту поєднання чисел на 16-й тиждень були значно кращими в групі, що тривало отримувала лактулозу, порівняно з двома іншими групами ($p < 0,05$). Через 24 тижні ці відмінності зберігалися, і поширеність ПЕ в контрольній групі становила 40%, у групі, що отримувала лактулозу коротким курсом, – 30% і в групі, що отримувала лактулозу тривалим курсом, – 5%. Таким чином, тривале лікування лактулозою сприяє зниженню рівня аміаку в крові, поліпшенню результатів психометричних тестів та якості життя пацієнтів [33].

Переносимість лактулози

У звітах клінічних досліджень, присвячених вивченню препарату лактулози у дітей, особливо підкреслюється його хороша переносимість. У своїй статті про цей препарат F. Retuely робить висновок про те, що діти молодшого віку особливо добре переносять цей лікарський засіб. Доза, що переноситься дітьми, в 5 разів перевищує дозу для дорослих (1,5 проти 0,3 г/кг). Оскільки немає жорсткої залежності дози від віку і маси тіла, рекомендується індивідуальний підбір дози препарату [1].

При ПЕ використовуються значно більш високі дози препарату лактулози, ніж при закрепах. Тому початок лікування іноді може супроводжуватися нудотою, блюванням, діареєю з подальшими електролітними порушеннями. У рідкісних випадках або при призначенні дуже високих доз лактулози може спостерігатися гіпернатріємія. Поява багаторазового водянистого випорожнення дуже часто ігнорується лікарями, але це слід класифікувати як наслідок лікарської помилки. Доза препарату підбирається так, щоб м'яке випорожнення відбувалося 2-3 рази на день. Необхідно контролювати

рівень електролітів у крові хворого, особливо на початку лікування.

У клінічному випробуванні з участю 47 геріатричних хворих терапевтичний ефект лактулози в початковій дозі 45 мл/30 г на день був досягнутий у 85% випадків. Акцент у цьому випробуванні був зроблений на розвитку толерантності. Особливо примітним було те, що тільки 12 з 47 хворих повідомили про побічні ефекти. Це були переважно такі шлунково-кишкові симптоми, як здуття живота, діарея, посилений метеоризм, біль у животі й відчуття переповненості шлунка під час лікування. Жоден із хворих не припинив лікування достроково через побічні ефекти.

Порівняння лактулози з іншими проносними препаратами показало її більш високу ефективність, а також набагато меншу частоту побічних ефектів. Найчастіший побічний ефект проносних препаратів – біль у животі під час застосування лактулози – спостерігається лише в поодиноких випадках, тоді як при застосуванні сени – в 20-45% випадків. Що стосується дітей раннього віку, то за даними M. Hejl et al. (1990), під наглядом яких перебувало 258 дітей перших 6 місяців життя, ефективність препарату становила 93%, а частота побічних ефектів – 10%.

У дослідженні російських вчених було проведено оцінку ефективності та нешкідливості застосування лактулози у 80 пацієнтів із закрепами: 40 пацієнтів – із закрепною формою синдрому подразненого кишечника (СПК) та 40 пацієнтів – з функціональним первинним закрепом (ФПЗ) [8, 16]. На фоні 10-денного лікування лактулозою в дозі 30-40 мл на добу появу відчуття здуття живота відзначали тільки 3 хворих на СПК і 4 – із ФПЗ. На тлі зниження дози лактулози до 15-20 мл відчуття здуття збереглося тільки в одного пацієнта з СПК (2,5%) і у 2 – із ФПЗ (5%), що й стало причиною відміни препарату. Привертає увагу висока прихильність пацієнтів обох груп до лікування лактулозою. Так, лікування лактулозою як ефективно/високоефективне та безпечне оцінили 30 пацієнтів із СПК (75%) і 31 пацієнт із ФПЗ (77,5%) [8].

У 2007 р. низка авторів надали результати клінічних досліджень із визначення ефективності та безпечності лактулози у 32 пацієнтів літнього віку з функціональним закрепом, госпіталізованих із приводу загострення серцево-судинних захворювань [6]. Одній групі пацієнтів лактулозу призначали у дозі 20-40 мл на добу, а другій групі – 20-30 мл на добу протягом 14 днів за один прийом під час сніданку. При цьому оцінювали ефективність та безпечність препарату і за необхідності здійснювали корекцію його дози. Препарат у цілому добре переносився пацієнтами літнього віку. У 21,9% хворих, які вживали в середньому $26,3 \pm 3,8$ мл лактулози, у перші 2 дні прийому спостерігали метеоризм, симптоми якого зникали без додаткових втручань; у 12,5% пацієнтів терапія супроводжувалася легким абдомінальним болем, який протягом 2-3 днів проходив спонтанно або на фоні невеликих доз міотропних спазмолітиків. Використання у цих пацієнтів спазмолітиків та/або розчинювання лактулози у воді перед прийомом дало змогу уникнути відміни препарату та поліпшити його переносимість. Отримані дані дали можливість авторам

дійти висновку, що лактулоза є ефективним і безпечним засобом для лікування функціонального закрепа в пацієнтів літнього віку із захворюваннями серцево-судинної системи [6].

В 1970 р. у рамках рекламної кампанії препарату лактулози було опубліковано оглядову статтю S.G. Elkington, присвячену властивостям лактулози. У ній зазначено, що пацієнти із захворюваннями печінки, з амонієвою інтоксикацією на тлі хронічної ПЕ, для лікування якої призначали тривалий час великі дози лактулози, після першого вживання сиропу часто відзначали бродіння, посилення утворення газів, а іноді й неприємні відчуття в животі (кольки). Але ці симптоми проходили протягом декількох днів спонтанно або завдяки корекції дози. Частим побічним ефектом лактулози є діарея, прояви якої зменшуються завдяки корекції дози. Більшість дослідників починали лікування з призначення 25-30 мл сиропу три рази на день і регулювали дозу, щоб досягти щодня двох або трьох дефекацій із напівсформованими випороженнями, рН яких становить 5,5 або менше (перевіряли за допомогою індикаторного паперу). Іноді пацієнтам необхідно було призначати лактулозу в дозі 150 мл на день або більше, і деякі з них були чутливі до добової дози менше 100 мл. Загалом було зроблено висновки, що тривале застосування лактулози не викликає побічних ефектів.

Висновки

З часу виходу лактулози на фармацевтичний ринок було проведено велику кількість контрольованих клінічних досліджень, які підтвердили терапевтичну ефективність і безпечність препарату в лікуванні закрепів як у дорослих, так і в дітей.

Більше 30 років лактулозу успішно використовують при печінковій енцефалопатії, спостерігаючи хорошу переносимість і високий ступінь безпеки препарату, підтвержені великою кількістю клінічних досліджень.

При цирозі печінки профілактичне лікування препаратом лактулози доцільно починати якомога раніше, не чекаючи проявів тяжких симптомів печінкової енцефалопатії у хворого і настання непрацездатності.

Проведені клінічні дослідження істотно відрізнялися за цілями та дизайном. У більшості контрольованих клінічних досліджень було показано, що лактулоза перевершує не тільки плацебо, але й препарати порівняння.

Список літератури – в редакції

Стаття вперше була опублікована в журналі «Рациональная фармакотерапия» (№ 3 2012)

АНОНС

V гастроентерологічний тиждень 19-21 вересня 2012 р. м. Дніпропетровськ

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі V гастроентерологічного тижня, який проводить ДУ «Інститут гастроентерології НАМНУ» спільно з Українською гастроентерологічною Асоціацією (Посвідчення № 429 від 8 липня 2011 р. про реєстрацію проведення, видане УкрІНТЕІ).

Місце проведення:

Палац студентів, пл. Шевченко, 1, м. Дніпропетровськ.

Наукові напрями:

1. Хвороби стравоходу
2. Захворювання шлунка і дванадцятипалої кишки
3. Клінічна панкреатологія
4. Захворювання печінки і жовчовивідних шляхів
5. Хронічні запальні захворювання кишечника
6. Педіатрична гастроентерологія
7. Хірургічне лікування хвороб органів травлення
8. Організація спеціалізованої служби
9. Стандартизація, автоматизація та ціноутворення в медицині

Планується проведення 5 пленарних і 2 секційних засідань за участю орієнтовно 1200 учасників, а також видання збірника «Гастроентерологія». На цих засіданнях будуть розглянуті найбільш важливі аспекти етіології, патогенезу, організації, діагностики і лікування патології органів травлення.

Оргкомітет:

К.м.н., с.н.с. **Гравіровська Н.Г.**,
тел.: 098-828-45-47, e-mail: gastrodnepr@ukrpost.ua та gastro.grav@gmail.com
Вик. директор УГА, к.м.н. **Діденко В.І.**,
тел.: 067-560-12-28, e-mail: vladdidenko@gmail.com

З більш детальною інформацією можна ознайомитися на сайті журналу «Дитячий лікар» (d-l.com.ua)

Інформаційний спонсор – журнал «Дитячий лікар»

Інфікованість вірусами HBV та HCV у дітей із гастроінтестинальною патологією м. Вінниці

І.І. Незгода, Н.А. Рикало,

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Інфікованість вірусами гепатиту В (Hepatitis B Virus, HBV) та гепатиту С (Hepatitis C Virus, HCV) є однією з найважливіших медико-соціальних проблем через надзвичайно швидке зростання захворюваності й несприятливі наслідки аж до розвитку хронічного гепатиту, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. В етіологічній структурі всіх вірусних гепатитів, що реєструються у світі, понад 50% припадає на вірусний гепатит В (ВГВ), близько 45-50% – на вірусний гепатит С (ВГС) [1].

У світі нараховується 350 млн носіїв хронічної HBV-інфекції. Близько 25% з них мають значні ураження печінки, а саме: хронічний гепатит, цироз печінки або рак печінки. В Європі вірусом гепатиту В щорічно інфікується 1 млн людей, з них у 90 000 розвивається хронічна інфекція, а приблизно 22 000 згодом помирають від цирозу чи первинного раку печінки [2].

Характерною ознакою поширеності HBV- і HCV-інфекції є нерівномірність виявлення маркерів HBsAg і анти-HCV на різних територіях, що вказує на неоднакову інтенсивність епідемічного процесу в різних частинах світу. Географічна поширеність HBV-інфекції (за даними виявлення HBsAg) умовно розподіляється на три зони: низька – 0,2-0,5% (Центральна та Північна Європа, Австралія), помірна – 2-7% (Східна Європа, Японія, Південно-Західна Азія) та висока – 8-20% (Південна Азія, Китай, Тропічна Африка). На пострадянському просторі найчастіше (8-10%) HBsAg виявляється в країнах Середньої Азії і Молдові, найрідше (до 2%) – в Європейській частині Росії та Білорусії. Україна належить до зони з помірною частотою виявлення HBsAg: серед дорослого населення показник становить 2,2%, а серед вагітних західних областей – 1,2% [3-5]. Частота виявлення анти-HCV коливається в межах 0,5-3% в західноєвропейських країнах і США, 4-20% – у Східній Європі, Азії та Африці [6].

Вірусні гепатити можуть маскуватися під патологію інших органів і систем. Тому значна кількість дітей і підлітків багато років спостерігається й лікується у педіатрів з приводу різноманітних захворювань, а саме: дискінезії жовчовивідних шляхів, гастродуоденіту, вегето-судинної дистонії тощо; звертається до дерматологів і косметологів щодо рецидивуючого дерматиту, судинних «зірочок»; перебуває на диспансерному обліку в лікаря-ендокринолога з приводу патології щитоподібної залози чи цукрового діабету I типу [7-9], але зрештою з'ясовується, що це були перші ознаки хронічного вірусного гепатиту. Тому своєчасно встановлений діагноз хронічного гепатиту В чи С і вчасно розпочата противи-

русна терапія істотно й сприятливо впливають на наслідки хвороби.

Іншим аспектом цієї проблеми є відсутність сучасних методів діагностики вірусного гепатиту. У більшості населених пунктів України, особливо в сільській місцевості, немає змоги зробити біохімічні дослідження, а тим більше обстежити хворих на маркери гепатитів В та С. Все це зумовлює несвоєчасне виявлення згаданої патології. У таких випадках при первинному огляді хворих проявляються ознаки хронічного гепатиту або симптоми декомпенсованого цирозу печінки, що може призводити до летальних наслідків.

Отже, значне поширення ВГВ і ВГС як малосимптомних, хронічних форм робить вкрай актуальним питання активного виявлення інфікованих осіб серед різних груп населення, особливо дітей.

Мета роботи: з'ясувати рівень інфікованості HBV- та HCV-інфекцією дітей із гастроінтестинальною патологією, які проживають у м. Вінниці, та виявити епідеміологічні закономірності.

Матеріали й методи

У спостереження включено 314 дітей віком від 1 до 18 років, які перебували на амбулаторному та стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні Центру матері й дитини м. Вінниці з січня 2005 по травень 2008 року. Дітей приймали на лікування з приводу різноманітної патології травної системи: дискінезії кишечника, функціональної диспепсії, функціональних розладів травлення, хронічного гастриту, гастродуоденіту, хронічного холециститу тощо. Методом імуноферментного аналізу в 314 дітей здійснено обстеження на наявність у крові маркера ВГВ (HbsAg), у 283 осіб – маркера ВГС (anti-HCV). Починаючи з січня 2008 р., визначення HBsAg та anti-HCV паралельно здійснювалось за допомогою експрес-тестів, розроблених і безкоштовно наданих фірмою «Фармаско».

Тестування проводилось методом випадкової вибірки. У більшості дітей обстеження було одноразове, у разі позитивного результату призначалося повторне обстеження.

Усім хворим, в яких були виявлені HBsAg чи anti-HCV, окрім загальноклінічних рутинних досліджень проводили визначення біохімічних параметрів (рівень загального білірубину та його фракцій, β-ліпопротеїдів, загального білка; тимолова проба; активність трансаміназ, лужної фосфатази) і кількості тромбоцитів периферичної крові, а також УЗД органів черевної порожнини; таких дітей обов'язково консультував обласний дитячий інфекціоніст.

Таблиця. Інфікованість HBV та HCV дітей з гастроінтестинальною патологією м. Вінниці

Маркери	Рік обстеження							
	2005		2006		2007		Січень-травень 2008	
	Кількість обстежених	«+» результат	Кількість обстежених	«+» результат	Кількість обстежених	«+» результат	Кількість обстежених	«+» результат
HBsAg	71	1	61	1	106	2	76	0
Anti-HCV	60	3	57	1	90	6	76	1

Результати та їх обговорення

У ході дослідження виявлено 4 дитини, інфікованих HBV, та 11 HCV-позитивних осіб, що становило відповідно 1,27% і 3,89% від усіх обстежених (таблиця). Отримані дані відповідають помірній поширеності HBV- та HCV-інфекції та відповідають даним літератури щодо рівня інфікованості дорослого населення [3-5]. Однак результати нещодавно проведених в Україні епідеміологічних досліджень [10] вказують на те, що реальний рівень інфікованості населення HBV є в 5-6 разів вищим за показники офіційної статистики [3].

У жодному випадку не було виявлено мікст-інфекції ВГВ + ВГС.

Із таблиці чітко видно, що з кожним роком у більшій кількості дітей проводять обстеження на HBsAg та anti-HCV. Так, у 2005 р. на HBV-інфекцію була обстежена 71 дитина, на HCV – 60 осіб. Починаючи з 2007 р., кількість обстежених пацієнтів значно зростає (приблизно у 1,7 разу) і сягнула відповідно 106 та 90 дітей. Загалом лише за 5 місяців 2008 р. було протестовано більше дітей, ніж за весь як 2005 р., так і 2006 р. З одного боку, це пов'язано із широким висвітленням цієї проблеми в науково-практичних фахових виданнях, публікацією Інформаційного листа «Діагностичні критерії виявлення хронічних вірусних гепатитів В та С у дітей» [11] і його активним розповсюдженням серед лікарів-практиків (які надають допомогу як амбулаторно, так і в стаціонарах) м. Вінниці та Вінницької області. Це сприяло загостренню уваги фахівців на проблемі вірусного гепатиту. З другого боку, збільшення кількості обстежених осіб із цією патологією пов'язано із наявністю в лікувальних закладах експрес-тестів фірми «Pharmasco» для швидкого виявлення маркерів HBsAg та anti-HCV, що значно полегшує роботу лікарів гастроентерологічних відділень, інфекціоністів поліклінічної ланки.

Розподіл HBV-позитивних дітей за віком був таким: від 7 до 11 років – 1 дитина (25,0% від усіх інфікованих), від 12 до 18 років – 3 хворих (75,0%). Подібна тенденція спостерігалась і в групі HCV-позитивних пацієнтів: діти від 7 до 11 років – 4 особи (36,4%), від 12 до 18 років – 7 осіб (63,6%).

Отже, серед HBV- та HCV-інфікованих дітей переважають особи старшого шкільного віку (від 12 до 18 років). Цей факт викликає тривогу, оскільки це та верства населення, яка в майбутньому має поповнити найбільш працездатну частину населення країни. Отримані результати узгоджуються з даними літератури [7, 12, 13]. Деякі автори [14-16] вказують на те, що протягом останніх років на вірусний гепатит, який передається парентеральним шляхом, переважно хворіють діти шкільного віку. Особливо зростає підліткова захво-

руваність, що зумовлено ранніми безладними й незахищеними статевими контактами, а також поширенням внутрішньовенної наркоманії серед молоді.

Під час ретельного лабораторно-інструментального дослідження у 15 дітей, інфікованих HBV та HCV, діагностовано відповідно хронічний ВГВ та ВГС. При цьому у 53,3% випадків інфекційний процес перебуває на стадії реплікації вірусу, а у 46,7% випадків – на стадії інтеграції. За результатами аналізу біохімічної картини крові у 3 хворих (20,0%) зареєстровано підвищення активності загального білірубину (до 40 мкмоль/л) за рахунок прямої фракції, у решти хворих (80%) рівень білірубину відповідав нормі. У 8 дітей (53,3%) відзначалось підвищення активності трансаміназ (АЛТ – до 1,0, АСТ – до 0,49), у 11 (73,3%) – зростання активності лужної фосфатази (до 7,7), у 13 хворих (86,7%) – підвищення значень тимолової проби (до 6,2 одиниць). Як показало УЗД органів черевної порожнини, в усіх дітей спостерігались УЗД-ознаки ураження печінки, у 46,6% хворих – селезінки; ураження мали різний ступінь вираженості.

Висновки

1. HBV- та HCV-інфекція є актуальною проблемою сучасної медицини через швидке зростання захворюваності й несприятливі наслідки – хронічний гепатит і цироз печінки.

2. Вірусні гепатити маскуються під патологію різних органів і систем, найчастіше – травної системи. Серед 314 дітей із гастроінтестинальною патологією м. Вінниці рівень інфікованості HBV становив 1,27%, HCV – 3,89%, що відповідає помірному рівню.

3. Серед HBV- та HCV-інфікованих дітей переважають особи старшого шкільного віку (12-18 років), що викликає тривогу, оскільки це та верства населення, яка в майбутньому має поповнити найбільш працездатну частину населення України.

4. Після ретельного лабораторно-інструментального обстеження у 15 інфікованих дітей (100%) діагностовано хронічний вірусний гепатит В і С у стадії реплікації (53,3%) та інтеграції (46,7%), що свідчить про незадовільний рівень ранньої діагностики й відсутність належного лікування цієї патології.

5. Для раннього виявлення хронічних форм вірусних гепатитів у дітей із патологією травної системи до плану обстеження слід обов'язково включати визначення маркерів вірусних гепатитів В і С – HBsAg та anti-HCV.

Список літератури – в редакції

©

CITO TEST

ШВИДКІ ТЕСТИ

ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ:

ВІЛ-інфекції, вірусних гепатитів, астро-, рота- та аденовірусної інфекції, грипу, хелікобактеріозу



- Швидкість отримання результатів (вже через 10–15 хв)
- Точність та надійність
- Вбудований контроль якості
- Міжнародні сертифікати якості
- Можливість раціонально тестувати будь-яку кількість пацієнтів
- Прості умови зберігання (2–30 °С)
- Немає необхідності в складному лабораторному обладнанні та спеціальних навичках (ризик помилки мінімальний)

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 Turbo plus для визначення білків

портативні аналітичні системи НемоСіе



Р.С. МОЗ України №9910/2010 від 10.02.12 р.
 Р.С. МОЗ України №9909/2010 від 10.02.12 р.
 Р.С. МОЗ України №4900/2006 від 08.02.11 р.
 Р.С. МОЗ України №9212/2009 від 29.12.09 р.
 Р.С. МОЗ України №9712/2010 від 03.09.10 р.

ТОВ „ФАРМАСКО”
ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ
 Тел./факс: (+38044) 537-08-04
contact@pharmasco.com

Лікарські засоби, що містять атомоксетин Нові протипоказання, застереження: підвищення артеріального тиску і збільшення частоти серцевих скорочень

Агентство з регулювання обігу лікарських засобів і виробів медичного призначення (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency [MHRA], Великобританія) поінформувало медичних фахівців, що атомоксетин (Страттера®) не слід застосовувати пацієнтам із серйозними серцево-судинними чи цереброваскулярними порушеннями. Рекомендується проводити всебічний скринінг до початку лікування препаратом і регулярний моніторинг серцево-судинного статусу під час його застосування. Якщо в анамнезі є серцеві захворювання або внаслідок скринінгу перед початком лікування чи під час регулярного моніторингу виявлено симптоми серцево-судинних захворювань, необхідна консультація кардіолога. Щодо пацієнтів, які тривало приймають атомоксетин (тобто протягом 1 року), рекомендується, щоб лікар-куратор хоча б раз на рік переглядав призначення для виявлення того, чи потрібно продовження застосування цього ЛЗ.

Атомоксетин (Страттера®) – селективний інгібітор зворотного захоплення норадреналіну, показаний для лікування синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) у дітей віком від 6 років, підлітків і дорослих як частина комплексної програми лікування.

Згідно з даними MHRA, останній аналіз результатів клінічних випробувань за участю дорослих і дітей із синдромом дефіциту уваги з гіперактивністю показав підвищення артеріального тиску (АТ) і частоти серцевих скорочень (ЧСС) при застосуванні атомоксетину порівняно з попередніми показниками (АТ < 5 мм рт. ст.; ЧСС < 10 уд/хв). Приблизно у 6-10% дітей і дорослих спостерігалися клінічно значущі зміни АТ (≥ 15 -20 мм рт. ст.) та/або ЧСС (≥ 20 уд/хв). З них у 15-32% зберігався підвищений рівень цих показників або спостерігався подальший їх ріст. Хоча сьогодні вагомі докази підвищеного ризику розвитку побічних реакцій з боку серцево-судинної системи, отримані з інших джерел, відсутні, проте такі рівні АТ і ЧСС можуть мати значний клінічний вплив для невеликої частини пацієнтів, особливо у випадках, коли спостерігається збереження підвищеного рівня або подальше зростання цих показників.

WHO Pharmaceuticals Newsletters No. 1, 2012 ma Drug Safety Update, January 2012, Volume 5, issue 6, A1, MHRA (www.mhra.gov.uk).

ДП «Державний експертний центр МОЗ України» інформує, що в Україні станом на 16.05.2012 р. компанією «Елі Ліллі» підготовлено лист-звернення до медичних працівників щодо зазначених вище особливостей застосування ЛЗ Страттера®, з яким Ви зможете ознайомитися на сайті установи на сторінці «Фармаконагляд» у рубриці «Новини та події» http://www.pharma-center.kiev.ua/view/farm_news.

Рекомендації щодо застосування протитуберкульозних препаратів першої лінії у дітей

Туберкульоз більшою мірою поширений у країнах, що розвиваються, проте ще й зараз він трапляється в деяких країнах-членах Європейського Союзу. У 2008 р. середній показник частоти зареєстрованих випадків туберкульозу становив 16,7 на 100 000 населення Європейського Союзу та Європейської економічної зони.

У 2008 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендувала провести корекцію доз протитуберкульозних препаратів у дітей. Пізніше дози були переглянуті Французьким медичним агентством у 2011 р. Під час цього перегляду не брався до уваги мультирезистентний туберкульоз. Дані з фармакокінетики показали, що внаслідок призначення дітям протитуберкульозних препаратів з урахуванням маси тіла може створюватися недостатня концентрація діючої речовини, якщо розрахунок дозування проводити на основі доз для дорослих відповідно до їхньої ваги.

Через обмежену наявну сьогодні доказову базу і низку інших обставин Комітет із питань лікарських засобів для людини при Європейському медичному агентстві визнає, що для дітей досить важко розробити схему дозування протитуберкульозних препаратів першої лінії. Особливо це стосується дітей віком до 3 міс., оскільки щодо цієї вікової категорії немає достатньої кількості відповідних даних.

Загалом Комітет солідарний з рекомендаціями ВООЗ щодо схем дозування протитуберкульозних препаратів першої лінії у дітей від 3 міс. Рекомендовані дози (їхній діапазон) є такими: етамбутол: 20 мг/кг (15-25 мг/кг); ізоніазид: 10 мг/кг (10-15 мг/кг); піразинамід: 35 мг/кг (30-40 мг/кг); рифампіцин: 15 мг/кг (10-20 мг/кг).

Основна мета огляду, проведеного експертами Комітету, полягала в оптимізації способів ведення пацієнтів з туберкульозом в Європейському Союзі та гармонізація схем дозування – для стимулювання фармацевтичних компаній до створення комбінацій з фіксованими дозами протитуберкульозних препаратів. Завдяки таким комбінованим препаратам лікар може надавати пацієнту чіткі рекомендації щодо часу і кількості таблеток, які необхідно приймати, що особливо актуально у дітей.

Комітет має намір ознайомити із рекомендаціями щодо дозування протитуберкульозних препаратів органи охорони здоров'я країн-членів ЄС, щоб вони змогли впровадити їх на державному рівні.

Barclay L. EMA Recommends First-Line Anti-TB Drugs for Children. Medscape Medical News, www.medscape.com

Lactobacillus reuteri DSM 17 938 при детских коликах: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

Детские колики, определяемые как пароксизмальный, избыточный и безутешный плач без идентифицируемой причины у здоровых новорожденных детей, часто наблюдаются в первые три месяца жизни (D.M. Roberts et al., 2004; F. Savino, 2007). Классическое определение детских колик основано на правиле из трех составляющих: беспокойный плач ≥ 3 часов в сутки в течение ≥ 3 дней в неделю на протяжении не менее 3 недель (M.A. Wessel et al., 1954). Коликами страдают 3-28% детей, что вызывает значительный стресс и волнение у родителей (M.R. Keefe et al., 2006).

Патогенез этого состояния еще не выяснен, хотя данные указывают на многочисленные независимые причины (F. Savino, 2007). Недавно было сделано предположение, что нарушенная кишечная микрофлора поражает двигательную функцию кишечника и выработку газов, что ведет к появлению колик (S.K. Gupta, 2002). У детей с коликами было выявлено повышенное содержание водорода, вырабатываемого анаэробными грамотрицательными бактериями, а также низкий уровень и особые формы колонизации кишечных молочнокислых бактерий (F. Savino et al., 2004; 2005). Недавно было обнаружено, что в стуле детей с коликами преобладают колиформные бактерии, в частности *Escherichia coli*. Это указывает на то, что для плачущих детей типичны колиформная ферментация в толстой кишке, последующая избыточная выработка воздуха в кишечнике и боль (F. Savino et al., 2009). J.M. Rhoads et al. (2009) продемонстрировали, что у данных пациентов отмечается повышенный уровень фекального кальпротектина и высокий уровень *Klebsiella*, что свидетельствует о важной роли микробиоты.

Ранее в проспективном рандомизированном исследовании добавление пробиотика *Lactobacillus reuteri* ATCC 55 730 уже на первой неделе облегчило колики у детей на грудном вскармливании по сравнению с лечением симетиконом (F. Savino, 2007). Недавно было выяснено, что этот штамм обладает специфическими, необычными свойствами резистентности к тетрациклину и линкомицину; эти свойства могут распространяться путем горизонтального переноса генов. В связи с этим был разработан новый дочерний штамм *L. reuteri* DSM 17 938, полученный из *L. reuteri* ATCC 55 730 путем естественного удаления плазмидных генов этой нежелательной резистентности. Дочерний штамм сохранил пробиотические

свойства, его безопасность и переносимость у взрослых доказана (A. Rosander et al., 2008).

Цель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного группой ученых из Италии и Швеции F. Savino et al., заключалась в подтверждении этих клинических данных и выявлении связи с изменениями в микробиологическом профиле кала.

Материалы и методы

Пациенты

Данное рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование проводилось с участием 50 детей, находящихся на грудном вскармливании (29 мальчиков). Участие в исследовании предлагалось пациентам, наблюдавшимся в отделении педиатрии (детская больница имени королевы Маргариты при университете Турина) с марта 2008 г. по август 2009 г. Всем детям был поставлен диагноз «детские колики» в соответствии с модифицированными критериями Wessel: беспокойный плач, который продолжался ≥ 3 часов в сутки в течение ≥ 3 дней за неделю до включения в исследование. Все дети были рождены в надлежащий срок (вес при рождении: 2500-4000 г), на момент включения в исследование возраст детей составлял 2-16 недель. Во избежание вариабельности кишечной микрофлоры, к которой может привести использование искусственных смесей, в исследовании участвовали только дети, находящиеся исключительно на грудном вскармливании.

При включении в исследование матерям рекомендовалось избегать употребления коровьего молока, соответствие этому правилу оценивалось во время последующих визитов. Критериями исключения считались клинические признаки хронического заболевания или нарушения функции желудочно-кишечного тракта, прием пробиотиков и/или антибиотиков в течение недели до начала исследования и употребление детских смесей. Поскольку гастроэзофагеальный рефлюкс являлся критерием исключения, дети, закончившие участие в исследовании, не применяли блокаторов кислотообразования.

Исследование было одобрено местным комитетом по вопросам этики (Comitato Interaziendale AA.SS.OO. O.I.R.M./S. Anna-Ordine Mauriziano di Torino), родители предоставили письменное информированное согласие перед включением детей в исследование.

Цели и результаты исследования

Основным показателем считалось уменьшение среднего времени плача до < 3 часов в сутки (показатель, предложенный Wessel) на 21-й день. Дополнительным показателем было количество детей, ответивших на лечение, в каждой группе на 7, 14 и 21-й день. Дети, ответившие на лечение (определение предоставлено в протоколе), — это пациенты, у которых наблюдалось уменьшение среднего ежедневного времени плача на 50% по сравнению с исходным уровнем. Кроме этого, проводился анализ кишечной микрофлоры детей для определения действия пробиотика на ряд микроорганизмов (*E. coli*, *Clostridium butyricum*, *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*) с использованием метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH).

Дизайн исследования и сбор образцов

Дети, страдающие коликами, случайным образом распределялись на получение *L. reuteri* DSM 17 938 или плацебо; при этом использовался список рандомизации, созданный на компьютере независимым статистиком отделения. Рандомизация проводилась методом случайных чисел, формируемых компьютерной программой, с использованием схемы рандомизации на два типа лечения со случайным блоком переменного объема (Stata 9 [Stata Corp, College Station, Texas] процедура Ralloc). Педиатры назначали изучаемый препарат при включении ребенка в исследование, и каждый пациент получал его непосредственно в отделении. Данный препарат представлял собой суспензию лиофилизированной *L. reuteri* DSM 17 938 в комбинации с подсолнечным маслом и среднецепочечными триглицеридами и поставлялся в бутылочке объемом 5 мл из темного стекла, закрытой крышкой с дозатором. Плацебо выглядело аналогичным образом и имело аналогичный вкус, но не содержало живых бактерий. Доза обоих препаратов составляла 5 капель один раз в сутки за 30 минут перед утренним кормлением в течение 21 дня. Во время исследования родители должны были хранить препарат в холодильнике. Статистик присваивал бутылочке код — ни участники исследования, ни врачи не знали, что содержит бутылочка: исследуемый препарат или плацебо. Код раскрывался исследователям после окончания набора в исследование, сбора данных и всех лабораторных и статистических анализов.

При включении в исследование (день 0-й) родителей спрашивали о гестационном возрасте ребенка, родах, весе при рождении, наличии желудочно-кишечных заболеваний и продолжительности плача. Проводился медицинский осмотр детей, параметры роста фиксировались в начале исследования и на 21-й день. Родителей просили каждый день регистрировать в структурированном дневнике продолжительность плача (в минутах), характеристики и частоту стула, наблюдаемые побочные эффекты (запор, рвота и кожные реакции). Для определения переносимости проводилась оценка параметров роста (набор веса в сутки), характеристик стула (частота и консистенция), симптомов пищевой непереносимости (запор, срыгивание или рвота), частоты возникновения нежелательных явлений во время периода лечения. Нежелательные явления (заболевания, признаки или симптомы, воз-

никшие или ухудшившиеся во время исследования) оценивались по ежедневным записям родителей. Для оценки различий в параметрах роста между группами в разных временных точках (день 0-21) использовалась линейная модель повторных измерений. Последующее наблюдение проводилось одним и тем же педиатром на 7 и 21-й день.

При включении в исследование и на 21-й день у каждого пациента непосредственно с подгузника или из анального отверстия брали образцы кала (10-15 г) для проведения микробиологического анализа. Образцы (маскированные) хранились при температуре -20 °C до проведения анализа.

Анализ бактерий методом FISH

Кишечные микроорганизмы определялись с применением специальных коммерческих наборов FISH (Microscreen B.V.; Microbial Diagnostics, Groningen, Голландия) для определения *Lactobacillus* (*Lactobacillus* 10-ME-H006), *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium* 10-ME-H001), *E. coli* (*Escherichia coli* 10-ME-H004) и *C. butyricum* (*C. butyricum* 10-ME-H009). Предметные стекла в трех экземплярах анализировались с использованием эпифлуоресцентного микроскопа Nikon Eclipse E-600, оборудованного ртутной дуговой лампой (НВО, 100 Ватт [Nikon, Токио, Япония]) и фильтром для флуоресцеинизотиоцианата Nikon BA 520. В зависимости от количества флуоресцирующих клеток оценивались 30-100 полей зрения микроскопа, количество которых усреднялось для каждого предметного стекла.

Анализ содержания *L. reuteri* DSM 17 938 в кале

Образцы стула размораживались при комнатной температуре. 0,3-0,5 г суспендировались в растворе пептонной воды (10% масса/объем). Затем данную суспензию разводили в соотношении 1:10 в пептонной воде и высевали на агар Рогоза (Oxoid, Кембридж, Великобритания) с добавлением 2 мкг/мл ампициллина (Sigma-Aldrich, Стокгольм, Швеция) для селективного выращивания штаммов *L. reuteri* с резистентностью к ампицилину. Чашки инкубировались при температуре 37 °C в течение 48 часов анаэробно (AnaeroGen, Кембридж, Великобритания). Колонии (5 на чашку) анализировались с помощью метода полимеразной цепной реакции по M. Egervarn et al. (2010) с модификациями согласно инструкции к набору для ПЦР DreamTaq Green PCR Master Mix Kit (Fermentas, Берлингтон, Онтарио, Канада).

Анализ содержания аммиака в стуле

Аммиак в стуле определялся колориметрически по R.L. Searcy et al. (1967) с использованием ферментного колориметрического теста (мочевина/АМК — цвет [BioSystems S.A., Барселона, Испания]), (A.L. Chaney, E.P. Marbach, 1962).

Статистический анализ

Размер выборки рассчитывался таким образом, чтобы получить клинически значимое различие в уменьшении среднего времени плача в сутки, которое составило бы 50 минут между группами. В каждую группу было необходимо включить по 20 пациентов, чтобы $\alpha = 0,05$, $\beta = 0,20$, а рассчитанное стандартное отклонение в группах составляло 55 минут. В каждую группу было зачислено 25 пациентов с учетом 20% показателя выбывания.

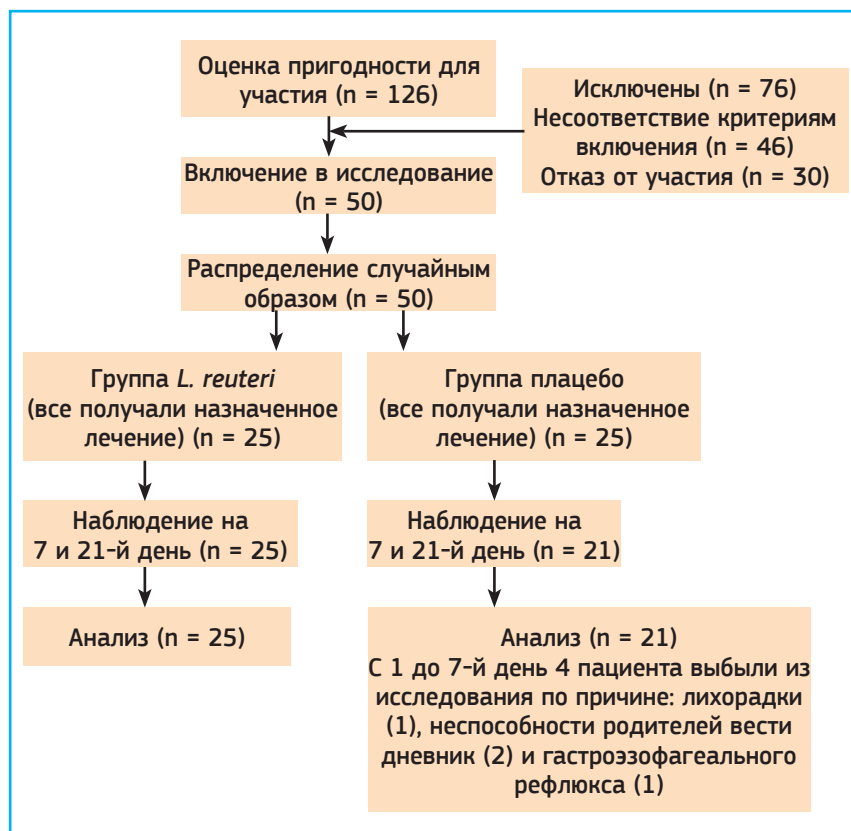


Рисунок 1. Включение пациентов и ход исследования

Таблица 1. Характеристики участников при включении в исследование

Переменная	Плацебо (n = 25)	<i>L. reuteri</i> (n = 25)	P
Тип родов (кесарево сечение), n (%)	6 (25)	13 (52)	0,079*
Мальчики, n (%)	14 (56)	15 (60)	0,999*
Возраст, медиана (IQR), дни	28,5 (21)	32,5 (21)	0,382**
Желудочно-кишечные заболевания в семейном анамнезе, n (%)	8 (32)	6 (24)	0,754*
Атопические заболевания в семейном анамнезе, n (%)	9 (36)	12 (48)	0,567*
Вес, средний ± SD, г	4378,5 ± 795,0	4418,4 ± 723,6	0,854***
Рост, средний ± SD, см	54,4 ± 2,4	54,4 ± 2,6	0,999***
Окружность головы, средняя ± SD, см	37,3 ± 1,5	36,9 ± 1,4	0,286***
Частота стула, медиана (IQR)	4,8 (2,4)	3,5 (3,1)	0,146**

*Точный критерий Фишера; **критерий Манна–Уитни; ***критерий Стьюдента.

IQR – межквартильный размах; SD – стандартное отклонение.

Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение (SD) или медиана и межквартильный размах (IQR) для непрерывных переменных; как число и процент – для категориальных переменных. Различия между группами оценивались с применением критерия Стьюдента для независимых выборок или критерия Манна–Уитни, взаимосвязь между категориальными переменными оценивалась с применением

точного критерия Фишера. При необходимости для оценки различий между парными выборками для непрерывных переменных использовался критерий Уилкоксона и критерий Фридмана. Различия в концентрации бактерий на 21-й день и 0-й день были проанализированы с применением критерия Манна–Уитни. Данные детей, ответивших на лечение, были проанализированы с учетом всех включенных пациентов, причем пациенты, вышедшие из исследования, считались ответившими на лечение, поскольку они все были из группы плацебо. Все зафиксированные значения *P* были двусторонними, различия считались значимыми при *P* < 0,05. Анализ данных проводился с применением SPSS 16 (SPSS Inc, Чикаго, Иллинойс), а расчет размера выборки был выполнен с применением NCSS-PASS 2000 (Number Cruncher Statistical Systems, Кейсвилль, Юта).

Результаты

Эффективность

К участию в исследовании было допущено 126 детей. Были исключены пациенты, чьи родители не дали информированного согласия (n = 30), и дети, не соответствовавшие критериям включения (n = 46). Оставшиеся 50 детей с коликами, находящиеся на грудном вскармливании, были распределены в группу *L. reuteri* и группу плацебо путем рандомизации (рис. 1). Четыре пациента (все из группы плацебо) были исключены из анализа по следующим причинам: высокая температура (1 пациент), неспособность родителей вести дневник (2 пациента) и гастроэзофагеальный рефлюкс (1 пациент). 46 детей закончили исследование (25 – из группы *L. reuteri* и 21 – из группы плацебо). Пациенты не прекращали участие в исследовании в связи с нежелательными явлениями.

При включении в исследование между группами отсутствовали значительные различия в отношении типа родов, пола, возраста, показателей роста, семейной истории желудочно-кишечных или атопических заболеваний (табл. 1).

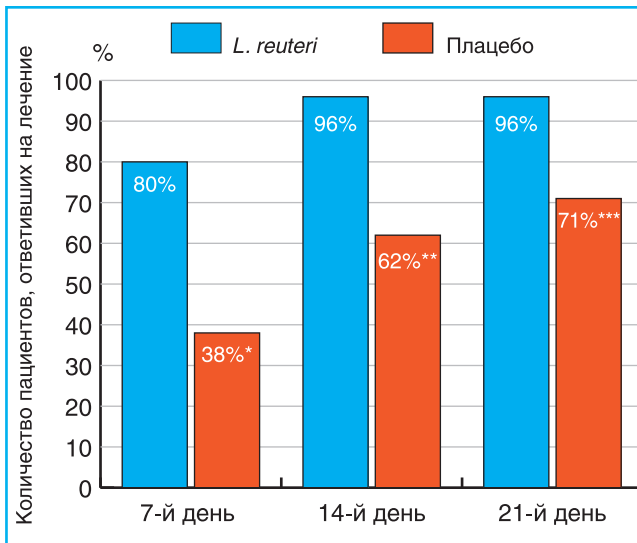
В начале исследования разница в медианном показателе продолжительности плача между группами отсутствовала: 370 (IQR: 120) vs. 300 (IQR: 150) минут в сутки в группе *L. reuteri* и группе плацебо соответственно (*P* = 0,127). В конце исследования (21-й день) у детей с коликами, получающих пробиотик, отмечалось зна-

Таблиця 2. Продовжителюсть плача в групі *L. reuteri* і в групі плацебо

День дослідження	Время плача, медіана, мин/сутки		p*
	<i>L. reuteri</i> (n = 25)	Плацебо (n = 21)	
0	370 (120)	300 (150)	0,127
7	95 (85)	185 (149)	0,082
14	60 (70)	150 (145)	0,099
21	35 (85)	90 (148)	0,022

Примечания. Длительность плача оценивалась по ежедневным записям родителей в структурированных дневниках.

* Критерий Манна–Уитни.



Примечания. Эффективность пробиотика определялась по количеству пациентов, ответивших на лечение, в сравнении с плацебо. Дети считались ответившими на лечение, если у них отмечалось уменьшение среднего времени плача (в минутах) на 50% по сравнению с исходным уровнем. Статистический анализ был выполнен с применением критерия Манна–Уитни:

* $P = 0,006$; ** $P = 0,007$; *** $P = 0,036$.

Рисунок 2. Эффективность *L. reuteri* в ходе исследования

чительное сокращение времени плача по сравнению с группой плацебо: 35 (IQR: 85) vs. 90,0 (IQR: 148) минут в сутки соответственно ($P = 0,022$) (табл. 2). При включении в исследование у всех детей обеих групп отмечали плач в течение более 180 минут в сутки, согласно критериям включения. К 21-му дню количество пациентов, которые плакали более 180 минут в сутки, значительно уменьшилось в группе *L. reuteri* по сравнению с группой плацебо (4 vs. 12 соответственно; $P = 0,009$).

В группе пробиотика отмечалось значительно большее, чем в группе плацебо, количество пациентов, ответивших на лечение на 7-й день (20 по сравнению с 8; $P = 0,006$), 14-й день (24 по сравнению с 13; $P = 0,007$) и на 21-й день (24 по сравнению с 15; $P = 0,036$) (рис. 2). Анализ всех рандомизированных пациентов продемонстрировал, что в группе *L. reuteri* количество пациентов, ответивших на лечение, всегда было значительно боль-

шим, чем в группе плацебо (7-й день: 21 vs. 11; $P = 0,007$; 14-й день: 24 vs. 16; $P = 0,011$; 21-й день: 24 vs. 18; $P = 0,049$).

Микробиологический анализ кала Количество микроорганизмов в стуле

В начале исследования количество *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Clostridium butyricum* в стуле было одинаковым в обеих группах, но уровень *E. coli* был выше в группе *L. reuteri* (табл. 3). В ходе исследования в группе пробиотика отмечалось более значительное уменьшение количества *E. coli*, чем в группе плацебо (соответственно $-6,55 \times 10^7$ [IQR: $4,87 \times 10^8$] vs. $4,30 \times 10^5$ [IQR: $4,35 \times 10^7$]; $P = 0,001$). Количество молочнокислых бактерий значительно увеличилось в группе *L. reuteri* по сравнению с группой плацебо ($4,07 \times 10^5$ [IQR: $4,98 \times 10^6$] vs. 0×10^0 [IQR: $3,27 \times 10^4$]; $P = 0,002$). Различий в количестве бифидобактерий ($P = 0,907$) или *C. butyricum* ($P = 0,458$) не наблюдалось (табл. 3 и 4).

Анализ *L. reuteri* DSM 17 938 в стуле

Образцы стула были проанализированы у 26 из 50 детей (по 13 из каждой группы, при наличии образцов). У 12 из 13 детей, принимающих пробиотик, были выявлены *L. reuteri* DSM 17 938 в стуле на 21-й день (рис. 3). Среднее количество *L. reuteri* DSM 17 938 у этих детей составило $2,8 \times 10^4$ колониеобразующих единиц на грамм стула. У детей, получающих плацебо, *L. reuteri* DSM 17 938 выявлены не были.

Уровень аммиака в стуле

Концентрация аммиака в кале (мг/л) в 0-й день составила 1,44 (IQR: 3,15) и 2,59 (IQR: 2,56) в группе плацебо и группе *L. reuteri* соответственно ($P = 0,064$). В группе пробиотика в ходе исследования отмечалось значительное уменьшение уровня аммиака в стуле по сравнению с группой плацебо (см. табл. 3 и 4).

Безопасность и переносимость

В обеих группах отмечалось достоверное увеличение показателей веса, роста и окружности головы ($P < 0,001$) (табл. 5), однако между группами значимых различий зафиксировано не было. Средний показатель прибавления в весе был равным в обеих группах (медіана: 34,3 [IQR: 16,1] г в сутки в группе *L. reuteri* и 29,9 [IQR: 19,4] г в сутки в группе плацебо; $P = 0,140$). Между группами не наблюдалось различий по функционированию желудочно-кишечного тракта (табл. 6). Нежелательные явления, наблюдаемые в ходе исследования, включали ринит (группа *L. reuteri*, n = 1), экзему (группа плацебо, n = 1), высокую температуру (группа плацебо, n = 1), оталгию (группа плацебо, n = 1) и гастроэзофагеальный рефлюкс (группа плацебо, n = 1). Все явления не были связаны с приемом исследуемого препарата.

Обсуждение

Увеличение количества данных об эффективности определенных пробиотических штаммов лактобактерий, полученных из должным образом контролируемых клинических исследований, приводит к широкому использованию пробиотиков в клинической практике. Недавно было продемонстрировано, что кишечная

Таблиця 3. Кількість бактерій і рівень амміака в калі в началі і кінці дослідження

Показатели	День 0-й				День 21-й			
	Плацебо		<i>L. reuteri</i>		Плацебо		<i>L. reuteri</i>	
	Медиана (IQR)	P	Медиана (IQR)	P	Медиана (IQR)	P	Медиана (IQR)	P
Кількість бактерій на г								
<i>E. coli</i>	2,49 × 10 ⁶ (4,53 × 10 ⁷)	0,006	1,54 × 10 ⁸ (6,61 × 10 ⁶)	0,006	2,85 × 10 ⁷ (1,78 × 10 ⁸)	0,181	2,70 × 10 ⁷ (4,19 × 10 ⁸)	0,181
<i>C. butyricum</i>	1,84 × 10 ⁶ (6,79 × 10 ⁷)	0,562	4,26 × 10 ⁶ (2,62 × 10 ⁷)	0,562	2,70 × 10 ⁵ (7,79 × 10 ⁶)	0,377	1,96 × 10 ⁶ (4,83 × 10 ⁷)	0,377
<i>Lactobacillus</i>	8,20 × 10 ³ (2,10 × 10 ⁵)	0,988	8,40 × 10 ³ (3,00 × 10 ⁵)	0,988	9,99 × 10 ² (7,00 × 10 ⁵)	0,015	4,15 × 10 ⁵ (7,21 × 10 ⁶)	0,015
<i>Bifidobacterium</i>	2,28 × 10 ⁹ (6,20 × 10 ⁹)	0,638	2,26 × 10 ⁹ (4,60 × 10 ⁹)	0,638	2,85 × 10 ⁹ (9,80 × 10 ⁹)	0,717	3,19 × 10 ⁹ (4,70 × 10 ⁹)	0,717
Амміак, мг/л	1,44 (3,15)	0,064	2,59 (2,56)	0,064	1,65 (3,12)	0,665	1,05 (1,74)	0,665

Примечания. Род и вид фекальных бактерий анализировался методом FISH. Количество образцов стула для каждого анализа – 2. Значение P рассчитывалось с применением критерия Манна–Уитни.

Таблиця 4. Разница в количестве бактерий и уровне аммиака в стуле до и после применения препаратов

Показатель	Разница между 21-м днем и 0-м днем, медиана (IQR)		P
	Плацебо	<i>L. reuteri</i>	
Кількість бактерій на г			
<i>E. coli</i>	4,30 × 10 ⁵ (4,35 × 10 ⁷)	-6,55 × 10 ⁷ (4,87 × 10 ⁸)	0,001
<i>C. butyricum</i>	-1,00 × 10 ⁰ (5,91 × 10 ⁶)	0,00 × 10 ⁰ (1,52 × 10 ⁷)	0,458
<i>Lactobacillus</i>	0,00 × 10 ⁰ (3,27 × 10 ⁴)	4,07 × 10 ⁵ (4,98 × 10 ⁶)	0,002
<i>Bifidobacterium</i>	0,00 × 10 ⁰ (3,09 × 10 ⁹)	2,19 × 10 ⁸ (2,52 × 10 ⁹)	0,907
Амміак, мг/л	0,33 (0,81)	-1,10 (1,60)	< 0,001

Примечания. Количество образцов стула для каждого анализа – 2. Значение P рассчитывалось с применением критерия Манна–Уитни.

микрофлора и экзогенные пробиотики оказывают значительное воздействие на функцию кишечника путем иммунофизиологической регуляции процессов в слизистой оболочке кишечника, что открывает новые перспективы в нутрициологии (С. W. Van Niel, 2005). В случае детей цель добавления пробиотика заключается в обеспечении безопасного и достаточного микробного стимула для незрелой иммунной системы, отвечающей за противовоспалительные свойства кишечной среды (S. Rautava et al., 2005).

В описываемом исследовании у детей, получающих *L. reuteri* DSM 17 938, показано значительное уменьшение суточной продолжительности плача. Таким образом, воздействие пробиотика на симптомы колик у детей, находящихся на грудном вскармливании, было подтверждено в исследовании с двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым дизайном.



Примечание. Колонии были выращены на агаре Рогоза с добавлением 2 мкг/мл ампицилина для селективного выращивания штаммов *L. reuteri* с резистентностью к ампицилину. С помощью полимеразной цепной реакции было подтверждено, что это колонии *L. reuteri* DSM 17 938.

Рисунок 3. Колонии *L. reuteri* DSM 17 938 в стуле ребенка из группы, получающей пробиотик, на 21-й день

На 21-й день продемонстрировано достоверное воздействие добавок *L. reuteri* DSM 17 938 на основной показатель, однако анализ пациентов, ответивших на лечение, выявил, что положительный эффект отмечался уже на 7-й день (хотя показатель достоверности еще не был достигнут). Эти данные подтверждают результаты более ранних наблюдений (F. Savino, 2007).

Возможными механизмами действия *L. reuteri* является улучшение моторики и функции кишечника (F. Indrio et al., 2008), а также непосредственное влияние на висцеральную боль (W.A. Kunze et al., 2009; B. Wang et al., 2010). Благодаря этим воздействиям состояние ребенка с коликами может улучшаться, а длительность плача – уменьшаться. W.A. Kunze et al. (2009) предположили, что эффект пробиотика обусловлен опосредованным влиянием на внутренние сенсорные

Таблиця 5. Показатели веса, роста и окружности головы в группах исследования

Переменная	При включении, среднее ± SD		Через 1 неделю, среднее ± SD		Через 3 недели, среднее ± SD	
	Плацебо	<i>L. reuteri</i>	Плацебо	<i>L. reuteri</i>	Плацебо	<i>L. reuteri</i>
Вес	4379 ± 795	4418 ± 724	4619 ± 844	4678 ± 727	5079 ± 864	5177 ± 648
Рост	54,4 ± 2,4	54,4 ± 2,6	Нет данных	Нет данных	55,3 ± 2,5	55,2 ± 2,6
Окружность головы	37,3 ± 1,5	36,9 ± 1,4	Нет данных	Нет данных	38,1 ± 1,5	37,7 ± 1,3

Примечание. Значительные различия между группами отсутствовали; SD – среднее отклонение.

Таблиця 6. Параметры желудочно-кишечной функции у пациентов исследования

Переменная	Плацебо (n = 25)	<i>L. reuteri</i> (n = 25)	P
Частота стула при включении в исследование, медиана (IQR), в сутки	4,8 (2,4)	3,5 (3,1)	0,146*
Частота стула через 1 неделю, медиана (IQR), в сутки	4,0 (1,4)	4,0 (2,6)	Недостовверное
Частота стула через 3 недели, медиана (IQR), в сутки	3,0 (1,9)	3,5 (2,1)	0,906*
Запор у детей, n (%)	11 (46)	8 (31)	0,383**
Срыгивание у детей, n (%)	2 (8)	4 (15)	0,669**

*Критерий Манна-Уитни; **точный критерий Фишера; IQR – межквартильный размах.

нейроны толстой кишки. В модели на животных они продемонстрировали, что прием *L. reuteri* повышал возбудимость миэнтерических ГП-нейронов (нейроны кишечника, в которых после потенциала действия развивается следовый гиперполяризационный потенциал), уменьшая при этом медленную следовую гиперполяризацию, опосредованную открытием кальций-зависимого калиевого канала с промежуточной проводимостью. Кроме этого, В. Wang et al. (2010) продемонстрировали, что прием *L. reuteri* может усиливать тоническое ингибирование сократительной активности толстой кишки крыс, действуя через ток кальций-зависимого калиевого канала с промежуточной проводимостью в миэнтерических ГП-клетках. Авторы предположили, что модуляция моторики через возбудимость ГП-клеток может быть путем, посредством которого пробиотики влияют на внешние сенсорные нейроны, и тем самым – на активность центральной нервной системы.

Несмотря на достоверное различие в ответе на лечение между группой пробиотика и группой плацебо, у детей, принимавших плацебо, также отмечен нормальный рост и уменьшение продолжительности плача к концу исследования. Таким образом, прием плацебо оказывал существенное воздействие, что отмечалось и в предшествующих исследованиях с участием детей с коликами. Ответ на плацебо можно объяснить исключением коровьего молока из рациона матери (D.J. Hill et al., 2005), или, вероятнее всего, физиологическим взрослением ребенка.

FISH-анализ продемонстрировал достоверное увеличение количества лактобактерий в стуле после приема *L. reuteri* и, что важно, при проведении селективного анализа штаммов употребляемые бактериальные штаммы выявлены только у детей, принимающих пробиотик. В литературе описана устойчивость *L. reuteri* DSM 17 938 к кислой среде желудка и способность времен-

но колонизировать весь желудочно-кишечный тракт после перорального приема (A. Rosander et al., 2008; T. Wall et al., 2007; T.R. Abrahamsson et al., 2009). Вероятно, с этими свойствами связано их воздействие на физиологические процессы человеческого организма. *E. coli* является частью нормальной кишечной микрофлоры человека, но ее традиционно рассматривают как распространенную причину желудочно-кишечных заболеваний (F. Nowrouzian et al., 2003; J.M. Rhodes, 2007) и внекишечных инфекций, таких как инфекция мочевыводящих путей (S. Yamamoto et al., 2007) и неонатальный сепсис (C. Hammerman et al., 2006).

F. Savino et al. предположили наличие взаимосвязи между численностью колиформных видов и уменьшением других полезных бактерий. Авторы полагают, что ферментация *E. coli* в толстой кишке способствует избыточному давлению воздуха в кишечнике и последующему развитию боли, что типично для детских коликов. В ранее опубликованных работах те же авторы (F. Savino et al., 2009) сообщали о повышенном количестве колиформных бактерий, в частности *E. coli*, у детей с коликами по сравнению со здоровыми детьми, указывая на роль *E. coli* в детских коликах. Эти результаты вместе с данными в отношении значительного уменьшения количества *E. coli* в стуле во время приема *L. reuteri*, но не во время приема плацебо, свидетельствуют о том, что *L. reuteri* благоприятно воздействует на состояние кишечника путем уменьшения колонизации *E. coli*.

Протеолитические бактерии, такие как фузобактерии, пропионобактерии и клостридии, главным образом ферментируют аминокислоты, что приводит к образованию некоторых токсичных метаболитических конечных продуктов, включая аммиак и индол (L.V. Holdeman et al., 1977). Таким образом, рост колиформных бактерий и ферментация углеводов воздействуют на всасывание

амміака, а також переработку и выведение азота мочевины. P.M. Heavey et al. (2003) сообщили, что уровень амміака в стуле значительно различается у детей в зависимости от грудного или искусственного вскармливания. Наблюдаемое уменьшение концентрации амміака в стуле у детей, находящихся на грудном вскармливании и получающих *L. reuteri*, может быть связано с изменением активности бактериальных ферментов посредством уменьшения количества *E. coli* и других представителей кишечной микробиоты и более быстрого захвата люминального амміака в виде NH_4^+ .

L. reuteri широко используется в пищевых продуктах, добавках для детей и младенцев. Хорошая переносимость *L. reuteri* показана как в клинических исследованиях (F. Savino, 2007; Z. Weizman, A. Alsheikh, 2006; T.R. Abrahamsson et al., 2007), так и в клинической практике; в литературе не сообщалось о возникновении нежелательных явлений. Результаты представленного исследования F. Savino et al., в котором проводили наблюдение за здоровыми детьми младше 2 мес., находящимися на грудном вскармливании, подтверждают хорошую переносимость нового штамма.

Выводы

Препарат *L. reuteri* DSM 17 938 обладает хорошей переносимостью у детей с коликами и по сравнению с плацебо лучше купирует симптомы. Это действие может быть связано с изменениями в фекальной микробиоте, особенно в отношении *E. coli*. Полученные данные указывают на роль аномальной бактериальной флоры в патогенезе детских колик и на возможность решения этой проблемы путем приема пробиотиков.

Обзор подготовлен по материалам Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Palumeri E., Calabrese R., Oggero R., Roos S., Matteuzzi D. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pediatrics 2010; 126 (3): e526-33.

Ⓟ

Шукаєте докази
ефективності
пробіотика?

BioGaia®

Lactobacillus reuteri DSM 17 398

Пробіотик з клінічно
доведеними ефектами



БіоГая — ефекти нормалізації мікрофлори, доведені клінічними дослідженнями, проведеними у медичних центрах Фінляндії, Швеції, Італії та інших країнах Європи, а також в Україні^{1, 2}.

БіоГая — для здоров'я кишечника, порожнини рота та імунного здоров'я.



¹ Lactobacillus reuteri ATCC 55730 — A clinically proven probiotic (клінічно доведений пробіотик). Connolly E. (2004) Nutrafoods 3:15-22.

² Опыт использования БиоГая у беременных, Чайка В.К. Перинатология та педіатрія №1 (41) 2010. 23-26.

Не є лікарським засобом. На правах реклами.
Виробник: компанія БіоГая АБ, Швеція, www.biogaia.com

Ⓟ

Міжнародна Конференція національних стратегій для TORCH-комплексу, *Chlamydia trachomatis* і вірусу папілломи людини

15-16 листопада 2012 року, м. Київ



Привітаємо Вас на Міжнародну Конференцію національних стратегій для TORCH-комплексу, *Chlamydia trachomatis* і вірусу папілломи людини. Ця Конференція буде проходити в самому центрі Києва, всього в декількох кроках від знаменитої вулиці столиці – Крещатика, недалеко від основних достопримечательностей і торгових галерей міста. Конференція допоможе розробити національні стратегії для раннього виявлення, контролю і лікування TORCH-комплексу, *Chlamydia trachomatis* і вірусу папілломи людини.

На Конференції ми будемо прагнути сприяти розвитку місцевих, науково обґрунтованих керівних принципів. Це подія буде сприяти розвитку досягнень уже традиційних українських щорічних конференцій, присвячених TORCH-комплексу.

Я дуже радий почати співпрацю з Всеукраїнською асоціацією клінічної хімії і лабораторної медицини і Латвійським товариством лабораторних спеціалістів по організації такої важливої Конференції.

В програмі Конференції будуть розглянуті останні клінічні, діагностичні, економічні і наукові досягнення в практичній і науковій медицині для задоволення потреб і інтересів імунологів, алергологів, спеціалістів лабораторій, гінекологів, дерматовенерологів, інфектологів, мікробіологів, спеціалістів охорони здоров'я. Крім того, пройде промислова виставка в новій і цікавій формі.

Ураховуючи досвід інших міжнародних конференцій, можна сказати, що не тільки наукова програма визначає успіх Конференції, але й супутні соціальні заходи. Привітальний вечір 15 листопада буде свого роду культурно-розважальним заходом, на якому буде звучати українська музика. Це Ви, делегати, забезпечуєте успіх Конференції, тому, будь ласка, заплануйте 3-ю тиждень листопада 2012 року для Конференції в Києві!

До зустрічі в Києві!

Професор Георгій Дранник,
Президент Конференції,

Президент Українського товариства імунологів, алергологів, імунореабілітологів

С більш детальною інформацією можна ознайомитися на сайті організатора (iesclm.org) або на сайті журналу «Дитячий лікар» (d-l.com.ua)

Інформаційний спонсор – журнал «Дитячий лікар»

VII міжрегіональна науково-практична конференція «Загальна практика – сімейна медицина: організація, сучасні стандарти діагностики, лікування та профілактики»

4-5 жовтня 2012 року, м. Вінниця

Основні наукові напрями конференції:

- Діагностика, лікування та профілактика найбільш поширених захворювань у загальній практиці – сімейній медицині.
- Впровадження медичних стандартів, клінічних протоколів і нормативів надання медичної допомоги хворим у практику роботи сімейного лікаря.
- Організаційні аспекти первинної медико-санітарної допомоги на етапі реформування охорони здоров'я в м. Вінниця та Вінницькій області.

Місце проведення конференції:

кіноконцертна зала Вінницької обласної філармонії (м. Вінниця, Хмельницьке шосе, 7)

Контакти оргкомітету:

Тел.: (0432) 67-16-53 – кафедра внутрішньої та сімейної медицини;
e-mail: pavlovao1963@inbox.vn.ua; www.gastropodium.com

Інформаційний спонсор – журнал «Дитячий лікар»

Диагностика, лечение и профилактика дефицита витамина D

Рекомендации Американского общества эндокринологов (2011 г.)

Практические рекомендации разработаны целевой группой Подкомитета по клиническим рекомендациям Американского общества эндокринологов на основе данных двух систематических обзоров литературы с использованием единых обозначений силы рекомендаций и качества доказательств системы GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system), основанной на принципах доказательной медицины.

Сила рекомендации обозначена фигурой: круг – сильная рекомендация, означающая, что авторы «рекомендуют»; квадрат – слабая рекомендация, означающая, что авторы «полагают», «советуют». *Качество доказательств* в этой системе обозначается цветом: оранжевый – высокий уровень доказательности; зеленый – умеренный уровень доказательности; доказательств низкого и очень низкого уровня не использовались.

Витамин D: фотобиология, обмен веществ, физиология и биологические функции

Витамин D является уникальным гормоном, поскольку может образовываться в коже при воздействии солнечных лучей. Он встречается в двух формах: D₂ образуется при воздействии ультрафиолетовых лучей на дрожжевой стерол эргостерол и в природе выделен из грибов, подвергшихся воздействию солнечных лучей; витамин D₃ синтезируется в коже и содержится в рыбе жирных сортов (лосось, макрель, сельдь). Коммерчески доступный витамин D₃ синтезируется из предшественника холестерина 7-дегидрохолестерола, содержащегося в коже или получаемого из ланолина. Обе формы витамина D используются при обогащении пищевых продуктов и создании витаминных добавок. Витамин D (представленный формой D₂, D₃ или обеими), поступающий в организм, включается в состав хиломикрон, которые, всасываясь в лимфатической системе, попадают в венозный кровоток. Витамин D, образующийся в коже или поступающий с пищей, биологически инертен; в печени он подвергается гидроксилированию витамином D-25-гидроксилазой до 25(OH)D.

Затем происходит гидроксилирование 25(OH)D 25(OH)D-1α-гидроксилазой (CYP27B1) в почках с образованием биологически активной формы витамина D – 1,25(OH)₂D, взаимодействующей с соответствующими ядерными рецепторами в тонком кишечнике, почках и других тканях. 1,25(OH)₂D стимулирует кишечную абсорбцию кальция. В отсутствие витамина D в организме поглощается лишь 10-15% поступающего с пищей кальция и приблизительно 60% фосфора. Достаточное количество витамина D увеличивает погло-

щение кальция и фосфора до 30-40 и 80% соответственно. 1,25(OH)₂D взаимодействует с соответствующими рецепторами в остеобластах, стимулируя экспрессию лиганда рецептора активатора фактора транскрипции κB; он же, в свою очередь, взаимодействует с рецептором активатора ядерного фактора κB, что приводит к превращению незрелых моноцитов в зрелые остеокласты, разрушающие костный матрикс и мобилизующие кальций и другие минералы из скелета. В почках 1,25(OH)₂D стимулирует реабсорбцию кальция из клубочкового фильтрата.

Рецепторы к витамину D присутствуют в большинстве тканей и клеток в организме. Спектр биологического действия 1,25(OH)₂D широк, он включает ингибирование клеточной пролиферации и конечную дифференциацию, подавление ангиогенеза, стимулирование выработки инсулина, ингибирование продукции ренина и стимулирование продуцирования кателицидина макрофагами. Кроме того, 1,25(OH)₂D стимулирует собственное разрушение за счет повышения экспрессии 25-гидроксивитамин D-24-гидроксилазы (CYP24R) для превращения 25(OH)D и 1,25(OH)₂D в водорастворимые неактивные формы. Некоторые ткани и клетки обладают активностью 1-гидроксилазы. Локальная выработка 1,25(OH)₂D может отвечать за регулирование до 200 генов, обеспечивающих многие плейотропные выгоды для здоровья, о которых сообщалось в связи с витамином D.

Распространенность дефицита витамина D

Определение дефицита витамина D сложилось исторически. Согласно недавним рекомендациям Института медицины Национальной академии наук США (Institute of Medicine – IOM), дефициту витамина D соответствует содержание 25(OH)D менее 20 нг/мл. Недостаточность витамина D была определена как содержание 25(OH)D 21-29 нг/мл. В соответствии с этими рекомендациями 20-100% пожилых мужчин и женщин в США, Канаде и европейских странах испытывают дефицит витамина D. Риск дефицита и недостаточности витамина D у детей и взрослых молодого и среднего возраста одинаково высок во всем мире. Дефицит витамина D распространен среди населения Австралии, Индии, стран Ближнего Востока, Африки и Южной Америки. По данным исследований, в США у более чем 50% подростков латиноамериканского и афроамериканского происхождения в Бостоне и 48% девочек европеоидной расы предпоздкового возраста в штате Мэн содержание 25(OH)D было ниже 20 нг/мл. Кроме того, у 42% афроамериканских девушек и женщин

в возрасте 15–49 лет в США уровень 25(OH)D в крови к концу зимы составлял < 15 нг/мл, а у 32% здоровых студентов и врачей в больнице Бостона – < 20 нг/мл. У беременных и кормящих женщин риск развития дефицита витамина D остается высоким, даже если они принимают витамины для беременных и добавки кальция с витамином D.

Причины дефицита витамина D

Основным источником витамина D для детей и взрослых является воздействие солнечного света. Очень немногие продукты питания содержат витамин D или обогащены им. Таким образом, основная причина дефицита витамина D – недостаток солнечного света. Применение солнцезащитных средств с фактором защиты 30 снижает синтез витамина D в коже более чем на 95%. Темнокожие от природы люди имеют природную защиту от солнца и нуждаются в более длительном (минимум в 3–5 раз по сравнению со светлокожими) воздействии для выработки того же количества витамина D. Существует обратная связь между содержанием 25(OH)D в сыворотке крови и индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м², то есть ожирение связано с дефицитом витамина D. Есть также несколько других причин дефицита витамина D. У пациентов с одним из синдромов нарушения всасывания жира и пациентов после бариатрических вмешательств (операций по изменению формы желудка с целью лечения ожирения) часто нарушена способность абсорбировать жирорастворимый витамин D, а больные с нефротическим синдромом теряют 25(OH)D, присоединенный к витамин D-связывающему белку, с мочой. Пациенты, получающие терапию различными препаратами, в том числе противосудорожными или для лечения ВИЧ/СПИДа, также подвергаются риску, поскольку эти препараты повышают катаболизм 25(OH)D и 1,25(OH)₂D. Пациенты с хронической гранулемообразующей патологией, некоторыми формами лимфомы и первичным гиперпаратиреозом, у которых 25(OH)D более интенсивно превращается в 1,25(OH)₂D, также имеют высокий риск дефицита витамина D.

Последствия дефицита витамина D

Дефицит витамина D вызывает аномалии в обмене кальция и фосфора, а также в метаболизме костной ткани. В частности, дефицит витамина D приводит к снижению поглощения кальция и фосфора, поступающих с пищей, в кишечнике, что вызывает увеличение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ). При развитии вторичного гиперпаратиреоза содержание кальция в сыворотке крови поддерживается в пределах нормы за счет мобилизации кальция из скелета и увеличения количества фосфора, выводимого почками. ПТГ-опосредованный рост активности остеокластов вызывает развитие локальных очагов костной слабости, обуславливает общее снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), приводя к остеопении и остеопорозу. Результатом фосфатурии, вызванной вторичным гиперпаратиреозом, является уровень сывороточного фосфора, соответствующий нижней границе нормы, или ниже нормы. Это ведет к неадекватной выработке

кальция и фосфора, вследствие чего возникают дефекты минерализации скелета. У детей младшего возраста, у которых содержание минеральных веществ в костной ткани невелико, этот недостаток приводит к различным деформациям скелета, классически известным как рахит. У взрослых эпифизарные пластинки роста закрыты, а содержание минеральных веществ в костной ткани достаточное для предотвращения деформации скелета, так что этот дефект минерализации, известный как остеопения, часто не обнаруживается. Тем не менее, остеопения вызывает снижение МПКТ и ассоциирована с изолированными или генерализованными болями в костях и мышцах. Дефицит витамина D также вызывает мышечную слабость. Детям, страдающим такой патологией, трудно стоять и ходить, у престарелых пациентов увеличивается шаткость походки и возрастает частота падений, а соответственно, и риск переломов.

Источники витамина D

Основным источником витамина D для большинства людей является его образование при воздействии на кожу солнечных лучей, как правило, в течение 1000–1500 часов весной, летом и осенью. Витамин D, образовавшийся в коже, может оставаться в крови минимум в два раза дольше, чем поступающий с пищей. При получении взрослым человеком, одетым в купальный костюм, одной минимальной эритемной дозы ультрафиолетового излучения (небольшое порозовение кожи через 24 ч после воздействия) количество производимого витамина D эквивалентно приему внутрь 10 000–25 000 МЕ. Множество факторов снижают выработку витамина D₃ в коже, в том числе повышенная пигментация кожи, старение, применение солнцезащитного крема. Изменение зенитного угла солнца в зависимости от географической широты, времени года или времени суток существенно влияет на синтез витамина D₃. В местностях с широтой выше и ниже 33° выработка витамина D₃ в коже происходит с очень низкой интенсивностью или отсутствует в течение большей части зимы.

Витамин D₂ или D₃ содержат лишь немногие природные продукты (табл. 1).

В США и Канаде витамином D обогащают молоко, а также некоторые хлебобулочные изделия, апельсиновый сок, крупы, йогурты, сыры. В большинстве стран Европы молоко не обогащают витамином D, поскольку в 1950 г. произошла вспышка интоксикации витамином D у детей раннего возраста, в результате чего были приняты законы, запрещающие обогащение продуктов питания витамином D. В настоящее время обогащают молоко в Швеции и Финляндии, а во многих европейских странах добавляют витамин D в крупы, хлеб и маргарин.

На фармацевтическом рынке имеется ряд препаратов, содержащих витамин D₂ или витамин D₃ в различных дозах.

Диагностика дефицита витамина D

Рекомендация 1.1. Следует проводить скрининг дефицита витамина D у лиц, подверженных риску дефицита, и не рекомендовано проводить популяционный скрининг дефицита витамина D у лиц, не подверженных такому риску. ●

Таблиця 1. Природные источники витаминов D₂ и D₃

Источник	Содержание витамина D
Жир печени трески	~ 400-1000 МЕ/5 мл, витамин D ₃
Лосось свежий, отловленный в естественных условиях	~ 600-1000 МЕ/3,5 унции, витамин D ₃
Лосось свежий, выращенный на ферме	~ 100-250 МЕ/3,5 унции, витамин D ₃ , витамин D ₂
Лосось консервированный	~ 300-600 МЕ/3,5 унции, витамин D ₃
Сардины консервированные	~ 300 МЕ/3,5 унции, витамин D ₃
Скумбрия консервированная	~ 250 МЕ/3,5 унции, витамин D ₃
Тунец консервированный	236 МЕ/3,5 унции, витамин D ₃
Грибы шиитаке, свежие	~ 100 МЕ/3,5 унции, витамин D ₂
Грибы шиитаке, вяленые	~ 1600 МЕ/3,5 унции, витамин D ₂
Яичный желток	~ 20 МЕ/желток, витамин D ₃ или D ₂
Солнечный свет/ультрафиолетовое облучение	~ 20 000 МЕ эквивалентны получению одной МЭД в купальном костюме; воздействие на руки и ноги до 0,5 МЭД эквивалентно приему внутрь ~3000 МЕ витамина D ₃
Продукты, обогащенные витамином D	
Молоко	100 МЕ/8 унций, обычно витамина D ₃
Апельсиновый сок	100 МЕ/8 унций, витамин D ₃
Смеси для вскармливания	100 МЕ/8 унций, витамин D ₃
Йогурты	100 МЕ/8 унций, обычно витамина D ₃
Масло	56 МЕ/3,5 унции, обычно витамина D ₃
Маргарин	429 МЕ/3,5 унции, обычно витамина D ₃
Сыры	100 МЕ/3 унции, обычно витамина D ₃
Зерновые завтраки	~ 100 МЕ/порцию, обычно витамина D ₃

Примечания: МЕ (международная единица) = 25 нг; МЭД – минимальная эритемная доза (см. объяснение в тексте); унция – 28,349523125 г.

Доказательства, свидетельствующие о преимуществах скрининга дефицита витамина D на популяционном уровне, отсутствуют. Необходимы данные об осуществимости и экономической эффективности такой стратегии скрининга, а также ее преимуществах с точки зрения важных последствий для здоровья. На сегодняшний день при отсутствии этих данных преждевременно рекомендовать общепопуляционный скрининг.

В настоящее время обосновано определение содержания 25(OH)D у лиц, входящих в группы с высоким риском развития дефицита витамина D, у которых можно ожидать быстрый ответ на мероприятия по оптимизации статуса витамина D (табл. 2).

Рекомендация 1.2. У пациентов, подверженных риску дефицита витамина D, для оценки содержания витамина D необходимо использовать уровень циркулирующего в сыворотке крови 25(OH)D, измеряя его с помощью надежного теста. Дефицит витамина D определяется как содержание 25(OH)D < 20 нг/мл (50 нмоль/л), недостаточность витамина D – как содержание 25(OH)D 21-29 нг/мл (52,5-72,5 нмоль/л). Не рекомендуется применять для этой цели тест на содержание 1,25(OH)₂D в сыворотке крови; его использование целесообразно только для мониторинга определенных состояний, например приобретенных и наследственных расстройств метаболизма витамина D и фосфатов. ●

25(OH)D является основной циркулирующей формой витамина D с периодом полувыведения 2-3 недели,

и его содержание представляет собой наилучший индикатор для мониторинга статуса витамина D. Период полувыведения 1,25(OH)₂D составляет около 4 часов. Его концентрация в крови в 1000 раз ниже, чем концентрация 25(OH)D, а уровень жестко регулируется содержанием в сыворотке ПТГ, кальция и фосфатов. Содержание 1,25(OH)₂D в сыворотке не отражает запасов витамина D, и его измерение не является полезным для мониторинга статуса витамина D у пациентов, поскольку оно часто нормальное или даже повышенное у больных с дефицитом витамина D в связи со вторичным гиперпаратиреозом. Измерение концентрации 1,25(OH)₂D полезно в случае приобретенных и наследственных нарушений метаболизма 25(OH)D и фосфатов, таких как хронические заболевания почек, наследственные нарушения с потерей фосфатов, онкогенная остеомалация, псевдовитамин-D-дефицитный рахит, витамин D-резистентный рахит, а также хронические гранулемобразующие патологии (саркоидоз и некоторые лимфомы).

Результаты клинических анализов, в том числе определение содержания 25(OH)D, имеют некоторую вариабельность. Это препятствует попыткам определить единое «граничное» значение, указывающее на низкий уровень витамина D. Существует несколько методик для измерения содержания 25(OH)D, в том числе радиоиммунный анализ, жидкостная хроматография высокого разрешения и жидкостная хроматография в сочетании

Таблиця 2. Показання для измерения уровня 25(ОН)D (у лиц с данными диагнозами и характеристиками целесообразно проводить скрининг)

Рахит
Остеомаляция
Остеопороз
Хроническая почечная недостаточность
Печеночная недостаточность
Синдромы мальадсорбции
Муковисцидоз
Воспалительные заболевания кишечника
Болезнь Крона
Бариатрические вмешательства
Радиационные энтериты
Гиперпаратиреоз
Прием лекарственных препаратов
Противосудорожные препараты
Глюкокортикоиды
Препараты для лечения СПИД
Противогрибковые препараты (например кетоконазол)
Холестирамин
Дети и взрослые афроамериканского и латиноамериканского происхождения
Беременные и кормящие грудью
Пожилые лица с падениями в анамнезе
Пожилые лица с нетравматическими переломами в анамнезе
Дети и взрослые с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)
Гранулемообразующие патологии
Саркоидоз
Туберкулез
Гистоплазмоз
Кокцидиомикоз
Бериллиоз
Некоторые лимфомы

с масс-спектрометрией. В клинической практике применимы все современные методологии, если они ориентированы на более высокое, чем принятое на данный момент, граничное содержание 25(ОН)D. Например, значение 40 нг/мл не связано с токсичностью и фактически гарантирует, что «истинное» значение у данного лица выше 30 нг/мл. Клинический подход с ориентированием на более высокое значение содержания 25(ОН)D представляется целесообразным, поскольку повышение уровня витамина позволит уменьшить негативные последствия дефицита витамина D при очень низких затратах и с минимальным риском токсичности. Наконец, сопоставимость результатов определения уровня 25(ОН)D, очевидно, позволит улучшить действующие единые стандарты.

Рекомендуемые уровни 25(ОН)D. Дефицит витамина D у детей и взрослых является клиническим синдромом, обусловленным низким уровнем циркулирующего 25(ОН)D. Уровень 25(ОН)D в крови, определяемый как дефицит витамина D, остается несколько спорным.

Провокационные исследования у взрослых, получавших 50 000 МЕ витамина D₂ 1 раз в неделю в течение 8 недель наряду с препаратами кальция, продемонстрировали значительное снижение у них уровня ПТГ в случае, если первоначальное содержание 25(ОН)D было ниже 20 нг/мл. В некоторых исследованиях было показано, что существует обратная связь между уровнями ПТГ и 25(ОН)D – первый выходит на плато у взрослых при содержании в крови 25(ОН)D 30-40 нг/мл. Эти данные согласуются с пороговым значением уровня 25(ОН)D, необходимым для профилактики переломов бедра и невертебральных переломов, определенном в недавнем мета-анализе двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с пероральным приемом витамина D. При повышении среднего уровня 25(ОН)D в крови от 20 до 32 нг/мл у женщин в постменопаузе эффективность всасывания кальция в кишечнике возрастает до 45-65%. Таким образом, на основе результатов этих и других исследований было высказано предположение, что:

- дефицит витамина D можно определить как содержание 25(ОН)D менее 20 нг/мл;
- недостаточность – 21-29 нг/мл;
- достаточный уровень – 30-100 нг/мл.

Доклад ИОМ также содержит заключение, частично основанное на данных по содержанию ПТГ, о том, что дефицит витамина D был определен как уровень 25(ОН)D ниже 20 нг/мл. При этом не учитывались данные исследования R.P. Heaney et al. (2003), поскольку в нем не проводилось непосредственное измерение поглощения кальция, а принимались во внимание данные таких исследований, как K.E. Hansen et al. (18), в результатах которых не регистрировалось увеличение кишечной абсорбции кальция при широком диапазоне уровней сывороточного 25(ОН)D. Тем не менее данные, полученные R.P. Heaney et al. (2003) были подтверждены тем фактом, что изменение кишечной абсорбции кальция исследовалось у тех самых пациенток, у которых уровень 25(ОН)D в крови составлял около 20 нг/мл, а затем был повышен в среднем до 32 нг/мл. Нормализация содержания ПТГ при определенных уровнях 25(ОН)D косвенно подтверждает, что эти значения могут быть использованы для определения дефицита и недостаточности, а также учитываться при принятии решения о лечении. Для того чтобы оценить изменения важных для пациентов исходов при достижении определенных уровней 25(ОН)D, необходимо проводить исследования, предусматривающие прием препаратов витамина D. Это будет способствовать получению доказательств более высокого качества и созданию на их основе сильных рекомендаций.

Рекомендуемые нормы потребления витамина D для пациентов с риском его дефицита

Результаты ряда проведенных недавно исследований показали, что рекомендуемые ИОМ нормы потребления могут быть недостаточными, особенно для пациентов, страдающих определенными заболеваниями или принимающих препараты, связанные с риском дефицита витамина D. В **таблице 3** приведены действующие

Таблиця 3. Рекомендации Института медицины и Комитета по созданию практических руководств в эндокринологии относительно потребления витамина D

Возрастная группа	Рекомендации Института медицины			Рекомендации Комитета для пациентов с риском дефицита витамина D	
	Ожидаемая средняя потребность	Рекомендуемая норма потребления	Допустимый верхний уровень потребления	Суточная потребность	Допустимый верхний уровень потребления
Дети до 1 года					
0-6 мес.	400 МЕ (10 мкг)*		1,000 МЕ (25 мкг)	400-1,000 МЕ	2,000 МЕ
6-12 мес.	400 МЕ (10 мкг)*		1,500 МЕ (38 мкг)	400-1,000 МЕ	2,000 МЕ
Дети старше 1 года					
1-3 года	400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	2,500 МЕ (63 мкг)	600-1,000 МЕ	4,000 МЕ
4-8 лет	400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	3,000 МЕ (75 мкг)	600-1,000 МЕ	4,000 МЕ
Лица мужского пола					
9-13 лет	400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4,000 МЕ (100 мкг)	600-1,000 МЕ	4,000 МЕ
14-18 лет	400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4,000 МЕ (100 мкг)	600-1,000 МЕ	4,000 МЕ
19-30 лет	400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4,000 МЕ (100 мкг)	1,500-2,000 МЕ	10,000 МЕ
31-50 лет	400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4,000 МЕ (100 мкг)	1,500-2,000 МЕ	10,000 МЕ
51-70 лет	400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4,000 МЕ (100 мкг)	1,500-2,000 МЕ	10,000 МЕ
> 70 лет	400 МЕ (10 мкг)	800 МЕ (20 мкг)	4,000 МЕ (100 мкг)	1,500-2,000 МЕ	10,000 МЕ
Лица женского пола					
9-13 лет	400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4,000 МЕ (100 мкг)	600-1,000 МЕ	4,000 МЕ
14-18 лет	400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4,000 МЕ (100 мкг)	600-1,000 МЕ	4,000 МЕ
19-30 лет	400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4,000 МЕ (100 мкг)	1,500-2,000 МЕ	10,000 МЕ
31-50 лет	400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4,000 МЕ (100 мкг)	1,500-2,000 МЕ	10,000 МЕ
51-70 лет	400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4,000 МЕ (100 мкг)	1,500-2,000 МЕ	10,000 МЕ
> 70 лет	400 МЕ (10 мкг)	800 МЕ (20 мкг)	4,000 МЕ (100 мкг)	1,500-2,000 МЕ	10,000 МЕ
Беременные					
14-18 лет	400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4,000 МЕ (100 мкг)	600-1,000 МЕ	4,000 МЕ
19-30 лет	400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4,000 МЕ (100 мкг)	1,500-2,000 МЕ	10,000 МЕ
31-50 лет	400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4,000 МЕ (100 мкг)	1,500-2,000 МЕ	10,000 МЕ
Кормящие**					
14-18 лет	400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4,000 МЕ (100 мкг)	600-1,000 МЕ	4,000 МЕ
19-30 лет	400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4,000 МЕ (100 мкг)	1,500-2,000 МЕ	10,000 МЕ
31-50 лет	400 МЕ (10 мкг)	600 МЕ (15 мкг)	4,000 МЕ (100 мкг)	1,500-2,000 МЕ	10,000 МЕ

Примечания. МЕ (международная единица) = 25 нг.

* Приведен уровень адекватного потребления; ** потребность для матери 4000-6000 МЕ/сутки (потребление матерью для обеспечения потребности ребенка, если ребенок не получает 400 МЕ/сутки).

рекомендации в отношении норм, отражающие анализ результатов последних исследований. Их следует придерживаться при составлении рациона питания, особенно для пациентов, подверженных риску дефицита витамина D. Эти рекомендации часто основаны на доказательствах не очень высокого качества, поэтому они должны рассматриваться в качестве предложений по уходу за пациентами.

Рекомендация 2.1. Для развития максимально здоровой костной ткани потребность в витамине D у детей в возрасте до 1 года составляет не менее 400 МЕ/сутки (МЕ = 25 нг), а у детей 1 года и старше – не менее

600 МЕ/сутки. На данный момент неизвестно, достаточно ли 400 и 600 МЕ/сутки витамина D для детей 0-1 и 1-18 лет соответственно для обеспечения всех потенциальных преимуществ для здоровья, не связанных с костной тканью. Для повышения уровня 25(OH)D в крови и поддержания его стабильно выше 30 нг/мл может потребоваться доза витамина D не менее 1000 МЕ/сутки. ■

Факторами риска дефицита витамина D и развития рахита у ребенка являются вскармливание грудью без приема добавок витамина D, темная пигментация кожи и дефицит витамина D у матери. Во внутриутробном периоде плод полностью зависит от ма-

теринского витамина D. 25(OH)D поступает через плаценту в кровь плода; поскольку период его полураспада составляет около 2-3 недель, потребность ребенка в витамине D может оставаться удовлетворенной в течение нескольких недель после рождения. Однако большинство беременных женщин испытывают дефицит или недостаточность витамина D. По результатам исследования J.M. Lee et al. (2007) с участием 40 пар мать—ребенок, у 76% матерей и 81% новорожденных содержание 25(OH)D было ниже 20 нг/мл на момент рождения, несмотря на то, что во время беременности матери ежедневно получали около 600 МЕ витамина D в виде специальных добавок и выпивали по два стакана молока.

После рождения удовлетворение потребностей младенцев в витамине D зависит либо от воздействия солнечных лучей, либо от получения его с пищей. Грудное молоко и небогатое коровье молоко содержат очень мало витамина D. Поэтому младенцы, вскормленные только грудным молоком, подвержены дефициту витамина D, особенно зимой, когда ни они, ни их матери не могут получать достаточное количество витамина D благодаря воздействию солнечного света. По приблизительным оценкам, для поддержания сыровоточного уровня 25(OH)D выше 20 нг/мл младенец на грудном вскармливании в условиях Среднего Запада должен подвергаться воздействию прямых солнечных лучей в летнее время около 30 мин/неделю, при этом из одежды на нем должен быть только подгузник.

Содержание витамина D в грудном молоке и молозиве невелико, в среднем $15,9 \pm 8,6$ МЕ/л. Существует прямая связь между потреблением витамина D и его содержанием в человеческом молоке. Тем не менее, даже при потреблении женщинами 600-700 МЕ витамина D в сутки его содержание в молоке составляет лишь 5-136 МЕ/л. Предварительные данные показывают, что только при получении кормящей женщиной 4000-6000 МЕ витамина D в сутки с грудным молоком передается количество витамина D, достаточное для удовлетворения потребности в нем ребенка.

Сообщалось, что прием витамина D в дозе 340-600 МЕ/сутки максимально влияет на линейный рост детей. У китайских детей, получавших 100, 200 или 400 МЕ витамина D в сутки, отсутствовали признаки рахита. Это наблюдение согласуется с данными, полученными P.C. Jeans в 1950 г., ставшими основой для рекомендации, в соответствии с которой суточная потребность детей в витамине D составляет всего лишь 200 МЕ. Однако в 1991 г. T. Markestad и A.Y. Elzouki сообщили, что у норвежских младенцев, получавших при вскармливании молочной смесью ежедневно 300 МЕ витамина D, содержание 25(OH)D в крови было выше 11 нг/мл, что в то время считалось нижней границей нормы. В соответствии с докладом ИОМ, этот показатель должен быть не ниже 20 нг/мл, а это означает, что потребление витамина D даже в дозе 300 МЕ/сутки недостаточно для детей.

Врачи педиатрической практики должны быть осведомлены о пагубном влиянии рахита на рост и развитие костей, включая потенциальное воздействие на плотность костной ткани и развитие пика костной массы.

Признаки влияния рахита на костно-мышечную систему детально описаны в литературе.

Американская академия педиатров и Канадская педиатрическая ассоциация рекомендуют ежедневный прием витамина D в дозе 400 МЕ. В соответствии с рекомендациями ИОМ адекватное потребление и рекомендуемая норма потребления для детей 0-1 и 1-18 лет должны составлять 400 и 600 МЕ/сутки соответственно. На данный момент неизвестно, достаточно ли этих доз, чтобы обеспечить все преимущества для здоровья, связанные с витамином D.

В Финляндии у детей, получавших не менее 2000 МЕ/сутки витамина D в течение первого года жизни, риск развития диабета 1 типа в последующий 31 год был снижен на 88%, при этом о случаях токсичности не сообщалось. В Японии у детей, получавших 1200 МЕ/сутки витамина D в период с декабря по март, на 42% снижался риск заболевания гриппом (по сравнению с группой плацебо). У детей афроамериканского происхождения с нормальным артериальным давлением ($16,3 \pm 1,4$ лет), получавших по 2000 МЕ/сутки (по сравнению с 400 МЕ/сутки) в течение 16 недель в рамках РКИ был достоверно выше сыровоточный уровень 25(OH)D (36 ± 14 vs. 24 ± 7 нг/мл) и значительно меньше жесткость артериальной стенки.

В прошлом дети всех рас получали большую часть витамина D от солнечного света и с обогащенным молоком, следовательно, не нуждались в приеме добавок витамина D. В настоящее время дети проводят больше времени в помещениях, а вне их часто используют солнцезащитные средства, что ограничивает возможность синтеза витамина D в коже. Дети и подростки также пьют меньше обогащенного витамином D молока. Высокому риску развития дефицита и недостаточности витамина D и их коварных последствий для здоровья подвержены дети всех возрастов, однако распространенность дефицита витамина D следует переоценить с учетом установленной ИОМ нижней границы нормальной концентрации 20 нг/мл.

Данные о том, сколько витамина D необходимо для предотвращения дефицита витамина D у детей в возрасте 1-9 лет, отсутствуют. В нескольких исследованиях было показано, что в пубертатный период сыровоточный уровень 25(OH)D составляет выше 11 нг/мл при получении с пищей витамина D в дозе 2,5-10 мкг/сутки (100-400 МЕ/сутки). При потреблении менее 2,5 мкг/сутки у турецких детей в возрасте 12-17 лет содержание 25(OH)D соответствовало уровню дефицита витамина D (< 11 нг/мл). В исследовании 2008 г. J. Maalouf et al. показали, что потребность в витамине D в этой возрастной группе составляет 2000 МЕ/сутки для поддержания в крови его уровня выше 30 нг/мл. Результаты другого исследования (G. El-Hajj Fuleihan, 2006) дают представление о потребностях в витамине D детей в возрасте 10-17 лет (предположительно, в достаточной мере подвергавшихся воздействию солнечного света). Участники двух экспериментальных групп принимали перорально витамин D₃ в низкой (1400 МЕ/неделю, что адекватно 200 МЕ/сутки) или высокой (14 000 МЕ/неделю, что адекватно 2000 МЕ/сутки) дозах в течение года. У получавших низкую дозу уровень 25(OH)D

в крові збільшився з 14 ± 8 до 17 ± 6 нг/мл, а у полавчих високою – з 14 ± 8 до 38 ± 31 нг/мл. Учасники другої групи не проявляли яких-либо ознак інтоксикації (гіперкальціємії), хоча у трьох із них кінці дослідження спостерігалася висока концентрація 25(OH)D в крові (103, 161 і 195 нг/мл).

У дітей в віці 9-18 років спостерігається швидкий ріст з помітним збільшенням потребностей в кальції та фосфорі для максимальної мінералізації скелета. В період статевих дозрівання зростає інтенсивність перетворення 25(OH)D в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, а це сприяє більшій ефективності всмоктування кальція та фосфору в кишечнику для задоволення потреби в цих мінералах в час фази швидкого росту. Однак, незважаючи на збільшення виробки $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, немає ніяких наукових доказів зростання потреби в вітаміні D в цій віковій групі. Можливо, це пояснюється тим, що концентрація циркулюючого $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ приблизно в 500-1000 разів нижче, ніж вміст 25(OH)D (15-60 і 20-100 нг/мл відповідно).

Рекомендація 2.4. Беременним і годуючим жінкам потрібно не менше 600 МЕ/сутки вітаміну D, а для підтримання у них рівня 25(OH)D в крові вище 30 нг/мл можна приймати мінімум 1500-2000 МЕ/сутки вітаміну D. ■

В першому та другому триместрах розвивається більшість органів та систем плоду та закладається колагенова матриця для скелета. В останньому триместрі вагітності починається кальцифікація скелета плоду, що спричиняє збільшення потреби в материнському кальції. Цей спосіб задовольняється за рахунок збільшення виробки $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в нирках матері та плаценті. Концентрація циркулюючого $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ поступово зростає в першому та другому триместрі за рахунок збільшення вмісту вітаміну D-зв'язуючого білка в крові матері. Однак рівень вільного $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, відповідального за підвищення кишечної абсорбції кальція, збільшується лише в третій триместрі вагітності. У вагітних жінок високий ризик розвитку дефіциту вітаміну D, що підвищує небезпеку розвитку преєклампсії та проведення кесарева розтину. Щоденна доза 600 МЕ вітаміну D не ліквідує його дефіцит у вагітних. Вони повинні щодня отримувати як мінімум 400 МЕ вітаміну D для дитини з препаратами, що містять не менше 1000 МЕ вітаміну D.

В час годування груддю матері потребують підвищення ефективності засвоєння кальція, отриманого з їжею, для забезпечення належного вмісту кальція в молоці. В відповідь на цю нову потребу підвищується рівень перетворення 25(OH)D в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Однак оскільки концентрація $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в крові в 500-1000 разів менше, ніж концентрація 25(OH)D, посилений метаболізм, судячи за всім, суттєво не змінює щоденну потребу в вітаміні D. Для збереження рівня 25(OH)D вище 30 нг/мл годуючим жінкам слід приймати в крайній мірі полівітаміни, щоденна доза яких містить 400 МЕ вітаміну D, а також отримувати додатково не менше 1000 МЕ вітаміну D в день. Щоб задовольнити потреби немовляти, який годує-

ється виключно грудним молоком, матері потрібно отримувати від 4000 до 6000 МЕ/сутки, що забезпечить достатню кількість вітаміну D в молоці. Таким чином, годуваної жінці, можливо, потрібно приймати як мінімум 1400-1500 МЕ/сутки, а для задоволення потреби дитини може знадобитися доза 4000-6000 МЕ/сутки, якщо він не буде отримувати додатково препарат вітаміну D.

Рекомендація 2.5. Діти та дорослі, страждаючі ожирінням, а також діти та дорослі, приймаючі протисудорожні препарати, глюкокортикоїди, протигрибкові препарати (наприклад кетоконазол) та засоби для лікування СПИДу, для задоволення потреби в вітаміні D потребують отримання дози, як мінімум в два-три рази перевищуючої звичайну для їх вікової групи. ■

Дорослі пацієнти з ожирінням (ІМТ > 30 кг/м²) мають високий ризик дефіциту вітаміну D, так як жир депонує жирорастворимі вітаміни. Коли дорослі пацієнти з/без ожиріння піддалися впливу штучного сонячного випромінювання або отримували перорально дозу вітаміну D 250 000 МЕ, рівень вітаміну D в їх крові підвищувався не більше ніж на 50% порівняно з людьми, не страждущими ожирінням. Пацієнти, приймаючі протисудорожні препарати, глюкокортикоїди або засоби для лікування СПИДу, піддаються підвищеному ризику дефіциту вітаміну D, оскільки ці препарати підвищують катаболізм 25(OH)D.

Рекомендація 2.6. Допустимий верхній межний рівень вмісту вітаміну D, який не повинен перевищувати без медичного нагляду, повинен становити 1000 МЕ/сутки для дітей до 6 місяців, 1500 МЕ/сутки – для дітей від 6 місяців до 1 року, не менше 2500 МЕ/сутки – для дітей в віці 1-3 років, 3000 МЕ/сутки – для дітей в віці 4-8 років, до 4000 МЕ/сутки – для всіх осіб старше 8 років. Тим не менше, для усунення дефіциту вітаміну D можуть бути потрібні більш високі рівні: 2000 МЕ/сутки – для дітей 0-1 року, 4000 МЕ/сутки – для дітей 1-18 років, 10 000 МЕ/сутки – для осіб 19 років і старших. ■

Вітамін D є жирорастворимим та депонується в жировій тканині, тому обґрунтована обеспокоєність по відношенню до потенційної токсичності. Пацієнти, яким провели бариатричне втручання та у яких було виявлено наявність вітаміну D в жировій тканині (4-320 нг/г), не показали значущих змін вмісту вітаміну D в сировотці після операції. По деяким обмеженим даним, рівні накоплення вітаміну D в основних резервах жирової тканині порівняно невисокі. В дослідженні, проведеному в Фінляндії, у новонароджених, отримуваних як мінімум 2000 МЕ вітаміну D в день до 1 року життя, не тільки не проявлялися будь-які небагатісні побічні ефекти, але й спостерігалася перевага в формі зниження ризику розвитку діабету 1 типу на 88% в більш пізньому віці.

У дівчаток підліткового та підліткового віку, отримуваних в час 1 року дозу вітаміну D, еквівалентну 2000 МЕ в день, покращився показник

мышечной массы при отсутствии неблагоприятных побочных эффектов. Результаты другого исследования, проводившегося с целью определения оптимальной дозы, показали, что у лиц, принимавших по 10 000 МЕ витамина D₃ в сутки на протяжении 5 месяцев, не изменились показатели экскреции кальция с мочой и сывороточный уровень кальция. А в 6-летнем исследовании с участием лиц 18-84 лет, получавших дозу витамина D₂, эквивалентную 3000 МЕ/сутки, не наблюдалось изменений уровня кальция в сыворотке или повышенного риска образования камней в почках. Долгосрочные исследования с целью определения оптимальной дозы у детей не проводились.

Проанализировав всю доступную литературу, группа экспертов пришла к заключению, что токсичность витамина D является редким событием, вызванным случайным или намеренным употреблением чрезмерно больших количеств витамина D. Хотя неизвестно, какой является верхняя безопасная граница содержания в крови 25(OH)D, не связанная с риском гиперкальциемии, результаты большинства исследований с участием детей и взрослых показали, что уровень, не превышающий 150 нг/мл, не должен вызывать беспокойства. Таким образом, верхний предел, составляющий 100 нг/мл, обеспечивает запас прочности и снижает риск развития гиперкальциемии. В докладе ЮМ рекомендованы следующие допустимые верхние пределы суточной дозы витамина D: 1000 МЕ для детей 0-6 месяцев; 1500 МЕ для детей от 6 месяцев до 1 года; 2500 МЕ для детей 1-3 лет; 3000 МЕ для детей 4-8 лет. Для детей 9 лет и старше и взрослых лиц рекомендована максимальная доза 4000 МЕ/сутки. Эти рекомендации основаны на результатах различных наблюдений, начиная с 1940-х годов. В докладе также отмечено, что высокое потребление кальция наряду с высоким потреблением витамина D усугубляет риск гиперкальциемии.

В работе E. Nurpponen et al. (2001) отмечено, что у детей, получавших в течение первого года жизни 2000 МЕ/сутки витамина D, не было каких-либо проявлений токсичности. Для профилактики рахита дети на первом году жизни получали дозу витамина D 250 000 МЕ в виде одной внутримышечной инъекции, при этом о проявлениях токсичности не сообщалось. Таким образом, целесообразно считать, что максимальный предел дозы витамина D составляет 2000 МЕ/сутки для детей в возрасте 0-1 года. У детей ясельного возраста, получавших 2000 МЕ витамина D в сутки в течение 6 недель, уровень его в крови вырос с 17 до 36 нг/мл, при этом о проявлениях токсичности также не сообщалось. Хотя долгосрочные исследования влияния высоких доз витамина D на уровень кальция в сыворотке крови не проводились, отсутствие сообщений о случаях интоксикации витамином D показывает, что потребление до 4000 МЕ витамина D в сутки не приводит к развитию гиперкальциемии. В рамках исследования R.P. Heaney et al. (2003) здоровые взрослые в течение 5 месяцев принимали внутрь по 10 000 МЕ витамина D в сутки, при этом у них не развивалась гиперкальциемия и не увеличивался уровень экскреции кальция с мочой (последний является наиболее чувствительным индикатором потенциальной интоксикации витамином

D). То есть целесообразно считать верхним пределом дозы витамина D для взрослых 10 000 МЕ в сутки.

Таким образом, дополнительный прием витамина D не должен вызывать серьезной обеспокоенности, за исключением некоторых групп населения, которые могут быть более чувствительны к нему. У пациентов, страдающих хроническими гранулемообразующими патологиями, включая саркоидоз, туберкулез или хронические грибковые инфекции, и некоторых пациентов с лимфмой активированы макрофаги, производящие 1,25(OH)₂D в нерегулируемом количестве. У этих пациентов повышена эффективность всасывания кальция в кишечнике и мобилизации кальция из скелета, что может привести к гиперкальциурии и гиперкальциемии. Поэтому у них следует тщательно контролировать уровни 25(OH)D и кальция. Гиперкальциурия и гиперкальциемия, как правило, наблюдаются только у страдающих гранулемообразующими патологиями, когда сывороточный уровень 25(OH)D у них превышает 30 нг/мл.

Стратегии лечения и профилактики

Рекомендация 3.1. Рекомендуется использовать витамин D₂ либо витамин D₃ для лечения и профилактики дефицита витамина D. ■

В ряде исследований (но не во всех) было показано, что для поддержания сывороточного уровня 25(OH)D эффективен прием как витамина D₂, так и витамина D₃. Результаты двух мета-анализов двойных слепых РКИ подтвердили, что из этих двух форм витамина прием D₂ эффективнее для профилактики падений и переломов.

В исследованиях с использованием терапии препаратами витамина D₂ и D₃ были зафиксированы изменения в сывороточном уровне 25(OH)D на протяжении всего периода лечения (до 6 лет), а в исследованиях по подбору дозы, в рамках которых непрерывная терапия длилась до 5 мес., были получены данные относительно того, какое количество витамина D необходимо постоянно получать для создания и поддержания нормального уровня 25(OH)D. Результаты этих исследований сходятся в том, что темп роста уровня 25(OH)D в сыворотке крови составляет примерно 0,4 нг/мл/мкг/сутки, а это означает, что потребление витамина D в дозе 100 МЕ/сутки повышает сывороточный уровень 25(OH)D менее чем на 1 нг/мл. Например, типичный пациент с содержанием 25(OH)D в сыворотке 15 нг/мл нуждается в ежедневном дополнительном приеме примерно 1500 МЕ витамина D₂ или витамина D₃ для достижения и поддержания этого показателя на уровне 30 нг/мл. Большинство этих исследований были проведены с участием взрослых. Аналогичные изменения в содержании 25(OH)D наблюдаются у детей. Пациентам с ожирением для достижения подобного увеличения уровня 25(OH)D в сыворотке крови необходима в два-три раза большая доза витамина D.

Препараты витамина D можно принимать натощак или во время еды, при этом не требуется дополнительно употреблять жир с пищей для улучшения его всасывания. Режим приема витамина D 3 раза в год, 1 раз в неделю или 1 раз в день может быть эффективным для поддержания сывороточного уровня 25(OH)D и у детей, и у взрослых.

Рекомендація 3.2. Для младенців і дітей в віці до 1 року з дефіцитом вітаміну D рекомендован курс лікування вітаміном D₂ або D₃ в дозі 2000 МЕ/сутки або 50 000 МЕ 1 раз в тиждень в течение 6 тижнів для досягнення рівня 25(OH)D в крові вище 30 нг/мл з наступною підтримуючою терапією в дозі 400-1000 МЕ/сутки. ■

У младенців і дітей ясельного віку з дефіцитом вітаміну D, отримавших 2000 МЕ вітаміну D₂ або вітаміну D₃ в день або 50 000 МЕ вітаміну D₂ в тиждень на протязі 6 тижнів, було досягнуто еквівалентне збільшення рівня 25(OH)D в сировотці при відсутності ознак інтоксикації вітаміном D при будь-якій з трьох схем терапії.

Діти, страждаючі рахітом, отримували ефективне лікування в формі прийому 600 000 МЕ вітаміну D перорально або внутрим'язово 1 раз в рік. В США використовують два фармацевтичних препарати вітаміну D. Для застосування в педіатричній практиці вітамін D₂ випускається в формі рідини з концентрацією 8000 МЕ/мл, для дітей старшого віку і дорослих – в формі желатинових капсул, що містять 50 000 МЕ вітаміну D₂.

Рекомендація 3.3. Для дітей в віці 1-18 років з дефіцитом вітаміну D рекомендується курс лікування вітаміном D₂ або D₃ в дозі 2000 МЕ/сутки як мінімум в течение 6 тижнів або вітаміну D₂ в дозі 50 000 МЕ 1 раз в тиждень в течение як мінімум 6 тижнів для досягнення рівня 25(OH)D в крові вище 30 нг/мл з наступною підтримуючою терапією в дозі 600-1000 МЕ/сутки. ■

Діти всіх вікових груп піддані ризику дефіциту і недостаточності вітаміну D з тією оговоркою, що в даний час невідомо оптимальний сировоточний рівень 25(OH)D для якого-небудь функціонального результату. У младенців і дітей ясельного віку з дефіцитом вітаміну D, отримавших 2000 МЕ вітаміну D₂ або D₃ в день або 50 000 МЕ вітаміну D₂ в тиждень в течение 6 тижнів, було досягнуто еквівалентне збільшення сировоточного рівня 25(OH)D. Дані для створення керівництва для лікарів педіатричній практиці в відношенні лікування дітей з дефіцитом вітаміну D недостаточні. В одному дослідженні було показано, що у дітей з дефіцитом вітаміну D, отримуваних одноразову дозу ергокальциферолу > 300 000 МЕ, був високий ризик розвитку гіперкальціємії. Тому в педіатричній практиці прийнято використовувати режими з більш низькими щоденними або щотижневими дозами. Слід також звернути особливу увагу на дітей з синдромом Вільямса або іншими станами, передисположеними до розвитку гіперкальціємії.

В ряду досліджень було показано, що у дітей, отримуваних «дорослі» дози вітаміну D, відбуваються зміни в вмісті 25(OH)D, аналогічні спостережуваним у дорослих. В відповідності з висновками J. Maalouf et al. (2008), потреба в вітаміні D для цієї вікової групи становить 2000 МЕ/сутки для підтримки його рівня в крові вище 30 нг/мл. У дітей, отримуваних 1400 МЕ/тиждень, рівень 25(OH)D в крові збільшувався до 14 ± 9 до 17 ± 6 нг/мл, а у дітей, отримуваних 14 000 МЕ/тиждень в течение 1 року, він виріс до 14 ± 8 до 38 ± 31 нг/мл.

Рекомендація 3.4. Всім дорослим з дефіцитом вітаміну D слід отримувати вітамін D₂ або D₃ в дозі 50 000 МЕ 1 раз в тиждень в течение 8 тижнів або еквівалентну дозу вітаміну D₂ або D₃ 6000 МЕ/сутки для досягнення рівня 25(OH)D в крові вище 30 нг/мл з наступною підтримуючою терапією в дозі 1500-2000 МЕ/сутки. ■

Доза 50 000 МЕ вітаміну D₂ 1 раз в тиждень в течение 8 тижнів часто ефективна для усунення дефіциту вітаміну D у дорослих. Пациєнтів, у яких при цьому рівні 25(OH)D в крові не збільшується, необхідно дослідити на предмет целиакиї або прихованої форми муковісцидозу при умові, що вони привержені до лікування. Для запобігання рецидиву дефіциту вітаміну D ефективний прийом 50 000 МЕ вітаміну D₂ 1 раз в 2 тижні, що дозволяє підтримувати рівень 25(OH)D в крові в межах 35-50 нг/мл без яких-небудь проявів токсичності. Дорослим пацієнтам з ожирінням потрібно як мінімум в два-три рази більша доза вітаміну D для лікування і профілактики його дефіциту.

Альтернативні стратегії для жителів будинків престарілих з медичним обслуговуванням включаються в отримання пацієнтом 50 000 МЕ вітаміну D₂ 3 рази в тиждень в течение 1 місяця або 100 000 МЕ вітаміну D кожні 4 місяці.

Рекомендація 3.5. Пациєнтам з ожирінням, а також страждаючим синдромом мальабсорбції і тим, хто приймає препарати, що впливають на метаболізм вітаміну D, слід приймати вітамін D в більшій дозі (в два-три рази вище, як мінімум 6000-10 000 МЕ/сутки) для лікування дефіциту вітаміну D і підтримання рівня 25(OH)D вище 30 нг/мл, а потім перейти на підтримуючу терапію з прийомом по крайній мірі 3000-6000 МЕ/сутки. ■

Дорослим пацієнтам з ожирінням потрібно як мінімум в два-три рази більше вітаміну D (мінімум 6000-10 000 МЕ/сутки) для лікування і профілактики дефіциту вітаміну D. Пациєнтам, отримуваним протизосудорожні препарати, глюкокортикоїди і інші препарати, що підвищують активацію рецепторів стероїдних ксенобіотиків (що в результаті призводить до зниженню 25(OH)D і 1,25(OH)₂D), часто потрібно мінімум в два-три рази більше вітаміну D (6000-10 000 МЕ/сутки) для лікування і профілактики його дефіциту. У пацієнтів обох груп слід контролювати рівень 25(OH)D в сировотці крові і коректувати дозу вітаміну D до досягнення рівня 25(OH)D > 30 нг/мл.

Рекомендація 3.6. Для запобігання гіперкальціємії у пацієнтів з екстраренальною продукцією 1,25(OH)₂D слід періодично контролювати сировоточні рівні 25(OH)D і кальція в часі терапії препаратами вітаміну D. ■

У осіб, страждаючих хронічними гранулемообразуючими патологіями, включаючи саркоїдоз, туберкульоз і хронічні грибкові інфекції, а також у деяких пацієнтів з лімфомою активовані макрофаги, що виробляють 1,25(OH)₂D в нерегульованій кількості. У цих пацієнтів підвищена інтенсивність всасування кальція в кишечнику і мобілізації кальція з скелета, що може привести до гіперкаль-

циурии и гиперкальциемии. Таким больным может потребоваться терапия препаратами витамина D с целью повышения уровня 25(OH)D в крови примерно до 20-30 нг/мл и предотвращения обусловленных дефицитом витамина D метаболических заболеваний костной ткани за счет снижения степени гиперкальциурии и гиперкальциемии.

У этих пациентов следует тщательно контролировать уровень 25(OH)D. Гиперкальциурия и гиперкальциемия, как правило, наблюдаются при концентрации 25(OH)D выше 30 нг/мл.

Рекомендация 3.7. Пациентам с первичным гиперпаратиреозом и дефицитом витамина D следует проводить лечение препаратами витамина D по мере необходимости. Следует контролировать сывороточный уровень кальция. ■

Пациенты с первичным гиперпаратиреозом и гиперкальциемией часто испытывают недостаток витамина D. Важно устранить этот дефицит и поддерживать достаточный уровень содержания витамина D. У большинства пациентов не будет увеличиваться уровень сывороточного кальция, а содержание ПТГ в сыворотке может даже снизиться. Содержание кальция в сыворотке крови следует контролировать.

Выводы

Необходимо понимание того, что пребывание на солнце без применения защитных средств является основным источником витамина D для детей и взрослых, и что в отсутствие воздействия солнца трудно, если не невозможно, получить достаточное количество витамина D для удовлетворения потребностей организма из пищевых источников, не принимая его дополнительно. Опасения по поводу меланомы и других видов рака кожи обуславливают необходимость предотвращения чрезмерного воздействия полуденного солнца. Эти наблюдения укрепляют аргументы в пользу приема витаминных добавок, особенно для людей, живущих выше 33° широты. Накопленные данные свидетельствуют

о том, что уровень 25(OH)D в крови у детей и взрослых должен быть выше 20 нг/мл для профилактики рахита и остеомалации. Однако для увеличения эффективности воздействия витамина D на улучшение метаболизма кальция, костной и мышечной ткани уровень 25(OH)D в крови должен быть выше 30 нг/мл. Во многих эпидемиологических исследованиях было показано, что уровень 25(OH)D в крови выше 30 нг/мл может иметь дополнительные преимущества для здоровья, снижая риск развития распространенных видов рака, аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваний.

Лишь в некоторых РКИ использовали количество витамина D, увеличивающее его уровень в крови выше 30 нг/мл, поэтому сохраняется некоторый скептицизм в отношении потенциальных выгод для здоровья от витамина D, не связанных с его влиянием на кальций. Кроме того, в докладе ИОМ была затронута проблема, связанная с данными некоторых исследований относительно того, что при уровне 25(OH)D в крови больше, чем приблизительно 50 нг/мл, возрастает смертность от всех причин. Крайне необходимы РКИ для оценки влияния на здоровье некальциемических эффектов витамина D в дозовом диапазоне 2000-5000 МЕ/сутки. Нет убедительных доказательств существования «обратной стороны» увеличения содержания витамина D у детей и взрослых, за исключением тех, кто страдает хроническими гранулемообразующими патологиями или лимфомами.

Реферативный обзор подготовила Наталья Купко по материалам M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari et al. «Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline» (Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011; 96(7): 1911-1930)

АНОНС

Научно-практическая конференция «Детская дерматология» в рамках конференции «Киевские дерматологические дни» 19-20 октября 2012 года, г. Киев

Тематические направления конференции охватят все области детской дерматологии, включая новообразования кожи, генетические, инфекционные, аллергические заболевания и многое другое.

Тематика мероприятия имеет практически-ориентированный характер и будет интересной для дерматологов, педиатров, семейных врачей, аллергологов, иммунологов, генетиков и врачей других специальностей. Для ликвидации языкового барьера англоязычные лекции будут синхронно переводиться на русский язык.

Организатор мероприятия – Украинская академия дерматовенерологии.

Детальную информацию о конференции и участии в ней Вы можете узнать на сайте мероприятия www.kyivderm.org или по телефону 044 353 11 77.

Информационный спонсор – журнал «Дитячий лікар»

Зв'язок між прийомом антибактеріальних препаратів і ризиком розвитку негоспітальних інфекцій, викликаних метицилінорезистентними штамми *Staphylococcus aureus*, у дітей

Інфікування негоспітальними штамми метицилінорезистентного *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) є серйозною проблемою. Ці мікроорганізми насамперед вражають шкіру і м'які тканини, проте не є винятком можливість того, що CA-MRSA можуть зумовлювати і розвиток інвазивних інфекцій з летальними наслідками. У проведених раніше дослідженнях вивчали переважно фактори ризику розвитку CA-MRSA-інфекції у дітей, при цьому в жодному з них не досліджували зв'язок між застосуванням конкретних антибактеріальних препаратів і ризиком інфекції CA-MRSA.

Мета дослідження, проведеного в Канаді, полягала у виявленні зв'язку між призначенням антибактеріальних препаратів і ризиком розвитку в подальшому інфекційних захворювань, викликаних штамми MRSA у дітей.

Популяційне дослідження «випадок-контроль» включало пацієнтів віком до 19 років. Відомості про призначення антибактеріальних препаратів, зроблені в більш ніж 400 лікувальних установах за період з 1993 р. по 2007 р., брали з бази даних The General Practice Research Database of the United Kingdom. Основним завданням дослідників була ідентифікація випадків CA-MRSA-інфекції через відбір певних кодів діагнозу. Надалі проводилося ретельне вивчення історій хвороби на предмет коректності раніше поставлених медичних діагнозів і призначень антибактеріальних препаратів. Кожному учаснику дослідження відповідно за місяцем і роком народження були підібрані здорові діти, що становили групу контролю.

Насамперед аналізували призначення антибактеріальних препаратів, зроблених учасникам дослідження за 180-30 діб до моменту включення в дослідження. Під час обробки результатів враховували стать; вік; хронічні захворювання, що потребують лікування, з обов'язковим зазначенням в історії хвороби; призначення препаратів, відмінних від антибіотиків; звернення до вузьких спеціалістів. Потім підраховували відносний ризик на основі відношення шансів впливу антибактеріальних препаратів у досліджуваних випадках порівняно з контрольними. Для цього використовували метод логістичної регресії з урахуванням супутньої патології, прийому інших препаратів та госпіталізації. Щорічний відсоток випадків CA-MRSA-інфекцій підраховували, використовуючи людино-дні як знаменник.

Під час першого етапу аналізу учасників дослідження розподілили на дві категорії: 1) пацієнти, які одержували будь-які антибіотики; 2) особи, які не отримували антибіотики протягом періоду до включення в дослідження. З допомогою мультіваріантного аналізу оцінювали загальну кількість призначень для визначення дозозалежного зв'язку. Крім того, кожен клас антибактеріальних препаратів аналізували окремо. Також був використаний підхід, який розподілив антибіотики на категорії залежно від класу.

Приблизно у половини дітей, які не отримували лікування антибактеріальними препаратами, були діагностовані різні форми MRSA-інфекції. Загалом захворюваність становила 4,5 на 100 000 людино-років. Кількість нових випадків CA-MRSA була максимальною у немовлят (віком до 1 року) – 31,5 на 100 000 людино-років.

Середній вік дітей становив 9 років. У досліджуваній групі відсоток хлопчиків був більшим (60,6%), ніж у контрольній (49,4%). Діти, що страждали на бронхіальну астму, епілепсію, екзему та інші хронічні захворювання, які потребували тривалого медикаментозного лікування, також домінували в досліджуваній групі. Із 297 досліджуваних та 9357 контрольних випадків відповідно 52,5% і 13,6% пацієнтів отримували лікування антибактеріальними препаратами протягом 150-денного періоду до моменту включення в дослідження. Скорегований відносний ризик становив 3,5 (95% довірчий інтервал [ДІ] – 2,6-4,8). Відносний ризик підвищувався зі збільшенням кількості призначених препаратів (2,2 [95% ДІ – 1,5-3,2], 3,3 [95% ДІ – 1,9-5,6], 11,0 [95% ДІ – 5,6-21,6] і 18,2 [95% ДІ – 9,4-35,4] відповідно при призначенні 1, 2, 3 і ≥ 4 препаратів). Найбільш виражений зв'язок був виявлений між розвитком інфекції і прийомом макролідів (відносний ризик – 5,2; 95% ДІ – 3,3-8,4) і хінолонів (відносний ризик – 14,8; 95% ДІ – 3,9-55,8).

Таким чином, майже половина пацієнтів, у яких було діагностовано негоспітальну MRSA-інфекцію, не приймали антибактеріальні препарати протягом певного періоду до виникнення захворювання. Проте вживання цих лікарських засобів є фактором ризику розвитку CA-MRSA-інфекції в подальшому, причому цей ризик підвищується зі збільшенням дозування та/або тривалості застосування препаратів.

Schneider-Lindner V., Quach C., Hanley J.A., Suissa S. Antibacterial drugs and the risk of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in children. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011; 165 (12): 1107-14; за матеріалами www.antibiotic.ru

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?

Якому формату подачі матеріалу ви надаєте перевагу?

Рекомендації спеціалізованих товариств

Огляд

Оцінка експерта

Майстер-клас

Результати клінічних досліджень

Інший (укажіть, який саме) _____

*Я добровільно передаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Здоров'я України». Також передаю згоду на їх використання для отримання від компанії (осіб, пов'язаних із нею, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на внесення моїх персональних даних у базу компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис _____

Анкету або її копію відправте, будь ласка, на адресу редакції



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.