

Зміст

Погляд фахівця

- Педіатричні аспекти сепсису: доказова база терапії
С.П. Кривопустов. 5

Лекція

- Водневий дихальний тест
у діагностиці лактазної недостатності у дітей
Ю.В. Марушко, Т.В. Іовіца, М.А. Аль-Нажар 9
- Лікування хронічних гастродуоденітів у дітей і підлітків (частина II)
Г.В. Бекетова, К.М.А. Ібрагім 13

Школа педіатра

- Зоб у дітей: что должен знать педиатр и врач общей практики?
М.Е. Маменко. 16
- Синдром обструкции верхних дыхательных путей у детей
А.В. Катилов, Д.В. Дмитриев, И.Н. Королева. 22

Огляд

- Сучасні аспекти діагностики
та терапії хронічних гепатитів вірусної етіології у дітей
Т.О. Крючко, І.М. Несіна 29
- Гострі кишкові інфекції – актуальна проблема сьогодення
І.І. Незгода, О.В. Боднарчук 34
- Постгеморрагические анемии в педиатрической практике
О.С. Третьякова. 37
- Дисфункция желудочно-кишечного тракта
и интоксикационный синдром: причина или мишень?
В.А. Козловский, Т.В. Кава, В.И. Шмалый та ін 45

Клінічні дослідження

- Роль еозинофильных гранулоцитов крови в развитии атопической
бронхиальной астмы у детей
О.В. Белашова. 49
- Показники гуморальної ланки імунної системи
в периферичній крові дітей, хворих на бронхіальну астму,
з урахуванням астма-фенотипів
У.І. Марусик 52
- Опыт коррекции нарушения сна у детей раннего возраста
В.М. Савво, Т.А. Филонова, Е.А. Бабенко 54

Клінічний випадок

- Персистуючий висип у 7-місячної дитини 60

Рекомендації

- Діагностика абдомінального болю у дітей
Рекомендації Управління
департаменту охорони здоров'я Західної Австралії. 63
- Методичні рекомендації
для медичних працівників закладів охорони здоров'я
з надання лікувально-профілактичної допомоги особам,
які бажають позбутися залежності від тютюну. 66

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

Кривопустов 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 «Інфомедіа ЛТД»

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

Марина Артеменко
Artemenko@id-zu.com
(044) 391-31-40

**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 21.12.2012 р.
Надруковано ТОВ
«Видавничий дім «Аванпост-Прим»,
вул. Сурикова, 3,
м. Київ, 03035

Наклад 10 000 примірників

Адреса редакції:
вул. Світлицького, 35а,
м. Київ, 04123
Тел.: (044) 391-31-46, 391-31-40

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.

Матеріали з позначкою «Р» публікуються на правах реклами.
Позначка «Р» використовується для публікацій рекламного
характеру, які містять інформацію про медичні лабораторії,
послуги медичних клінік, медичну апаратуру тощо, а також
про лікарські засоби, які не внесені до переліку заборонених
для рекламування.
Публікації з позначкою «І» містять інформацію про лікарські
засоби і призначені для медичних і фармацевтичних
працівників.

Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або
наданій для розповсюдження на спеціалізованих заходах
з медичної тематики, в першу чергу визначається Законом
України від 04.04.1996 № 123/96-ВР «Про лікарські за-
соби». Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних
матеріалів несуть особи, які подали зазначені матеріали для
їх розміщення у виданні.

Повне або часткове відтворення та розмноження в будь-
який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні,
допускається тільки з письмового дозволу редакції та з по-
силенням на джерело.
Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Педіатричні аспекти сепсису: доказова база терапії

С.П. Кривопустов, д.м.н., професор,
кафедра педіатрії Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця, м. Київ



Д.м.н., професор
С.П. Кривопустов

Сепсис — це системна запальна відповідь організму на інфекцію (підтверджену або ймовірну). Сучасна класифікація сепсису базується на положеннях погоджувальної конференції ACCP/SCCM 1991 року та міжнародної конференції IPSSC 2005 року, де визначено поняття сепсису як синдрому системної запальної відповіді, викликаного інфекцією. При цьому виокремлюють тяжкий сепсис, септичний шок, рефрактерний септичний шок, синдром поліорганної дисфункції.

Синдром системної запальної відповіді (ССЗВ) (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) — це системна реакція організму дитини на вплив якихось сильних подразників, зокрема інфекції, що призводить до неконтрольованого викиду ендогенних медіаторів запалення і недостатності механізмів, які обмежували б ефект цих медіаторів, а це в свою чергу спричинює органно-системні uszkodження.

Тяжким називається сепсис, який поєднується з органною дисфункцією, артеріальною гіпотензією, порушенням тканинної перфузії. **Септичний шок** — це сепсис з ознаками тканинної та органної гіперперфузії, артеріальною гіпотензією, яка не усувається за допомогою інфузійної терапії. **Рефрактерний септичний шок** діагностують, коли утримується артеріальна гіпотензія, незважаючи на адекватну інфузію, застосування інотропної і вазопресорної підтримки. **Синдром поліорганної дисфункції (СПОД)**, або синдром поліорганної недостатності, — це дисфункція двох та більше систем у пацієнта.

Реальна частота сепсису у дітей, мабуть, вірогідно невідома. За результатами масштабного епідеміологічного дослідження в США вона становить 3 випадки на 1000 населення на рік (D.C. Angus et al., 2001).

До групи ризику щодо сепсису належать, зокрема, діти з інфекцією ВІЛ/СНІДом, серпоподібноклітинною анемією, аспленією, гематологічними та онкологічними захворюваннями, нейтропенією, діти зі значними опіками, вродженими вадами серця та сечової системи, вродженими імунodefіцитами, а також пацієнти, які тривало перебувають у відділеннях інтенсивної терапії, зазнають тривалий час штучної вентиляції легень, катетеризації судин та застосування інших інвазивних методик.

Викликати сепсис можуть різноманітні збудники, такі як бактерії, гриби і паразити. У дітей після неонатального періоду найбільш частою причиною бактеріального сепсису є інфекція *Haemophilus influenzae* типу b, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* та *Salmonella*. Мають велике етіологічне значення *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, стрептококи групи A, *Enterococcus faecium*. Збудником бактеріємії, що розвинулася в домашніх умовах, найчастіше є *S. aureus*. В етіології внутрішньолікарняних інфекцій мають особливе значення представники родів *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Candida*, *Aspergillus* та ін. При неклостридіальній анаеробній септицемії бактеріальне дослідження частіше виявляє *Bacteroides fragilis*.

У цілому, актуальні як грамнегативні мікроорганізми, так і грампозитивні, наприклад метицилінрезистентний золотистий стафілокок (MRSA) та ванкоміцинрезистентний *Enterococcus faecium*. При локалізації первинного вогнища в легенях, зокрема й при сепсисі, асоційованому зі штучною вентиляцією легень, домінують *S. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *H. influenzae* типу b, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.; у кишківнику — представники Enterobacteriaceae, *Enterococcus* spp.; в органах сечової системи — *E. coli*, *K. pneumoniae*; у шкірі та внутрішньовенному катетері — *S. aureus et epidermidis*. У пацієнтів на тлі патології імунної системи нерідко розвивається грибкова або змішана інфекція. Опортуністична мікрофлора, зокрема цитомегаловірус та гриби, притаманна, зокрема, дітям із інфекцією ВІЛ/СНІДом.

У лікуванні сепсису вкрай важливим є забезпечення прохідності дихальних шляхів, внутрішньовенного доступу, інфузійної, антибактеріальної терапії, за показаннями — інших засобів (інотропні, вазопресорні препарати тощо).

Основа лікування сепсису полягає у ранньому призначенні антимікробних препаратів на фоні патогенетичної терапії, спрямованої на підтримку гемодинаміки, вентиляції, оксигенації, корекції порушень обмінних процесів, а також проведенні посиндромної терапії.

Звичайно, вибір антибіотика має залежати від етіологічного чинника та особливостей клінічної картини, однак до верифікації збудника антибіотикотерапію проводять емпірично. Широко застосовують комбіновану антибіотикотерапію синергічними бактеріцидними засобами широкого спектру дії.

Для стартової емпіричної терапії сепсису у раніше здорової дитини, котра не отримувала попередніх захворювань антибіотики, доцільно використовувати цефалоспорин III генерації (цефтріаксон або цефотаксим) як монотерапію або в поєднанні з амікацином та метронідазолом. Якщо дитина була нещодавно госпіталізована, приймала антибіотикотерапію або має супутні хвороби, слід застосовувати меропенем у комбінації з амікацином. Якщо вона мала тривалу госпіталізацію, зазнала інвазивних процедур, нещодавно приймала потужну антибіотикотерапію, страждає на муковісцидоз, захворювання легень, імунодефіцити, слід обрати меропенем у поєднанні з ванкоміцином або тейкопланіном. Загалом, при підозрі на стафілококову етіологію використовують ванкоміцин. При підозрі на анаероби та внутрішньочеревну локалізацію — метронідазол або кліндаміцин. При підозрі на грибковий сепсис — амфотерицин. Після введення антибіотика слід уважно моніторувати стан пацієнта, оскільки є загроза раптового судинного колапсу, котрий може бути викликаний бактеріальним лізісом із вивільненням великої кількості ендотоксинів.

Шлях введення антибіотиків при підозрі на сепсис — внутрішньовенний. При розрахунку режиму призначення антибіотиків слід дотримуватися рекомендованих доз для дітей відповідного віку, кратності введення протягом доби з урахуванням кліренсу креатиніну, враховувати можливість наявності менінгіту й здатність антибіотика проникати через гематоенцефалічний бар'єр.

Оцінка ефективності антимікробної терапії та питання її корекції здійснюються через 48-72 години. Якщо виключена інфекційна причина захворювання, то антибіотик відмінюють. Тривалість антимікробної терапії сепсису — не менше 10-14 діб, за наявності менінгіту — 3 тижнів, остеомієліту, септичного артрити, пієлонефриту — 4-6 тижнів (рівень доказовості D, клас рекомендацій V).

Для вибору антибіотика при деяких відомих збудниках сепсису доцільно використовувати рекомендації J.S. Bradley та J.D. Nelson (2010-2011), наведені в **таблиці**.

Проводять **інфузійну терапію** кристалоїдами, колоїдами. Починають інфузійну терапію із застосуванням кристалоїдів (A, 1b). Інфузійну терапію проводять із метою:

Таблиця. Вибір антибіотика при інфекціях відомими збудниками сепсису

Мікроорганізм	Антибіотик вибору	Доказовість*
<i>Acinetobacter baumani</i>	Меропенем	B (II)
<i>Aeromonas hydrophilia</i>	Цефтазидим	B (III)
<i>Bacillus cereus</i> , <i>B. subtilis</i>	Ванкоміцин	B (III)
<i>Bacteroides fragilis</i>	Метронідазол	A (I)
<i>Bacteroides</i> spp.	Метронідазол	B (II)
	Кліндаміцин	B (II)
<i>Capnocytophaga canimorsus</i>	Амоксицилін/клавуланат	B (III)
	Пеніцилін	B (III)
<i>Capnocytophaga ochracea</i>	Кліндаміцин	B (III)
	Амоксицилін/клавуланат	B (III)
<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	Ванкоміцин + рифампіцин	B (III)
<i>Citrobacter</i> spp.	Меропенем	A (III)
<i>Clostridium perfringens</i> (інвазивні)	Пеніцилін або кліндаміцин	B (II)
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	Ванкоміцин	A (III)
<i>Enterobacter</i> spp.	Цефепім; меропенем	B (II)
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	Ампіцилін	B (III)
	Пеніцилін	B (III)
<i>Escherichia coli</i>	Цефалоспорин II або III покоління	B (I)
<i>Fusobacterium</i> spp.	Метронідазол	A (III)
	Кліндаміцин	B (III)
<i>Aggregatibacter (Haemophilus) aphrophilus</i>	Цефтріаксон	A (II)
	Ампіцилін + гентаміцин	B (II)
<i>Klebsiella pneumonia</i> , <i>K. oxytoca</i>	Цефтріаксон, цефотаксим, цефепім	A (III)
Резистентні штами	Карбапенем	
Штами, що продукують карбапенемази	Колістин	
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ампіцилін	A (II)
За тяжкої інфекції	Ампіцилін + гентаміцин	A (II)
<i>Morganella morganii</i>	Цефепім	A (III)
	Меропенем	A (III)
<i>Neisseria meningitidis</i>	Цефтріаксон	A (I)
	Цефотаксим	A (I)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	Пеніцилін	A (II)
	Ампіцилін	A (II)
<i>Propionibacterium acnes</i>	Пеніцилін	A (III)
	Ванкоміцин	A (III)
<i>Proteus mirabilis</i>	Ампіцилін	A (II)
<i>Proteus vulgaris</i>	Цефтріаксон	A (II)
	Цефотаксим	A (II)
<i>Providencia</i> spp.	Цефтріаксон	A (II)
	Цефотаксим	A (II)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Цефепім	A (I)
	Меропенем	A (I)
	Цефтазидим + тобраміцин	B (I)

Продовження таблиці

Мікроорганізм	Антибіотик вибору	Доказовість*
<i>Serratia marcescens</i>	Цефепім	A (II)
	Карбапенем	A (II)
<i>Staphylococcus aureus</i> Метициліночутливі штами	Оксацилін	A (I)
	Цефалоспорины I покоління	A (I)
	Цефалоспорины I + гентаміцин	A (II)
<i>Staphylococcus aureus</i> Метицилінорезистентні штами	Ванкоміцин	A (II)
	Кліндаміцин	A (II)
	Кліндаміцин + гентаміцин + рифампіцин	A (III)
<i>Staphylococcus</i> Коагулазанегативні штами	Ванкоміцин	A (II)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Сульфаметоксазол/триметоприм	A (II)
<i>Streptococcus</i> групи C, G	Пеніцилін	A (III)
	Ампіцилін	A (III)
	Ампіцилін + гентаміцин	A (III)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Цефтріаксон	A (I)
	Цефотаксим	A (I)

* Рівень доказовості (клас рекомендацій).

- усунення порушень гемодинаміки;
- відновлення тканинної перфузії;
- корекції порушень гемостазу (водно-електролітного, кислотно-лужного стану);
- дезінтоксикації (зниження концентрації токсичних субстанцій та медіаторів цитокінового каскаду).

Важливим є контроль *рівня глюкози*, оскільки ризик розвитку гіпоглікемії в маленьких дітей є підвищеним. Обов'язково слід контролювати *артеріальний тиск*, однак вважається, що сам по собі цей показник не є надійним для оцінки якості реанімації. Метою інфузійної терапії має бути, зокрема, нормалізація часу заповнення капілярів, частоти серцевих скорочень, діурезу, підтримання кінцівок у теплом стані. Якщо артеріальну гіпотензію не вдається скорегувати введенням рідини, застосовують інфузію дофаміну. Лише після відповідного відновлення об'єму рідини, за наявності показань, використовують вазопресорні та кардіоінотропні засоби.

Загалом, у дітей із сепсисом може бути низький серцевий викид і високий системний судинний опір, високий серцевий викид і низький системний судинний опір або низький серцевий викид і низький системний судинний опір. Залежно від зазначеного варіанту розглядається застосування **інотропної терапії** ізольовано або в поєднанні з вазодилататорами чи вазопресорами. Так, інотропним препаратом першого вибору є дофамін (C, IV).

При низькому серцевому викиді, адекватному середньому тиску та ознаках збільшеного легеневого судинного опору використовують добутамін як препарат першого призначення (C, IV). За наявності шоку, стій-

кого до дофаміну, вводять адреналін або норадреналін (C, IV). Вважається, що у дітей із так званім «холодним» септичним шоком (холодні кінцівки, мармурова шкіра, послаблений периферичний пульс, час відновлення капілярного кровотоку > 3 с) доцільним є використання адреналіну (епінефрину), а за умови «теплого» септичного шоку (теплі кінцівки, нормальний час заповнення капілярів) – норадреналіну (D, V).

У хворих із низьким серцевим викидом, який не контролюється адреналіном на тлі підвищеного системного судинного опору, розглядають застосування вазодилататорів (нітропрусид або нітрогліцерин). Якщо пацієнт має низький серцевий викид при нормальному тиску крові на фоні високого судинного опору, розглядають використання інгібіторів фосфодіестерази III типу (мілрінон, амрінон). Ефективність такого інгібітору фосфодіестерази, як пентоксифілін ще потребує доказів (вважається, що він також зменшує продукування фактора некрозу пухлини). Також слід враховувати вікові обмеження до застосування того або іншого лікарського засобу.

З урахуванням показників гемоглобіну визначають необхідність при **трансфузії** еритроцитарної маси. Для корекції коагулопатії з'ясовують потребу в свіжозамороженій плазмі, при відповідному рівні зниження тромбоцитів, ознаках кровотечі, потребі в хірургічному втручанні – тромбоцитарної маси. Застосування гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулювального фактора або трансфузії лейкоцитів розглядається в пацієнтів із нейтропенічним сепсисом, при первинному імунodefіциті лейкоцитів.

Достатньо широко використовують внутрішньовенне введення імуноглобуліну, особливе значення має імуноглобулін із підвищеним вмістом IgM. Щодо використання глюкокортикостероїдів, то сучасні рекомендації є суперечливими, однак показання не викликають сумнівів за наявності передбачуваної або доведеної недостатності надниркових залоз. Серед стероїдів обговорюється застосування гідрокортизону, який показаний при рефрактерному шоку, стійкому до катехоламінів (B, 3b).

Адекватна **респіраторна підтримка** є важливою ланкою лікування. Здійснюють терапію залежно від наявності гнійних вогнищ інфекції, наприклад, дренажу абсцесу та інше. Ниркова замісна терапія може бути корисною у дітей із анурією та тяжкою олігурією. Застосування екстракорпоральної мембранної оксигенації обговорюється для пацієнтів із рефрактерним септичним шоком та/або дихальною недостатністю, котра не підтримується загальноприйнятою терапією (C, IV).

Стосовно рекомбінантного людського активованого протейну C (ендогенного білка з антикоагулянтними та протизапальними властивостями), то його концентрація знижується у хворих із септичним шоком, що, ймо-

вірно, посилює запальну реакцію та сприяє мікро-тромбоутворенню в судинах і призводить до поліорганної недостатності. Проте у дітей через його антикоагулянтний ефект підвищується ризик тяжкої кровотечі та внутрішньочерепного крововиливу. Досліджень щодо його впливу на рівень смертності дітей із сепсисом для обґрунтованості рекомендацій замало. Щодо заходів профілактики тромбозу, пов'язаних із уведенням гепарину за допомогою венозного катетера, то на сьогодні відповідних досліджень у педіатрії також бракує. Ефективність профілактики стресових виразок у дітей при застосуванні механічної вентиляції за допомогою H_2 -блокаторів дотепер вивчена недостатньо.

На жаль, сепсис залишається однією з провідних причин смерті у дітей. За даними S. Santhanam, R.W. Steele (2012), частота смертності від сепсису становить від 9 до 35%. Рівень смертності при сепсисі залежить від виду збудника, імунної відповіді дитини, її віку, первинного вогнища інфекції, наявності синдрому поліорганної дисфункції, своєчасності застосування терапії та її грамотного вибору.

Література

1. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definition for sepsis and multiple organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // *Crit. Care Med.* – 1992. – Vol. 20. – P. 864-874.
2. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care // *Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 29 (7). – P. 1303-10.
3. Brierley J., Carcillo J.A., Choong K. et al. Practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37 (2). – P. 666-88.
4. Brill R.J., Goldstein B. Pediatric sepsis definition; past, present, and future // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 6 (3), Suppl. S. 6-8.
5. Carcillo J.A. Pediatric septic shock and multiple organ failure // *Crit. Care Clin.* – 2003. – Vol. 19. – P. 431-40.
6. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36. – P. 296-327.
7. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. et al. International pediatric sepsis consensus conference: Definition for sepsis and organ dysfunctions in pediatrics // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 6 (1). – P. 2-8.
8. Jafari R.S., McCracken G.H. Sepsis and septic shock: a review for clinicians // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1992. – Vol. 1. – P. 739-749.
9. John S. Bradley, John D. Nelson. Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy, Eighteenth Edition. American Academy of Pediatrics, 2010-2011, 168 p.
10. Nelson Textbook of Pediatrics. By Robert M. Kliegman, MD, Bonita M.D. Stanton, MD, Joseph St. Geme, Nina Schor, MD, PhD and Richard E. Behrman, MD 19th edition, Saunders, Elsevier Inc., 2011. Parts VIII, IX, XIV, XVII.
11. SGRH Guidelines for Empirical Antibiotic Therapy. Antibiotic Protocol. Pocket Guide. Hospital Infection Control Committee (HICC) Sir Ganga Ram Hospital, 2010, Rajinder Nagar, New Delhi, India, P.14-16.
12. Shankar Santhanam, Robert W. Tolan Jr, Russell W. Steele, Itzhak Brook, Mark R. Schleiss, Mary L. Windle. Medscape. Pediatric Sepsis. Apr. 11, 2012.

ДАЙДЖЕСТ

Соціоекономічні наслідки в дорослих із недостатнім харчуванням у перший рік життя: 40-річне дослідження

Про функціональні, адаптивні й економічні наслідки недоїдання (від помірного до тяжкого) у немовлячому віці відомо небагато. У 40-річному поздовжньому дослідженні типу «випадок-контроль» оцінювали соціальний статус і доходи в середньому віці для когорти дорослих мешканців Барбадосу. Учасники дослідження були госпіталізовані протягом першого року життя у зв'язку з білково-енергетичною недостатністю (БЕН), а надалі харчувалися повноцінно й були здоровими. Вивчалася також, якою мірою показник IQ, визначений у дитинстві, впливає на соціоекономічні наслідки в дорослому житті.

Успішність, професійний статус і рівень життя дорослих мешканців Барбадосу (віком 37-43 років) з недостатнім харчуванням в анамнезі (n = 80) та їхніх однокласників, чиє харчування було нормальним (група контролю, n = 63), були оцінені з використанням показника Холлінгшеда і екологічного опитувальника, що враховував місцеві умови. Вплив недоїдання, з поправкою на рівень життя дитини, оцінювали за допомогою поздовжнього багатофакторного регресійного аналізу, з/без урахування показника IQ в дитинстві, з використанням моделювання.

Виявлено, що БЕН є предиктором більш несприятливих соціоекономічних наслідків з діапазоном ефекту від середнього до значного (0,50-0,94), але показник IQ в дитинстві суттєво послаблює величину цього ефекту (скоригована величина ефекту 0,17-0,34). Розрив у щотижневому особистому доході між особами, що перенесли БЕН, та представниками контрольної групи зростав суттєво протягом усього періоду життя (p < 0,001).

Таким чином, БЕН (від помірної до тяжкої), перенесена протягом першого року життя, за умов адекватного харчування й піклування про здоров'я надалі, корелює зі значним зниженням соціоекономічного статусу в зрілому віці, почасти зумовленим когнітивними порушеннями в постраждалих осіб. Цей факт підкреслює потенційний віддалений економічний тягар недостатнього харчування в дитинстві, і це викликає значну заклопотаність з урахуванням того, що недоїдання поширене в усьому світі.

J.R. Galler, C. Bryce, D.P. Waber et al. Socioeconomic outcomes in adults malnourished in the first year of life: a 40-year study. *Pediatrics*. 2012; 130 (1): e1-e7

Водневий дихальний тест у діагностиці лактазної недостатності у дітей

Ю.В. Марушко, д.м.н., професор, завідувач кафедри,
Т.В. Іовіца, М.А. Аль-Нажар, кафедра педіатрії № 3
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця



Д.м.н., професор
Ю.В. Марушко

Лактазна недостатність є вагомою клінічною проблемою (Ю.Г. Мухина и соавт., 2003; Д.В. Усенко, А.В. Горелов, 2009; О.Г. Шадрін та співавт., 2011; M. Ledochowski, 2008). У діагностиці лактазної недостатності останніми роками широко застосовують водневий дихальний тест із навантаженням лактозою. Загалом, водневі дихальні тести є простими, інформативними та неінвазивними методами діагностики, що широко впроваджуються в клінічну практику. У 2008 р. був прийнятий Римський консенсус із водневих тестів, у якому викладені рекомендації міжнародних експертів щодо клінічної практики застосування показників та методів проведення H_2 -дихальних тестів при захворюваннях шлунково-кишкового тракту (В.Г. Передерий и соавт., 2010; A. Gasbarrini et al., 2009).

Принцип водневих дихальних тестів полягає в тому, що частина водню, який виділяється при бактеріальній ферментації прийнятого субстрату в товстій кишці, потрапляє у кров та швидко виділяється з диханням, де може бути визначений кількісно.

Метою роботи було узагальнити дані щодо використання водневого дихального тесту для діагностики лактазної недостатності, зокрема кишкових кольок, зумовлених лактазною недостатністю у дітей.

Склад газу, який є у просвіті кишечника, не однако-вий у різних відділах шлунково-кишкового тракту. Так, у шлунку він подібний до атмосферного повітря, тоді як кишкові гази значно відрізняються, оскільки є кінцевим результатом різних метаболічних процесів усередині шлунково-кишкового тракту. Близько 99% газу — це суміш п'яти газоподібних речовин без запаху (N_2 , O_2 , CO_2 , H_2 та CH_4). На інші складові з запахом (NH_3 , водень, сульфід, індол, скатол, летючі аміни та коротколанцюгові жирні кислоти) припадає менш ніж 1% (M.D. Levitt, 1971).

Джерелами утворення кишкового газу є:

- повітря, що заковтується;
- газ, що виділяється всередині просвіту кишечника як результат хімічних реакцій та бактеріального метаболізму;
- газ, що дифундує у просвіт кишечника з кровотоку.

З урахуванням продукування у просвіті кишечника було виявлено, що основними газами, що утворюються в усіх відділах шлунково-кишкового тракту, є CO_2 , H_2 та CH_4 . У тонкій кишці велика кількість діоксиду вуглецю (CO_2) утворюється при взаємодії іона водню та гідрокарбонату за наявності вугільної ангідрази. CO_2 швидко абсорбується у верхніх відділах кишечника, тому його внесок у загальний об'єм газу мінімальний. Більш високу концентрацію CO_2 у газі, що виділяється з прямої кишки, виявляли, коли концентрація H_2 у газах також була значною внаслідок інтенсивних бактеріальних ферментативних реакцій (A. Gasbarrini et al., 2009). Можливо, певна кількість CO_2 може утворюватися внаслідок ферментативних реакцій, подібно до того, як відбувається продукування H_2 та CH_4 . На відміну від CO_2 , єдиним джерелом утворення H_2 та CH_4 у кишечнику є бактеріальні метаболічні процеси, тому новонароджені протягом перших 12 годин життя не можуть виділяти H_2 та CH_4 (M.D. Levitt, J.H. Bond, 1970). При голодуванні продукування H_2 є низьким; після вживання неперетравлених субстратів, переважно вуглеводів, які зазнають ферментативних перетворень, бактерії в просвіті кишечника виділяють велику кількість H_2 . При захворюваннях тонкої кишки та порушенні всмоктування велика кількість субстрату потрапляє у товсту кишку, стаючи доступною для бактеріальної ферментації — анаеробних процесів з продукуванням CO_2 , H_2 , CH_4 й органічних кислот (молочної та коротколанцюгових).

H_2 швидко всмоктується у кров та виділяється легеними, що є обґрунтуванням H_2 -дихального тесту, який широко використовується для визначення мальабсорбції вуглеводів. Абсорбований H_2 повністю виводиться з крові за один пасаж через легені, таким чином, рівень екскреції водню повинен бути еквівалентним його абсорбції у кишечнику (M.D. Levitt, J.H. Bond, 1970).

Водневий дихальний тест — один із найбільш поширених методів діагностики лактазної недостатності у закордонній практиці — полягає у визначенні концентрації водню в повітрі при видиху до та після навантаження лактозою. Висока популярність методу пояснюється його неінвазивністю (Ю.Г. Мухина и соавт., 2003).

За даними літератури, концентрація водню досягає максимальних показників через 3 години після навантаження лактозою. Це дає змогу виміряти концентрацію водню два рази — натще та через 3 години після навантаження лактозою (A. Abramowitz et al., 1986; G.R. Corazza et al., 1993).

Показаннями для проведення тесту на непереносимість лактози є:

- підозра на первинну та вторинну непереносимість лактози;
- непереносимість молока та молочних продуктів;
- непереносимість кондитерських виробів та шоколаду;
- обстеження пацієнта:
 - із синдромом подразнення товстої кишки;
 - зі здуттям, метеоризмом, скупченням газів;
 - із діареєю/хронічною діареєю;
 - зі стеатореєю (жировими випороженнями);
- ведення пацієнтів із глютенною хворобою та іншими патологіями, при яких атрофуються кишкові ворсинки, за умови, що первинна непереносимість лактози виключена шляхом проведення молекулярних генетичних тестів;
- хронічні запальні захворювання кишечника (з порушенням засвоєння вуглеводів) (M. Ledochowski, 2008).

Лактаза — єдиний в організмі людини фермент, який розщеплює лактозу, — перебуває на апікальній поверхні щіткової облямівки ентероцита, зафіксована на його клітинній мембрані. Експериментальними дослідженнями доведено (Д.В. Усенко, А.В. Горелов, 2009), що високу активність ферменту забезпечують тільки зрілі, функціонально активні ентероцити, а різноманітні патологічні чинники, які впливають на ворсинки кишечника та ентероцити, є пусковим моментом у розвитку лактазної недостатності.

Відомо, що лактаза з'являється на 10-12-му тижні гестації, а з 24-го тижня починається зростання її активності, яка досягає максимуму на момент народження. З 17 по 24-й тиждень гестації найбільша активність спостерігається у порожній кишці, потім активність у проксимальному та дистальному відділах кишечника вирівнюється. З 28 по 34-й тиждень гестації активність лактази досягає 30% від її рівня на 39-40-му тижні гестації.

За даними більшості авторів, у людини виражене зниження активності лактази відбувається до 3-5 років (Q.W. Spender et al., 1989). Механізм лактазної недостатності дорослого типу та механізм уродженої лактазної недостатності однакові: порушується активація ферменту, його попередник накопичується у комплексі Гольджі (E.S. Sterch et al., 1990). На користь цієї точки зору свідчить те, що частота лактазної недостатності в недоношених новонароджених за наявності в їхніх батьків непереносимості лактози ще вища (А.И. Чубарова, 1996).

Для отримання достовірних результатів водневих дихальних тестів необхідно дотримуватися протоколу ведення тесту, вести докладні записи, а також необхідно виявляти симптоми, що з'являються під час дослідження. Це важливо не тільки для інтерпретації результатів тесту, а й для клінічних наслідків.

Так, виникнення після навантаження симптомів, що не супроводжуються виділенням водню, вказують на наявність мікроорганізмів, які не продукують водень. Проте брак симптомів, за яких збільшується рівень водню у видиху, може вказувати на порушення засвоєння, яке не обов'язково потребує дієтотерапії. Також велике значення має час виникнення симптомів: якщо вони з'являються дуже рано, це може вказувати на те, що скарги пов'язані не тільки з порушенням засвоєння, а ще й із синдромом надлишкового бактеріального росту. В такому випадку на додаток до індивідуальної дієти необхідна відповідна антибактеріальна або пробіотична терапія. Симптоми, котрі виникають під час тесту, не обмежені тільки проявами, пов'язаними зі шлунково-кишковим трактом, такими як здуття, посилення перистальтики, діарея, біль у животі. Частіше пацієнт відчуває позакишкові симптоми.

У кожному випадку обстеження пацієнта старшого віку слід опитувати його на предмет скарг при кожному вимірюванні водню. Найбільш часто виникають такі прояви, як бурчання в животі, здуття, діарея, біль у животі, нудота, печія, відрижка, перевтомлення, головний біль. При обстеженні маленьких дітей ретельно спостерігають за їхнім загальним станом, окремими проявами з боку шлунково-кишкового тракту, оцінюють поведінку.

На сьогодні в Україні зареєстрований пристрій для визначення рівня водню (H_2) в повітрі, що видихається, Gastro+Gastrolyzer (Gastro+Gastrolyzer Breath hydrogen [H_2] monitor) виробництва Bedfont Scientific Limited (UK) (Свідоцтво про державну реєстрацію № 9455/2010 від 25.06.2010 р.). Перевагою цього апарата є те, що за необхідності для обстеження дітей та немовлят використовується спеціальна техніка відбору дихальних проб.

Загалом, при проведенні тесту на лактазну недостатність дитина приймає навантаження у вигляді 1-2 г лактози на 1 кг маси тіла (не більше ніж 25 г), розчиненої у 10 мл води на 1 кг маси тіла, але не більше ніж 250 мл (A. Gasbarrini et al., 2009). Лактоза погано розчиняється в холодній воді, тому рекомендується використовувати теплу воду. Рівень водню вимірюють до навантаження (базальний рівень) та через кожні 30 хвилин протягом 3 годин. При пороговому рівні водню 20 ppm (0,002%) тест вважається позитивним і дослідження далі не проводять. Тригодинна тривалість тесту була запропонована у зв'язку з урахуванням більш короткого часу кишкового транзиту в дитячому віці.

Для діагностики лактазної недостатності необхідно віднімати від максимального значення концентрації водню первинне, оскільки в протилежному випадку результат може бути хибнопозитивний (A. Abramowitz et al., 1986; G.R. Corazza et al., 1993). Хибнонегативний результат може бути при низькій кишковій колонізації, швидкому кишковому транзиті (після оперативних втручань) (B. Cochet et al., 1981).

Позитивний результат дихального тесту на лактазну недостатність — збільшення концентрації водню більше ніж на 20 ppm порівняно з базальним значенням. Максимальне зростання реєструється не раніше ніж через 60 або 90 хвилин після вживання лактози. Такий час необхідний, щоб незасвоєна частка лактози потрапила до товстого

кишечника. При збільшенні рівня водню від 10 до 20 ppm результат тесту вважають «межовим позитивним». Крім того, збільшення вмісту водню більше ніж на 10 ppm від базального рівня протягом перших 30 хвилин вказує на лактозозалежний надлишковий бактеріальний ріст у тонкому кишечнику (М. Ledochowski, 2008).

При ранньому прирості вмісту водню можливі два основних варіанти оцінки тесту.

Для першого характерні 2 максимуми змін рівня водню — після збільшення в перші 30 хвилин спостерігається спад, а потім знову збільшення між 60 та 90-ю хвилинами. Це вказує на надлишковий бактеріальний ріст у тонкому кишечнику, при цьому є здорове функціонування ілеоцекального клапана. Констатується, що бактерії в тонкому кишечнику здатні метаболізувати лактозу. Другий максимум кривої після 60-90 хвилин вказує, що більша частина лактози не може бути засвоєна, тому бродить у товстому кишечнику. Це свідчить про порушення засвоєння лактози. Якщо під час тесту хворий відчуває дискомфорт, то виставляється діагноз «кишкова непереносимість лактози з лактозо-залежним надлишковим бактеріальним ростом у тонкому кишечнику з нормальним функціонуванням ілеоцекального клапана». Якщо під час тесту не відчувається дискомфорту, діагностується «порушення засвоєння лактози з лактозо-залежним надлишковим бактеріальним ростом у тонкому кишечнику з нормальним функціонуванням ілеоцекального клапана». Якщо скарги на симптоми спостерігаються протягом перших 60 хвилин, а потім досить швидко зникають, то це свідчить про те, що вони були викликані надлишковим ростом бактерій у тонкому кишечнику, а не порушенням засвоєння лактози (В. Lembcke, 1998; F. Casellas, J.R. Malagelada, 2003).

Для другого варіанта динаміка зміни рівня водню характеризується *раннім приростом концентрації* (до 60-ї хвилини) і збереженням рівня, що мінімум на 20 ppm перевищує базальний, до 90-ї хвилини без подальшого зниження. Це свідчить, що вміст товстого кишечника переходить оборотно у тонкий кишечник через ілеоцекальний клапан. Причина цього досить частого явища полягає в тому, що при порушенні засвоєння лактози в товстій кишці може створюватися великий тиск, спричинений процесом бродіння. Ілеоцекальний клапан розтягується та починає «протікати». При такому стані речей у сліпій кишці виникає антиперистальтичний рух, який намагається «протиснути» харчові маси. Таким чином, вміст кишечника, насичений великою кількістю бактерій, викликає надлишковий ріст бактерій у кінцевій частині клубової кишки, тоді як в останній частині тонкого кишечника надлишкового росту не відбувається. Такий випадок описують терміном «ретроградний ілеїт»; він спостерігається, коли ілеоцекальний клапан утрачає герметичність. Оскільки така ситуація практично завжди супроводжується скаргами, виставляється діагноз «кишкова непереносимість лактози з ретроградним ілеїтом». Якщо при проведенні тесту хворий не скаржиться на дискомфорт, необхідно обстежити його на предмет чутливості до тиску на праву нижню частину живота в місці з'єднання тонкого та товстого кишечника. Якщо чутливості немає, а динаміка водню відповідає зазначеній, то виставляється діагноз «порушення засво-

єння лактози з відтоком вмісту кишечника через ілеоцекальний клапан без ретроградного ілеїту» (В. Lembcke, 1998; F. Casellas, J.R. Malagelada, 2003).

Необхідно відзначити, що в сучасних умовах є *низка інших можливостей для своєчасної діагностики лактазної недостатності*. Але слід враховувати, що інформативні методи часто не можуть використовуватися у педіатричній практиці через недоступність і високу вартість. Деякі з них важко застосовувати в грудних дітей. До найбільш поширених методів належать такі:

- *визначення загального вмісту вуглеводів у калі* дає можливість оцінити загальну здатність до засвоєння вуглеводів. Цей метод не дає змоги диференціювати різні види дисахаридазної недостатності, однак разом із клінічними даними є цілком достатнім для скринінгу та контролю правильності підбору дієти. У грудному віці вміст вуглеводів у калі не повинен перевищувати 0,25%, а у дітей, старших одного року, їх не має бути взагалі. Результат тесту може виявитися хибнонегативним, якщо при проведенні дослідження хворий не отримує адекватної кількості лактози з їжею. Можливе визначення екскреції різних вуглеводів (лактози, мальтози, сахарози, глюкози) методом тонкошарової хроматографії (Г.К. Филиппский и соавт., 1996). Цей метод є трудомістким та дорогим;
- *навантажувальний тест із лактозою* дає змогу оцінити рівень глікемії, що реєструється до та після навантаження лактозою, відображає сумарний результат розщеплення лактози та всмоктування моноцукрів у тонкій кишці. На характер глікемічної кривої впливає рівень інсуліну та ступінь його зростання при збільшенні концентрації глюкози у крові. Ці обставини слід урахувати у дітей із порушеною толерантністю до глюкози. При гіперінсулінізмі результат тесту може бути хибнопозитивним (Л.Я. Климов, 2000);
- *визначення екскреції коротколанцюгових жирних кислот у калі* дає змогу оцінити виразність бактеріальної ферментації вуглеводів у кишечнику. Спектр коротколанцюгових кислот залежить від виду вигодовування (на природному вигодовуванні основним продуктом ферментації є оцтова кислота, при штучному — масляна) та стану біоценозу (Ю.Г. Мухина и соавт., 2003);
- *визначення активності лактази у біоптатах слизової оболонки тонкої кишки* — на жаль, інвазивність та висока вартість обмежують використання методу. На результати впливає й те, з якого відділу кишечника був отриманий біоптат. При вторинній лактазній недостатності зниження активності ферменту має різний ступінь виразності на поверхні слизової оболонки, що зумовлює необхідність брати декілька зразків;
- *визначення рН калу* — в нормі цей показник повинен становити $\geq 5,5$; значення знижується при лактазній недостатності;
- *генетичне дослідження* — для первинної лактазної недостатності дорослого типу характерною є наявність генів C/T-13910 та C/T-22018, розташованих на хромосомі 2q21 (E. Sibley, 2004).

Наведені методи можуть використовуватися в клінічній практиці, але кожен з них має переваги та певні недоліки, що треба враховувати у педіатричній практиці.

Водневий дихальний тест на сьогодні є поширеним методом діагностики лактазної недостатності. Висока популярність методу пов'язана з його неінвазивністю (Ю.Г. Мухина и соавт., 2003). За даними літератури, концентрація водню досягає максимальних значень через 3 години після навантаження лактозою.

Нещодавні дослідження показали, що майже половина дітей першого року життя страждають на кишкові кольки через недостатню кількість ферменту лактази (функціональна недостатність лактази та/або гіполактазія) (M. Buchley, 2000; D.J. Kanabar et al., 2001), тому необхідно обстежувати дітей на наявність цього стану.

Питання діагностики лактазної недостатності у дітей грудного віку за допомогою водневих дихальних тестів ще остаточно не визначені. Необхідне подальше накопичення клінічних спостережень (Ю.Г. Мухина и соавт., 2003; О.Г. Шадрин и соавт., 2011; Ю.В. Марушко та співавт., 2012; A. Gasbarrini et al., 2009).

На кафедрі педіатрії № 3 НМУ імені О.О. Богомольця, у дитячій клінічній лікарні № 5 м. Києва для діагностики лактазної недостатності використовують водневий дихальний тест із навантаженням лактозою за допомогою згаданого портативного монітора для визначення водню (H_2) у повітрі, що видихається, — Gastro+Gastrolyzer (Gastro+Gastrolyzer Breath hydrogen [H_2] monitor) виробництва Bedfont Scientific Limited (UK).

Відпрацьовано методику проведення водневого дихального тесту з навантаженням лактозою для грудних дітей. У немовлят використовуються маски для облич-

чя відповідного розміру, які надівають на рот та ніс пацієнта; вони перенаправляють повітря при видиханні у прилад, при цьому немає витоку повітря. Для навантаження використовується харчова лактоза. Рівень водню вимірюється до навантаження (базальний рівень) та через кожні 30 хвилин протягом 3 годин.

Клінічні дані та позитивні результати водневого дихального тесту в обстежених нами дітей указували на недостатню кількість ферменту лактази, тому обстежені діти потребували призначення замісної терапії. Нами використаний ферментний препарат, що містить лактазу («Aspergillus oryzae»), із розрахунку 750 Од лактази (1/4 капсули) на 100 мл молока. Таке призначення знімало прояви кишкових кольок або значно зменшувало їх.

Необхідні подальші дослідження причин кишкових кольок за допомогою об'єктивних методів дослідження (водневий дихальний тест) для обґрунтування певних лікувальних заходів.

Отже, дані літератури та попередні особисті спостереження показують, що застосування водневих дихальних тестів на сьогодні є інформативним методом діагностики різних патологічних процесів, зокрема лактазної недостатності. Водневий дихальний тест із навантаженням лактозою можна використовувати для скринінгу на лактазну недостатність у великих групах дітей. У практичній роботі ми переконалися, що використовуваний портативний монітор для визначення водню в повітрі, що видихається (Gastro+Gastrolyzer Breath hydrogen [H_2] monitor) виробництва Bedfont Scientific Limited (UK) є зручним і дає змогу швидко отримати результати.

Список літератури — в редакції

ДАЙДЖЕСТ

Вплив контактів із кішками й собаками на респіраторну захворюваність дітей першого року життя

Фінські вчені вивчали вплив контактів із кішками й собаками на частоту респіраторних симптомів та інфекцій у дітей протягом першого року життя.

За дітьми досліджуваної групи (397 малюків, народжених у східних та центральних частинах Фінляндії з вересня 2002 р. по травень 2005 р.) спостерігали починаючи з періоду вагітності. Інформацію щодо частоти респіраторних симптомів та інфекцій, а також щодо контактів дітей із собаками та кішками отримували зі щоденників, які вели батьки, а також із опитувальників, заповнюваних, коли дитині виповнювався 1 рік.

Багатофакторний аналіз показав, що діти, в чиїх сім'ях жили домашні собаки, були здоровішими (тобто в них рідше траплялися респіраторні симптоми й інфекції), ніж діти, які не контактували з собаками (скориговане відношення шансів [сВШ] 1,31; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,13-1,52). Окрім того, діти, які контактували з домашніми собаками, рідше хворіли на отити (сВШ 0,56; 95% ДІ: 0,38-0,81) і потребували меншої кількості курсів антибіотикотерапії (сВШ 0,71; 95% ДІ 0,52-0,96), ніж діти без таких контактів.

За результатами однофакторного аналізу, діти, які контактували з собаками чи кішками вдома, були значно здоровішими протягом періоду дослідження ($p < 0,001$), мали меншу кількість тижнів, протягом яких страждали на кашель, отит та риніт, потребували меншої кількості курсів антибіотиків, ніж діти, які взагалі не контактували з кішками або собаками.

Результати дають змогу припустити, що контакти з собаками можуть сприяти захисту дихальних шляхів від інфекції протягом першого року життя. Вони свідчать на користь теорії, згідно з якою протягом першого року життя контакти з тваринами важливі, та, можливо, сприяють поліпшенню стійкості до інфекційних захворювань дихальних шляхів у дитинстві.

E. Bergroth, S. Remes, J. Pekkanen et al. Respiratory tract illnesses during the first year of life: Effect of dog and cat contacts. *Pediatrics*. 2012; 130 (2): 211-220

Лікування хронічних гастродуоденітів у дітей і підлітків (частина II)

Г.В. Бекетова, головний підлітковий терапевт МОЗ України, д.м.н., проф., завідувач кафедри,
К.М.А. Ібрагім, аспірант, кафедра дитячих і підліткових захворювань
Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Проблема лікування хронічних гастродуоденітів (ХГД) у дітей є складною й досі повністю не вирішеною. Багатогранність патогенетичних механізмів хронічних гастродуоденітів у дітей, високий ризик хронізації і тяжкого перебігу захворювання диктують необхідність проведення комплексного лікування, яке передбачає створення фізичного і нервово-психічного спокою, дієтотерапію, медикаментозні і немедикаментозні впливи.

Принципами терапії ХГД у дітей та підлітків є:

- комплексність;
- комбінування різних методів та засобів терапії;
- індивідуальний диференційований підхід з урахуванням етіології, патогенезу захворювання, супутньої патології.

Основними **цілями лікування ХГД** повинні бути:

- зменшення надмірної дії агресивних факторів:
 - ерадикація *Helicobacter pylori*, елімінація грибів роду *Candida*, купірування клінічно маніфестних герпетичних уражень верхніх відділів травного шляху тощо;
 - нормалізація секреторно-моторної активності шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК);
- підвищення якості захисних властивостей слизової оболонки шлунка (СОШ) і ДПК шляхом:
 - посилення слизоутворення;
 - стимуляції продукування бікарбонатів у антральному відділі шлунка;
 - поліпшення трофіки органів гастродуоденальної зони, нормалізації її репаративних властивостей;
- корекція вегетативних і психоемоційних розладів.

Алгоритм терапії дітей та підлітків із хронічним гастродуоденітом

І. Загальні рекомендації:

— **госпіталізація** (показана за наявності виразного больового абдомінального синдрому, ускладненого перебігу захворювання та дітям із соціально-несприятливого середовища, однак без пильного постільного режиму);

— **психотерапія** (автотренінг, релаксація тощо) має велике значення для формування у хворого адекватної реакції на захворювання, гармонізації його ставлення до мікросоціального середовища (так звана «психотерапія мікросоціального середовища») у тісній співпраці з батьками хворої дитини, передусім підлітка, з обов'язковою корекцією астено-невротичного син-

дрому метаболічними засобами. Особливе місце серед цих засобів посідає коректор енергетичних порушень клітинного метаболізму Стимол, який містить комбінацію L-цитруліну та малату. Дія препарату полягає в нормалізації метаболізму, стимуляції енергоутворення, детоксикації організму. Малат є метаболічним посередником, який допомагає обходити аміачний блок окисного шляху та обмежувати накопичення молочної кислоти шляхом переорієнтації її в бік глюконеогенезу, а цитрулін посилює виведення аміаку [3, 4]. Стимол тонізує, сприяє нормалізації обміну речовин, не викликає психічної й фізичної залежності та ефекту відміни, добре переноситься, практично не викликає побічних реакцій, тому є безпечним при застосуванні у дітей;

— **режимні моменти**. Зважаючи на те, що загострення ХГД супроводжується підвищенням інтрагастрального та інтрадуоденального тиску, хворому потрібно знати, що йому не бажано приймати горизонтальне положення протягом 2-3 годин після прийому їжі, не спати на лівому боці та спині. Пацієнту протипоказані значні фізичні навантаження, різкі нахили та стрибки, підйом важких речей, інтенсивний біг, участь у спортивних змаганнях, заняття у спортивних секціях (баскетбол, волейбол, футбол, хокей, їзда на велосипеді). Такі діти можуть займатися плаванням, туризмом, ранковою гімнастикою, а також їм обов'язково потрібно достатньо гуляти на свіжому повітрі;

— **санация хронічних вогнищ інфекції**. Нагадаємо, що при ХГД у дітей та підлітків спостерігаються генералізовані мікроекологічні розлади травного каналу з порушенням функції імунологічної та мікробіологічної ланок системи антиінфекційної резистентності, які поглиблюються при наявності вогнищ хронічної інфекції, особливо в ЛОР-органах і порожнині рота (стоматити, множинний карієс зубів, гінгівіти, тонзиліти, аденоїдити тощо). Це супроводжується зниженням рівня індигенної флори ротової порожнини та мигдаликів на тлі їх надмірної контамінації потенційно патогенною флорою з розвитком так званого «синдрому антигенної зливи» і декомпенсацією хронічних процесів. Нами запропонована, апробована та доведена висока ефективність санації локусів хронічної інфекції з використанням механічного усунення мікробного обсіменіння (промивання лакун мигдаликів) та після визначення спектра мікроорганізмів — застосування відповідних бактеріальних лізатів для відновлення нормальної функції мікробної біоплівки слизових оболонок травного тракту;

— **корекція вегетативних порушень** (медикаментозна та психотерапевтична, залежно від переважання активності симпатичного чи парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи);

II. Заходи, метою яких є зменшення надмірної активності агресивних факторів:

— **дієтоterapia** є невід'ємною частиною комплексної терапії ХГД. Однак останніми роками, як і в усьому світі, вітчизняні дитячі гастроентерологи все частіше керуються принципом, що хвора дитина повинна отримувати задоволення від їжі. Тому при загостренні ХГД:

- показаний більш частий прийом їжі, але невеликими порціями (для зменшення ймовірності підвищення інтрагастрального та інтрадуоденального тиску), з максимальною перервою у прийомах їжі до 4 годин;
- останній прийом їжі повинен бути не пізніше 20-21 години (щоб уникнути стимулювання нічної секреції та провокування дуодено-гастрального рефлюксу);
- їжа повинна бути повноцінною та різноманітною;
- необхідно виключити з раціону дуже гарячу чи холодну їжу;
- не рекомендується прийом їжі з жовчогінним ефектом (рослинні жири, смажені продукти, жирна сметана, вершки, яєчні жовтки, ікра, наваристі бульйони, торти, тістечка). Те саме стосується жовчогінних трав і препаратів, що мають у складі жовч (алохол, холензим, фестал та ін.), а також ксиліт, сорбіт;
- необхідно вживати кисломолочні продукти (ряжанку, йогурти, некислий кефір тощо); що ж до коров'ячого молока, особливо високої (більше 3%) жирності, то дані про його здатність призводити до декомпенсації олузнюючої функції антрального відділу шлунка є підставою для виключення його з раціону хворого із загостренням ХГД;
- протипоказані сильногазовані напої, оскільки вони стимулюють секрецію кислоти та пепсину шлунком;
- протипоказане використання жувальної гумки через наявність у її складі сорбіту чи ксиліту, а також через те, що тривале жування стимулює секрецію шлунка, а сорбіт і ксиліт сприяють підвищенню жовчовиділенню;
- за наявності синдрому діареї з раціону виключають сирі овочі і застосовують манну й рисову каші, свіжий нежирний сир, відварне м'ясо та круто зварене яйце;
- при синдромі закрепку збільшують квоту відварених овочів, особливо буряка, рекомендують включення в раціон кураги, чорносливу, сухофруктів у розпареному вигляді, пшеничних висівок із достатньою кількістю рідини, вівсяної каші, одноденного кефіру.

— **боротьба як з активним, так і пасивним тютюнокурінням**, оскільки воно має безпосередню та опосередковану ulcerогенну дію на СОШ і ДПК, стимулюючи секреторну функцію шлунка;

— **відмова від ulcerогенних медикаментозних засобів** (глюкокортикоїдів, нестероїдних протизапальних засо-

бів, препаратів раувольфії, спиртотмісних засобів, настоек, калію хлориду, серцевих глікозидів, тетрациклінів, сульфаніламідів тощо);

— **медикаментозна корекція надмірної дії агресивних факторів:**

- **протихелікобактерна терапия** призначається у разі наявності клінічних проявів ХГД та Н.р.-інфікованості у хворого. Всі протихелікобактерні комплекси розподіляють за трьома напрямками:
 - на основі препаратів колоїдного вісмуту;
 - на основі інгібіторів протонної помпи;
 - змішані (включають препарати колоїдного вісмуту та інгібітори протонної помпи).

При цьому, підкреслимо, що, згідно з останнім Маастрихтським консенсусом, антихелікобактерний комплекс повинен включати не менш як *три* компоненти і термін його застосування повинен бути не меншим 7 днів на тлі обов'язкової корекції мікроекологічних розладів травного каналу та профілактики антибіотико-асоційованої діареї стійкими до дії антибіотиків пробіотиками. Найбільш доцільно при проведенні ерадикаційної терапії, а також за наявності синдрому діареї будь-якого генезу при ХГД використовувати лактобактерії, зокрема *Lactobacillus sporogenes (coagulans)* (препарат Лактовіт Форте). Ці мікроорганізми безпечні і рекомендовані до застосування Управлінням з контролю за лікарськими препаратами та продуктами харчування США (FDA) та Європейським управлінням з контролю безпеки харчових продуктів (EFSA). Вони здатні утворювати спори, мають генетично детерміновану стійкість до антибіотиків, температурних змін, дії кислоти шлунка та травних ферментів, що дає їм змогу за різних умов без втрат досягати всіх відділів травного шляху. Спори бактерій активізуються у шлунку, а в ДПК переходять у вегетативну форму, створюючи сприятливі умови для відновлення життєдіяльності нормальної мікрофлори травного шляху за рахунок синтезу L(+) молочної кислоти. Бактерії чинять ферментативне розщеплення білків, жирів та складних вуглеводів, що зумовлює їх позитивні ефекти при вторинній лактазній недостатності. Завдяки високій концентрації маннози на клітинній мембрані *Lactobacillus sporogenes* потенційно патогенні та патогенні бактерії міцно прилипають до них через лектинові рецептори (адгезини), що забезпечує потужний антимікробний антагонізм (до *H. pylori*, *Clostridium difficile*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp. тощо). Цей механізм запобігає адгезії (прилипанню) мікроорганізмів до СОШ і кишечника, а отже, забезпечує профілактику розвитку хелікобактеріозу, антибіотико-асоційованої діареї та інфекційно-асоційованих розладів травлення різного генезу. Окрім *Lactobacillus coagulans* до складу Лактовіту Форте входять фолієва кислота (вітамін B₉) та ціанокобаламін (вітамін B₁₂), які в комплексі забезпечують багатоконпонентність профілактичної і лікувальної дії препарату. Синергізм вітамінів B₉ і B₁₂ та їх участь у синтезі амінокислот і білків сприяють відновленню слизової оболонки травного каналу.

Ерадикаційна терапия за ідеальною схемою повинна:

- бути ефективною у більшості хворих (більше 80%);
- легко переноситися;

- бути зручною та недорогою;
- викликати мінімум побічних ефектів (менше 5%).

Правила підбору лікарських засобів для протихелікобактерної терапії:

- слід використовувати препарати, до яких чутливий *H. pylori*;
- антибіотики повинні бути кислотостійкими;
- ерадикаційні засоби повинні проникати під шар шлункового слизу;
- дія повинна бути місцевою.

Прийчини недостатньої ефективності ерадикаційної терапії:

- *H. pylori* перебуває під шаром слизу, який екранує дію антибіотиків;
- соляна кислота інактивує дію певних груп антибіотиків;
- підвищена перистальтика виводить антибіотики зі шлунка і знижує їх концентрацію в просвіті органа;
- диморфізм *H. pylori* (патогенна вегетативна і непатогенна кокова форма, нечутлива до дії антибіотиків);
- первинна та вторинна резистентність збудника до компонентів ерадикаційної схеми;
- глибока інфільтрація СОШ *H. pylori*;
- наявність асоціацій *H. pylori* з грибами роду *Candida*.

Нагадаємо, що *H. pylori*, маючи значну чутливість до багатьох антибактеріальних засобів *in vitro*, нечутливий до них *in vivo*. Тому в ерадикаційних схемах найчастіше використовують амінопеніциліни (амоксацилін 25–40 мг/кг/добу), макроліди чи азаліди (кларитроміцин] 7,5 мг/кг/добу, сумамед [азитроміцин] 10 мг/кг/добу), препарати нітроїмідазольної групи (метронідазол 40 мг/кг/добу, тинідазол 10 мг/кг/добу), тетрацикліни (як препарат резерву при повторній ерадикації у разі резистентності *H. pylori* до інших ерадикаційних засобів, у дітей, старших 10 років), фуразолідон (10 мг/кг/добу — препарат призначають у разі полірезистентності *H. pylori*, а також із метою здешевлення терапії). Підкреслимо, що до препаратів нітроїмідазольної групи та макролідів *H. pylori* формує резистентність вже після першого застосування. Ось чому при призначенні антихелікобактерної схеми слід враховувати попереднє застосування цих препаратів. Однак проблему первинної і вторинної резистентності *H. pylori* до ерадикаційних засобів дає змогу певною мірою вирішити застосування препаратів колоїдного вісмуту, які діють бактеріостатично щодо цієї бактерії і мають унікальну здатність зв'язуватися з антибіотиками, знижуючи їх негативні впливи на організм та транспортуючи їх під шар шлункового слизу [7, 8].

- **антацидна й антисекреторна терапія.** При поверхневих ХГД зі збереженою секреторною функцією шлунка використовують *антациди*. За наявності синдрому закріпу перевагу надають антацидам на основі іонів магнію, при схильності до діареї

— антацидам на основі іонів алюмінію, при нормальній моторній функції кишечника — комбінованим засобом. Наявність гіпертрофічних та ерозивних форм ХГД на тлі ваготонії є підставою для застосування *блокаторів H2-рецепторів гістаміну* II–III покоління (ранітидин, фамотидин). У дітей, старших 10 років, при виразній гіперацидності, ерозивних формах ХГД на тлі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби застосовують *інгібітори H⁺-K⁺-АТФ-ази* (протонної помпи) I–IV покоління (омепразол, лансопрозол, пантопрозол, рабепразол);

- **корекція моторних порушень** гастродуоденальної зони. Використовують прокінетики II покоління (домперидон). При цьому слід нагадати, що вказані препарати активні тільки в умовах кислого вмісту шлунка, тому їх прийом не повинен поєднуватися з антацидами, антисекреторними та антихолінергічними препаратами. Винятком є нова форма прокінетиків II покоління — бреліум лінгватабс (домперидон), який розчиняється на слизовій оболонці язика без використання води. Тому його можна приймати при виразних диспепсичних розладах (нудота, блювання) на тлі застосування антацидів чи антисекреторних засобів.

III. Заходи, що підвищують захисні сили СОШ і ДПК:

- протективні базисні засоби (вентер [сукральфат], препарати колоїдного вісмуту);
- синтетичні простагландини (мізопроствол);
- інші протектори СОШ і ДПК (солкосерил, актовегін, вітаміни).

IV. Немедикаментозне лікування:

- фізіотерапія так званої «глибинної дії» (синусоїдальні модульовані струми з урахуванням кислотності шлунка, діодинамічні струми, ультразвук, квазівисоко-частотна терапія, індуктотермія) може використовуватися у дітей без проявів вегетативної дисфункції та без підвищеної індивідуальної чутливості;
- голкорексфлексотерапія (корпоральна та аурикулярна);
- фітотерапія у фазі ремісії ХГД;
- гомотоксична та гомеопатична терапія.

Отже, проблема ХГД у дітей та підлітків є неоднозначною і складною. Багато питань на сьогодні потребують подальшого вивчення та уточнення. Це стосується не тільки патогенезу, але й діагностики та лікування захворювання з урахуванням його етіології і особливостей перебігу. Очевидно, що потрібна чітка взаємодія лікаря, пацієнта і його батьків та використання новітніх підходів і технологій для досягнення не тільки ефективності терапії, але й мінімізації її можливих побічних ефектів, профілактики подальшого рецидивування і прогресування захворювання.

Список літератури — в редакції

Зоб у дітей: що повинен знати педіатр і лікар загальної практики?

М.Е. Маменко, д.м.н., професор,
заведуюча кафедрою педіатрії факультета післядипломного
освіти ГУ «Луганський державний медичний університет»



Д.м.н., професор
М.Е. Маменко

Заболівання щитовидної залози займають перше місце в структурі ендокринної патології людини. По оцінках експертів ВОЗ, зобом страждають більше мільярда жителів Землі. Наявність тиреоїдної патології зазвичай маніфестує неспецифічними проявами з боку різних органів і систем, що робить проблему захворювань щитовидної залози мультидисциплінарною. Періоди інтенсивного росту і розвитку людини особливо потребують адекватного тиреоїдного забезпечення. Тому своєчасна діагностика, лікування і профілактика зоба — актуальна проблема не тільки для дитячої ендокринології, але і для педіатрії в цілому.

Визначення

Щитовидна залоза (ЩЗ) — ендокринний орган у формі бабочки, розташований у нормі на передній поверхності ший.

Трийодтиронін (T_3) і тироксин (T_4) — йодсодержащі гормони, синтезовані щитовидною залозою, секретовані в кров і реалізують своє вплив на периферії.

Тиреоїдні гормони (ТГ) регулюють процеси росту, розвитку, диференціювання, обміну речовин і енергії, функціональну активність мозку, серця, м'язів і інших органів і тканин людського організму.

Термін **зоб** позначає будь-яке збільшення щитовидної залози. Зоб не завжди свідчить про порушену функціональну активність даного ендокринного органу. Збільшеною може бути щитовидна залоза, синтезуюча надлишок ТГ (**гіпертиреоз**) або її недостатнє кількість (**гіпотиреоз**). Однак в дитячому віці частіше всього саме за рахунок збільшення ЩЗ забезпечується адекватний тиреоїдний гормонізм (**еутиреоз**). В будь-якому випадку збільшення щитовидної залози відбувається під впливом несприятливого фактора, а значить зоб — завжди явище патологічне, що потребує проведення лікувальних і профілактичних заходів.

Етіологія і патогенез

Які ж причини приводять до розвитку зоба?

Найбільш поширеним у всьому світі етіологічним фактором, що призводить до збільшення ЩЗ, є **йодний дефіцит (ЙД)**.

Основа функціональної активності щитовидної залози полягає у захопті йоду з крові людини для включення його в тиреоїдний синтез. В тілі дорослої людини міститься 15-20 мг йоду, 70-80% якого сконцентровано в щитовидній залозі. В умовах ЙД інтратиреоїдне вміщення мікроелемента може знизитися до 20 мкг. В йодобезпечених регіонах щитовидна залоза використовує 60 мкг йоду щодня, для того щоб підтримувати тиреоїдний синтез і збалансувати втрати. Трансмембранний транспорт здійснюється проти градієнта концентрації: в 20-50 раз вище в ЩЗ, ніж в плазмі.

На апікальній мембрані тиреоцита за допомогою фермента тиропероксидази і перекиси водню відбувається окислення йоду і його приєднання до тирозольного залишку тиреоглобуліну, утворюючи моноіодтирозин і дііодтирозин. Ці два сполучення є прекурсорами ТГ. Під впливом тиропероксидази сполучення моноіодтирозу і дііодтирозу приводить до утворення T_3 , а злиття двох дііодтирозонових молекул формує T_4 .

Йод становить 59 і 65% молекулярної маси T_3 і T_4 відповідно. В ЩЗ йод у сполученні з тиреоглобуліном накопичується в колоїді тиреоїдних фолікулів.

В наші часи Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВОЗ) і Міжнародним комітетом з контролю за йоддефіцитними захворюваннями розраховані і затверджені рекомендовані рівні щоденного вживання йоду, які забезпечують адекватний тиреоїдний гормонізм і, відповідно, запобігають розвитку йоддефіцитних захворювань (**табл. 1**).

Безсумнісно, до розвитку зоба можуть призводити і інші причини. Так, в країнах з надлишком надходження

Таблиця 1. Рекомендованные уровни йодного поступления в организм

Возраст или категория населения	Рекомендованные нормы потребления, мкг/л
Дети 0-5 лет	90
Дети 6-12 лет	120
Подростки старше 12 лет	150
Беременные	250
Женщины в период лактации	250

нием йода в организм человека, например в Японии, а также на территориях, где ЙД ликвидирован путем принятия законов о массовой йодной профилактике, общая распространенность зоба в детской популяции значительно ниже, а в его структуре доминируют болезнь Хашимото и болезнь Грейвса.

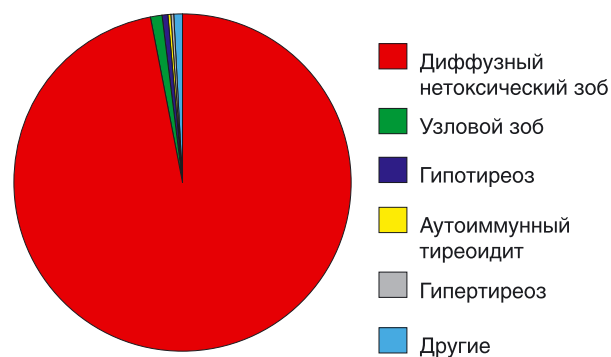
Болезнь Хашимото — аутоиммунный тиреоидит, сопровождающийся деструкцией тиреоидной ткани, что в свою очередь приводит к снижению уровня синтеза ТГ. В ответ на снижение их концентрации в сыворотке крови гипофиз увеличивает продукцию тиреотропного гормона (ТТГ). Избыточная стимуляция ЩЖ тиреотропным гормоном гипофиза приводит к ее увеличению и формированию зоба.

Болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб) — другая распространенная причина увеличения щитовидной железы. Заболевание развивается вследствие продукции иммунной системой тиреостимулирующих антител, которые вызывают не только разрастание щитовидной железы, но и гиперпродукцию ТГ (синдром гипертиреоза).

К значительному увеличению тиреоидных объемов может привести образование множественных узлов (многоузловой зоб), травмы и инфекции ЩЖ, генетические дефекты, опухоли (доброкачественные и злокачественные). Однако в педиатрической практике эти заболевания щитовидной железы встречаются крайне редко.

По данным Министерства здравоохранения Украины, как минимум каждый десятый ребенок школьного возраста в стране имеет диффузный нетоксический зоб, общепризнанной причиной которого во всем мире считается ЙД. В общей структуре тиреоидной заболеваемости на его долю приходится более 97% случаев (рис. 1).

В отношении диффузного нетоксического зоба часто традиционно используются термины *эндемический* и *спорадический*. В обоих случаях подразумевается нехватка йода в питании населения в целом или отдельного индивидуума в частности. Длительное время действительно йоддефицитный зоб считался локальной (эндемической) проблемой для горных районов планеты. В настоящее время доказано существование ЙД как проблемы на популяционном уровне в 130 континентальных странах мира. Поэтому термин «эндемический» все реже используется в научной литературе, поскольку проблема распространенности зоба является скорее глобальной, чем локальной. Тем более что этиология, патогенез, диагностика и терапия данного заболевания едины для его «эндемической» и «спорадической» форм.

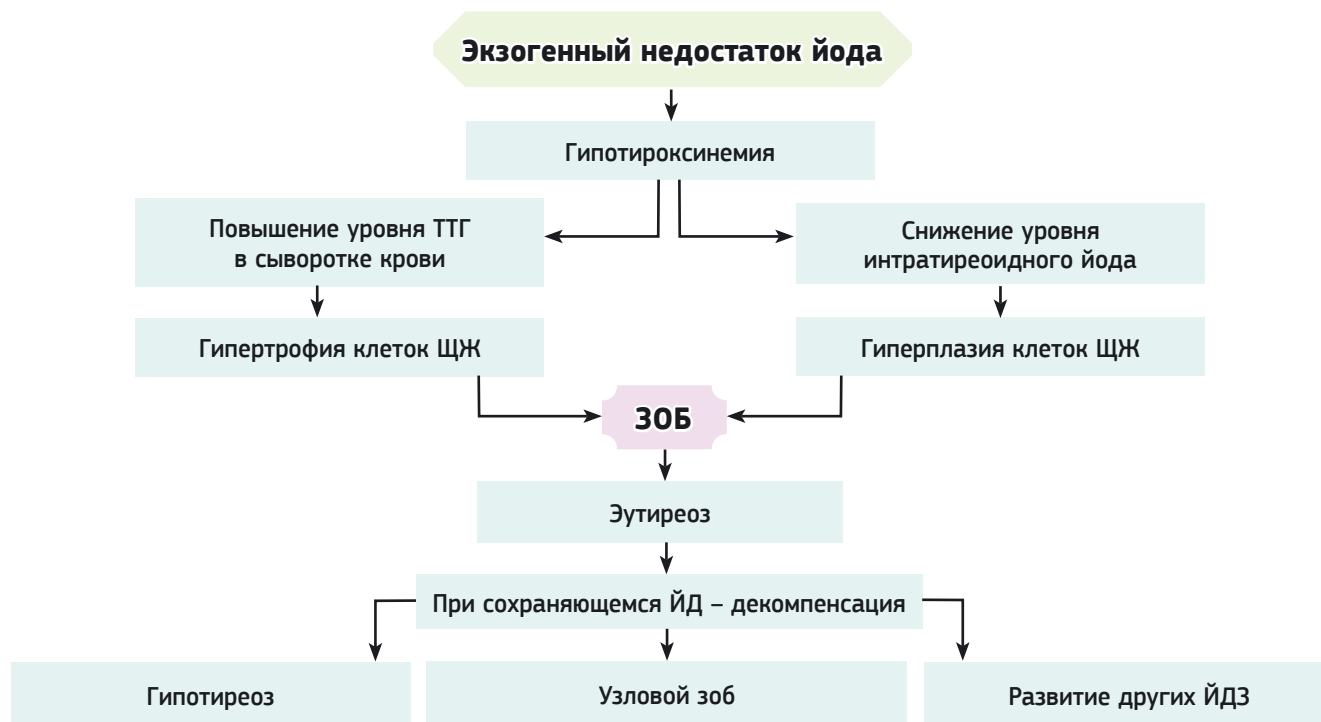
**Рисунок 1. Структура тиреоидной патологии у детей (по данным Министерства здравоохранения Украины)****Механизм развития йоддефицитного зоба**

В условиях недостаточного йодного поступления возникают условия для снижения уровня синтеза гормонов щитовидной железы — гипотироксинемии. В ответ на снижение концентрации ТГ в сыворотке крови гипофиз увеличивает секрецию ТТГ. Таким образом, именно гипотироксинемия является основным пусковым механизмом развития диффузного нетоксического зоба (рис. 2).

Функциональной единицей клеточной организации щитовидной железы является *фолликул*. Он состоит из люмена, наполненного вязким коллоидом, и одного слоя эпителиальных клеток, замкнутых базальной мембраной. Процесс формирования зоба заключается в увеличении количества тиреоцитов и фолликулов (гиперплазия), а также росте объема клеток (гипертрофия). Кроме ТТГ, на этот процесс влияют другие интратиреоидные факторы роста. При этом тиреотропин преимущественно отвечает за развитие гипертрофии, а снижение интратиреоидной концентрации йода — за индукцию репликации клеток.

Благодаря увеличению в объеме щитовидной железы и активизации интратиреоидного захвата йода на определенное время удается достичь нормализации тиреоидного гормоногенеза. Поэтому функциональное состояние щитовидной железы на начальных этапах развития диффузного нетоксического зоба чаще оценивается как эутиреоидное. Однако в условиях сохраняющегося ЙД эпизоды гипотироксинемии повторяются, приводя к дальнейшему увеличению щитовидной железы, образованию в ней узлов. Большой коллоидный зоб является реакцией дезадаптации. Низкое содержание йода в увеличенной щитовидной железе при высокой концентрации ТТГ приводит к снижению степени йодизации тиреоглобулина. Чрезмерный гидролиз и дейодинация свободных йодтирозинов способствует вымыванию части йода из тиреоцитов. В этих условиях увеличиваются потери йода с мочой, что может быть ошибочно воспринято как улучшение йодного обеспечения, но на самом деле приводит к формированию «порочного круга».

Учитывая тот факт, что с точки зрения патоморфологии увеличение щитовидной железы происходит одновременно путем гипертрофии имеющихся структурных элементов, а также за счет увеличения их абсолютного



Примечания: ТТГ – тиреотропный гормон; ЩЖ – щитовидная железа; ЙД – йодный дефицит; ЙДЗ – йоддефицитные заболевания.

Рисунок 2. Схема развития диффузного нетоксического зоба

количества, применение термина «гиперплазия» в отношении увеличенной ЩЖ является некорректным. Любое разрастание тиреоидного объема в настоящее время обозначается термином «зоб».

Что такое зобогены и какую роль они играют в развитии зоба?

На морфофункциональное состояние щитовидной железы, кроме природного ЙД, влияет целый ряд факторов окружающей среды, получивших название *зобогенов* или, в современной научной трактовке, «эндокринных дизрапторов». Единого взгляда на их роль в формировании диффузного нетоксического зоба у детей не существует. Не разработано и универсальной классификации зобогенов.

В настоящее время большинство исследователей приходят к выводу, что на эндокринную систему человека постоянно влияет значительное количество патологических факторов (дизрапторов), эффекты большинства из которых имеют дозозависимый характер.

К *зобогенам природного происхождения* можно отнести:

- вещества, которые содержатся в некоторых растениях (тиоционаты, цианогликозиды, фитоэстрогены, флавоноиды белокочанной капусты, репы, сои, кукурузы);
- геохимические особенности местности (высокое содержание в грунте подвижного марганца, низкое содержание цинка, кобальта и селена);
- воду высокой степени общей минерализации и жесткости;
- высокое содержание фтора в питьевой воде.

К *дизрапторам антропогенного происхождения* относят:

- пестициды (гербициды, фунгициды, инсектициды);
- химические вещества промышленного происхож-

дения (бифенолы пластиковых упаковок, алкилфенолы бытовых детергентов, УФ-фильтры косметических средств, компоненты детских красок, игрушек и др.);

- радиационное загрязнение территории;
- поллютанты, которые образуются при добыче угля и в промышленности;
- хлорирование питьевой воды;
- медицинские препараты и др.

Имеет значение *сбалансированность рациона* человека, в первую очередь по таким нутриентам, как белок, железо, витамин А, цинк и селен. Кроме того, негативно влияет на функциональное состояние гипотизарно-тиреоидной системы курение, как активное, так и пассивное.

Безусловно, одним из значимых патологических факторов является загрязнение окружающей среды. Большая часть населения Украины живет в небезопасных экологических условиях, что негативно влияет на качество и продолжительность жизни. Наиболее интенсивное влияние комплекса неблагоприятных медико-социальных и экологических факторов ощущают на себе жители областей, где расположены предприятия металлургической, угольной, химической, строительной и атомной индустрии.

Длительное время влияние экологических факторов на формирование заболеваний щитовидной железы у населения промышленных регионов Украины абсолютизировалось. Однако экспериментальные исследования последних лет в области эндокринологии позволили установить ряд патогенетических механизмов, приводящих к развитию тиреоидной патологии при воздействии зобогенов.

Угроза для ЩЖ состоит в *нарушении тиреоидного синтеза* на различных этапах:

- снижении интратиреоидного усвоения йода за счет блокады Na^+/I^- -симпортера;
- снижении функциональной активности тиреопероксидаз;
- нарушении транспорта, распределения и дейодинации ТГ в печени.

Описанные эффекты способны приводить к относительной йодной недостаточности даже в условиях адекватного йодного обеспечения. При существовании ЙД в регионе негативное влияние зобогенов на щитовидную железу многократно усиливается. Большинство исследователей в настоящее время считают, что йодная профилактика является единственным способом защиты ЩЖ от негативного воздействия эндокринно-активных веществ.

Клиническая картина и диагностика зоба

Как клинически проявляется зоб?

Если функциональная активность щитовидной железы сохранена (эутиреоз), то жалоб у пациента может не быть. Только при значительном объеме зоба ребенка могут беспокоить неприятные ощущения в области шеи, ощущение кома при глотании, чувство нехватки воздуха. Иногда родители обращают внимание на изменившуюся форму шеи ребенка.

При снижении функциональной активности ЩЖ (гипотиреоз, чаще субклинический, реже — манифестный) ребенок может отставать в физическом и нервно-психическом развитии. Отмечается снижение памяти, внимания, непереносимость холода, отсутствие прибавки массы тела, запоры, нарушения ритма сердца, снижение АД и другие клинические симптомы гипотиреоза.

Следует помнить, что периоды гипотироксинемии сопровождают развитие и эутиреоидного зоба. Поэтому

Таблица 2. Классификация зоба по данным пальпации (рекомендации ВОЗ/Международного совета по контролю за йододефицитными заболеваниями [МСКДЗ] 2001, 2007)

Степень увеличения ЩЖ	Характеристика
Степень 0	Зоба нет (каждая из долей ЩЖ не превышает размер дистальной фаланги большого пальца руки пациента)
Степень I	Зоб пальпируется, но не заметен при обычном положении шеи. Узловые образования в ЩЖ при сохранении ее размеров
Степень II	Зоб заметен при обычном положении шеи

Примечание: ЩЖ — щитовидная железа.

Таблица 3. Нормальный объем щитовидной железы у детей (97-й перцентиль по данным УЗИ)

ППТ (м²)	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7
Девочки	3,4	4,2	5,0	5,9	6,7	7,6	8,4	9,3	10,2	11,1
Мальчики	3,3	3,8	4,2	5,0	5,7	6,6	7,6	8,6	9,9	11,2

отдельные жалобы, характерные для гипотиреоза, могут быть и у ребенка с нормальными на момент обследования показателями тиреоидного гормоногенеза.

Первичная диагностика заболеваний щитовидной железы у детей

Наиболее простым и доступным методом оценки состояния щитовидной железы является **пальпация**. Современная классификация зоба адаптирована экспертами для проведения массового скрининга заболеваний ЩЖ и учитывает особенности роста ребенка. Объем одной доли щитовидной железы в норме не превышает размер дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого (**табл. 2**). Если объем хотя бы одной доли превышает этот размер или даже при сохранении нормальных размеров удается пропальпировать узловые образования — констатируется наличие зоба I степени. Если же зоб виден при нормальном положении шеи — у ребенка имеет место зоб II степени.

Пальпация щитовидной железы при диффузном нетоксическом зобе безболезненна. Орган мягко-эластической консистенции, подвижный, поверхность его ровная.

Если пальпаторно выявлен зоб, ребенку необходимо провести **ультразвуковое исследование**, являющееся более точным и чувствительным методом оценки изменений объема и структуры щитовидной железы.

При этом **объем каждой доли** рассчитывают по формуле:

$$V \text{ (мл)} = 0,479 \times \text{толщина (см)} \times \text{ширина (см)} \times \text{длина (см)}$$

Объем щитовидной железы является суммой объемов двух долей без учета перешейка.

Нормальный объем ЩЖ зависит от площади поверхности тела (ППТ, м²), которая определяется по номограмме или рассчитывается по формуле:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = W^{0,425} \times H^{0,725} \times 71,84 \times 10^{-4},$$

где W — масса тела, кг; H — длина тела, см.

Результаты измерений соотносятся с нормативными данными ВОЗ 2001 г., которые утверждены к использованию действующими в Украине стандартами оказания помощи детям с заболеваниями ЩЖ (**табл. 3**).

При диффузном нетоксическом зобе щитовидная железа обычно увеличена равномерно, экзогенность ее нормальная или умеренно сниженная/повышенная. Эхоструктура чаще однородная, однако при длительной болезни возможно образование участков фиброза, зернистости, узловых образований.

Гормональные исследования. Для оценки функциональной активности ЩЖ на этапе первичной диагностики достаточно провести определение тиреотропина и свободного T_4 .

Если значения ТТГ и свободного T_4 соответствуют норме по референтным данным лаборатории, констатируется наличие **эутиреоза**. Незначительное повышение уровня ТТГ (не более 10 мЕд/л) при сохраняющемся нормальном уровне ТГ соответствует **субклиническому гипотиреозу**. Манифестный гипотиреоз в педиатрической практике встречается крайне редко и характеризуется повышением уровня ТТГ свыше 10,0 мЕд/л при снижении уровня свободного T_4 .

С целью исключения аутоиммунного характера зоба определяют титр антител к тирео-

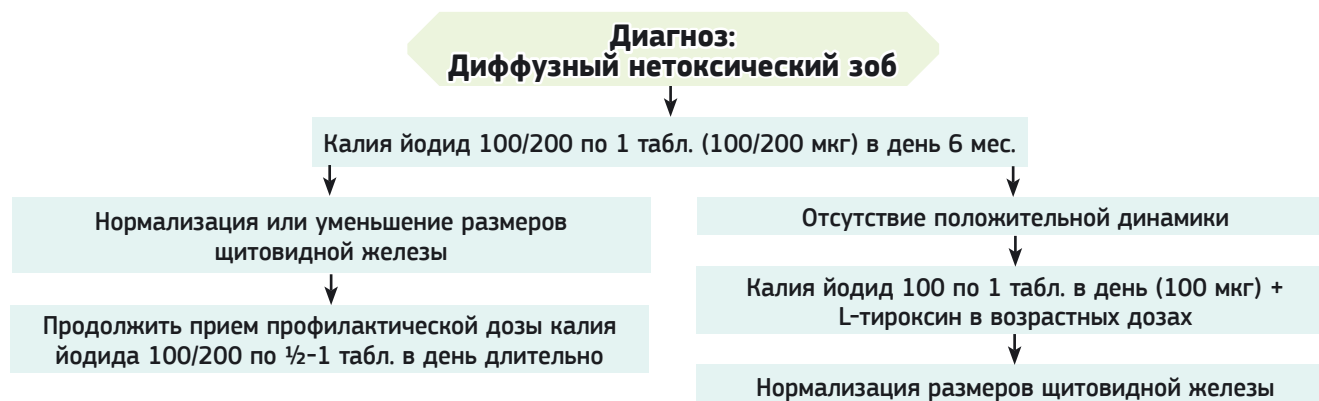


Рисунок 3. Схема терапии диффузного нетоксического зоба у детей

пероксидазе или к микросомальной фракции тиреоцитов. При диффузном нетоксическом зобе этот показатель обычно в пределах нормы или незначительно повышен (не более чем в 2-3 раза).

Определение йода в моче для диагностики зоба не проводится! Большая часть йода (около 80-90%), который поступает с продуктами питания в организм человека, выводится в ближайшие сутки с мочой. У отдельных лиц показатели экскреции йода системой мочевого выделения могут значительно варьировать в зависимости от характера рациона накануне проведения анализа. Поэтому в настоящее время показатели йодурии определяют только при проведении скрининговых исследований, поскольку медиана йодурии дает надежное представление об употреблении йода населением в целом.

Таким образом, диагноз **диффузный нетоксический (простой) зоб** устанавливается при:

- наличии равномерного увеличения в объеме ЩЖ;
- сохраненной или сниженной ее функциональной активности;
- отсутствии признаков аутоиммунного характера заболевания.

Лечение и профилактика

Почему основные подходы к терапии должен знать не только детский эндокринолог, но и педиатр?

Распространенность диффузного нетоксического (простого) зоба в популяции чрезвычайно высока. В отдельных регионах она достигает у детей школьного возраста 40% и более. Терапия диффузного нетоксического зоба проводится в амбулаторных условиях. Ее целью является нормализация объема щитовидной железы.

Лечение зоба начинают с **нормализации поступления йода в организм ребенка** за счет назначения препаратов калия йодида. При этом активизируется тиреоидный синтез, гипопиз снижает продукцию ТТГ, тем самым уменьшая стимуляцию щитовидной железы. Применение препаратов калия йодида в физиологических дозах имеет высокий спектр безопасности, хорошую переносимость и не требует постоянного врачебного контроля. Лишь при отсутствии эффективности терапии препаратами калия йодида в течение 6 месяцев возникает необходимость в дополнительном включении в схему терапии L-тироксина.

Кроме того, лечебные и профилактические дозы препаратов калия йодида практически совпадают

и полностью соответствуют физиологической потребности в йоде в различные возрастные и физиологические периоды, что делает назначение их врачами общей практики не только допустимым, но и целесообразным. Противопоказаниями к применению препаратов калия йодида в детском возрасте являются только гипертиреоз любой этиологии и индивидуальная непереносимость.

Препараты калия йодида принимают непрерывно в течение 6 месяцев (рис. 3). Доза зависит от возраста; согласно ныне действующим протоколам:

- детям до 6 лет следует принимать 100 мкг калия йодида каждый день;
- детям в возрасте 6-12 лет — 150 мкг 1 раз в день;
- детям старше 12 лет — 150-200 мкг 1 раз в день.

Только если эффект не достигнут путем непрерывного приема препаратов калия йодида в течение полугода (зоб не уменьшился или уменьшился менее чем на 50%), рекомендуется перейти на комбинированную терапию: калия йодид 100 мкг/сут + L-тироксин, индивидуальную дозу которого подбирает эндокринолог под контролем показателей ТТГ.

Контроль размеров щитовидной железы производится 1 раз в 6 мес. При эутиреозе определение биохимических показателей осуществляется 1 раз в год. При явлениях субклинического или манифестного гипотиреоза после достижения эутиреоза контроль показателей ТТГ осуществляется каждые 6 месяцев. Пациенты с зобом нуждаются в постоянном диспансерном наблюдении даже после полной нормализации размеров щитовидной железы.

Критериями эффективности терапии является нормализация объемов щитовидной железы и поддержание стойкого эутиреоза. При этом оптимальным уровнем ТТГ считается диапазон 0,4-2,0 мЕд/л.

Профилактика. Общие подходы к профилактике отражены в обзоре, посвященном ЙД и йоддефицитным заболеваниям, опубликованном в журнале «Дитячий лікар», № 3-4 за май 2012 г.

Пациенту с зобом, также как и всем представителям населения, йоддефицитного региона, следует рекомендовать постоянно употреблять в пищу морепродукты и пользоваться для приготовления пищи исключительно **йодированной солью**. Такая профилактика зоба является наиболее эффективной в странах, где существует национальное законодательство, обязывающее пищевую промышленность и учреждения общественного

Таблиця 4. Дози калія йодиду для індивідуальної та групової профілактики йоддефіцитних захворювань

Категорія населення	Доза калія йодиду, мкг/сут
Дети раннього і дошкольного вікста	50-100
Дети младшого шкільного вікста	100
Підростки	150-200
Беременні і кормячі	200

питання використовувати виключительно йодированную соль для производства продуктов питания.

В странах, где не проводится массовая йодная профилактика, альтернативой является групповая и индивидуальная дотация йода. Для ее проведения ныне действующими в Украине протоколами оказания помощи детям с заболеваниями щитовидной железы рекомендуются исключительно фармакологические препараты калія йодиду с физиологическим содержанием йода (табл. 4).

Прием профилактических доз калія йодиду для детей с зобом должен быть стабильным и достаточно длительным.

Недопустимо проводить йодную профилактику, используя всевозможные биологически активные добавки, которые не имеют четко определенного и, главное, кон-

тролируемого содержания йода в своем составе. При их употреблении человек может получать как недостаточное, так и избыточное количество йода, что в любом случае является нефизиологичным и небезопасным.

Литература

1. Маменко М.Е. Йодный дефицит и йоддефицитные заболевания: стоит ли ставить знак равенства? // Дитячий лікар. – 2012. – № 3-4. – С. 5-13.
2. Зелінська Н.Б., Резнікова А.Л., Маменко М.Є., Єрохіна О.І. Зоб у дітей; клініка, диференційна діагностика, лікування (Методичні рекомендації) // Сучасна педіатрія. – 2006. – № 1 (10). – С. 57-66.
3. Абрамова Н.А., Фадеев В.В., Герасимов Г.А., Мельниченко Г.А. Зобогенные вещества и факторы: обзор литературы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2006. – № 1. – С. 3-13.
4. Маменко М.Є. Йоддефіцитні захворювання у дітей на сході України // Современная педиатрия. – 2008. – № 3. – С. 22-25.
5. Паньків В.І. Йоддефіцитні захворювання: Практ. посібн. – К., 2003. – 72 с.
6. Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»: наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. / МОЗ України. – Київ, 2006. – 88 с. – (Нормативний документ МОЗ України).
7. Zimmermann M.B., Jooste P.L., Pandav C.S. Iodine-deficiency disorders // Lancet. – 2008. – Vol. 372 (9645). – P. 1251-1262.
8. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. // Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT/ – 2001 – P. 1-107.
9. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. Third edition. // Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT/ – 2007 – P. 1-98.

Комбінація β-лактамних антибіотиків із макролідами – найоптимальніше лікування пневмонії у дітей шкільного віку

ДАЙДЖЕСТ

На думку авторів дослідження, виявлення груп, у яких монотерапія β-лактамними антибіотиками або застосування їх комбінації з макролідами мають найбільші переваги, вибір адекватної антибактеріальної терапії для лікування дітей, госпіталізованих із приводу негоспітальної пневмонії, є складним завданням.

Використовуючи педіатричну базу медичних даних (Pediatric Health Information Database), дослідники з Медичного центру дитячої лікарні (Цинциннаті, штат Огайо, США) відібрали дані щодо 20 743 дітей віком від 1 до 18 років, госпіталізованих з приводу негоспітальної пневмонії протягом 3-річного періоду. Найбільш часто призначали цефалоспорины третього покоління як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з макролідом. Загалом 4934 дитини (24%) отримували комбіновану терапію. Основними оцінюваними критеріями були тривалість перебування в стаціонарі та повторна госпіталізація протягом 14 днів після виписки.

Середня тривалість перебування в стаціонарі в загальній когорті становила 2 дні. В цілому, як порівняти з дітьми, що отримували тільки β-лактамний антибіотик, пацієнти, яким при прийомі до лікарні призначали β-лактамний антибіотик + макролід, значно рідше потребували додаткових днів госпіталізації (скоригований відносний ризик [BP] 0,80).

Вік був одним із визначальних чинників. У дітей віком від 12 до 18 років, які отримували комбіновану терапію, потреба в додаткових днях госпіталізації була на 31% нижчою, ніж у їхніх однолітків, які отримували монотерапію (скоригований BP 0,69). У 6-11-річних дітей імовірність подовження стаціонарного лікування була на 15% нижчою (скоригований OR 0,85). При цьому у дітей віком 1-5 років комбінована терапія суттєво не впливала на тривалість перебування в стаціонарі (скоригований BP 0,96). Призначення комбінованої терапії не було пов'язане зі значущим зниженням кількості повторних госпіталізацій протягом 14 днів після виписки.

Автори відзначають, що результати їхнього дослідження поширюються на дітей, госпіталізованих у стаціонар із поза-лікарняною пневмонією з нетяжким перебігом за відсутності супутньої патології.

Результати дослідження підтверджують доцільність рекомендацій Товариства дитячих інфекційних хвороб (Pediatric Infectious Disease Society) і Американського товариства з інфекційних хвороб (Infectious Diseases Society of America) щодо використання комбінації β-лактамного антибіотика й макроліда при лікуванні дітей шкільного віку за наявності ризику того, що пневмонія спричинена атипичними збудниками, і застосування монотерапії β-лактамним антибіотиком у дітей дошкільного віку за відсутності, як правило, підстав припускати атипову етіологію захворювання.

L. Ambroggio, J.A. Taylor, L.P. Tabb et al. Comparative Effectiveness of Empiric β-Lactam Monotherapy and β-Lactam-Macrolide Combination Therapy in Children Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia. J Pediatr. 2012; 161 (6): 1097-1103; за матеріалами www.antibiotic.ru

Синдром обструкции верхних дыхательных путей у детей

А.В. Катилов^{1,3}, Д.В. Дмитриев^{2,3}, И.Н. Королева³,

¹кафедра педиатрии № 1,

²кафедра хирургии Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова;

³Винницкая областная детская клиническая больница



К.м.н., ассистент
А.В. Катилов



К.м.н., ассистент
Д.В. Дмитриев



И.Н. Королева

Острая обструкция верхних дыхательных путей — наиболее частая причина острой дыхательной недостаточности у детей, особенно раннего возраста. К частому ее возникновению предрасполагает наличие определенных анатомо-физиологических факторов детского возраста: узкий просвет дыхательных путей, рыхлая клетчатка подвязочного пространства гортани и ее воронкообразная форма, относительная слабость дыхательной мускулатуры, склонность к ларингоспазму. У детей раннего возраста уменьшение просвета дыхательных путей за счет отека на 1 мм приводит к уменьшению потока воздуха до 50% [1, 4, 5]. До настоящего времени в медицинской литературе существует путаница между разделением дыхательных путей на верхний и нижний «этажи». В отечественной литературе границей между верхними и нижними дыхательными путями принято считать гортань [2, 7]. В американской медицинской школе эту границу проводят на уровне 5-6-го кольца трахеи, что более рационально с практической точки зрения [3, 6, 11, 15, 17]. Общепринято, что *острый стенозирующий ларинготрахеит* — это обструкция верхних дыхательных путей; заболевание, затрагивающее как подвязочное пространство гортани, так и верхнюю часть трахеи [9, 10, 13].

Симптомом, указывающим на клинически значимое сужение верхних дыхательных путей, является *инспираторный стридор*, который представляет собой удлиненное шумное дыхание в фазу вдоха. Инспираторный стридор необходимо отличать от других видов стридора (экспираторного и смешанного). В свою очередь, по

длительности любой из видов стридора может быть острым и хроническим, острый стридор еще называют вариабельным. Понимание этих простых вопросов позволяет четко разграничить уровень поражения верхних дыхательных путей. Инспираторный стридор возникает при сужении просвета верхних дыхательных путей выше 5-6-го кольца трахеи (т. е. наблюдается снижение скорости воздушного потока на вдохе); по силе звука он наиболее выраженный. *Экспираторный стридор* в клинической практике встречается реже и указывает на локальное сужение в нижней части трахеи и главных бронхов, что чаще наблюдается при трахеобронхомаляции этих анатомических структур.

Значительно реже встречается *смешанный (двухфазный) стридор*, т. е. шумное дыхание в фазе вдоха и выдоха, который представляет наибольшую сложность в дифференциальной диагностике. Смешанный стридор, как правило, является стойким. Он встречается при аномалиях развития гортани и трахеи (врожденный стеноз гортани, стриктуры гортани, трахеомалиция), травмах (постинтубационный стеноз гортани), пороках развития аорты (удвоение дуги аорты, левостороннее отхождение правой подключичной артерии), объемных процессах в верхнем средостении. В целом, двухфазный стридор указывает на значительное сужение гортани и трахеи как выше уровня 5-6-го кольца трахеи, так и ниже. Во всех случаях стридор служит признаком диспноэ. Стойкая обструкция верхних дыхательных путей на любом уровне изменяет и вдох, и выдох. Следует помнить, что все перечисленные виды стридора могут наблюдаться при психогенных нарушениях дыхания.

В клинической практике необходимо дифференцировать два следующих термина: стридор и визинг (weezing), хотя в литературе эти термины часто взаимозаменяемы. Стридор, как отмечалось выше, представляет собой удлиненное шумное дыхание в фазу вдоха и/или выдоха, а визинг представляет собой свистящее дыхание. По интенсивности звука стридор значительно превосходит визинг. Клинически важно отличать экспираторный стридор от экспираторного визинга, который имеет место только при практически тотальном сужении мелких бронхов и бронхиол обоих легких и является маркером бронхообструктивного синдрома.

В случаях затруднения при проведении дифференциальной диагностики между экспираторным стридором и экспираторным визингом необходимо учитывать данные перкуссии и аускультации легких. Наличие *экспираторного визинга* подтверждается присутствием у пациента коробочного оттенка перкуторного звука и сухих свистящих хрипов на выдохе.

Инспираторный стридор может встречаться при сужении верхних дыхательных путей на трех уровнях, а не только при стенозе гортани:

- *сужение на уровне полости носа* — шум при стридоре напоминает звуки во время нюхания, может возникать при:
 - неспецифическом рините у грудных детей;
 - врожденном сифилисе у новорожденных (сифилитический ринит);
 - инородном теле носа, стенозе хоан;
- *сужение на уровне глотки* — звук напоминает храп и может наблюдаться при нижней микрогнатии вследствие:
 - глубокого расположения языка (синдром Пьера Робена, челюстно-лицевая дисплазия);
 - синдроме скопления секрета в глотке (часто у пациентов с детским церебральным параличом, паралитическим синдромом [паралич гортани], синдромом сдавления [заглоченный абсцесс, эпиглоттит]);
- *сужение на уровне гортани* — имеет свои четкие особенности:
 - инспираторный стридор сопровождается лающим кашлем и осиплостью голоса;
 - наблюдается при стенозирующем ларинготрахеите.

Таким образом, учитывая множество этиологических причин инспираторного стридора, необходимо решить следующий диагностический вопрос: *является ли этот стридор инфекционным или механическим* (травмы гортани, пороки развития и др.)? Соответственно, появление стридора с первых месяцев жизни, хронический стридор, отсутствие динамики при использовании противовоспалительной терапии, спонтанное исчезновение или уменьшение стридора во сне указывают нам на вероятную механическую причину. С другой стороны, острое начало, усиление стридора в ночное время или при беспокойстве, лихорадка свидетельствуют в пользу инфекционной этиологии. Отсутствие адекватного эффекта от противовоспалительной терапии в этой ситуации требует исключения инородного тела гортани, эпиглоттита или абсцесса глотки. В среднем более 87%

инспираторного стридора в детской практике занимает инфекционная этиология. По частоте встречаемости *основные причины инспираторного стридора* у детей можно расположить в следующем порядке:

- острый стенозирующий ларинготрахеит;
- инородное тело гортани;
- бактериальный трахеит;
- эпиглоттит.

Следует отметить, что две последние нозологии встречаются крайне редко, а диагностируются в клинической практике, к сожалению, еще реже. Важную роль в этиологической диагностике играет возрастной аспект стридора, его появление в первые месяцы жизни указывает на вероятную аномалию развития верхних дыхательных путей, в возрасте от 6 месяцев до 7 лет превалирует инфекционный фактор, а инспираторный стридор у подростков требует исключения психогенной причины.

Таким образом, диагностический поиск при инспираторном стридоре у детей не так уж затруднен. В **диагностическом алгоритме при наличии стридора** врачу необходимо ответить на несколько последовательных вопросов:

- определить тип стридора (инспираторный, экспираторный, смешанный);
- установить, острым или хроническим (более 3 месяцев) является заболевание;
- выяснить, протекает оно с признаками инфекционного процесса или без них (механические причины);
- сопровождается ли признаками вирусного или бактериального воспаления.

Наиболее частой причиной обструкции верхних дыхательных путей у детей является **острый стенозирующий ларинготрахеит (ОСЛТ)**. Синоним стенозирующего ларинготрахеита — ложный круп — в настоящее время не рекомендуется использовать. ОСЛТ чаще встречается у детей в возрасте от 6 месяцев до 6-7 лет, с пиком заболеваемости в течение второго года жизни [5, 7, 8, 14]. С увеличением диаметра дыхательных путей в старшем возрасте частота ОСЛТ резко снижается. Ларинготрахеит чаще встречается у мальчиков, чем у девочек, с примерным соотношением 3:2.

Патогенез как инфекционного, так и аллергического стеноза гортани одинаковый. Морфофункциональной основой обоих патологических процессов являются воспалительный отек преимущественно подсвязочного пространства гортани. Четкое понимание данного механизма стеноза верхних дыхательных путей необходимо в диагностике заболеваний и особенно в лечении. Необходимо разграничивать следующие механизмы: воспалительный отек гортани и ларингоспазм. В подсвязочном пространстве при вирусных поражениях или аллергических состояниях быстро возникает **воспалительный отек**, который может быстро прогрессировать вплоть до угрожающих жизни состояний (**рис. 1**). Наиболее клинически значимы воспаление и отек подсвязочного пространства гортани и трахеи вблизи перстневидного хряща. Это самая узкая часть дыхательных путей у детей. Турбулентное движение воздуха в этой зоне формирует патогномонические клинические симптомы заболевания: лающий кашель и инспираторный

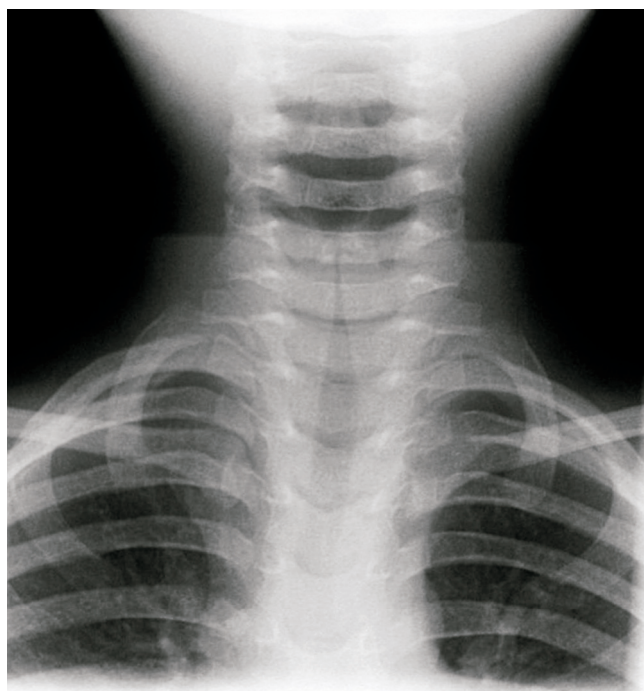


Рисунок 1. Отек гортани при стенозе
(L. King, Emergent Management of Croup,
Medscape References, 2012)

стридор. Снижение подвижности голосовых связок вследствие воспалительного отека приводит к охриплости голоса. Гипоксемия возникает только при крайней степени стеноза гортани в результате нарушения альвеолярной вентиляции и развития вентиляционно-перфузионного несоответствия.

В патогенезе ОСЛТ ларингоспазм отсутствует, что исключает необходимость использования соответствующих групп препаратов в лечении. Основными патогенетическими механизмами возникновения ларингоспазма у детей являются: гипокальциемия (спазмофилия), рефлексорный спазм (синдром постназального затекания слизи, гастроэзофагеальный рефлюкс) и психогенные расстройства дыхания (респираторно-аффективные приступы, истерия).

Основные этиологические факторы острого стеноза гортани по частоте возникновения можно расположить следующим образом: вирусы, аллергия и, как исключение, бактерии. В связи с этим ОСЛТ является заболеванием, как правило, не требующим антибактериальной терапии. Инфекция распространяется вследствие вдыхания аэрозоля воздуха, выделяемого при кашле или чихании больными или здоровыми носителями. Основными входными воротами являются полость рта, носоглотки и слизистая глаз.

В этиологии острого стенозирующего ларинготрахеита у детей играют роль следующие вирусы:

- вирус парагриппа;
- аденовирус;
- респираторносинцитиальный вирус;
- коронавирусы;
- ЕСНО-вирусы;
- вирус гриппа;
- метапневмовирус.

Вирусы парагриппа (тип 1, 2, 3) ответственны за 80% случаев ОСЛТ, из них на вирусы парагриппа 1-го типа приходится около 66% случаев заболевания. В настоящее время редко причинами заболевания являются вирусы кори, герпеса и ветряной оспы [2, 7, 11, 17].

Клиническая картина. Диагностика ОСЛТ в большинстве случаев не представляет затруднения и характеризуется обязательными симптомами: осиплостью голоса, грубым лающим кашлем и инспираторным стридором. В большинстве случаев заболевание начинается с катарального синдрома различной степени выраженности, который включает в себя насморк, повышение температуры и сухой кашель. Иногда стеноз гортани возникает внезапно ночью на фоне полного благополучия без предшествующих признаков ОРВИ. В течение короткого времени кашель приобретает характер лающего, что указывает на вовлечение в воспалительный процесс гортани, может также наблюдаться умеренная осиплость голоса. Как правило, в ночное время или реже во время дневного сна внезапно общее состояние ухудшается, появляется стенотическое дыхание (инспираторный стридор), учащается лающий кашель. Степень изменения голоса от осиплости до афонии коррелирует с выраженностью степени стеноза гортани. Осиплость, или дисфония, всегда свидетельствует об обструкции на уровне гортани. При увеличении степени стеноза общее состояние ребенка изменяется от беспокойного до адинамии. Наличие у пациента гипоксии проявляется периоральным и периорбитальным цианозом, при этом ребенок адинамичен. Также от степени стеноза зависит наличие или отсутствие одышки, которая носит исключительно инспираторный характер. При инспираторной одышке наблюдается напряжение дыхательных мышц в фазе вдоха, при этом происходит подъем плечевого пояса (за счет участия грудинно-ключичных и межреберных мышц, мускулатуры плечевого пояса). В связи с этим при инспираторной одышке клинически наблюдается втяжение над- и подключичных ямок. Втяжение межреберных и надключичных промежутков на вдохе свидетельствует о развитии во время вдоха большого отрицательного внутриплеврального давления для создания потока воздуха через частично обтурированный участок верхних дыхательных путей. В меньшей степени задействована диафрагма, играющая главенствующую роль при экспираторном типе одышки.

Необходимо отметить следующую клиническую особенность: стеноз гортани может возникать при остром ларингите с первого дня заболевания до четвертого. В более поздних сроках заболевания вероятность возникновения стеноза гортани резко уменьшается. Поэтому следует акцентировать внимание родителей на первых днях заболевания, с целью оказания адекватной неотложной помощи.

До настоящего времени не установлено, почему у некоторых детей наблюдается лишь один эпизод ОСЛТ, а другие болеют им по несколько раз в год вплоть до 7-летнего возраста. Теоретически у таких детей предполагают аномалии развития гортани.

Для удобства оценки степени тяжести стеноза гортани, и соответственно выбора тактики терапии выделяют четыре *степени ОСЛТ*: 1-я — компенсированная, 2-я — субкомпенсированная, 3-я — декомпенсированная, 4-я — асфиксии. Наименьшее значение для оценки тяжести ОСЛТ имеет выраженность лихорадки. Для оценки степени стеноза используются следующие клинические критерии:

- степень угнетения сознания;
- общая активность пациента;
- присутствие одышки в покое или ее появление после физической нагрузки;
- степень изменения голоса (от осиплого до афонии);
- наличие или отсутствие цианоза.

Развитие ОСЛТ имеет определенную этапность и чаще начинается с 1-й степени. При *первой степени стеноза* (компенсированной) отмечаются катаральный синдром, лихорадка, лающий кашель, осиплость голоса и инспираторный стрidor. Именно инспираторный стрidor является дифференциально-диагностическим критерием между острым ларингитом и стенозирующим ларинготрахеитом. При физической нагрузке, в том числе крике, появляется умеренно выраженная инспираторная одышка (шумное дыхание на вдохе), в состоянии покоя инспираторная одышка отсутствует. Как правило, общее поведение ребенка не нарушено, при появлении стридора ребенок становится беспокойным. При перкуссии над легкими определяется ясный легочной звук, аускультативно выслушивается везикулярное дыхание. В половине случаев данная стадия заболевания протекает кратковременно (несколько часов) или может отсутствовать.

Вторая степень стеноза (субкомпенсированная) характеризуется наличием инспираторного стридора в покое и, соответственно, более тяжелым состоянием. Дыхание становится более шумным, увеличивается дыхательная экскурсия, хорошо заметно втяжение межреберных промежутков и других податливых мест грудной клетки. Клинические данные со стороны легких аналогичны таковым при первой стадии заболевания. При этой степени стеноза ребенок беспокоен, плачет и имеет частый сухой кашель.

При *третьей степени стеноза* (декомпенсированная) на первый план при осмотре выступает общее тяжелое состояние ребенка. Ребенок возбужден, вынужденно занимает положение сидя, кожные покровы бледные, часто покрыты холодным потом. Периодически наблюдается периоральный и периорбитальный цианоз. Инспираторная одышка резко выражена и сопровождается западением грудины. В данной стадии заболевания кашель урежается, возможно исчезновение голоса вплоть до афонии. При его сохранении ребенок говорит отдельными фразами. Особенностью аускультативной картины на данной стадии является появление грубых дыхательных шумов на уровне обструкции, которые могут проводиться в нижележащие отделы грудной клетки и выслушиваться в фазу вдоха. Наличие сухих свистящих хрипов над обоими легкими не характерно для ОСЛТ, указывает на вторичный бронхообструктивный синдром (бронхоспазм), скорее всего, другой этио-

логии и характерно для пациентов с гиперреактивностью бронхов.

Четвертая степень стеноза гортани (асфиксия) проявляется крайне тяжелым состоянием, постоянным цианозом, глубоким нарушением сознания (сопор или кома). Ребенок находится в горизонтальном положении, рефлексы заторможены, дыхание поверхностное и нередко бесшумное (состояние мнимого благополучия). Возможны непроизвольные мочеиспускание и дефекация. При аускультации брадикардия, тоны сердца глухие. Над легкими дыхание резко ослаблено с обеих сторон грудной клетки. Полная обструкция верхних дыхательных путей отличается от частичной внезапным появлением симптомов острой дыхательной недостаточности или шока, афонией, отсутствием стридора, отсутствием дыхательных шумов над легкими и быстрым развитием остановки сердечной деятельности.

Одним из вариантов патологии верхних дыхательных путей, который может «имитировать» рецидивирующие стенозы гортани и бронхиальную астму, является *дисфункция голосовых связок* (синонимы: дискенизия гортани, истерический круп, стрidor Мюнхгаузена). Заболевание чаще встречается у детей и лиц молодого возраста и носит функциональный характер. В отличие от ОСЛТ, при котором превалирует отек гортани, основное место в патогенезе дисфункции голосовых связок занимает исключительно ларингоспазм. В анамнезе у таких пациентов часто наблюдаются психологические отклонения. Обращает на себя внимание несоответствие между удовлетворительным общим состоянием пациента и наличием высокой степени одышки. При этом при отвлечении внимания ребенка не наблюдается изменение голоса и отсутствует прерывистость речи. При осмотре у таких пациентов наблюдаются определенные признаки диспноэ — участие верхнего плечевого пояса и яремной ямки в акте дыхания. Дисфункция голосовых связок с экспираторным стридором требует дифференциальной диагностики с бронхиальной астмой, а при наличии инспираторного стридора — со стенозом гортани.

Основными дифференциально-диагностическими признаками дисфункции голосовых связок являются:

- повторяющиеся эпизоды свистящего дыхания и одышки;
- стрidor или визинг на вдохе и/или на выдохе;
- минимальная гипоксемия или ее полное отсутствие;
- отсутствие эффекта от бронхолитиков и ингаляционных кортикостероидов;
- внезапное начало и быстрое исчезновение симптомов;
- нормализация показателей спирометрии сразу после исчезновения симптомов.

75% случаев *врожденных стенозов* гортани, среди которых преобладает *ларингомалиция*, локализуется на уровне голосовых связок [2, 3, 7]. Врожденный стеноз подвязочного пространства является следующей по частоте встречаемости врожденной аномалией гортани. Он бывает двух типов: мембранный (фиброз, гиперплазия подслизистых желез и грануляционной ткани) и хрящевой. Мембранный стеноз более распространен, чаще всего он

является циркуляторным и симметричным и может распространяться на истинные голосовые связки. Хрящевой стеноз представляет собой деформацию перстневидного хряща или колец трахеи, сужающих просвет дыхательных путей; может быть симметричным или асимметричным [5]. Основным диагностическим критерием врожденного стеноза гортани является наличие стридора с рождения или первого месяца жизни при отсутствии в анамнезе предшествующей интубации трахеи. В данном случае стридор является стойким и при благоприятном исходе исчезает или уменьшается на протяжении первых двух лет жизни. Неполная атрезия гортани или трахеи проявляется наличием перепонки, уменьшающей просвет дыхательной трубки. Любые консервативные лечебные мероприятия (системные и ингаляционные кортикостероиды) не изменяют выраженность стридора. В подавляющем большинстве случаев, несмотря на клинически выраженный стридор и одышку, общее состояние детей значительно не страдает, что в первую очередь проявляется отсутствием проблем с кормлением [5,7].

Приобретенный стеноз гортани в настоящее время встречается чаще, чем врожденный, и может быть связан с травмами верхних дыхательных путей, инфекционным поражением хрящей гортани и ятрогенными причинами (интубация). 90% случаев приобретенного подсвязочного стеноза у детей связаны с интубацией трахеи. У 15% пациентов, которые были интубированы более чем 10 дней, развивается стеноз гортани какой-либо степени. У взрослых наоборот, внешняя травма является основной причиной приобретенного стеноза гортани. *Факторами, увеличивающими риск возникновения постинтубационного стеноза, являются:*

- продолжительная интубация;
- повторные экстубации и интубации;
- использование крупногабаритных эндотрахеальных трубок;
- гастроэзофагеальный рефлюкс;
- избыточная подвижность интубационной трубки за счет неадекватной седации при проведении искусственной вентиляции легких.

Указанные внешние факторы приводят к таким изменениям, как подслизистый отек и отложение грануляционной ткани, смещение черпаловидного хряща, парез или паралич голосовых связок, гематомы. У педиатрических пациентов самой узкой частью дыхательных путей, предрасположенной к травмам при интубации, является подсвязочное пространство. Постинтубационные стенозы гортани по времени возникновения делятся на ранние и поздние. Ранние стенозы гортани, возникающие непосредственно сразу после экстубации, опасны из-за возможного возникновения отека легких. Поэтому ранние постинтубационные стенозы не следует рутинно рассматривать как результат ларингоспазма [5, 11].

Симптомы постинтубационного стеноза включают кашель, осиплость и стридор, чаще инспираторный. Эти признаки не следует автоматически приписывать имеющимся легочным заболеваниям, по поводу которых требовалось проведение интубации. Если состояние не распознано вовремя, стеноз может прогрессировать вплоть до развития дыхательной недостаточности или смерти в результате сужения дыхательных путей.

Необходимо помнить, что ятрогенные повреждения гортани и трахеи являются достаточно частой причиной хронической обструкции верхних дыхательных путей.

Анализ рекомендаций относительно *лечения острого стенозирующего ларинготрахеита* в отечественной литературе в большинстве случаев ограничивается общими рекомендациями без четкого указания последовательности действий врача и выбора лекарственных препаратов, в которых лечение определяется степенью тяжести стеноза, хотя в реальной клинической практике терапия проводится пошагово независимо от степени стеноза [11, 12, 15, 17].

В целом для удобства выбора рациональной тактики лечения стенозирующего ларинготрахеита можно выделить два направления: плановую терапию и экстренную. *Плановая терапия* направлена на устранение основных симптомов заболевания и профилактику острого стеноза гортани. При установлении диагноза «острый ларинготрахеит» у детей раннего возраста в первую очередь рекомендуется поддержание комнатной температуры на уровне максимум 18 градусов и влажности 55-65%, что препятствует пересыханию слизистой верхних дыхательных путей и является основным методом профилактики стеноза гортани. Считалось, что создание в помещении эффекта «тропической атмосферы» улучшает состояние пациента, однако в рандомизированном исследовании G.M. Neto et al. (2002) данное утверждение не доказано, а напротив, есть свидетельства против него. Высокая эффективность ингаляций физиологическим раствором через небулайзер 3-4 раза в день. Рекомендованная длительность одной ингаляции 10-15 минут. Небулизация с физиологическим раствором увлажняет дыхательные пути, снижает интенсивность кашля и в какой-то мере уменьшает выраженность отека гортани. Как отвлекающая процедура показано теплое питье. Традиционно перорально назначаются антигистамины 1-го поколения с целью уменьшения отека слизистой верхних дыхательных путей, хотя доказательная база для данных препаратов недостаточная. Категорически запрещено использование димедрола из-за выраженного седативного эффекта. При этом применение антигистаминов 2-го поколения неоправдано. Препараты вводятся перорально, так как любая инъекционная терапия вызывает боль, которая в свою очередь провоцирует усиление симптомов крупа. Необходимо обеспечить ребенку максимально комфортные условия и избегать ненужных исследований и процедур [9, 11, 14, 17].

При интенсивном лающем кашле возможно кратковременное назначение противокашлевых средств (например пакселадин, синекод) длительностью 2-3 дня. Интенсивный кашель также способствует усилению симптомов крупа. В случае наличия заложенности носа рекомендовано применение назальных спреев с морской солью с целью облегчения носового дыхания и увлажнения слизистой носа [17,18].

При первичной постановке диагноза острого ларинготрахеита невозможно предугадать, будет ли у ребенка круп или нет. Реальными мерами профилактики крупа у пациентов с ларинготрахеитом является увлажнение дыхательных путей и пребывание

пациента в прохладном помещении, особенно в ночное время. В то же время, если у пациента в анамнезе уже были стенозы гортани, обосновано применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) (будесонид, флутиказон) однократно на ночь с целью профилактики крупа в первые 2-3 дня заболевания. Более длительное применение ИГКС не оправдано, так как в большинстве случаев стеноз гортани развивается в первые дни заболевания. ИГКС вводятся только через небулайзер, в то время как использование их с помощью спейсера не только не эффективно, но и само может спровоцировать ларингоспазм. Назначение антибактериальных препаратов при ларинготрахеите в настоящее время расценивается как клиническая ошибка в связи с исключительно вирусной этиологией заболевания. Антибиотики не профилактируют ни развитие стеноза, ни осложнений. Напротив, риск бактериальных осложнений, наиболее частыми из которых являются средний отит и синусит, при назначении антибиотиков повышается. Назначение системных кортикостероидов с целью профилактики стеноза гортани неоправданно [11, 12, 14, 17].

К факторам, достоверно увеличивающим риск стеноза гортани, относят:

- повышение температуры в помещении более 21 °C;
- применение согревающих компрессов, горчичников;
- растирание мазями, содержащими ментол или эвкалипт;
- использование инъекций.

При установлении диагноза «ларинготрахеит» запрещено использовать любые препараты в форме спрея для зева из-за риска развития ларингоспазма и усиления стеноза гортани. Необходимо учитывать, что любое «насилие» над ребенком, в том числе так рекомендуемое в отечественной литературе обильное питье, усиливает беспокойство и плач ребенка, что в свою очередь повышает риск развития стеноза.

В случае развития стеноза гортани у ребенка врач оценивает степень стеноза скорее не для выбора тактики терапии, а для решения вопроса о месте оказания неотложной помощи. Пациенты со стенозом гортани 1-й степени и при наличии адекватного комплаенса с родителями, по данным мировой литературы, могут лечиться в амбулаторных условиях. Стеноз гортани 2-й степени требует обязательной госпитализации, а 3-й степени — неотложной терапии.

При этом в лечении ОСЛТ у детей высок уровень доказательности клинической эффективности глюкокортикостероидов (А I), по данным метаанализа К. Russell et al. (2004). Независимо от степени стеноза стартовая терапия включает в себя ингаляцию ИГКС с помощью небулайзера (например, будесонид 2 мг) на физиологическом растворе. Введение будесонида с помощью небулайзера сопоставимо по эффективности с пероральным введением дексаметазона [10]. Следующим шагом является оценка общего состояния пациента. При положительном ответе на терапию продолжается введение ИГКС 3-4 раза в день на протяжении 1-2 дней и проводится симптоматическая терапия.

При недостаточном эффекте после проведения первой ингаляции рекомендовано ректальное или пероральное введение системных стероидов (преднизолон или дексаметазон) и продолжение небулайзерной терапии ИГКС каждые 1-2 часа до достижения эффекта. Рекомендованная разовая доза дексаметазона 0,6 мг/кг, но не более 10 мг. Дексаметазон более предпочтителен для перорального или парентерального введения и имеет больший период полувыведения по сравнению с преднизолоном. При недостаточном эффекте после введения первой дозы системных стероидов необходимо обеспечение венозного доступа, начала парентерального введения системных стероидов и проведения инфузионной терапии [11, 13, 17].

При первичной диагностике 2-й степени стеноза системные стероиды вводятся одновременно с небулайзерной терапией.

Диагностирование 3-й степени стеноза требует обязательного стартового начала инфузионной терапии, парентерального введения системных стероидов и небулайзерного введения рацемического эпинефрина (1:1000) с последующим введением ИГКС. При отсутствии эффекта от проводимой терапии или ухудшении состояния пациента следующим шагом является проведение интубации трахеи и искусственной вентиляции легких.

Несмотря на высокую эффективность введения эпинефрина с помощью небулайзера, оно не рекомендуется в качестве стартовой терапии крупа. Это обусловлено трудностью соблюдения терапевтической дозировки препарата и высокой частотой побочных действий. Необходимо учитывать возможность синдрома рикошета (повторный стеноз) после введения эпинефрина, поэтому в течение примерно 30 минут пациент должен находиться под тщательным наблюдением с обязательным введением ИГКС.

Длительность системной стероидной терапии индивидуальна и определяется клинической необходимостью. В большинстве случаев это одно- или двукратное введение препарата, при стенозе 3-й степени требуется в течение 2-3 дней. Длительная стероидная терапия стенозирующего ларинготрахеита не оправдана. При лечении стеноза гортани в амбулаторной практике хорошо зарекомендовали себя применение ректальных форм преднизолона.

Кислородотерапия показана при 2-3-й степени стеноза, ее можно начинать одновременно с ингаляцией ИГКС через небулайзер и проводить до улучшения состояния пациента и достижения уровня сатурации крови выше 96%.

Неэффективно и бесполезно применение спазмолитиков для лечения стеноза гортани, так как они не в состоянии повлиять на основное звено патогенеза — отек (см. рис. 1), а спазм, как один из механизмов обструкции верхних дыхательных путей, кратковременный и, соответственно, имеет минимальное клиническое значение. Таким же образом не только бесполезно, но и потенциально опасно применение эуфиллина для терапии стеноза гортани.

Встречающиеся в отечественной литературе рекомендации по ингаляторному использованию *сальбутамола*

для лечения стенозирующего ларинготрахеита не находят подтверждения в мировой литературе. Основной точкой приложения данной группы препаратов являются β -адренорецепторы бронхов, и они не обладают достаточным противовоспалительным действием. Более того, необоснованное применение сальбутамола при стенозирующем ларинготрахеите усиливает тахикардию, мышечный тремор и ухудшает общее состояние ребенка.

Антибиотикотерапия при стенозирующем ларинготрахеите не показана и не определяется степенью стеноза гортани, как предполагалось ранее. Единственным показанием к антибактериальной терапии при данном заболевании является наличие бактериальных осложнений.

Литература

1. Liberman M., Mathisen D. Tailored cricoplasty: an improved modification for reconstruction in subglottic tracheal stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 137 (3): 573-8.
2. Smith M.E., Elstad M. Mitomycin C and the endoscopic treatment of laryngotracheal stenosis: are two applications better than one? *Laryngoscope.* 2009; 119 (2): 272-83.
3. Williams J.V., Harris P.A., Tollefson S.J. et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med.* 2004; 350 (5): 443-50.
4. Segal A.O., Crighton E.J., Moineddin R. et al. Croup hospitalizations in Ontario: a 14-year time-series analysis. *Pediatrics.* 2005; 116 (1): 51-5.
5. Guideline for the diagnosis and management of croup. Alberta Clinical Practice Guidelines 2005 Update.
6. Bjornson C., Russell K.F., Vandermeer B. et al. Nebulized epinephrine for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011.
7. Scolnik D., Coates A.L., Stephens D. et al. Controlled delivery of high vs low humidity vs mist therapy for croup in emergency departments: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 295 (11): 1274-80.
8. Moore M., Little P. Humidified air inhalation for treating croup: a systematic review and meta-analysis. *Fam Pract.* 2007; 24 (4): 295-301.
9. Bjornson C.L., Klassen T.P., Williamson J. et al. A randomized trial of a single dose of oral dexamethasone for mild croup. *N Engl J Med.* 2004; 351 (13): 1306-13.
10. Cetinkaya F., Tufekci B.S., Kutluk G. A comparison of nebulized budesonide, and intramuscular, and oral dexamethasone for treatment of croup. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004; 68 (4): 453-6.
11. Chub-Uppakarn S., Sangsupawanich P. A randomized comparison of dexamethasone 0.15 mg/kg versus 0.6 mg/kg for the treatment of moderate to severe croup. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007; 71 (3): 473-7.
12. Fifoot A.A., Ting J.Y. Comparison between single-dose oral prednisolone and oral dexamethasone in the treatment of croup: a randomized, double-blinded clinical trial. *Emerg Med Australas.* 2007; 19 (1): 51-8.
13. Amir L., Hubermann H., Halevi A. et al. Oral betamethasone versus intramuscular dexamethasone for the treatment of mild to moderate viral croup: a prospective, randomized trial. *Pediatr Emerg Care.* 2006; 22 (8): 541-4.
14. Sparrow A., Geelhoed G. Prednisolone versus dexamethasone in croup: a randomised equivalence trial. *Arch Dis Child.* 2006; 91 (7): 580-3.
15. Dobrovoljac M., Geelhoed G.C. 27 years of croup: an update highlighting the effectiveness of 0.15 mg/kg of dexamethasone. *Emerg Med Australas.* 2009; 21 (4): 309-14.
16. Russell K., Wiebe N., Saenz A. et al. Glucocorticoids for croup (Cochrane Review). *The Cochrane Library.* 2004; Issue 1. John Wiley & Sons, Ltd.
17. Neto G.M., Kentab O. et al. A randomized controlled trial of mist in the acute treatment of moderate croup. *Acad Emerg Med* 2002; 9 (9): 873-9.

ДАЙДЖЕСТ

Застосування внутрішньовенного імуноглобуліну для лікування новонароджених із сепсисом

Незважаючи на застосування антибіотикотерапії, сепсис залишається однією з основних причин смертності та ускладнень у новонароджених. Це зумовлює потребу в додатковому ефективному лікуванні. Новонародженим притаманний відносний дефіцит ендогенних імуноглобулінів. Мета-аналіз результатів досліджень застосування внутрішньовенного імуноглобуліну при підозрюваному або доведеному сепсисі в новонароджених показав зниження смертності в обох випадках, але ці дослідження проводили в невеликих групах, і їхня якість теж варіює.

Проведено дослідження за участю 3493 дітей із 113 лікарень в 9 країнах, які отримували антибіотикотерапію при підозрюваній або доведеній серйозній інфекції.

Діти були рандомізовані для отримання протягом 48 годин 2 інфузій полівалентного імуноглобуліну G (в дозі 500 мг/кг маси тіла) або плацебо. Первинною кінцевою точкою вважали смерть або серйозну інвалідність у віці до 2 років.

Статистично достовірних розбіжностей між групами за частотою первинної кінцевої точки виявлено не було (у 686 з 1759 дітей [39,0%], які отримували внутрішньовенні імуноглобуліни, і в 677 з 1734 дітей [39,0%] у групі плацебо; відносний ризик 1,00 [95% довірчий інтервал 0,92-1,08]). Крім того, не було виявлено істотних відмінностей у частоті вторинних результатів, включаючи подальші епізоди сепсису. Надалі серед дітей віком 2 роки не було виявлено істотних відмінностей за частотою інвалідності або побічних ефектів.

Отже, терапія внутрішньовенним імуноглобуліном не впливала на результати при лікуванні немовлят із підозрюваним або доведеним сепсисом.

Результати дослідження повинні віднести питання про те, чи є корисним введення додаткових антитіл у вигляді сироваткових імуноглобулінів при лікуванні немовлят із сепсисом. Подвійне сліпе контрольоване дослідження у великій групі новонароджених чітко показало, що застосування такого лікування на додаток до антибіотикотерапії не є ефективним.

T.A. Fleisher et al. *Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. Pediatrics.* 2012; 130 (1): S54-S55

Сучасні аспекти діагностики та терапії хронічних гепатитів вірусної етіології у дітей

Т.О. Крючко, д.м.н., професор, завідувач кафедри,
І.М. Несіна, к.м.н., асистент,
кафедра педіатрії № 2, Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава



Д.м.н., професор
Т.О. Крючко

Актуальність удосконалення традиційних та розробка нових методів діагностики та лікування хронічних вірусних гепатитів (ХВГ) у дітей зумовлена передусім тим, що, незважаючи на багаторічну історію вивчення та останні передові досягнення медичної науки у визначенні етіопатогенетичних чинників, вони залишаються серйозною медико-соціальною проблемою. В Україні кожний рік реєструється 3,5 тисячі дітей, хворих на вірусний гепатит В. Інфіковані у ранньому дитинстві мають досить великий ризик передчасної смерті від цирозу печінки (ЦП) та гепатоцелюлярної карциноми (EASL, 2009). Не меншою проблемою (а, може, й більшою через те, що немає вакцинопрофілактики) є гепатит С. На земній кулі вірусом гепатиту С інфіковано понад півмільярда осіб. У Росії, де проводяться широкі епідеміологічні дослідження, кількість таких осіб наближається до 5 мільйонів. Поширеність вірусного гепатиту С варіює від 0,6% у Канаді, 1,5% – у Японії і США, до 8-12% – у країнах Африки. За даними Міністерства охорони здоров'я України, хворих на вірусний гепатит С в нашій країні в 5 разів більше, ніж хворих на ВІЛ/СНІД. Гострий гепатит С закінчується хронізацією процесу приблизно в 85% випадків, що більш ніж у 15 разів перевищує аналогічний показник при гепатиті В. За прогнозами з 2010 по 2019 рр. від захворювань печінки, викликаних вірусом гепатиту С (hepatitis C virus, HCV), загинуть майже 166 000 чоловік, зокрема 27 200 – від гепатоцелюлярної карциноми [2, 4, 12, 13]. Поширеність вірусного гепатиту С серед дітей відносно менша: у США – 0,2-0,4%, в Росії – 0,3-0,7% [2, 4, 12].

Діагностика

Діагностичний пошук при хронічних гепатитах зазвичай розпочинається з виявлення провідного синдрому. Пункційна біопсія печінки залишається «золотим стандартом діагностики», вона дає змогу уточнити діагноз, стадію хронічного гепатиту (ХГ) і визначити етіологічний фактор захворювання. Однак у зв'язку з браком на рівні обласних центрів спеціалізованих клінік, де

широко впроваджений цей метод, та з урахуванням дитячого віку хворих, для більшості дитячих лікарень біопсія печінки залишається недоступною. Саме тому найважливішим синдромом є *цитоліз*, наявність, вираженість та етіологічні особливості якого визначають стратегію лікування ХГ. Синдром цитолізу розвивається при клітинному пошкодженні різної етіології і полягає в некрозі гепатоцитів, їх дистрофії, підвищенні проникності мембран. Цитоліз і запальні зміни (інфільтрація) в печінці є основою визначення ступеня запально-некротичної активності ХГ за індексом гістологічної активності, відомим також як індекс Knodell (**табл. 1**).

Значення індексу гістологічної активності від 1 до 3 балів свідчить про наявність мінімальної активності; 4-8 балів – про слабо виражену активність; 9-12 балів – про помірно виражену активність; 13-18 балів – про виражену активність ХГ або ЦП.

При неможливості проведення пункційної біопсії печінки про ступінь активності процесу орієнтовно можна судити за активністю трансаміназ (АлАТ):

- перевищення норми АлАТ в 1,5-2 рази – мінімальна активність захворювання;
- у 3-5 разів – слабо виражена;
- у 5-9 разів – помірно виражена;
- у 10 більше – висока.

Цей критерій менш надійний, ніж індекс гістологічної активності, тому що біохімічна оцінка нерідко не відображає тяжкості морфологічних змін печінки.

Після встановлення наявності та вираженості цитолізу для вирішення питання про тактику лікування доцільно визначити етіологію захворювання. Визначення специфічних маркерів вірусів здійснюють за допомогою імуноферментного аналізу, радіоімунного аналізу, полі-

Таблиця 1. Компоненти індексу гістологічної активності

Компонент індексу гістологічної активності	Бали
Перипортальний некроз гепатоцитів, включаючи мостоподібний	0-10
Внутрішньочастковий фокальний некроз та дистрофія гепатоцитів	0-4
Запальний інфільтрат у воротних трактах	0-4
Фіброз	0-4

меразної ланцюгової реакції. Серологічні маркери діагностики хронічних парентеральних гепатитів представлені в **таблиці 2**.

Призначення протівірусної терапії залежить від вираженості віремії. Віремія оцінюється за кількістю копій у сироватці крові (генокопій/мл):

- дуже низька — $< 10^3$;
- низька — 10^3 - 10^6 ;
- помірна — 10^6 - 10^8 ;
- висока — $> 10^8$.

Діагностичний пошук продовжується аналізом *скарс* хворого (наявність астеновеgetативного, диспептичного, больового, абдомінального синдромів), даних *анамнезу* хвороби — епідемічного анамнезу (контакти з хворими на гострий гепатит, гемотрансфузії, операції, інфузійна терапія, стоматологічні втручання), *об'єктивного обстеження* (жовтяниця, телеангіектазії, пальмарна еритема, крововиливи на шкірі, гепатомегалія, спленомегалія) та результатів лабораторно-інструментальних досліджень. *Лабораторна діагностика* ХГ передбачає низку обов'язкових досліджень: загальноклінічні (загальний аналіз крові, сечі, група крові, копрограма, коагулограма); біохімічні дослідження крові; імунограму.

На сучасному етапі в діагностиці ХВГ є безсумнівні досягнення — альтернативні методи оцінки фібротичних змін у печінці (ультразвукове дослідження, магнітно-резонансна томографія, фібросканування за допомогою апарата «FibroScan» [Echosens, Франція]).

Фібросканування — метод визначення ступеня фіброзу печінки, що є показником тяжкості перебігу захворювання і критерієм прогнозу, на основі імпульсної еластометрії. Метод неінвазивний, безболісний, не потребує спеціальної підготовки, що надзвичайно важливо для педіатрії (**табл. 3**).

У дорослих пацієнтів із ХГ усе ширше застосовують діагностичні методи, що дають змогу надійно розпізнавати стадію захворювання. Серед них клініко-біохімічні панелі (FibroTest, FibroMax, індекс Форнса, індекс APRI), сироваткові маркери фіброзу (ензими, які беруть участь у синтезі внутрішньоклітинного матриксу; молекули, що входять до його складу; ензими, задіяні в регуляції його деградації; попередники зрілих форм колагену). З 2007 р. застосування FibroTest було визнано реальною альтернативою біопсії печінки. Це стало приводом для одночасного впровадження тестів у США, Канаді, Великобританії, Ізраїлі, Австрії, Німеччині, Італії, Іспанії, Швейцарії, Росії, Україні та інших країнах.

З метою диференційної діагностики ХГ рекомендується проводити *дослідження для визначення вмісту*:

- заліза та феритину в сироватці крові;
- міді, церулоплазміну в сироватці крові, добової екскреції міді;
- α -фетопроतेїну;
- активності амілази;
- рівня глюкози у крові.

Таблиця 2. Маркери інфікування вірусними гепатитами

Маркери інфікування	Інтерпретація
HBsAg	Антиген, маркер контакту з HBV, можливої наявності HBV при гострій чи хронічній інфекції або носійства вірусу
Анти-HBs	Антитіла, маркер перенесеної інфекції або наявності поствакцинальних антитіл
Анти-HBc	Антитіла до ядерного антигену
Анти-HBcIgM	Антитіла, маркер активної реплікації HBV
Анти-HBcIgG	Антитіла, маркер-свідок контакту з HBV
HBeAg	Антиген, маркер високої інфекційності сироватки крові
Анти-HBeAg	Маркер можливого завершення реплікації HBV (за виключенням мутантних форм)
Pre-S1	Антиген, маркер наявності однієї з форм антигену HBsAg (L HBsAg); інфекційності та високого ризику перинатальної передачі HBV
Pre-S2	Антиген, маркер наявності однієї з форм HBsAg (M HBsAg)
Анти-Pre-S2	Антитіла, маркер можливого одужання після вірусного гепатиту В
ДНК-полімераза	Маркер наявності та активної реплікації HBV
ДНК HBV	Маркер наявності та активної реплікації HBV
Анти-HCV IgM	Маркер активної реплікації HCV
Анти-HCV IgG	Маркер наявності HCV або попереднього контакту з вірусом
РНК HCV	Маркер наявності та активної реплікації HCV
Генотипування HCV	Визначення генотипу HCV (1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4)
Анти-HDV IgM	Антитіла, маркер гострої інфекції, активної реплікації HDV
Анти-HDV IgG	Антитіла, маркер можливої наявності HDV, або попереднього контакту з вірусом
РНК HDV	Маркер наявності та активної реплікації HDV

Примітки: HBV (hepatitis B virus) — вірус гепатиту В; HCV (hepatitis C virus) — вірус гепатиту С; HDV (hepatitis D virus) — вірус гепатиту D.

**Таблиця 3. Діагностичне значення показників
фібросканування за допомогою апарата
«FibroScan»**

Стадія фіброзу за шкалою METAVIR	Діапазон значень, кПа	Діагностична точність, %
F0	1,5-5,8	88,6
F1	5,9-7,2	87,2
F2	7,3-9,5	93,2
F3	9,6-12,5	90,9
F4	> 12,5	95,5

Лікування

Терапія ХВГ у дітей базується на визначенні етіології, аналізі клінічних проявів хвороби, ступеня активності запального процесу, стадії захворювання, провідного біохімічного синдрому (цитоліз, холестази, імунозапальний синдром) та фази інфекційного процесу. Визначення біохімічних змін дає змогу оцінити ступінь компенсації функції печінки:

- стадія компенсації — змін біохімічних показників немає або вони незначно відрізняються від показників норми, легко коригуються медикаментозною терапією;
- стадія субкомпенсації — вміст альбумінів вище 30-40%, протромбіновий індекс — 70%;
- стадія декомпенсації — вміст альбумінів нижче 35%, протромбіновий індекс нижче 60%.

Хронічний вірусний гепатит В (ХГ В)

Перебіг та наслідки захворювання печінки, викликаного вірусом гепатиту В, багато в чому визначені взаємовідносинами імунної системи організму та вірусу. У ході природного перебігу хронічної HBV-інфекції визначають кілька фаз, які не обов'язково послідовно змінюють одна одну. Фази захворювання характеризуються тим, що в крові хворого є або немає HBeAg (HBe-позитивний і HBe-негативний варіанти ХГ В), ступенем активності АлАТ і рівнем віремії, а також гістологічною картиною захворювання — фаза імунної толерантності, імуноактивна фаза, стан неактивного носійства і фаза реактивації (табл. 4).

Згідно з МКБ-10 виокремлюють:

- V18. Хронічний вірусний гепатит;
- V18.0. Хронічний вірусний гепатит В з δ-агентом;
- V18.1. Хронічний вірусний гепатит В без δ-агента.

Імовірність розвитку хронічної інфекції залежить від віку хворих: у новонароджених вона становить 90-95%; у дітей після 7 років — 50%; у дорослих — лише 5-10%. Перші ознаки ураження печінки можуть з'явитися через 15-25 років після інфікування HBV.

Мета лікування — запобігти прогресуванню захворювання в ЦП і гепатоцелюлярну карциному. Відповідно до рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки 2009 р. (EASL Clinical Practice Guidelines, 2009), при вирішенні питань щодо протівірусної терапії у конкретного хворого слід брати до уваги комбінацію трьох показників, які визначають прогресування захворювання:

- рівень вірусного навантаження;
- активність АлАТ;
- гістологічно (морфологічно) встановлені ступінь активності і стадія гепатиту [8].

Пацієнту рекомендована протівірусна терапія за наявності таких умов: рівень ДНК HBV у крові > 10 000 копій/мл (2000 МЕ/мл); активність АлАТ вища за верхню межу норми; за результатами пункційної біопсії печінки (шкала METAVIR) діагностована висока активність гепатиту та/або значно виражений фіброз (A2 за METAVIR [≥ 6 балів за Knodell]; F2 за METAVIR [3 бали за Knodell]) [8].

Основною метою терапії при HBe-позитивному ХГ В є досягнення сероконверсії за HBeAg, неаявність ДНК HBV у крові і нормалізація показників АлАТ.

Загальноприйнята доза інтерферону (ІФН) α при лікуванні ХГ В, викликаного диким штамом вірусу (HBV DNA+, HBeAg+) — 5-6 млн МО/м² площі тіла дитини (не більше 5-6 млн МО на введення) 3 рази на тиждень протягом 6 місяців [5]. Пегільований ІФН застосовується протягом 48 тижнів у стандартних дозах, 1 раз на тиждень. При цьому стійкої відповіді вдається досягти у 25-30% пацієнтів [8, 10, 11]. Якщо немає відповіді на терапію або у разі рецидиву після її закінчення можливе тривале лікування нуклеозидними аналогами, переважно препаратом із високим генетичним бар'єром до резистентності — ентекавіром, оскільки при HBe-позитивному гепатиті, як правило, рівень віремії дуже високий (у дітей застосовується лише ламівудин). На фармацевтичному ринку ця група препаратів представлена досить широко: ентекавір (Бараклюд), телбівудин (Себіво), ламівудин (Зеффікс), тенофовір (Вірсад), але

Таблиця 4. Критерії діагностики залежно від фази перебігу захворювання

Фаза хронічної HBV-інфекції	Активність АлАт	Гістологія печінки	Рівень ДНК HBV	HBeAg	HBsAg
Імунотолерантна фаза	Норма або мінімально підвищена	Мінімальний ступінь активності, мінімальний фіброз	Високий	+	+
HBeAg-позитивний хронічний HBV	Підвищена	Ступінь активності вище мінімального з різною вираженістю фіброзу	Високий	+	+
HBeAg-негативний хронічний HBV	Підвищена постійно або періодично	Ступінь активності вище мінімального з різною вираженістю фіброзу	Середній	—	+
Носійство HBsAg	Норма	Мінімальний ступінь активності або її брак, мінімальний фіброз	Низький або не визначається	—	+

досвіду їх використання в педіатрії немає. Тривалість застосування нуклеозидних аналогів при хронічному HBe-позитивному гепатиті В визначається HBe-статусом пацієнта на фоні терапії. У тому випадку, якщо вдалося досягти сероконверсії, рекомендується продовжити лікування (консолідуєча терапія) протягом 24-48 тижнів (переважно 48 тижнів) і потім, якщо не діагностується рівень віремії, можлива відміна протівірусної терапії. Якщо сероконверсії не вдається досягти, але зберігається низький рівень віремії, лікування рекомендується продовжувати невизначено довго, оскільки відміна препарату може призвести до загострення за вірусологічними й біохімічними показниками.

Основною метою терапії при HBeAg-негативному хронічному гепатиті В є досягнення кліренсу ДНК HBV і нормалізації активності АлАТ.

Можливе лікування препаратами стандартного, пегільованого інтерферону і аналогами нуклеозидів. Показання до застосування *ламівудину* при ХГ В у дітей: інфікування мутантним (HBeAg-негативним) штамом HBV; наявність протипоказань до ІФН-терапії; брак відповіді на терапію ІФН; тяжкий (включаючи декомпенсований) ЦП на фоні реплікації HBV; позапечінкові прояви ХГ В. Рекомендована тривалість лікування *ламівудином* для HBeAg-позитивних осіб становить 12 міс. Вона може бути продовжена у пацієнтів, у яких не відбулася сероконверсія. Рекомендована тривалість лікування для HBeAg-негативних хворих із ХГ В – більше 1 року, проте оптимальна тривалість терапії дотепер не встановлена.

Пег-ІФН і стандартний ІФН застосовують протягом 48 тижнів. Кратність застосування і дози аналогічні таким при HBeAg-позитивному ХГ В [8]. Якщо немає відповіді на терапію або у разі рецидиву після її закінчення можливе довгострокове лікування *нуклеозидними аналогами*, тривалість якого при HBeAg-негативному хронічному гепатиті В нині не визначена. Одним із можливих критеріїв є настання кліренсу HBsAg, частота якого становить у середньому 2-5% протягом 2-4 років лікування [13, 14].

Абсолютними протипоказаннями до проведення протівірусної терапії є наявність ознак декомпенсованого ЦП, нервово-психічних захворювань, судом, черепно-мозкових травм у теперішній час чи в анамнезі; виражена лейкопенія, нейтропенія; тромбоцитопенія; СНІД; ЦП класу С за Чайлд – Пью (Child – Pugh).

Відносні протипоказання: наявність у хворого аутоімунних захворювань; тяжкі алергічні реакції в анамнезі; серцева, ниркова і легенева недостатність; тяжкі форми цукрового діабету; захворювання щитоподібної залози; вік дитини до 2 років.

Критерії ефективності лікування хронічного гепатиту В. Лікування вважається ефективним, якщо досягнуто:

- стійкої нормалізації рівня АлАТ;
- стійкого пригнічення реплікації ДНК HBV (зниження концентрації до рівнів, що не визначаються, на 24-му тижні лікування і далі протягом усього періоду терапії);
- стійкої сероконверсії за HBeAg.

Найкращим результатом лікування є зникнення HBsAg із подальшою сероконверсією HBsAg/анти-HBs, що реєструється вкрай рідко.

Основні принципи лікування ХГ В у періоді ремісії (скарг немає, немає маркерів реплікації, активність трансаміназ відповідає нормі): охоронний режим; дієта відповідно до супутніх захворювань шлунка та кишечника; обмеження призначення лікарських засобів; усунення чинників, які можуть провокувати загострення ХГ (інсоляція, часті респіраторні вірусні захворювання, вакцинація); медикаментозна терапія відповідно до періоду, стадії захворювання, активності патологічного процесу.

Хронічний вірусний гепатит С (ХГ С)

HCV – вірус, що має найбільш високий потенціал хронізації. Частота формування індукованої HCV хронічної патології печінки в 10 разів вища, ніж при інфікуванні HBV. У структурі хронічних вірусних гепатитів ХГ В становить 29,2%; ХГ С – 33,3%; мікст-інфекція: ХГ В + С – 16,7%, ХГ В + D – 4,1%; 16,7% – гепатит нез'ясованої етіології. На жаль, в Україні цей показник встановити неможливо через брак офіційної реєстрації етіологічної структури хронічних вірусних гепатитів у дітей та дорослих [4, 5].

За природного перебігу ХГ С у дорослих, як свідчать дані більшості авторів, спостерігається низький спонтанний кліренс РНК HCV. При терміні спостереження від 8 до 14 років частота розвитку ЦП становить 15-58% випадків, гепатокарциноми – 0,7-1,3% [1, 6, 12]. У дорослих із вірусним гепатитом С перехід гострої фази захворювання в хронічну відбувається в 70-90% випадків [9]. Інфікування дітей внаслідок переливання крові або парентеральних втручань у 20-45% випадків усувається спонтанно. Частота переходу гострого гепатиту С в хронічний у дітей не перевищує 30%. Однак, за даними інших дослідників, гістологічні зміни печінки у дітей виникають з тією ж частотою, що й у дорослих [1, 6, 7, 12]. Вірогідність розвитку ЦП у дітей із ХГ С у період від 3 до 10 років після інфікування, за даними різних авторів, коливається від 0 до 10% [1, 2, 4, 12].

Необхідно відзначити, що при перинатальному інфікуванні HCV у дітей є високою ймовірність спонтанного кліренсу на першому році життя. Проте у дітей, у яких віремія зберігається протягом декількох років, проведення біопсії печінки виявляє ознаки хронічного гепатиту. У деяких дітей, інфікованих вертикальним шляхом, захворювання може набувати агресивного характеру перебігу з виходом у декомпенсований ЦП [4].

В більшості випадків ХГ С у дітей характеризується субклінічним перебігом, що проявляється переважно астеновегетативними розладами, незначним збільшенням печінки при нормальному або незначному підвищенні рівня трансаміназ крові [1, 4].

Перебіг ХГ С можна розділити на три фази:

- I – гострий (1-2 місяці);
- II – перехід у латентну фазу (10 років і більше) або одужання, субклінічний/безсимптомний перебіг;
- III – реактивація – розвиток клінічної картини хронічного ураження печінки через 10 років – ХГ С (**табл. 5**).

Більшість дослідників вважають, що при гострому гепатиті С показана *ІФН-терапія*, метою якої є запобі-

Таблиця 5. Критерії діагностики гепатиту С залежно від фази перебігу захворювання

Гостра фаза	Підвищення активності АлАТ більше ніж у 5 разів, поява анти-HCV до антигену класів М і G; IgG/IgM < 1; ранній критерій діагностики – високий рівень РНК HCV у крові
Фаза реактивації	Анти-HCV-IgM, анти-HCV-NS4 (NS4 – неструктурні білки). Після підтвердження наявності антитіл до HCV необхідне проведення якісного визначення рівня РНК за методом ПЛР (застосовують, якщо аналізи на гепатити А і В негативні, а також негативні результати імуноферментного аналізу в осіб, які перебувають на гемодіалізі або страждають на імунодефіцит)
Латентна фаза	Анти-HCV-IgG, анти-HCV-NS4 (NS4 – неструктурні білки). Позитивна динаміка клінічної симптоматики, зниження активності АлАТ у 2-3 рази від норми; зникнення анти-HCV до антигену класу М при збереженні і наростанні титру IgG

Примітки: АлАТ – аланінамінотрансфераза; HCV (hepatitis C virus) – вірус гепатиту С; ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція.

гання можливому розвитку хронічної форми захворювання. Для лікування гострого гепатиту С найбільш ефективними є рекомбінантні форми ІФН- α . Доза ІФН при цьому становить 3-6 млн МЕ/м² 3 рази на тиждень. Лікування ІФН проводять протягом 24 тижнів, незалежно від генотипу вірусу. При такій схемі лікування ризик розвитку ХГ С знижується на 83-100%. Слід зазначити, що вивчення ефективності ІФН у гострій фазі вірусного гепатиту С проведено лише у дорослих [9].

У США Управління з контролю за лікарськими засобами й продуктами харчування (FDA) рекомендує для лікування ХГ С у дітей віком від 3 до 17 років ІФН- α -2b у комбінації з рибавірином. Дітям до 3 років лікування ХГ С протипоказано. ІФН при ХГ С у дітей рекомендується приймати в дозі 3 млн МО 3 рази на тиждень у комбінації з рибавірином протягом 24-48 тижнів, залежно від генотипу вірусу. Доза рибавірину залежить від маси тіла дитини: 25-36 кг – 200 мг 2 рази на день; 37-49 кг – 200 мг вранці і 400 мг ввечері; 50-61 кг – 400 мг 2 рази на день; понад 61 кг – «доросла» доза – 800-1200 мг на день [5].

Предикторами ефективності ІФН-терапії ХГ С є: не 1-й генотип вірусу; порівняно мала (до 3 років) тривалість інфекції; висока активність АлАТ перед початком лікування (в 1,5-2 рази вища за норму); низьке вірусне навантаження (кількість копій РНК HCV < 2 млн/мл або 800 тис. МО/мл); горизонтальний шлях передачі; якщо немає ЦП, надлишкової маси тіла, імуносупресії; низький вміст заліза в тканині печінки (менше 650 мкг/г) і нормальні показники сироваткового заліза (17-22 мкмоль/л) [9].

Розроблено метод прогнозування відповіді на терапію на підставі вивчення вірусної кінетики на ранній стадії лікування. Визначають такі **варіанти вірусологічної відповіді**:

- швидка – вміст РНК HCV < 50 МО/мл через 4 тижні лікування;
- рання – зниження рівня РНК HCV на 2 Lg (в 100 разів) від вихідного через 12 тижнів лікування;

– стійка вірусологічна відповідь – немає РНК HCV через 24 тижні після лікування.

У дітей, як і у дорослих, частота стійкої вірусологічної відповіді залежить від генотипу вірусу гепатиту С. Так, при комбінованій терапії ХГ С у дітей стійка вірусологічна відповідь була отримана при 1-му генотипі в 38% випадків, при 2, 3-му генотипах – у 82% випадків [6]. Є повідомлення про успішне застосування пег-ІФН α -2b у комбінації з рибавірином при ХГ С у дітей. А. Mania et al. (2006) встановили виражену антифібротичну дію комбінованої терапії ХГ С у 10 дітей віком від 8 до 18 років. У публікаціях Р. Jara et al. (2008) викладено результати вивчення доцільності комбінованого лікування пег-ІФН α -2b та рибавірином 30 дітей із ХГ С віком від 3 до 16 років. Автори зафіксували у 50% дітей стійку вірусну відповідь, яка залежала від генотипу вірусу С: 100% – при генотипі 3 та 44,4% – при генотипі 1.

Основні принципи лікування ХГ С у латентній фазі: режим загальний, дієта – стіл № 5, гепатопротектори рослинного походження, антиоксиданти, ентеросорбенти, препарати лактулози, препарати, що поліпшують гемо- та лімфодинаміку.

Таким чином, діагностичний підхід до курації дітей із хронічними гепатитами вірусної етіології передбачає диференціацію залежно від вірусу з відповідним алгоритмом протівірусної терапії. Проведений аналіз стандартів терапії ХВГ у дитячій практиці зумовлює необхідність уніфікації лікувальних протоколів за зразками таких для дорослих та обґрунтовує необхідність подальших досліджень клінічної ефективності застосування пегільованих інтерферонів і комбінованої терапії препаратами ІФН α та інтерлейкінів відповідно до принципів доказової медицини (evidence-based medicine) з метою більш точного визначення показань для проведення терапії, оптимізації доз препаратів та тривалості лікування.

Список літератури – в редакції

Гострі кишкові інфекції – актуальна проблема сьогодення

І.І. Незгода, д.м.н., професор, завідувач кафедри,
О.В. Боднарюк, асистент кафедри,
кафедра дитячих інфекційних хвороб
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова



Д.м.н., професор
І.І. Незгода



Асистент
О.В. Боднарюк

Гострі кишкові інфекції (ГКІ) у дітей залишаються однією з найсерйозніших проблем сучасної інфектології [2, 4, 7, 10, 14, 15, 17]. На сьогодні в структурі інфекційних захворювань вони поступаються лише гострим респіраторним вірусним інфекціям. Рівень захворюваності ГКІ в дітей у 2,5-3 рази вищий, ніж у дорослих, при цьому половина зареєстрованих випадків захворювань припадає на дітей раннього віку (до 3 років) [1-5, 15].

За даними ВООЗ, у світі щорічно реєструють від 68,4 до 275 млн випадків діарейних захворювань, кількість яких з року в рік зростає. Етіологічний чинник ГКІ вдається розшифрувати у 56-80% випадків. Це можуть бути бактерії, віруси, гриби або ж найпростіші [1-5, 10, 15, 17].

Патогенетично прийнято розрізняти інвазивні та секреторні діареї. Раніше серед ГКІ переважали *інвазивні діареї*, зумовлені переважно бактеріальними збудниками, такими як:

- дизентерійна паличка;
- сальмонела;
- ентероінвазивна кишкова паличка;
- умовно патогенні бактерії (стафілокок, клебсієла, протей).

В основі таких діарей лежить запальний процес стінки кишечника з розвитком інтоксикаційного синдрому [4-6, 14].

Зараз на перший план у всьому світі серед ГКІ виходять *секреторні діареї*, збудниками яких є:

- віруси (рота-, адено-, астро-, каліци-, рео-, віруси Норфолку, кишкові коронавіруси);
- бактерії (холерний вібріон, ентеропатогенні та ентеротоксигенні ешерихії);
- найпростіші (криптоспоридії, мікроспоридії, балантидії, ізоспори).

Серед них провідне місце на сьогодні належить рота-вірусу, що обіймає 60-80% у структурі ГКІ у дітей перших 3 років життя. У патогенезі при секреторних діареях має значення активація аденілатциклазного механізму ентероцитів або дисахаридна недостатність із подальшим підвищенням осмотичного тиску у просвіті кишечника, що призводить до надмірного виділення води, розвитку водянистої діареї та зневоднення, ознаки ж запального процесу при цьому типі діареї в стінці кишечника мінімальні [2, 5, 7, 8, 10, 14].

Джерелом інфекції при ГКІ є хворі люди, бактеріо- та вірусоносії, а також тварини. Механізм передачі інфекції – *фекально-оральний*, який здійснюється трьома шляхами:

- харчовим (аліментарним) – при вживанні інфікованих продуктів, що містять збудник або його токсини;
- водним – при вживанні некип'яченої води, купанні у відкритих водоймищах та заковтуванні води;
- контактнo-побuтовим шляхом – через брудні руки або інфіковані предмети догляду.

Особливо зростає кількість кишкових інфекцій влітку [1, 2, 4, 5, 12, 15].

Основними клінічними проявами ГКІ є інтоксикаційний синдром (лихоманка, в'ялість, сонливість, головний біль, блювання, пронос, біль у животі) та ознаки зневоднення (спрага, сухість шкіри, зниження її тургору та еластичності, западання великого тім'ячка у дітей грудного віку, зниження діурезу). При цьому вираженість тих чи інших симптомів захворювання залежить від виду збудника, локалізації запального процесу, типу діареї, відсотка втрати маси тіла [1-4, 7-10, 12, 17].

При *сальмонельозі* захворювання перебігає переважно у вигляді гастроінтестинальної форми, в деяких випадках збудник може проникати в кров, що супроводжується позакишковими гнійними вогнищами інфекції та розвитком септичних форм захворювання [3, 4, 9, 12].

Збудник *дизентерії* переважно уражає товстий кишечник, тому особливості клінічної симптоматики — це вираженість інтоксикаційного синдрому, брак зневоднення, наявність тенезмів, випорожнення мають вигляд «ректального плевка» з великою кількістю патологічних домішок (слизу, гною та крові) [3, 7, 12].

При *холері* виникає секреторний тип діареї, який зумовлює надмірне виділення води у просвіт кишечника. При цьому на фоні нормальної температури тіла виникають часті рідкі випорожнення з консистенцією рисового відвару. Спостерігаються імперативні позиви до акту дефекації без болю в животі та тенезмів, швидко приєднується блювання фонтаном без попередньої нудоти, що призводить до розвитку тяжких форм захворювання [3, 7, 12].

При *бактеріальному харчовому отруєнні* в організм людини разом із недоброякісними продуктами харчування потрапляють бактерії та їхні токсини. Симптомами хвороби можуть бути фебрильна температура, в'ялість, слабкість, головний біль, блювання без діарейного синдрому [3, 7, 12].

Найчастіше причиною секреторної діареї у дітей раннього віку є *ротавірус*, який клінічно характеризується водянистими випорожненнями без патологічних домішок, багаторазовим блюванням, а також наявністю катаральних явищ верхніх дихальних шляхів (закладеність носа, зернистість задньої стінки глотки, покашлювання) [2, 3, 8, 12, 18].

На сьогодні є достатня кількість **лабораторних методів дослідження** для виявлення збудників кишкових інфекцій. Встановити етіологію ГКІ можна за допомогою бактеріологічних, вірусологічних та серологічних методів діагностики. У практичній медицині найбільш широко використовують бактеріологічний посів калу з метою виявлення *Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia coli* та умовно патогенної флори кишечника, а також експрес-метод діагностики — імунохроматографічний аналіз фекалій на наявність рота- та аденовірусу. Допомогають у діагностиці і такі **загальноклінічні обстеження**, як загальний аналіз крові та сечі, визначення біохімічних показників крові, гематокриту, копроцитограма та дослідження калу на дисбактеріоз [1-4, 8, 12, 17].

Загальні підходи до **лікування ГКІ** включають етіотропну, патогенетичну та симптоматичну терапію [1, 2, 4, 6-10, 12, 13, 16-18]. *Етіотропна терапія* полягає в застосуванні антибіотиків, показання до призначення яких на сьогодні є досить обмеженими. Це бактеріальні діареї середнього та тяжкого ступеня, а також тяжкий перебіг вірусних діарей. Серед антибактеріальних препаратів частіше застосовують цефалоспорины III покоління (цефотаксим, цефтріаксон), аміноглікозиди (амікацин, нетилміцин) та, як групу резерву, за життєвими показаннями, фторхінолони (ципрофлоксацин); широкого застосування при середньотяжких діареях набув кишковий антисептик нітрофуранового ряду — ніфураксид [4, 7, 9, 12-14, 16].

При вірусних діареях як етіотропні препарати показані комплексний імунний препарат (КІП, містить імуноглобуліни основних трьох класів — G, A, M), КІП-ферон (комбінація рекомбінантного людського інтерферону α -2 і КІП), специфічні імуноглобуліни, індуктори ендогенного інтерферону (арбідол, інозину пранобекс [Гропринозин]), рекомбінантні інтерферони (Віферон, Лаферон), але їх вживання на сьогодні обмежене [2, 4, 8, 12, 17, 18].

Більш широко застосовують патогенетичну терапію, а саме: регідратацію, ентеросорбцію, корекцію мікробіоценозу кишечника та замісну терапію ферментами підшлункової залози [1-3, 5-8, 12-14].

Поповнення втрат рідини та солей в організмі може досягатися двома шляхами (залежно від тяжкості стану дитини та ступеня зневоднення): орально та парентерально. Більш фізіологічною для дитини є оральна регідратація шляхом дробного відпоювання. Для оральної регідратації застосовують сольові розчини (Регідрон, Ораліт, Гастроліт, Глюкосалан, ORS-200) та безсольові рідини (рисовий відвар, кип'ячена вода, чай, яблучно-родзинковий відвар), які рекомендується при вживанні чергувати. Якщо ж у дитини зневоднення II-III ступеня, тяжкий стан, нестримне блювання або ж при проведенні оральної регідратації стан хворого продовжує погіршуватися, необхідно провести парентеральну регідратацію з уведенням переважно глюкозо-сольових розчинів [1, 2, 4, 7, 8, 12-14].

Досить широко в лікуванні ГКІ застосовують сорбенти (Смекта, Силікс, Ентеросгель тощо), які сприяють виведенню з просвіту кишечника токсичних речовин, газів і навіть збудників [4, 6, 12, 13].

При ГКІ порушується мікробіоценоз кишечника, що потребує призначення *пробіотиків*, серед яких найчастіше застосовуються Біфіформ, Лактовіт форте, Біфацил, Йогурт. Мікроорганізми, що входять до складу пробіотиків, секретують речовини, яким притаманні антибактеріальні властивості, пригнічуючи життєдіяльність патогенних кишкових збудників [1, 4, 7, 8, 13]. При секреторних діареях, особливо вірусного походження, показаний Ентерол. Це пробіотик, до складу якого входять сахароміцети (*Saccharomyces boulardii*) — непатогенні дріжджі. *S. boulardii* мають природну стійкість до антибіотиків, вони не руйнуються соляною кислотою шлунка.

При вживанні Ентеролу:

- зменшується секреція води та солей внаслідок зниження утворення цАМФ в ентероцитах, що зумовлює антисекреторний ефект;
- посилюється неспецифічний імунний захист у просвіті кишечника за рахунок збільшення продукування секреторного IgA;
- проявляється антитоксична дія завдяки посиленню продукування протеаз, що розщеплюють токсини, а це веде до зменшення інтоксикаційного синдрому;
- поліпшується трофіка слизової оболонки тонкого кишечника внаслідок вивільнення сперміну та спермідину;
- підвищується активність дисахаридаз тонкого кишечника, продукування яких значно знижується при ротавірусному гастроентероколіті (завдяки саме

цій властивості Ентерол є препаратом вибору при ротавірусній інфекції [11].

Симптоматична терапія ГКІ полягає у застосуванні жарознижувальних засобів (парацетамол, німесулід, ібупрофен), спазмолітиків (прифінію бромід [Ріабал], альверину цитрат [Метеоспазміл], дротаверин [Но-шпа], папаверин), протиблювотних препаратів (метоклопрамід [Церукал]) за потреби [1, 2, 4, 7, 8, 11].

Диспансерне спостереження за реконвалесцентами після ГКІ триває 3 місяці. Діти повинні отримувати підтримуючий курс пробіотиків 2-4 тижні. Велику увагу слід приділяти дієтичному харчуванню дітей у період одужання. Необхідно виключити вживання жирних, смажених, гострих страв, копченостей та шоколаду. При ротавірусному гастроентероколіті із дисахаридною недостатністю необхідно обмежити вживання продуктів, що містять лактозу та складні цукри. Дітям до одного року рекомендується призначати низьколактозні суміші («Детолакт низьколактозний», «НАН низьколактозний» «ХУМАНА ЛП», «НУТРИЛОН низьколактозний»). Харчування повинно бути частим, невеликими порціями, легкозасвоюваним. Харчовий раціон необхідно розширювати поступово. За необхідності дітям призначаються контрольні дослідження: бактеріологічний посів калу та аналіз калу на дисбактеріоз [1, 2, 4, 5, 12].

При ретельному дотриманні всіх рекомендацій лікаря швидко настає одужання.

Гострі кишкові інфекції є однією з важливих проблем сучасної інфектології. Серед них на сьогодні переважають секреторні діареї з ротавірусною інфекцією як провідним етіологічним чинником. Вираженість симптомів захворювання залежить в основному від виду збудника, локалізації запального процесу, типу діареї, викликаній цим збудником. Є загальні підходи до лікування ГКІ, що передбачає комплексне проведення етіотропної, патогенетичної та симптоматичної терапії.

Література

1. Андрейчин М.А., Ивахив О.Л. Бактериальные диареи. – Киев: Здоров'я, 1998. – 412 с.
2. Васильев Б.Я., Васильева Р.И., Лобзин Ю.В. Острые кишечные заболевания. Ротавирусная инфекция. – СПб.: Лань, 2000. – 272 с.
3. Васильева Н.А., Локай Б.А. Дифференційна діагностика хвороб із гострим діарейним синдромом // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 1. – С. 58-66.
4. Воротынцева Н.В., Мазанкова Л.И. Острые кишечные инфекции у детей. – М.: Медицина, 2001. – 477 с.
5. Дзюблик І.В., Задорожна В.І., Гавура В.В. та ін. Епідеміологія і профілактика ротавірусної інфекції: Методичні рекомендації. – Київ, 2003. – 22 с.
6. Ивахив О.Л., Луцук О.С., Копча В.С. Энтеросорбційна терапія при гострих кишкових інфекціях // Інфекційні хвороби. – 1997. – № 2. – С. 39-42.
7. Крамарев С.О., Литвиненко Н.Г. Сучасна клініка та лікування гострих кишкових інфекцій у дітей // Методичні рекомендації. – Київ, 2001. – 20 с.
8. Минков И.П., Михайлова А.М., Борисова Г.А. и др. Клиника, диагностика и лечение ротавирусной инфекции у детей // Перинатология та педіатрія. – 2001. – № 4. – С. 29-33.
9. Незгода І.І. Стратегія антибактеріальної терапії при сальмонельозній інфекції у дітей // Сучасні інфекції. – 2003. – № 3. – С. 30-34.
10. Прокопів О.В. Етіологічні, епідеміологічні та клінічні аспекти еволюції гострих кишкових інфекцій // Інфекційні хвороби. – 1998. – № 1. – С. 33-38.
11. Сироштан А. Энтерол 250 – скорая помощь кишечнику в трудную минуту // Ежедневник АПТЕКА. – 2005. – № 24. – С. 3
12. Тимченко В.Н. Инфекционные болезни у детей. Изд.: Спец. литература. – 2006. – С. 364-367.
13. Учайкин В.Ф., Новокшенов А.А., Соколова Н.В., Кирюшин М.А. Современные подходы к лечению острых кишечных инфекций у детей // Педиатрия. – 1996. – № 3. – С. 54.
14. Чернишова Л.І., Костюк О.П., Самарін Д.В. та ін. Особливості лікування секреторних та інвазивних діарей у дітей // Педіатрія, акуш., гінек. – 2000. – № 1. – С. 19-22.
15. Тарасов В.Н., Балашина О.В., Звездин С.М. и др. Эпидемиологический анализ кишечных инфекций у детей первых 2 лет жизни // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 6. – С. 48-49.
16. Segura Porta F., Moreno A., Serrate G. et al. Antibiotic treatment of acute gastroenteritis // Rev. Clin. Esp. – 1997. – Vol. 197 (4). – P. 241-244.
17. Gleizes O., Desselberger U., Tatchenko V. et al. Nosocomial Rotavirus Infection in European Countries // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2006. – Vol. 25 (1). – P. 12-19.
18. Parashar U.D., Hummelman E.G., Bresee J.S., Miller M.A., Glass R.I. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. // Emerg. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 9. – P. 565-57.

ДАЙДЖЕСТ

Виявлення вірусів – збудників лихоманки незрозумілого генезу – у дітей молодшого віку

Лихоманка без явної причини досить часто виникає у дітей молодшого віку. На сьогодні у США серйозні бактеріальні інфекції трапляються нечасто. Метою дослідження було визначити специфічні віруси, які можуть бути причиною появи такої лихоманки.

У дослідженні взяли участь діти віком 2-36 місяців із лихоманкою $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (незрозумілого генезу або ж викликану певною/ймовірною бактеріальною інфекцією), оглянуті у відділенні екстреної допомоги дитячої лікарні Сент-Луїс, та діти без лихоманки, що отримували амбулаторну хірургічну допомогу. Зразки крові та мазки з носоглотки були протестовані на наявність специфічних вірусів із застосуванням великої низки досліджень за методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Один або кілька вірусів були виявлені в 76% з 75 дітей із лихоманкою незрозумілого генезу, у 40% з 15 дітей із лихоманкою та певною/ймовірною бактеріальною інфекцією, а також у 35% з 116 дітей без лихоманки ($p < 0,001$). Переважали чотири віруси (аденовірус, вірус герпесу людини 6, ентеровірус, пареховірус), виявлені в 57% дітей із лихоманкою незрозумілого генезу, у 13% дітей із лихоманкою і певною/ймовірною бактеріальною інфекцією та в 7% дітей без лихоманки ($p < 0,001$). 34% з 146 типів вірусної інфекції були виявлені тільки за допомогою ПЛР у зразках крові. 51% дітей із вірусними інфекціями і відсутніми ознаками бактеріальної інфекції отримали лікування антибіотиками.

Вірусні інфекції часто є причиною лихоманки незрозумілого генезу у дітей. Тестування крові на додаток до виділень із носоглотки розширило спектр виявлених вірусів. У подальших дослідженнях слід вивчити доцільність тестування на «причетні» віруси. Краще розпізнавання вірусів, що викликають лихоманку незрозумілого генезу у дітей молодшого віку, може допомогти обмежити недоцільне застосування антибіотиків.

J.M. Colvin, J.T. Muenzer, D.M. Jaffe et al. Detection of viruses in young children with fever without an apparent source. *Pediatrics*. 2012; 130 (6): e1455-e1462

Постгеморрагические анемии в педиатрической практике

О.С. Третьякова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой социальной медицины и экономики здравоохранения Крымского государственного медицинского университета имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь



Д.м.н., профессор
О.С. Третьякова

Постгеморрагические анемии или анемии, вызванные повышенной кровопотерей, подразделяют на:

- острые;
- хронические.

Острая постгеморрагическая анемия

Острая постгеморрагическая анемия — это одномоментная потеря большого объема (более 10%) крови.

Причины развития острой постгеморрагической анемии в детском возрасте многообразны и в зависимости от периода детства имеют свои особенности. Основные причины развития острой постгеморрагической анемии в различные возрастные периоды у детей представлены в **таблице 1**.

Кровотечения могут возникать в разные периоды развития ребенка, в том числе во внутриутробном (у плода) и неонатальном (у новорожденного) периодах. Риск кровопотери у плода возрастает при диагностическом амниоцентезе и акушерских инструментальных вмешательствах. В *перинатальном периоде* кровоточивость может возникнуть при развитии инфекций. Наибольшая частота кровотечений все же регистрируется в *интранатальном периоде*, т. е. во время родов: тяжелая (острая) кровопотеря развивается в результате:

- кровотечения в субапонеуротическое пространство, ретроперитонеальное пространство и желудочки мозга;
- повреждения плаценты;
- разрывов кровеносных сосудов пуповины;
- кровоизлияний, обусловленных родовыми травмами;
- разрыва селезенки при тяжелых родах или тяжелом эритробластозе.

Могут наблюдаться пупочные, кишечные и другие кровотечения в результате наследственных или появившихся после рождения заболеваний.

Особый интерес представляют *анемии, развившиеся в результате кровопотерь во внутриутробном периоде* (фето-материнская и фето-фетальная трансфузии). Так, при развитии кровотечения у плода его кровь, попадая в материнский кровоток, может вызвать у новорожденного тяжелую постнатальную анемию и шок.

Такая транспланцентарная трансфузия крови плода в материнское кровообращение с последующей анемией подробно описана В. Chown и получила название *фето-материнской (плодо-материнской) трансфузии*. Плодо-материнская кровопотеря наблюдается примерно у 50% беременных. Обычно она небольшая и появляется в период схваток и родов: примерно у 8% родильниц количество крови плода в материнском кровообращении колеблется от 0,5 до 40 мл. В то же время приблизительно у 1% беременных плод-материнская кровопотеря превышает 40 мл. Считается, что у 1 из 1000 новорожденных фето-материнская кровопотеря достигает 100 мл.

Доказательством того, что кровь принадлежит не матери, а плоду, является наличие в крови матери:

- большого количества эритробластов;
- высокого содержания фетального гемоглобина (от 6 до 11% при норме 2%) непосредственно перед родами.

Для доказательства наличия крови плода в кровотоке матери используют тест Клейнхауэра — Бетке, в основе которого лежит феномен вымывания гемоглобина А (HbA) из эритроцитов в цитратно-фосфатном буфере: после соответствующей обработки мазка периферической крови матери эритроциты плода (эритроциты с фетальным гемоглобином [HbF]) видны как ярко-красные, тогда как материнские эритроциты (эритроциты с HbA) — как бледные клеточные тени. По данным этого теста, 1% эритроцитов плода в крови матери соответствует примерно 50 мл крови плода.

Фето-фетальная (межблизнецовая) трансфузия. Встречается примерно у 15% монозиготных двоен. Межблизнецовые кровопотери возможны при наличии сосудистых соустьев в плаценте. В этом случае часть крови оттекает от одного близнеца к другому. Близнец, теряющий кровь, является донором и рождается с меньшим весом и признаками анемии. Близнец, получающий дополнительно часть крови, является реципиентом, рождается с крупным весом и полицитемией, то есть с высоким содержанием в крови гемоглобина, эритроцитов и других клеточных элементов. Диагностически значимым лабораторным критерием этого

Таблица 1. Причины острой постгеморрагической анемии у детей
(А.В. Папаян, Л.Ю. Жукова, 2001 [с изменениями])

Новорожденные дети	
Кровотечения	
Пренатальные	
Фето-материнские трансфузии (спонтанные, вызванные наружным поворотом плода за голову, травматическим амниоцентезом)	
Интраплацентарные	
Ретроплацентарные	
Фето-фетальные (межблизнецовые)	
Интранатальные	
Патология пуповины	
Разрыв короткой или нормальной пуповины	
Разрыв варикозно измененной пуповины или аневризмы пуповины	
Гематомы пуповины	
Разрыв аномально расположенных сосудов пуповины	
Патология плаценты	
Ранняя отслойка нормально расположенной плаценты	
Предлежание плаценты	
Повреждение плаценты при кесаревом сечении	
Хориоангиома	
Мультидольчатость плаценты	
Постнатальные	
Наружные	
Кровотечения из пупочных сосудов (травма сосудов пуповины, поднятие новорожденного выше уровня плаценты при непережатой пуповине)	
Дефект ухода за остатком пуповины (прорезывание пупочных сосудов скобкой Раговина, недостаточно герметичная перевязка пуповинного остатка, слишком энергичное удаление пуповинного остатка в момент его отпадения)	
Кишечные кровотечения	
Ятрогенные (диагностические венопункции)	
Внутренние	
Кефалогематома	
Подапоневротические кровоизлияния	
Субдуральные или субарахноидальные кровоизлияния	
Внутрижелудочковые кровоизлияния	
Забрюшинные кровоизлияния	
Подкапсульные гематомы или разрывы печени	
Разрывы селезенки	

Продолжение таблицы

Патология системы гемостаза
Наследственные и приобретенные коагулопатии, в том числе гемофилия, геморрагическая болезнь новорожденных, ДВС-синдром и др.
Тромбоцитопении: первичные (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура) и вторичные (симптоматические)
Острая печеночная недостаточность
Дети раннего, дошкольного и школьного возрастов
Травмы, приведшие к наружным и внутренним кровотечениям (особенно опасны профузные артериальные кровотечения при травме магистральных артерий: аорты, подвздошных, бедренных, плечевых)
Кровотечения после мелких хирургических операций (экстракция зуба, тонзиллэктомия, аденомотомия) – чаще у детей с фоновой патологией системы гемостаза (наследственные тромбоцитопатии, коагулопатии)
Ювенильные маточные кровотечения (чаще у девочек с фоновой патологией системы гемостаза)
Стрессовые кровотечения (ожоги, почечная недостаточность, заболевания соединительной ткани и другие)
Кровотечения из желудочно-кишечного тракта
Язва желудка и двенадцатиперстной кишки
Язвенно-некротический энтероколит
Дивертикул подвздошной кишки
Полип толстой кишки
Хиатальная грыжа
Ахалазия пищевода
Короткий пищевод
Трещина заднего прохода
Лейкемии и злокачественные опухоли
Апластические анемии
Патология системы гемостаза
Наследственные и приобретенные тромбоцитопатии
Тромбоцитопении: первичные (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура) и вторичные (симптоматические)
Наследственные и приобретенные коагулопатии, в том числе гемофилия, ДВС-синдром
Кровотечения в момент хирургических операций при травмах сосудов
Разрыв аневризм сосудов с кровотечением во внутренние органы
Кровотечения из гемангиом
Острая печеночная недостаточность
Ятрогенная анемия (в результате повторных многократных взятий крови для исследований)

Примечание: ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

типа трансфузии является разница уровней гемоглобина у донора и реципиента более 50 г/л.

Постгеморрагическая анемия у новорожденных развивается значительно чаще, чем предполагается. Наиболее тяжелые случаи чаще всего ошибочно расценивают как белую асфиксию. В более легких случаях ее симптомы рассматриваются как нарушение адаптации новорожденного к условиям внеутробной жизни, которые чаще всего проходят без лечения.

Рассматривая возможные причины анемии в неонатальном периоде, необходимо помнить и о ятрогенных факторах, прежде всего — о заборах крови для исследований. При регулярном заборе крови для мониторинга кислотно-основного состояния, электролитов крови, гликемии у детей с очень низкой массой при рождении вполне реально развитие ятрогенной постгеморрагической анемии. Доказано, что у ребенка с массой тела 1000 г имеется около 35–40 мл эритроцитов. В то же время у ребенка в крайне тяжелом состоянии при лабораторном мониторинге кислотно-основного состояния, основных биохимических параметров (даже при использовании микрометодов), за сутки объем изъятый крови может составлять до 2–8% объема циркулирующей крови (ОЦК). Острая кровопотеря же (5–10% ОЦК) у новорожденного требует компенсирующей гемотрансфузии. Поэтому в крупных зарубежных неонатальных центрах ятрогенные кровопотери — основное показание для переливания эритроцитной массы новорожденным.

В старшем возрасте кровотечения связаны с наружными повреждениями или травмами внутренних органов, сопровождающимися повреждениями кровеносных сосудов. Обильные желудочно-кишечные кровотечения могут быть следствием язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, варикозного расширения вен пищевода и желудка на фоне повышенного кровяного давления. Постгеморрагические анемии часто наблюдаются у детей, страдающих злокачественными опухолевыми заболеваниями.

Проявления болезни при острой постгеморрагической анемии обусловлены интенсивностью, длительностью кровотечения и общим объемом потерянной крови. Небольшие кровопотери у детей старшего возраста не вызывают выраженных изменений в общем состоянии и переносятся относительно хорошо. В то же время зна-

чительная потеря крови детьми переносится хуже, чем взрослыми. Так, у взрослых потеря 10% крови протекает без выраженных расстройств и возмещается самостоятельно, а потеря того же объема крови у новорожденных приводит к нарушению периферической и центральной гемодинамики; у детей более старшего возраста при внезапной кровопотере, превышающей 20–25% объема крови, появляется гипотензия, а снижение объема крови на 30–40% приводит к опасному состоянию шока. Внезапная острая потеря 50% ОЦК несовместима с жизнью.

Особенно плохо переносят быстрые кровопотери новорожденные. Если у детей первого года жизни и старше постгеморрагический шок развивается при потере 30–35% ОЦК, как уже отмечалось ранее, то у новорожденных это может произойти и при потере 10–15% ОЦК. В то же время, если кровотечение происходит относительно медленно, ребенок способен перенести потерю 50% ОЦК и более. В частности, плод более устойчив к кровопотере, чем новорожденный, и описаны случаи, когда дети, потерявшие внутриутробно более половины ОЦК (выявленная кровопотеря — до 200 мл), при рождении не имели признаков шока. У некоторых новорожденных острая потеря 25% (и даже более) ОЦК порой не ведет к шоку.

Общеизвестно, что при острой кровопотере гипоксия возникает у ребенка после потери > 20% ОЦК. Дети ввиду более низкого, чем у взрослых, сродства гемоглобина к кислороду способны в ряде случаев компенсировать кровопотерю и при уровне Hb < 70 г/л.

Клиническая картина острой постгеморрагической анемии складывается из двух синдромов — анемического и коллаптоидного, обусловленного резким уменьшением ОЦК. Проявления коллаптоидного синдрома преобладают над проявлениями анемического. Между степенью гиповолемии и стадией нарушения гемодинамики имеются четкие взаимоотношения. Централизация кровообращения возникает при дефиците ОЦК, равном 25% от возрастной нормы (15 мл/кг), переходная стадия — при дефиците 35% (20–25 мл/кг), а децентрализация — 45% (27–30 мл/кг).

Шок клинически проявляется такими ведущими симптомами, как тахикардия, гипотония, олигурия/анурия. Клинические проявления шока в зависимости от стадии нарушения гемодинамики представлены в **таблице 2**.

Таблица 2. Клинические признаки нарушения гемодинамики в зависимости от стадии шока (Э.К. Цыбульский, 1994)

Стадия	Клиническая характеристика
Централизация кровообращения	Психомоторное возбуждение или угнетение. САД в пределах возрастной нормы или +20%. Уменьшение пульсового давления. Пульс напряжен, тахикардия до 150% от возрастной нормы, иногда брадикардия. Одышка. Кожные покровы бледные, холодные, «мраморность», цианотичный оттенок слизистых оболочек, ногтевых лож
Переходная	Ребенок заторможен. САД снижено, но не более чем до 60% от возрастной нормы. Пульс слабого наполнения, частота более 150% ударов от возрастной нормы. Одышка. Резко выражена бледность кожных покровов, отчетливый акроцианоз. Олигурия
Децентрализация кровообращения	Ребенок заторможен. САД ниже 60% от возрастной нормы, ДАД не определяется. Пульс нитевидный, тахикардия более 150% от возрастной нормы. Кожные покровы бледно-цианотичные. Дыхание частое, поверхностное. Центральное венозное давление выше или ниже нормы в зависимости от степени сердечной недостаточности. Повышение кровоточивости тканей. Анурия
Терминальная	Клиника агонального состояния

Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

В тех случаях, когда кровопотеря не приводит к развитию шока, острая постгеморрагическая анемия проявляется следующими симптомами: дети становятся вялыми, малоподвижными, у некоторых появляется беспокойный тревожный взгляд, отмечаются бледность кожных покровов и слизистых оболочек, головокружение, шум в ушах, холодный пот, одышка, мышечная гипотония, тахикардия, прослушивается систолический шум над верхушкой сердца. В тяжелых случаях появляются синюшный цвет кожных покровов и слизистых оболочек, судороги, нарушение зрения.

Клиническая картина острой постгеморрагической анемии у новорожденных имеет свои особенности. В частности, особенностью клинической картины острой постгеморрагической анемии в неонатальном периоде является то, что клинические проявления у некоторых новорожденных не соответствуют тяжести анемии. При острой кровопотере могут регистрироваться признаки гиповолемии (тахикардия, тахипноэ, нитевидный пульс, артериальная гипотония, вялость, симптом белого пятна более 3 с) при нормальном цвете кожных покровов, что часто ведет к недооценке клинической ситуации и расценивается как белая асфиксия. Бледность же может появиться отсрочено — через несколько часов или на 2-3-й день. При наличии бледности важным диагностическим признаком анемии является отсутствие ее динамики на фоне проводимой оксигенотерапии. Наряду с бледностью кожных покровов и слизистых оболочек у новорожденных может отмечаться адинамия, мышечная гипотония, слабый крик, одышка, поверхностное, учащенное, стонущее дыхание, приступы апноэ, тахикардия, нередко выслушивается систолический шум, отмечается западение передней брюшной стенки (это связано со спазмом кровеносных сосудов органов брюшной полости).

В то же время при развитии постгеморрагического шока у новорожденных клинические проявления могут развиваться в течение ближайшего времени после кровопотери: тахикардия (> 160 уд./мин), тахипноэ, приступы апноэ, резкая артериальная гипотония (у доношенных новорожденных систолическое давление < 50 мм рт. ст., у недоношенных < 45 мм рт. ст., у детей с очень низкой массой тела при рождении < 35 -40 мм рт. ст.). Проявлениями артериальной гипотонии могут быть отсутствие пульса на лучевой и кубитальных артериях, олигурия или анурия, летаргия или кома. Развитие указанной клиники II стадии шока может быть отдалено от момента кровотечения на 6-12 и даже 24-72 ч.

Диагноз острой постгеморрагической анемии и геморрагического шока базируется на совокупности анамнестических, клинических и лабораторных данных. Основное значение имеют клинические данные, частота пульса, артериальное давление, диурез. При постгеморрагическом шоке ОЦК всегда < 50 мл/кг массы тела, а центральное венозное давление < 4 см вод. ст. (0,392 кПа) вплоть до отрицательных величин.

При наличии у новорожденного анемии и шока, отсутствии повреждения плаценты и пупочного канатика, а также отсутствии признаков гемолиза следует прежде всего думать о трансплацентарной трансфузии крови плода в систему материнского кровообращения.

Для своевременной диагностики и оказания адекватной помощи необходимо в срочном порядке оценить такие параметры, как ОЦК и показатели гемодинамики.

Исключительно важно проводить мониторинг основных показателей центральной гемодинамики (частоты сердечных сокращений, артериального давления и их ортостатических изменений). Внезапное увеличение частоты сердечных сокращений может быть единственным признаком рецидива кровотечения (особенно при остром желудочно-кишечном кровотечении). Ортостатическая гипотония (снижение систолического артериального давления > 10 мм рт. ст. и увеличение частоты сердечных сокращений > 20 уд./мин при переходе в вертикальное положение) свидетельствуют об умеренной кровопотере (10-20% ОЦК). Артериальная гипотония в положении лежа указывает на большую кровопотерю ($> 20\%$ ОЦК).

Гематологическая картина острой постгеморрагической анемии зависит от периода кровопотери. В ранний период кровопотери (*рефлекторная сосудистая фаза компенсации*) в связи с поступлением депонированной крови в сосудистое русло и уменьшением ее объема в результате рефлекторного сужения значительной части капилляров количественные показатели эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови находятся на относительно нормальном уровне и не отражают истинной анемизации. Это также обусловлено тем, что происходит параллельная потеря как форменных элементов, так и плазмы крови. В качестве ранних признаков кровопотери рассматриваются лейкоцитоз с нейтрофилезом и сдвигом влево, а также тромбоцитоз, которые отмечаются уже в первые часы после кровопотери. Выраженная анемия после кровопотери выявляется не сразу, а спустя 1-3 дня, когда наступает так называемая *гидремическая фаза компенсации*, характеризующаяся поступлением в кровеносную систему тканевой жидкости. В этой фазе прогрессирующе уменьшается количество эритроцитов и гемоглобина, выявляется истинная степень анемизации без снижения цветового показателя, то есть анемия носит нормохромный характер и является нормоцитарной.

В то же время у новорожденных гидремическая реакция в ответ на кровопотерю развивается сравнительно быстро, что делает важным определение *гематокритного показателя* как раннего признака анемии, но в то же время гидремическая реакция может быть и избыточной — количество поступившей в кровоток тканевой жидкости может в 1,5 раза превышать объем потерянной крови. Это предопределяет необходимость комплексной клинико-лабораторной оценки тяжести анемии у ребенка. И если в анамнезе есть факторы риска развития постгеморрагической анемии, необходим полный клинический анализ крови ребенка при рождении с последующим определением уровня гемоглобина и гематокрита (Ht) каждые 3 ч в течение первых суток жизни.

Через 4-5 дней после кровопотери наступает *костно-мозговая фаза компенсации*. Она характеризуется наличием в периферической крови большого количества ретикулоцитов, а у детей раннего возраста возможно

появление нормоцитов. Установлено, что при острой постгеморрагической анемии значительно увеличивается пролиферативная активность костного мозга — интенсивность эффективного эритропоэза возрастает примерно в 2 раза по сравнению с нормой. Эти изменения объясняются усилением продукции эритропоэтинов в ответ на гипоксию. Одновременно с высоким ретикулоцитозом в периферической крови обнаруживают молодые клетки гранулоцитарного ряда, отмечается сдвиг влево, иногда до появления метамиелоцитов и миелоцитов на фоне лейкоцитоза. Восстановление массы эритроцитов происходит в течение 1-2 мес. в зависимости от объема кровопотери. При этом расходуется запасной фонд железа организма, который восстанавливается лишь спустя несколько месяцев. Это может приводить к развитию латентного или явного дефицита железа, при котором в периферической крови может отмечаться микроцитоз, гипохромия эритроцитов.

У новорожденных важна комплексная клинико-лабораторная оценка тяжести анемии. Так, у детей первых двух недель жизни критериями анемии являются: уровень Hb ниже 145 г/л, количество эритроцитов $< 4,5 \times 10^{12}/л$, Ht $< 40\%$. На 3-й неделе и позднее анемию диагностируют при уровне Hb < 120 г/л, количестве эритроцитов $< 4,0 \times 10^{12}/л$.

Дифференциальный диагноз в периоде новорожденности проводится прежде всего с:

— *асфиксией*: ребенок бледный, вялый, практически не дышит (время от времени открывает рот и глотает воздух), рефлексы отсутствуют. Часто ребенок загрязнен меконием. При исследовании крови отсутствуют признаки тяжелой анемии. При назначении кислорода кожа новорожденного с постгеморрагической анемией не приобретает розового оттенка, как это бывает при белой асфиксии.

— *гемолитической болезнью новорожденных*: в пользу гемолитического характера анемии свидетельствуют выраженный эритроблостоз, непрямая гипербилирубинемия, гиперретикулоцитоз, положительный тест Кумбса, прогрессирующая анемия после рождения. Новорожденные с гемолитической болезнью, как правило, короткие, плотные, отечные, со вздутым животом, утолщенным пупочным канатиком, который окрашен в желтый цвет и сильно пульсирует. Новорожденные с постгеморрагической анемией скорее длинные и узкие, живот у них втянут, пупочный канатик белый (цвета жемчуга) с едва определяемыми пульсациями или вообще без них.

У детей более старшего возраста дифференциальный диагноз проводится с:

— *гемолитическими анемиями*: у детей с постгеморрагическими анемиями печень и селезенка не увеличены, отсутствует желтуха, нет стигм дисэмбриогенеза или аномалий развития (которые сопутствуют наследственным гемолитическим анемиям), реакция Кумбса отрицательная, регистрируется нарушение морфологии (микросфероциты, мишеневидные, серповидноклеточные эритроциты и др.) и функции (осмотическая резистентность) эритроцитов и др.

— *апластическими анемиями*: в клинической картине помимо анемического синдрома имеет место геморра-

гический синдром, гнойно-септические проявления, интоксикационный синдром. В периферической крови отсутствуют какие-либо признаки регенерации (нормобласты, ретикулоциты), отмечается панцитопения, значительное ускорение СОЭ.

— *лейкемиями*: на фоне анемии арегенераторного характера развивается вторичная тромбоцитопения, клинически проявляющаяся геморрагическим синдромом, имеет место пролиферативный синдром (лимфаденопатия, гепатоспленомегалия), присоединяются гнойно-воспалительные заболевания, в периферической крови появляются бласты, «лейкемическое зияние», резкое ускорение СОЭ и др.

Прогноз при острых кровопотерях зависит от основного заболевания, на почве которого возникло кровотечение, массивности и быстроты кровопотери, возрастных и индивидуальных особенностей организма ребенка, своевременности лечения. В то же время опасность представляет не столько анемия, сколько уменьшение объема крови. Так, очень большая кровопотеря может вызвать смерть плода еще до рождения, в более старшем возрасте — смерть в результате шока при несвоевременности и неадекватности лечения.

Лечение. Госпитализации подлежат все дети, у которых по клиническим или анамнестическим данным предполагается кровопотеря $> 10\%$ ОЦК. Больному с острой постгеморрагической анемией необходим постельный режим. Ребенок должен быть согрет, ему назначается обильное питье. Новорожденного в состоянии шока помещают в кувез или под источник лучистого тепла для поддержания температуры тела на уровне $36,5^\circ\text{C}$ и обеспечивают ингаляциями кислородно-воздушных смесей.

Дети с острой постгеморрагической анемией и геморрагическим шоком требуют интенсивной терапии.

Принципы лечения:

- остановка кровотечения;
- выведение из шока.

В борьбе с шоком основную роль играет восстановление ОЦК кровезаменителями и компонентами крови.

Трансфузии кристаллоидных (раствор Рингера, 0,9% раствор натрия хлорида, лактасол) и/или коллоидных (реополиглюкин, 8% раствор желатиноля, 5% раствор альбумина) кровезаменителей должны предшествовать гемотрансфузиям, что позволяет восстановить ОЦК, купировать нарушения микроциркуляции и гиповолемию. Целесообразно первоначально ввести 20% раствор глюкозы (5 мл/кг) с инсулином, витамином B₆ и кокарбоксилазой (10-20 мг/кг). Скорость введения кровезаменителей в условиях остановленного кровотечения должна быть не менее 10 мл/кг/ч. Объем переливаемых кровезамещающих растворов должен превышать (приблизительно в 2-3 раза) объем эритроцитарной массы.

При восстановлении ОЦК кровезаменителями необходимо следить, чтобы Ht был не ниже 0,25 л/л в связи с опасностью развития гемической гипоксии. При этом в первые часы жизни ребенка пределом гемодилюции считается Ht 0,35 л/л и число эритроцитов $3,5 \times 10^{12}/л$.

При достижении этой границы восполнение ОЦК необходимо продолжить гемотрансфузиями.

Трансфузия эритроцитной массы возмещает дефицит эритроцитов и купирует острую гипоксию. Во избежание осложнений массивной гемотрансфузии (острая сердечная недостаточность, цитратная интоксикация, калиевая интоксикация, синдром гомологичной крови) общий объем гемотрансфузии не должен превышать 60% ОЦК.

Решать вопрос о гемотрансфузии у каждого ребенка нужно индивидуально, учитывая помимо величины кровопотери, показателей гемодинамики и красной крови такие факторы, как способность компенсировать сниженную кислородную функцию, наличие сопутствующих заболеваний и др.

Показаниями к *трансфузии эритроцитной массы* при острой кровопотере являются [В.А. Аграненко, 1996]:

- острая кровопотеря (> 15-20% ОЦК) с признаками гиповолемии, не купируемая трансфузиями кровезаменителей;
- операционная кровопотеря (> 15-20% ОЦК) в сочетании с кровезаменителями;
- послеоперационный Ht < 0,25 л/л с клиническими проявлениями анемии (Ht < 0,35 л/л, Hb < 120 г/л) при тяжелых рестриктивных заболеваниях (искусственная вентиляция легких);
- Ht < 0,25 л/л Hb < 80 г/л с клиническими проявлениями анемии, активное кровотечение;
- ятрогенная анемия (< 5% ОЦК) вследствие взятия проб крови на лабораторные исследования (Ht < 0,40-0,30 л/л).

В то же время у новорожденных показаниями к *гемотрансфузиям*, в соответствии с рекомендациями Европейского общества трансфузиологов (А. Todd, 1992), являются:

- анемия с сократительной сердечной недостаточностью;
- Hb < 100 г/л с симптомами анемии;
- Hb < 130 г/л у детей с тяжелыми респираторными болезнями;
- Hb < 130 г/л при рождении;
- потеря 5-10% ОЦК.

А.Г. Румянцев и В.А. Аграненко (2002), придерживаясь, в принципе, сходных позиций, предлагают более *расширенные показания для трансфузии эритроцитной массы* у новорожденных и недоношенных детей:

- острая кровопотеря 10% и более объема циркулирующей крови;
- при рождении ребенка Ht < 0,4 л/л, Hb < 130 г/л; уровень Hb < 80 г/л у ребенка в стабильном состоянии, но с клиническими признаками анемии;
- при выраженных клинических признаках анемии (бледность, сердечно-легочная недостаточность, приступы остановки дыхания, плохая прибавка в весе) и Ht 0,43 л/л, Hb < 100 г/л;
- при остром кардиореспираторном заболевании, Ht < 0,4 л/л, Hb < 130 г/л;
- хроническая анемия и клинические симптомы анемического синдрома: Ht < 0,25-0,3 л/л, Hb < 80-100 г/л;

- значительная предоперационная кровопотеря: Hb < 80 г/л, операционная кровопотеря > 15% ОЦК; послеоперационный уровень < 80 г/л;
- при частом взятии проб крови для исследований (ятрогенная кровопотеря) до 10% ОЦК;
- замещение ятрогенной кровопотери (до 10% ОЦК) у больных без синдрома дыхательных расстройств в первую неделю жизни — Ht < 0,4-0,3 л/л;
- дыхательная и застойная сердечная недостаточность, цианотичный врожденный порок сердца — Ht < 0,4 л/л, Hb < 130 г/л;
- анемия (Hb < 130 г/л) и тяжелая легочная недостаточность, приступы апноэ, тахипноэ, требующие искусственной вентиляции легких;
- хроническая анемия с Hb < 80 г/л, не корригируемая медикаментозной терапией, или Hb < 100 г/л с клиническими проявлениями;
- установленный диагноз талассемии или серповидно-клеточной анемии, требующий поддержания эндогенной продукции гемоглобина повторными трансфузиями эритроцитов.

Для трансфузии используют эритроцитную массу (давностью не более 3 дней консервации), которую из расчета 10-15 мл/кг массы тела вводят внутривенно медленно (3-4 капли в минуту). Это приводит к повышению уровня гемоглобина на 20-40 г/л. Есть указания на то, что трансфузия 3 мл/кг эритроцитной массы (или 6 мл/кг цельной крови) приводит к подъему уровня гемоглобина на 10 г/л.

Однако следует помнить, что эритроцитная масса практически не содержит факторов свертывания крови и тромбоцитов, а, следовательно, гемостатический потенциал ее ниже, чем у цельной крови.

Переливание эритроцитной массы, а не цельной крови предпочтительнее из-за уменьшения риска передачи вирусных инфекций (различные варианты гепатита В, С, цитомегалия, ВИЧ и др.), сенсibilизации и др.

Об эффективности терапии острой постгеморрагической анемии судят по нормализации окраски и температуры кожи, слизистых оболочек, повышению систолического артериального давления до 60 мм рт. ст., восстановлению диуреза. Восстановление гемодинамики, в том числе центрального венозного давления (до 6-7 мм вод. ст.), ОЦК > 70-75 мл/кг являются показателем достаточности и эффективности инфузионно-трансфузионной терапии острой кровопотери. Лабораторными критериями эффективности являются уровень Hb 120-140 г/л и Ht 0,45-0,5 л/л.

Если острая кровопотеря, вызванная внутренними кровотечениями, требует хирургического вмешательства, то выведение ребенка из шока является обязательным компонентом предоперационной подготовки. Хирург должен работать в тесном контакте с педиатром-реаниматологом, ибо иногда подъем артериального давления при выведении ребенка из шока приводит к резкому усилению внутреннего кровотечения. При наружных кровотечениях следует проводить местную гемостатическую терапию.

После стабилизации ОЦК и центрального венозного давления, но при сохраняющихся артериальной гипотензии и/или олигурии (диурез менее 1 мл/кг/ч)

назначают допамин внутривенно капельно или микроструйно по 5 мкг/кг/мин (стартовая доза): 1 мл 0,5% раствора допамина и 5 мл 1% раствора АТФ разводят в 100 мл 10% раствора глюкозы, введение начинают с 2 капель/кг/мин под контролем АД и диуреза. Если желаемая динамика отсутствует, интенсивность вливания допамина увеличивают до 3-4 капель/кг/мин, и тогда вводимая доза будет, соответственно, равна 7,5-10 мкг/кг/мин.

По окончании острого периода назначают полноценную диету, обогащенную белками, микроэлементами, витаминами. Учитывая истощение запасов железа, назначают лечение препаратами железа.

Хроническая постгеморрагическая анемия

Под хронической постгеморрагической анемией подразумевают длительно сохраняющуюся потерю небольших объемов крови, превышающую способность организма восстанавливать утраченную кровопотерю.

Хроническая постгеморрагическая анемия характеризуется медленным развитием. Дети сравнительно легко переносят хронические кровопотери. Организм ребенка, благодаря компенсаторным механизмам, легче приспосабливается к хроническим кровопотерям, чем к острым, несмотря на то что общее количество потерянной крови может быть значительно большим.

Как правило, хроническая постгеморрагическая анемия развивается вследствие длительно повторяющихся необильных кровотечений и является основной причиной железодефицитных состояний у детей.

Причинами повторных небольших кровопотерь могут быть следующие патологические состояния:

- заболевания желудочно-кишечного тракта: эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, полипоз, диафрагмальная грыжа, дупликация слизистой, дивертикулез и другие;
- гельминтозы: трихоцефалез, анкилостомидоз, аскаридоз и др.;
- опухоли;
- заболевания почек: хронический гломерулонефрит, мочекаменная болезнь;
- заболевания легких: гемосидероз легких;
- заболевания печени: цирроз с развитием синдрома портальной гипертензии, печеночная недостаточность;
- маточные кровопотери: меноррагии различного генеза, дисфункциональные маточные кровотечения, эндометриоз и другие;
- патология системы гемостаза: наследственные и приобретенные тромбоцитопении или тромбоцитопатии, коагулопатии, вазопатии;
- ятрогенные кровопотери: частые заборы крови для исследований, кровопотери во время экстракорпоральных методов лечения (гемодиализ, плазмаферез).

У новорожденных первой недели жизни самой частой причиной хронической постгеморрагической анемии являются все же фето-материнские трансфузии, о которых уже упоминалось ранее. Они считаются единственной причиной истинной железодефицитной анемии у новорожденных.

Причиной развития хронической постгеморрагической анемии у новорожденных также могут быть и послеродовые геморрагии, повторные взятия крови для лабораторных исследований. Послеродовые кровоизлияния во внутренние органы и головной мозг развиваются вследствие акушерской родовой травмы и нарушений в системе гемостаза (наследственные и приобретенные коагулопатии, тромбоцитопении, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания), а также на фоне перинатальной патологии (асфиксия, внутриутробные и приобретенные инфекции).

При исследовании кинетики эритронов установлено, что при хронической постгеморрагической анемии пролиферативная активность эритронов снижается, возрастает неэффективный эритропоэз, укорачивается длительность жизни эритроцитов. Компенсация анемии (с учетом перехода на более низкий уровень показателей периферической крови) достигается за счет расширения плацдарма кроветворения. В результате хронических кровопотерь постоянно истощается депо железа и развивается сидеропения. Вследствие дефицита железа развиваются и различные гиповитаминозы (В, С, А); нарушается обмен микроэлементов (снижается концентрация меди, увеличивается уровень никеля, ванадия, марганца, цинка в эритроцитах).

Клиническая картина хронической постгеморрагической анемии эквивалентна клинике железодефицитной анемии. Дети предъявляют жалобы на слабость, головокружение, шум в ушах, ухудшение аппетита, снижение толерантности к физическим нагрузкам. Кожа бледная с восковидным оттенком или фарфорово-бледная. Слизистые бледные. Помимо общеанемического синдрома, при этой анемии отмечается и сидеропенический синдром, для которого характерны сухость и шершавость кожи, заеды, сглаженность сосочков языка, мягкость и повышенная ломкость ногтей и волос, геофагия и т.д. Возможна одутловатость лица, пастозность голеней. У части больных отмечается субфебрилитет. Границы сердца могут быть смещены влево, довольно часто выслушивается систолический шум, тахикардия, на яремных венах — «шум волчка». Артериальное давление может умеренно снижаться.

Степень выраженности клинических признаков заболевания зависит от степени тяжести анемии. В легких случаях анемия длительное время может оставаться незамеченной. Многие дети чувствуют себя удовлетворительно при уровне гемоглобина 90-100 г/л и меньше.

При тяжелой степени анемии симптомы нарастают постепенно: появляются общая слабость, головокружение, шум в ушах, снижается физическая и психическая активность, ухудшается аппетит. Кожа бледная с восковым оттенком, слизистые оболочки губ, конъюнктивы бескровные, склеры — голубоватые. Над верхушкой сердца выслушивается шум, развивается тахикардия, снижается артериальное давление.

Клиническая картина хронической постгеморрагической анемии у новорожденных также проявляется бледностью кожных покровов и слизистых оболочек, умеренной тахикардией с нежным систолическим шумом на верхушке сердца, тахипноэ. Могут быть увеличены печень и селезенка за счет развития в них оча-

гов екстрамедулярного кровотворення. При этом, если постгеморрагическая анемия вызвана кровоизлиянием в органы брюшной полости (надпочечники, печень, селезенку), то клиническая картина может быть как бы двухэтапной — умеренно выраженные признаки анемии сменяются на 3-5-й день жизни вследствие резкого нарастания гематомы и разрыва органов, развитием симптомов постгеморрагического шока и непроходимости или надпочечниковой недостаточности. Другой особенностью анемии в неонатальном периоде является то, что, несмотря на иногда очень тяжелую анемию при рождении (эритроциты — $< 2,0 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — $< 90-100$ г/л), признаки шока или тяжелой сердечной недостаточности при рождении обычно отсутствуют.

Лабораторные данные. Диагностировав хроническую постгеморрагическую анемию, очень важно выяснить ее причину. Направление и характер обследований определяются индивидуально с учетом клинико-анамнестических данных. У всех больных, независимо от данных анамнеза и клинической картины, необходимо исследовать кал на яйца гельминтов пятикратно.

При лабораторном исследовании выявляют снижение концентрации гемоглобина в эритроците (из-за внутриклеточного отека), гипохромную микроцитарную регенераторную анемию, низкий уровень сывороточного железа ($< 12,5$ мкмоль/л) и коэффициента насыщения трансферрина ($< 16\%$), повышение общей железосвязывающей способности сыворотки крови (> 80 мкмоль/л).

На ЭКГ снижена амплитуда зубцов R и T, есть признаки дисметаболизма миокарда.

Прогноз при хронической постгеморрагической анемии зависит от эффективности лечения основного заболевания, своевременности назначения препаратов железа, рациональности режима, диеты.

Лечение в первую очередь направлено на ликвидацию источника кровотечения и восстановление баланса железа. Последнее достигается применением пре-

паратов железа внутрь, поскольку при хронической постгеморрагической анемии даже средней степени тяжести неизбежно развитие железодефицитной анемии. Парентеральное введение препаратов железа нежелательно, так как это увеличивает риск септического течения бактериальных инфекций.

Диету больного следует обогащать продуктами, содержащими повышенное количество гемового железа, овощами, фруктами. Количество белка в диете увеличивают на 0,5-1 г/кг массы больного по сравнению с возрастной нормой.

Особенности диеты, а также подход к назначению препаратов железа будут подробно рассмотрены в последующих публикациях, посвященных железодефицитной анемии.

В то же время существуют ситуации, когда необходимо прибегнуть к гемотрансфузиям. При хронической постгеморрагической анемии показания к гемотрансфузиям устанавливают на основании общего состояния больного и клинической симптоматики: резистентности к терапии препаратами железа, выраженном прогрессировании анемии ($Hb < 70$ г/л, $Ht < 0,35$ л/л), появлении сердечно-легочной недостаточности с симптомами гипоксии, недостаточности компенсаторных и регуляторных механизмов. Новорожденным с хронической постгеморрагической анемией трансфузии эритроцитарной массы (10-15 мл/кг) показаны при уровне $Hb < 100$ г/л на 1-й неделе жизни и $< 81-90$ г/л в дальнейшем.

У новорожденных, особенно недоношенных, также применяют рекомбинантный эритропоэтин, назначаемый 3 раза в неделю в дозе 200 ЕД/кг подкожно (всего 10 инъекций), что существенно повышает эффективность терапии препаратами железа.

Одновременно назначают внутрь витамины C, B₂, B₆, P, E, A в дозах, вдвое превышающих физиологические потребности.

ДАЙДЖЕСТ

Віддалені наслідки В-стрептококового менінгіту

Проведено оцінку віддалених наслідків у дітей раннього віку, які перехворіли на менінгіт, спричинений інфекцією стрептококів групи В (СГВ-менінгіт), що є провідною причиною менінгіту в цій віковій групі. Висловлено припущення, що, незважаючи на зниження смертності, СГВ-менінгіт буде залишатися однією з основних причин захворюваності серед тих, хто вижив.

Оцінювали дані щодо 90 доношених і майже доношених немовлят, у яких з 1998 по 2006 рік у 2 дитячих лікарнях було діагностовано СГВ-менінгіт. 5 померли від гострої форми, ще 5 померли у віці від 6 міс. до 3 років. У 43, які вижили (54%, середній вік 6,8 [3-12] років), проведено фізикальне і неврологічне обстеження, оцінку слуху й зору, а також стандартизовану оцінку розвитку. Кореляцію між наявними ознаками, лабораторними показниками, неврологічним статусом при виписці з лікарні й результатами подальшого розвитку вивчали за допомогою методів описової статистики та логістичної регресії.

Розвиток 24 із 43 оцінюваних дітей (56%) відповідав віку, в 11 (25%) були незначні або помірні порушення, 8 (19%) мали серйозні порушення. Ознаки, наявні при госпіталізації, що корелювали зі смертю після виписки або тяжкими порушеннями, включали: летаргію ($p = 0,003$), респіраторний дистрес ($p = 0,022$), кому або сопор ($p = 0,022$), судими ($p = 0,015$), вибухання тім'ячка ($p = 0,034$), лейкопению ($p = 0,026$), ацидоз ($p = 0,024$), вміст білка в спинномозковій рідині > 300 мг/дл ($p = 0,006$), вміст глюкози в спинномозковій рідині < 20 мг/дл ($p = 0,026$), потребу в штучній вентиляції легень ($p = 0,002$) або підвищенні артеріального тиску ($p < 0,001$). Ознаки, наявні при виписці, що корелювали з пізнім летальним результатом або тяжкими порушеннями, включали: зниження слуху ($p = 0,004$), неврологічні аномалії ($p < 0,001$) і патологію головного мозку, виявлену методом комп'ютерної томографії ($p = 0,038$).

Дітям, які перенесли СГВ-менінгіт, притаманна значна віддалена захворюваність. Це ще раз підтверджує необхідність постійного спостереження за процесом розвитку дитини та застосування таких стратегій профілактики, як материнська імунізація.

R. Libster, K.M. Edwards, F. Levent et al. Long-term outcomes of group B streptococcal meningitis. *Pediatrics*. 2012; 130 (1): e8 -e15

Дисфункция желудочно-кишечного тракта и интоксикационный синдром: причина или мишень?

В.А. Козловский, Т.В. Кава¹, В.И. Шмалій², П.М Карповец³, Л.И. Григорьева³, М.О. Говоруха¹,

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца;

²Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова;

³Институт экогигиены и токсикологии имени Л.И. Медведя

Многочисленные исследования последних десятилетий убедительно показали, что заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), начиная уже с полости рта, являются независимыми факторами развития многих системных заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых, и отягощают течение практически всех хронических системных заболеваний. Поэтому проблема нормализации функций ЖКТ все чаще становится предметом обсуждения, в частности в контексте рационального и так называемого оптимального (здорового) использования арсенала средств, нормализующих функции ЖКТ. Применение этих средств предусматривает индивидуальный подбор, в максимальной степени удовлетворяющий потребности 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.

В связи с этим особая роль микроценоза ЖКТ в развитии интоксикационного синдрома подразумевает возможность комплексного устранения или хотя бы уменьшения проявлений токсемии при помощи влияния на состояние ЖКТ как мишени для детоксикации.

Суммарный вес микроорганизмов, населяющий 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.

Одним из важнейших свойств кишечной микрофлоры является его антагонистическое взаимоотношение с патогенными микроорганизмами, что важно для предупреждения различных заболеваний или облегчения протекания сопутствующей патологии, особенно хирургической или травматологической, обычно связанной с применением антибиотиков.

Многочисленные исследования, проведенные отечественными и зарубежными учеными, свидетельствуют о широкой распространенности дисбиоза кишечника не только у лиц, страдающих хроническими заболеваниями ЖКТ, но и у большинства здоровых людей.

Еще одно интересное направление — изучение влияния кишечной флоры на детоксикационную составляющую ЖКТ.

Экзогенную интоксикацию часто отождествляют с понятием *отравление*; эндогенную обозначают терминами *аутоинтоксикация*, *эндотоксикоз*, и вызывается она продуктами метаболизма, формирующимися в организме в динамике развития различных патологических состояний, во многом и определяющих тяжесть и исход болезни.

Токсичные продукты попадают в системный кровоток и по системе воротной вены достигают печени, где в норме инактивируются. Однако в случае, когда в состав кишечной флоры входит большое количество микроорганизмов протеолитической группы, в кровь попадает слишком много токсинов и печень попросту 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 к формированию энцефалопатии. Присоединение кишечного эндотоксикоза характерно для гнойно-септических заболеваний — менингоэнцефалитов, перитонитов, абсцессов и т. д. — в связи с имеющимся сбросом бактериальных токсинов из крови в желудочно-кишечный тракт [12-14].

Этот синдром сопутствует большому количеству заболеваний, следовательно, является по своему происхождению мультифакторным и развивается при накоплении эндотоксинов разного происхождения и состава, к которым относят:

- продукты естественного обмена в высоких концентрациях;
- активированные ферменты;
- медиаторы воспаления;
- среднемолекулярные вещества разной природы;
- перекисные продукты и другие биологически активные вещества;
- разнородные по составу ингредиенты нежизнеспособных тканей;
- агрессивные компоненты комплемента.

С практической точки зрения очень важно знать размеры молекул токсических агентов, а также прочность их связывания с белками-переносчиками. Различают токсины с молекулами размером < 150 нм, которые имеют преимущественно *дисметаболическое* происхождение; 150-250 нм, имеющие *параинфекционное* происхождение (липополисахариды), ксенобиотики; > 250 нм, образующиеся в результате резорбции продуктов клеточной деструкции. По имеющимся данным, токсины инфекционного происхождения достаточно часто не имеют прочной связи с белками-носителями (альбуминовой и глобулиновой фракциями плазмы), а крупномолекулярные токсины, образующиеся при клеточной деструкции, имеют высокопрочную связь с токсинесущими фракциями плазмы [4]. Накопление токсических продуктов, в частности, молекул средней массы, во многом определяет исход заболевания. На уровне клеточных структур эндотоксины:

- обладают цитолитическим эффектом;
- активируют лизосомальные ферменты;
- блокируют энергетические процессы в митохондриях;
- инициируют синтез свободных радикалов;
- ингибируют синтетические процессы в рибосомах.

Отдаленное действие эндотоксинов выражается поражением системы микроциркуляции в виде изолированных вне- и внутрисосудистых расстройств и комбинированных изменений. Внесосудистые изменения касаются регуляции тонуса периферических сосудов; среди внутрисосудистых изменений основное место занимают нарушения реологического состояния крови, транскапиллярного и трансмембранного обмена.

При проведении эфферентной терапии важны понимание механизмов детоксикации и простота процедуры. Наиболее известными *механизмами детоксикации* являются:

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

С учетом того, что результаты прогрессирующей хронической интоксикации являются потенциально фатальными, эфферентная (сорбционная) 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]. Способы их взаимодействия с токсинами могут быть различными в зависимости от характера сорбции:

- образование твердого или жидкого раствора;
- поглощение (сгущение) на своей поверхности;
- химическое взаимодействие.

Твердые сорбенты подразделяются на гранулированные и волокнистые.

Волокнистые сорбенты обладают более высокой кинетикой сорбции за счет большей удельной поверх-

ности 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 к тем или иным веществам, зависящая от ультраструктуры сорбента.

Наибольшую сорбционную емкость имеют кремниевые сорбенты: диоксид кремния, бентолиты, полидиметилсилоксаны (гидрогель метилкремниевой кислоты, диметикон).

Угольные сорбенты в этом смысле несколько проигрывают в плане селективности и безопасности. Они слабо сорбируют вирусы и могут повреждать слизистую оболочку кишечника, им свойственна неоднородность структурных элементов, что обуславливает возможность попадания пылевых частиц в кровеносное русло с оседанием в различных органах. Клиническое значение такой возможности сегодня не определено [7].

Результаты исследований [11] свидетельствуют о недостаточной эффективности угольных сорбентов в лечении интоксикационного синдрома, что заставляет пересмотреть традиционные взгляды на их применение. Эффективность угольных сорбентов доказана только при передозировке некоторых лекарственных препаратов с энтерогепатическим путем циркуляции [9].

В противовес угольным, *кремниевые сорбенты* на основе полиметилсилоксана (диметикон, гидрогель метилкремниевой кислоты) проявляют эффективное элиминационное действие [2, 6, 7, 9].

Следует заметить, что эффективность диметикона и гидрогеля метилкремниевой кислоты (как формы полиметилсилоксана) доказана при различных патологиях, в том числе и при дисбиотических поражениях желудочно-кишечного тракта [2, 6]. Однако влияние диметикона на синдром интоксикации не столь выражено, оно повышается при одновременном применении других энтеросорбентов.

По результатам исследований [2, 6, 9], у детей с выраженным дисбиозом кишечника и интоксикационным синдромом применение гидрогеля метилкремниевой кислоты (*Энтеросгель*) не сопровождается повышенным ростом неполноценных форм *E. coli*. Микробиологический анализ фекалий подтвердил также существенное уменьшение повышенного титра гемолизующей *E. coli* на фоне выраженных клинических проявлений. По данным теста восстановления нейтрофилами нитросинего тетразолия и других биохимических исследований, применение *Энтеросгеля* в комплексной терапии больных данной категории:

- повышало токсинсвязывающую способность альбумина;
- снижало токсические свойства аутологичной сыворотки крови;
- уменьшало уровень аутоиммунных реакций за счет уменьшения накопления аутоантигенов [2, 6, 9].

При этом удалось добиться коррекции анаэробной резидентной микрофлоры на 20-40%, а аэробной и факультативно аэробной — на 40-60%; был восстановлен антагонизм по отношению к целому ряду возбудителей кишечных инфекций.

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

В зависимости от длительности химической реакции при «созревании» геля, т. е. от степени его полимеризации, возможно получение пор с заданными характеристиками: микропоры с радиусом $< 1,5$ нм, мезопоры с радиусом 1,5–200 нм и макропоры > 200 нм, что выгодно отличает гидрогель метилкремниевой кислоты от других сорбентов. Благодаря такому строению возможно прямое сорбирование вирусов и бактериоидов, особенно это касается патогенных ротавирусов и кластридиальной флоры. [4, 5, 7].

Кроме того, эндотоксикоз вызывает повышенное образование аммиака в кишечнике, что усиливает интоксикационный синдром, приводя к выраженной симптоматике — диарее, многократной рвоте, слабости, гипертермии, энцефалопатии, гемолизу эритроцитов. Таким образом, замыкаются многочисленные «порочные круги» развития болезни: наличие одних симптомов провоцирует и усиливает появление других.

Введение метилкремниевой кислоты в состав схем для коррекции эндотоксикоза является более чем оправданным. Перспективна также разработка препаратов местного действия, комбинированных средств.

Примером таких продуктов может служить препарат **Сорболонг**, содержащий метилкремниевую кислоту в сухом виде и пребиотик инулин.

Согласно нормам GRAS (Generally Recommended As Standard), **инулин** маркируется на этикетках как «вещество бифидогенного действия».

Попадая в желудок, инулин растворяется в теплом желудочном содержимом, образуя гель [12]. Организм человека не содержит ферменты, способные расщеплять инулин, поэтому вещество в неизменном виде достигает толстого кишечника. При изучении эффектов инулина в шведском исследовании (2000) установлено ускорение 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 более значительно снижается уровень кластридиальной флоры.

Данные американских ученых свидетельствуют, что при добавке инулина к диете достоверно увеличивается средняя продолжительность жизни хомячков в экспериментах с моделированием псевдомембранозного колита, индуцированного *C. difficile* на фоне применения антибиотика.

Кроме того, пребиотики, улучшая функцию микробиоценоза кишечника, усиливают 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.

Естественно, при нарушении микробиоценоза эти субстанции попадают в кровь. В настоящее время показана прямая взаимосвязь большинства хронических поражений (эритематозной волчанки, псориаза и др.) с недостатком и сниженной функциональной активностью пребиотиков в организме.

Таким образом, сочетание в комбинированных сорбентах (Сорболонг, ЛактоБиоЭнтеросгель и др.) пребиотика и сорбента — новое направление в лечении и профилактике интоксикационного синдрома, особенно на фоне дисфункций ЖКТ.

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.

Прием Сорболонга способствует элиминации возбудителя как на этапе сорбции, так и на этапе колонизации ЖКТ (за счет инулина), способствуя профилактике неизбежного в случае перенесенной острой кишечной инфекции дисбактериоза.

С целью воздействия на эндогенную токсемию, связанную с бактериальным обсеменением тонкой кишки, целесообразно в программу лечения пациентов с интоксикационным синдромом бактериального генеза включать применение пребиотиков, улучшающих метаболизм кишечных бактерий, а также антибактериальных препаратов, способных сдерживать развитие колонизации ЖКТ патогенами. Под влиянием пребиотических препаратов у больных отмечено снижение избыточной бактериальной пролиферации в тонкой кишке, сопровождающееся уменьшением выраженности клинической картины интоксикации.

Целесообразность применения **лактолозы** с сорбентами при состояниях, связанных с интоксикационным синдромом, очевидна. При выборе сорбентов для устранения выраженного интоксикационного синдрома, связанного с синдромом холестаза, предпочтение отдают кремниевым сорбентам, в частности Энтеросгелю, который, по данным Л.В. Мороз с соавт. (2006), превосходит другие сорбенты по влиянию на тяжесть выраженной холестической интоксикации при вирусном гепатите.

Роль энтеросорбентов при патологии гепатобилиарной системы, в частности при алкогольной интоксикации и алкогольной болезни печени, освещена во многих работах. При этом, по данным И.И. Кутыко и соавт. (2012), назначение кремниевых сорбентов существенно улучшает клиническое состояние пациентов.

Однако в случае применения комбинированных сорбентов важно, чтобы отсутствовало фармацевтическое взаимодействие, поскольку от ультраструктуры сорбента зависит основное его свойство — сорбционная активность.

Експериментально встановлено, що лактулоза, приймаемая в сочетании с Энтеросгелем (**ЛактоБиоЭнтеросгель**), не влияет на его сорбционную активность (3,6 vs 3,2 усл.ед.), определяемую по красителям, а также не изменяет рН. Целесообразность такого комбинированного применения подтверждается эффективностью как лактулозы, так и Энтеросгеля в терапии дисбактериоза, представляющего важный патогенетический механизм в развитии осложнений интоксикационного синдрома.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 164 с.
2. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г. и др. Клиническое лечебно-профилактическое использование препарата Энтеросгель у больных с патологией органов пищеварения // Клиническое применение препарата Энтеросгель у больных с патологией органов пищеварения: новые подходы к терапии. Методические рекомендации для врачей / Под ред. И.А. Маева, Ю.Н. Шевченко, А.Б. Петухова. – М., 2000. – С. 15-21
3. Новокшенов А.А., Соколова Н.В. Клиническая эффективность этиопатогенетической терапии энтеросорбентами острых кишечных инфекций у детей // Педиатрия. – 2009. – № 1. – С. 27-31.
4. Сухов Ю.А., Гебеш В.В. Влияние энтеросорбции на уровень провоспалительных цитокинов при кишечной инфекции и кори // Клиническая иммунология. – 2007. – № 1 (6). – С. 76-78.
5. Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. Лечение диарейного синдрома // Фарминдекс-практик. – 2005. – № 9. – С. 49-60.
6. Чернобровый В.Н., Палий И.Г. Применение препарата Энтеросгель для лечения дисбактериоза кишечника // Мистецтво лікування. – 2003. – № 5. – С. 74.
7. Юлиш Е.И., Кривушев Б.И. Метод энтеросорбции в лечении синдрома интоксикации // Здоровье ребенка. – 2011. – № 4. – С. 75-79.
8. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Expert WHO. Emerg Infect Dis 2003; 9.
9. Greene S.L., Kerins M., O'Connor N. Prehospital activated charcoal: the way forward // Emerg. Med. J. 2005; 10: 734-7.
10. Emel'ianov S.I., Briskin B.S., Demidov D.A., Demidova T.I. Opportunities of the enterosorption and evolution of the enterosorbent for surgical treatment of endotoxemia // Eksp. Klin. Gastroenterol. 2010; 11: 84-9.
11. Isbister G.K., Kumar V.V. Indications for single-dose activated charcoal administration in acute overdose // Curr. Opin. Crit. Care. 2011; 17(4): 351-7.
12. Parashar U.D., Gibson C.J., Bresse J.S., Glass R.I. Rotavirus and severe childhood diarrhea // Emerg. Infect. Dis. 2006; 12: 304-6.

(P)

ДАЙДЖЕСТ

Зв'язок між колонізацією організму матері і новонародженого *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus є основною причиною інфекцій у дітей. Відомо, що колонізація *S. aureus* є фактором ризику інфікування, але залишається незрозумілим, чи відіграє колонізація материнського організму важливу роль у подальшій колонізації організму дитини.

Метою дослідження було оцінити, чи пов'язана колонізація материнського організму *S. aureus* під час вагітності або пологів із колонізацією організму немовляти.

У проспективному когортному дослідженні брали участь вагітні жінки (з 34-37-го тижня вагітності) в період між 2007 і 2009 рр. Мазки з носа та піхви для бактеріальної культури брали в жінок при включенні в дослідження; мазки з носа отримували в жінок і новонароджених під час пологів, а також при візитах через 2 й 4 місяці після пологів. Для визначення наявності впливу колонізації організму матері на колонізацію організму дитини використовували логістичну регресію.

Повні дані було отримано для 476 матерів при включенні в дослідження та для 471 пари (діади) мати-дитина під час пологів. Колонізацію організму метицилін-резистентним *S. aureus* (MRSA) було виявлено в 10-17% матерів, із найвищою частотою при включенні в дослідження. Пік поширеності колонізації організму MRSA в немовлят виявлено в 2-місячному віці (20,9%). Колонізація організму матері стафілококом на момент включення в дослідження підвищувала ймовірність такої колонізації для немовляти при:

- народженні (відношення шансів [ВШ] 4,8; 95% довірчий інтервал [ДІ] 2,4-9,5);
- виписуванні зі стаціонару (ВШ 2,6; ДІ 1,3-5,0);
- досягненні 2-місячного віку (ВШ 2,7; ДІ 1,6-4,3);
- досягненні 4-місячного віку (ВШ 2,0; ДІ 1,1-3,5).

Подібні результати були отримані щодо колонізації організму матері стафілококом під час пологів. У 50 діад мати-дитина виявлено одночасну колонізацію MRSA: 76% спільних ізолятів з однаковим типом імпульсного магнітного поля і 30% спільних ізолятів USA300. Тільки в 2 дітей розвинулася стафілококова інфекція.

Автори дійшли висновку, що колонізація *S. aureus* (включаючи MRSA) у досліджуваній групі діад «мати-дитина» була надзвичайно поширеною. Організм немовляти, народженого матір'ю, організм якої був колонізований стафілококом під час третього триместру вагітності або на момент пологів, швидше за все, теж буде заселений цим збудником і станеться це, найімовірніше, у ранньому післяпологовому періоді.

N. Jimenez-Truque, S. Tedeschi, E.J. Saye et al. Relationship between maternal and neonatal *Staphylococcus aureus* colonization. *Pediatrics*. 2012; 129 (5): e1252-9

Роль еозинофільних гранулоцитів крові в розвитку atopічної бронхіальної астми у дітей

О.В. Бєлашова, к.м.н., асистент,
кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Згідно з сучасними поглядами, одними з ключових клітин, які беруть активну участь у формуванні алергічного запалення в бронхах під час розвитку бронхіальної астми (БА), є **еозинофільні гранулоцити**. Деякі дослідники навіть пропонують розглядати патологічну картину при БА як «хронічний еозинофільний десквамативний бронхіт» [3, 4]. Щодо визначення ролі еозинофільних гранулоцитів крові в реалізації алергічного запалення при БА в літературі більше уваги приділяється їхнім морфометричним характеристикам, проте питання метаболічної активності цих гранулоцитів висвітлені недостатньо [1, 4, 5]. У гранулах еозинофілів містяться лужні білки, головні з яких — великий основний протеїн, еозинофільний катіонний протеїн, еозинофільна пероксидаза, еозинофільний нейротоксин. Прозапальні властивості таких клітин проявляються завдяки дії саме цих речовин, яким властиві цитотоксичність, стимуляція дегрануляції опасистих клітин та базофілів [4, 6, 8]. Останніми роками встановлено, що еозинофілам притаманна фагоцитарна активність та схильність до «кисневого вибуху» у відповідь на специфічні стимули [1, 2]. Отже, визначення вмісту основних цитотоксичних речовин, які вивільняють еозинофіли — катіонних білків, пероксидази — може виявляти ступінь активації основних прозапальних клітин алергічного запалення та непрямо відображати тяжкість цього запального процесу. У літературних джерелах більше уваги приділяється визначенню вмісту зазначених цитотоксичних речовин у сироватці крові; є лише незначна кількість публікацій, присвячених визначенню ролі внутрішньоклітинного вмісту цитотоксичних речовин у розвитку atopічної БА в дітей [2, 4, 7].

Підвищення показників функціональної активності еозинофілів за наявності atopічної реактивності підкреслювалося в низці досліджень [5, 6], однак, за іншими даними, у випадку atopічної форми БА відзначається зниження функціональної активності еозинофільних гранулоцитів, пов'язане з виснаженням їхнього метаболічного потенціалу в разі алергенної стимуляції [4, 8]. Літературні повідомлення про використання змін показників метаболічної активності еозинофілів для підтвердження atopічного фенотипу БА дитячого віку нечисленні та суперечливі [6, 7, 10]. У деяких працях підкреслюється достатня діагностична цінність цих показників під час встановлення зазначеного фенотипу БА у дітей [3, 5]. Інші автори доводять, що використання одних лише показників активності еозинофільних лей-

коцитів крові є малоінформативним для підтвердження чи спростування atopічної БА у дітей [3, 4, 6, 9].

Таким чином, наразі залишається низка невирішених питань, пов'язаних, насамперед, зі встановленням діагностичної, прогностичної цінності показників метаболічної активності еозинофільних лейкоцитів периферичної крові для верифікації atopічної БА в дитячому віці.

Мета дослідження — вивчення показників метаболічної активності еозинофільних гранулоцитів крові при atopічній бронхіальній астмі у дітей.

Матеріал та методи

Для досягнення поставленої мети було сформовано дві клінічні групи. Першу (I) групу становили 15 дітей із atopічною БА (наявність позитивного власного алергологічного та/чи родинного анамнезу), до II клінічної групи увійшли 16 пацієнтів із діагнозом БА без ознак atopії. Середній вік хворих I клінічної групи становив $11,3 \pm 3,3$ року, а в групі порівняння — $12,7 \pm 3,2$ року ($p > 0,05$). Групи були зіставні за основними характеристиками. Показники метаболічної активності еозинофілів крові оцінювали за активністю киснезалежного метаболізму еозинофільних гранулоцитів крові шляхом обчислення процентного вмісту формазанпозитивних клітин із урахуванням величини цитохімічного коефіцієнта [11] та з використанням набору реактивів фірми «Dia-M», м. Москва. Внутрішньоклітинний вміст еозинофільних катіонних білків в умовних одиницях (у. о.) визначали за методом В.Е. Пігаревського; пероксидази (в у. о.) — за методом Грехема — Кнолля [11]. Отримані результати аналізували за методами біостатистики та клінічної епідеміології.

Результати досліджень

Киснезалежну метаболічну активність еозинофілів крові визначали за даними тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ-тесту) у спонтанному та стимульованому варіантах, результати якого наведені в **таблиці 1**.

Хоча статистично вірогідної відмінності за середніми показниками НСТ-тесту еозинофілів крові між групами порівняння виявити не вдалося, у дітей із atopією порівняно з хворими на неatopічну БА відзначено тенденцію до зниження показників стимульованого НСТ-тесту, який характеризує стан оксидазної метаболічної активності еозинофілів периферичної крові. Частка дітей із фенотипом atopічної БА, в яких зафіксовані по-

Таблиця 1. Показники тесту з нітросинім тетразолієм на метаболічну активність еозинофільних гранулоцитів крові дітей в порівнюваних групах ($M \pm m$)

Клінічні групи	Кількість дітей	Показники тесту			
		Спонтанного		Стимульованого	
		% формазан-позитивних клітин	ЦХК, у. о.	% формазан-позитивних клітин	ЦХК, у. о.
I	15	19,27 ± 10,1	0,22 ± 0,14	18,7 ± 11,2	0,2 ± 0,13
II	16	18,1 ± 11,1	0,25 ± 0,17	19,1 ± 9,9	0,24 ± 0,16
Р між групами I і II		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примітки: ЦХК – інтегральний цитохімічний коефіцієнт; у. о. – умовні одиниці; р – критерій Стюдента.

казники стимульованого НСТ-тесту менші за середньогрупове значення, становила $12,2 \pm 5,0\%$, а серед хворих на неатопічну БА такі дані відзначено лише в $4,5 \pm 1,8\%$ випадків ($p < 0,05$). Між показниками стимульованого та спонтанного НСТ-тесту у хворих із atopічним фенотипом БА встановлено тісний вірогідний корелятивний зв'язок ($r = 0,99$, $p < 0,05$).

Зниження показників стимульованого НСТ-тесту на метаболічну активність еозинофільних гранулоцитів крові, можливо, пов'язане із їх тривалою алергенною стимуляцією під час реалізації алергічного запалення, яке характерне саме для atopічного фенотипу БА. Така стимуляція, ймовірно, і призводить до виснаження киснезалежного метаболізму «головних» прозапальних клітин алергічного запалення.

Статистично вірогідних відмінностей у групах порівняння за показниками індексу стимуляції еозинофільних гранулоцитів периферичної крові виявити не вдалося. У пацієнтів I клінічної групи цей показник сягав $1,13 \pm 0,5$ у. о., у представників II групи – $1,05 \pm 0,3$ у. о. ($p > 0,05$). Проте між даними індексу стимуляції еозинофілів крові та виразністю шкірної реакції негайного типу під час проведення алергологічних проб з алергенами домашнього пилу встановлено статистично вірогідний корелятивний зв'язок ($r = 0,56$, $p < 0,05$).

Отримані результати, можливо, пояснюються тим, що пил є постійним та найбільш частим сенсibiliзуючим чинником, і тривалий контакт дітей з його компонентами призводить до поступового виснаження «головних» клітин алергічного запалення. Вірогідних корелятивних зв'язків між зазначеним показником функціональної активності еозинофілів та розміром папул під час проведення алергопроб з іншими небактеріальними алергенами не виявлено.

Із урахуванням зниження показників стимульованого НСТ-тесту на активність еозинофілів крові визначено резерв киснезалежного метаболізму цих гранулоцитів, позитивне значення якого свідчить про збереження можливостей посилення «респіраторного вибуху», а негативне – про їхнє виснаження.

Резерв киснезалежного метаболізму еозинофілів визначали як різницю між показниками стимульованого та спонтанного НСТ-тесту за інтегральним цитохімічним коефіцієнтом. Негативний резерв оксидазної мікробіцидності еозинофільних клітин виявлено в $45,1 \pm 3,3\%$ хворих I групи та в $32,3 \pm 3,8\%$ хворих групи порівняння ($p < 0,05$).

Отримані дані підтверджують висунуту гіпотезу про порушення киснезалежної активності клітин алергічного запалення – еозинофільних гранулоцитів крові – у дітей, хворих на atopічну форму БА.

За негативного резерву киснезалежного метаболізму еозинофільних лейкоцитів крові атрибутивний ризик наявності atopічної БА в обстежених сягав $14,0\%$, відносний ризик – $1,7\%$ (95% довірчий інтервал [ДІ] $0,97-3,1$), відношення шансів розвитку БА – $1,3\%$ (95% ДІ $0,9-1,8$; $p < 0,05$).

Таким чином, визначення негативного резерву киснезалежного метаболізму еозинофільних гранулоцитів крові за результатами НСТ-тесту може бути використане під час верифікації atopічної БА в дитячому віці, про що свідчать показники атрибутивного та відносного ризиків.

Проведено оцінку фагоцитарної активності еозинофільних гранулоцитів крові у представників груп спостереження, результати якої наведено в таблиці 2.

Відповідно до наведених даних, між досліджуваними групами виявлено статистично вірогідні відмінності за показниками фагоцитарної активності еозинофільних лейкоцитів крові. У дітей із фенотипом atopічної БА показники фагоцитарної активності та фагоцитарного числа еозинофілів були вірогідно нижчими порівняно з такими показниками у хворих дітей із неатопічною БА. Це може свідчити про функціональну виснаженість гранулоцитів крові у дітей із atopічною БА.

Внутрішньоклітинний уміст еозинофільних катіонних білків та пероксидази в пацієнтів I групи спостереження становив $0,15 \pm 0,06$ у. о. та $1,38 \pm 0,37$ у. о. відповідно, а у представників групи порівняння – $0,2 \pm 0,08$ у. о. та

Таблиця 2. Показники фагоцитарної функції еозинофільних гранулоцитів крові дітей в порівнюваних групах ($M \pm m$)

Клінічні групи	Показники фагоцитозу		
	Кількість дітей	ФА, %	ФЧ, у.о.
I	15	62,8 ± 2,8	1,95 ± 0,14
II	16	77,4 ± 3,4	4,75 ± 0,94
Р між групами I і II		< 0,05	< 0,05

Примітки: ФА – фагоцитарна активність; ФЧ – фагоцитарне число; у. о. – умовні одиниці; р – критерій Стюдента.

1,53±0,18 у. о. відповідно ($p > 0,05$). Хоча вірогідної різниці за цими показниками немає, все ж таки у хворих I групи прослідковується тенденція до більш низького вмісту еозинофільних катіонних білків та пероксидази. Так, частка хворих, у яких внутрішньоклітинний вміст еозинофільних катіонних білків був меншим за середньогруповий показник, у I клінічній групі становила 60,0 ± 3,2%, а в II групі – 51,3 ± 4,2% ($p > 0,05$). Частка хворих, у яких активність еозинофільної пероксидази була менша за середньогруповий показник, у I групі становила 43,1 ± 3,6%, а серед представників II групи – 40,1 ± 4,2% ($p > 0,05$).

Таким чином, під час розвитку atopічної БА метаболічна активність «головних» прозапальних клітин алергічного запалення – еозинофілів крові, визначена за даними НСТ-тесту, значно скомпрометована, що можна використати при проведенні комплексної клініко-параклінічної діагностики цього фенотипу БА у дітей.

Висновки

- Під час верифікації atopічної форми бронхіальної астми можна використовувати показники метаболічної активності еозинофілів крові, визначені за даними НСТ-тесту, та їхньої фагоцитарної активності в комплексі з іншими клінічно-параклінічними даними.
- Визначення негативного резерву киснезалежного метаболізму еозинофільних гранулоцитів крові за даними НСТ-тесту асоціюють із atopічною БА в дитячому віці.

Література

1. Класифікація бронхіальної астми у дітей // Здоров'я України. – 2010. – Тематичний номер, грудень. – С. 30.
2. Клінічні настанови з діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей / Ю.Г. Антипкін [та ін.] // Здоров'я України. – 2010. – № 3 (14). – С. 39–41.
3. Лапшин В.Ф., Уманец Т.Р. Астма-фенотипи в детском возрасте // Здоров'я України. – 2009. – № 4/1. – С. 12–14.
4. Ласиця О.І., Ласиця Т.С., Недельська С.М. Алергологія дитячого віку. – К.: Книга плюс, 2004. – 367 с.
5. Хаптахева Г.Э., Чучалин А.Г. Респираторная инфекция и бронхиальная астма // Пульмонология. – 2008. – № 5. – С. 75–78.
6. Чернушенко Е.Ф. Иммуные механизмы развития бронхиальной астмы // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 4 (15). – С. 45–48.
7. Castro-Rodriguez, Jose A. The Asthma Predictive Index // Curr. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 11 (3). – P. 157–161.
8. Castro-Rodriguez J.A. The Asthma Predictive Index: A very useful tool for predicting asthma in young children // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 16. – P. 212–216.
9. Global strategy for asthma management and prevention (GINA 2011) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2011.pdf.
10. Islam T., Berhane K., McConnel R. et al. Glutathione-S-transferase (GST) P1, GSTM1, exercise, ozone and asthma incidence in school children // Thorax. – 2009. – Vol. 64 (3). – P. 197–202.
11. Devulapalli C.S., Carlsen K.C., Haland G. et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age // Thorax. – 2008. – Vol. 63, № 1. – P. 8–13.

ДАЙДЖЕСТ

Віддалені клінічні результати перенесеного в дитинстві нейробореліозу (хвороби Лайма)

У дітей із підтвердженим діагнозом нейробореліоз (хвороба Лайма, ХЛ) досліджували віддалені клінічні результати, оцінюючи частоту стійких суб'єктивних симптомів порівняно з контрольною групою.

84 дитини, в яких кілька років тому (медіана 5 років) було підтверджено діагноз ХЛ, пройшли повторний неврологічний огляд, який включав анкетування. Було проаналізовано медичну документацію та дані щодо дітей контрольної групи ($n = 84$).

Загальний ступінь вилікування становив 73% ($n = 61$). Об'єктивні неврологічні результати, визначені як «установлені наслідки», були виявлені у 16 пацієнтів (19%). Більшість із цих дітей страждали на стійкий параліч лицьового нерва ($n = 11$), але виявлено й інші моторні або сенсорні порушення ($n = 5$). Неврологічні ознаки та/або симптоми, в основному сенсорного характеру, визначені як «можливі наслідки», виявлені в інших 7 пацієнтів (8%). Неспецифічні суб'єктивні симптоми були зареєстровані в 35 пацієнтів (42%) і 32 дітей групи контролю (38%) (відмінності недостовірні). Показники частоти порушень повсякденної діяльності або успішності в школі були однаковими в обох групах (23 проти 20%, відмінності недостовірні).

Ступінь клінічного вилікування у віддаленому періоді становив 73% у дітей із підтвердженою ХЛ. Стійкий параліч лицьового нерва виявлено в 13%, інші моторні або сенсорні розлади – ще у 14%. Неврологічні розлади не призводили до більш частих, ніж у групі контролю, порушень повсякденної діяльності або шкільної успішності; ступінь їх тяжкості слід розглядати як легкий. Крім того, неспецифічні суб'єктивні симптоми (головний біль, втома або проблеми з пам'яттю чи концентрацією уваги), зареєстровані з однаковою частотою в пацієнтів та в групі контролю, не слід розглядати як ускладнення після ХЛ.

B.H. Skogman, K. Glimaker, M. Nordwall et al. Long-term clinical outcome after Lyme neuroborreliosis in childhood. *Pediatrics*. 2012; 130 (2): 262–269

Показники гуморальної ланки імунної системи в периферичній крові дітей, хворих на бронхіальну астму, з урахуванням астма-фенотипів

У.І. Марусик, к.м.н., асистент,
кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Бронхіальна астма (БА) залишається одним із найпоширеніших хронічних респіраторних захворювань дитячого віку [1, 11]. Незважаючи на численні фундаментальні дослідження тонких механізмів патогенезу, розробку нових селективних лікарських препаратів, створення спеціальних програм ВООЗ, у частині випадків не вдається досягти контролю цього захворювання [2, 8].

За сучасними поглядами, БА визначається як комплексне захворювання, яке може проявлятися низкою фенотипів (зокрема, залежно від віку), врахування яких, на нашу думку, підвищить рівень контролю захворювання. У літературних джерелах переважають дані, які пов'язують астму раннього початку з atopічним механізмом розвитку захворювання, а пізній фенотип астми — з неатопічним [5, 6], однак ці відомості є неоднозначними. Таким чином, коли йдеться про БА, необхідно враховувати наявність її фенотипів, яким притаманні різні неоднорідні механізми розвитку захворювання, проте клінічні симптоми при цьому практично однакові [13].

Таким чином, урахування показників імунної системи, які відображають патогенетичні механізми реалізації БА [7], під час дослідження периферичної крові хворих дітей дасть змогу підвищити ефективність лікування.

Мета дослідження — оцінити показники гуморальної ланки імунної системи в дітей шкільного віку для верифікації фенотипів ранньої та пізньої бронхіальної астми, що дасть змогу поліпшити результати лікування.

Матеріал і методи

В умовах пультмонологічного відділення Обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці комплексно обстежено 50 дітей шкільного віку, хворих на БА. Пацієнтів розподілено на дві клінічні групи залежно від фенотипу астми. До першої (I) клінічної групи увійшли 25 пацієнтів, у яких захворювання вперше проявилось в ранньому віці (фенотип раннього початку БА); 25 школярів, у яких захворювання розвинулося у віці > 6 років, сформували другу (II) клінічну групу (астма пізнього початку).

За основними клінічними характеристиками групи були зіставними. I клінічну групу сформували 18 хлопчиків (72,0%) та 7 дівчаток (28,0%). До II групи порів-

няння увійшли 20 хлопчиків (80,0%, $p_p > 0,05$) та 5 дівчаток (20,0%, $p_p > 0,05$). Середній вік хворих I групи становив $11,4 \pm 3,3$ року, а II групи — $12,7 \pm 3,3$ року ($p_p > 0,05$). До складу I клінічної групи увійшли 8 (32,0%) міських жителів та 17 пацієнтів (68,0%) із сільської місцевості, II групу становили 11 (44,0%) мешканців міст і міських поселень та 14 хворих (56,0%, $p_p > 0,05$), які проживають у селах.

Згідно з класифікацією БА в дітей, наведеною в GINA-2006 та її наступних версіях [3, 12], частковий контроль БА відзначався в 6 осіб (24,0%) із раннім початком захворювання та в 7 (28,0%) — із пізнім ($p_p > 0,05$). Неконтрольовану астму зареєстровано в 19 осіб (76,0%) I клінічної групи та в 17 (68,0%) хворих II групи ($p_p > 0,05$).

Таким чином, за статтю, віком, місцем проживання та рівнем контролю захворювання клінічні групи вірогідно не відрізнялися.

Усім дітям проводили імунологічне дослідження крові II-III рівнів, зокрема оцінювали вміст інтерлейкінів-4, -5 та -8 (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-8) у сироватці крові.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики, використовуючи статистичну програму StatSoft Statistica v5.0., та з позиції клінічної епідеміології, з визначенням чутливості та специфічності тестів і відношення правдоподібності позитивного (ВП+) та негативного (ВП-) результатів, а також з урахуванням абсолютного й відносного ризиків та співвідношення шансів із зазначенням 95% довірчого інтервалу (95% ДІ).

Результати дослідження

Порівняльний аналіз показників гуморальної ланки імунітету дітей із фенотипами раннього та пізнього початку БА показав, що в дітей I клінічної групи відзначено чітку тенденцію до підвищеної концентрації цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-5 у сироватці крові (**рис. 1**).

Підвищений вміст ІЛ-4 у сироватці крові (більше 3,6 пг/мл) визначався у 80,0% дітей із раннім астма-фенотипом та лише в 66,0% осіб II групи ($p_p > 0,05$). Показники діагностичної цінності підвищеного вмісту ІЛ-4 у сироватці крові для виявлення раннього фенотипу БА у школярів відносно пізнього були такими: чутливість — 80,0% (95% ДІ 70,82-87,33), специфічність —

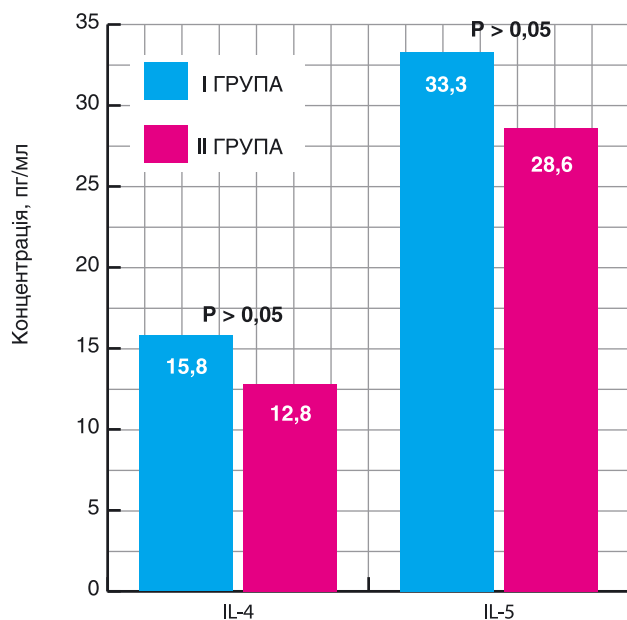


Рисунок 1. Показники концентрації ІЛ-4 та ІЛ-5 у сироватці крові дітей із різними фенотипами астми

34,0% (95% ДІ 24,82-44,15), ВП+ – 1,21 та ВП- – 0,58. Підвищений понад 3,6 мг/мл вміст ІЛ-4 у сироватці асоціювався з ризиком наявності фенотипу раннього початку БА таким чином: абсолютний ризик – 0,17, відносний ризик – 1,47 (95% ДІ 1,2-1,7) при співвідношенні шансів – 2,1 (95% ДІ 1,1-3,9).

Отримані нами результати збігаються із літературними даними, які вказують на провідну роль прозапальних цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-5 у реалізації еозинофільного запалення в респіраторному тракті шляхом регуляції синтезу імуноглобуліну Е [4]. Отже, ці результати дають підстави рекомендувати індивідуальний підхід у лікуванні астми раннього початку, спрямований на контроль еозинофільно-опосередкованого запального процесу в бронхах.

Оскільки ІЛ-8 ініціює респіраторний «вибух» [9] та викликає масивну інфільтрацію тканин нейтрофілами, можна припустити, що його вміст у сироватці крові асоціюється з активністю запальної відповіді організму.

Установлено, що в дітей із астмою раннього початку (І групи) відзначається чітка тенденція до зменшеного вмісту цього цитокіну, на відміну від хворих ІІ групи. Так, середній вміст ІЛ-8 у сироватці крові осіб І групи становив $6,5 \pm 2,6$ пг/мл, а в осіб ІІ групи – $8,9 \pm 5,3$ пг/мл ($p > 0,05$), що більше ніж у чотири рази перевищувало референтні значення, наведені виробником тесту (2,0 пг/мл).

Слід відзначити, що показники сироваткового вмісту ІЛ-8, які перевищували 7,62 пг/мл, реєстрували практично в кожній другій дитині, хворій на БА пізнього початку, на відміну від представників І клінічної групи. Так, зазначений вище вміст ІЛ-8 у сироватці крові реєструвався в 44,0% дітей із пізнім астма-фенотипом та лише в 18 пацієнтів І клінічної групи ($p > 0,05$).

Підвищений понад 7,62 пг/мл сироватковий вміст ІЛ-8 асоціювався з ризиком наявності фенотипу пізнього початку БА таким чином: абсолютний ризик – 0,27,

відносний ризик – 1,62 (95% ДІ 1,0-2,5), при співвідношенні шансів 3,1 (95% ДІ 1,6-6,0). При цьому виявлення підвищеної концентрації ІЛ-8 в сироватці крові пацієнтів ІІ клінічної групи супроводжувалося такими показниками: чутливість – 44,0% (95% ДІ 34,08-54,28), специфічність – 80,0% (95% ДІ 70,25-87,69), ВП+ – 2,2 та ВП- – 0,7, що свідчить про їхню діагностичну цінність для виявлення пізнього астма-фенотипу.

Таким чином, чітка тенденція до підвищення рівня ІЛ-8 у сироватці крові дітей із фенотипом пізнього початку бронхіальної астми вказує, ймовірно, на активну роль нейтрофілів у реалізації запального процесу в дихальних шляхах, що дає змогу індивідуалізувати лікувальну тактику в цих пацієнтів завдяки препаратам, які контролюють нейтрофільну запальну відповідь, наприклад метилксантинам [10].

Висновки

1. Ураховуючи низьке відношення правдоподібності показників сироваткового вмісту ІЛ-4, -5 та -8 у дітей, їх недоцільно використовувати для верифікації раннього та пізнього фенотипів бронхіальної астми.

2. Підвищений сироватковий вміст цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-5 дає змогу рекомендувати індивідуальний підхід у лікуванні астми раннього початку, спрямований на контроль еозинофільно-опосередкованого запального процесу в бронхах.

3. Підвищення рівня ІЛ-8 у сироватці крові дітей із фенотипом пізнього початку бронхіальної астми дає змогу індивідуалізувати лікувальну тактику в цих пацієнтів завдяки препаратам, які контролюють нейтрофільну запальну відповідь.

Література

1. Aganche I., Akdis C., Jutel M. et al. Untangling asthma phenotypes and endotypes // *Allergy*. – 2012. – V. 67, Is. 7. – P. 835–846.
2. Fanta C.H. Asthma // *N Engl J Med*. – 2009. – № 360. – P. 1002–1114.
3. Global initiative for asthma // *Pocket guide for asthma management and prevention*. – 2009. – 30 p.
4. Golden M.P. Leukotrienes // *N Engl J Med*. – 2009. – № 357. – P. 1841–1854.
5. Henderson J. The search for new asthma phenotypes // *Arch Dis Child*. – 2009. – № 94. – P. 333–336.
6. Hesselmar B., Enelund A.-C., Eriksson B. et al. The heterogeneity of asthma phenotypes in children and young adults // *J Allergy*. – 2012. – Article ID 163089. – P. 6.
7. Holguin F.B., Bleecker E.R.B., Busse W.B. et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset // *J Allergy Clin Immunol*. – 2011. – V. 127, Is. 6. – P. 1486–1493.
8. Kit B.K., Simon A.E., Ogdan C.L. et al. Trends in preventive asthma medication use among children and adolescents, 1988–2008 // *Pediatrics*. – 2012. – № 129. – P. 62–70.
9. Ordonez C.L., Shaughnessy T.E., Matthay M.A. et al. Increased neutrophil numbers and IL-8 levels in airway secretions in acute severe asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2000. – № 161 – P. 1185–1190.
10. Безруков Л.О., Колоскова О.К., Ортеменко Є.П. Оцінка ефективності базисної терапії бронхіальної астми у школярів за різними типами запалення дихальних шляхів // *Буковинський медичний вісник*. – 2008. – Т. 12, № 4. – С. 60–63.
11. Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р. Астма-фенотипи в детському візмі // *Здоров'я України*. – 2009. – № 4/1. – С. 12–14.
12. Протокол діагностики та лікування бронхіальної астми в дітей: Наказ МОЗ України № 767 від 27.12.2005 р.
13. Уманець Т.Р. Клініко-анамнестичні особливості фенотипів бронхіальної астми у дітей // *Перинатологія і педіатрія*. – 2011. – № 2 (46). – С. 69–71.

Опыт коррекции нарушения сна у детей раннего возраста

В.М. Савво, Т.А. Филонова, Е.А. Бабенко,

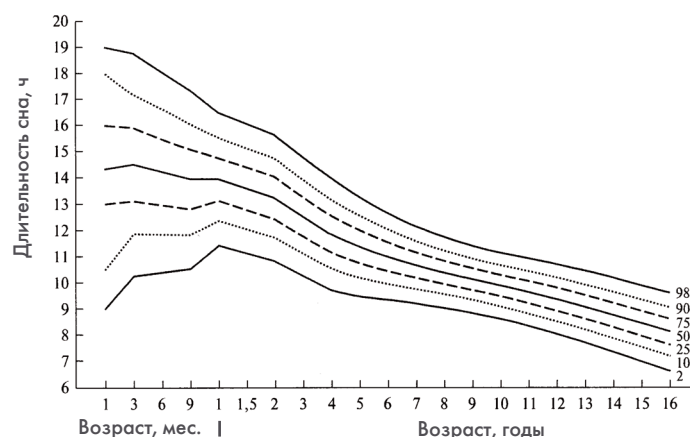
Харьковская медицинская академия последипломного образования,
Детская городская поликлиника № 7, г. Харьков

Нарушение сна у детей раннего возраста является одной из актуальных и малоизученных проблем педиатрии. Это одна из частых жалоб, с которой родители детей первых лет жизни обращаются к педиатру. Сон представляет собой жизненно важную потребность организма, особенно детского. Это естественное и регулярное состояние, важное не только для отдыха и восстановления сил, но и для его роста и развития [8]. В период сна осуществляются процессы метаболизма (идут пластические процессы, происходит накопление энергии, секретируются гормоны, в частности, соматотропный гормон). Сон способствует переработке и хранению информации (осуществляется переход кратковременной памяти в долговременную, т. е. консолидация памяти), приспособливает организм к изменению освещенности (день-ночь), т. е. участвует в биологических циркадных ритмах организма. В период сна осуществляется восстановление иммунитета путем активизации функций Т-лимфоцитов [5, 6, 9]. Исследователи из США установили зависимость некоторых особенностей функционирования иммунной системы от продолжительности и качества сна. Была установлена связь между сном с низкой эффективностью и продолжительностью и более частым инфицированием респираторными вирусами [13].

Потребность в сне у детей значительно выше, чем у взрослых. У новорожденного ребенка средняя продолжительность сна составляет около 18 часов в сутки. Ребенок спит в среднем:

- в первое полугодие жизни — 14,2-14,5 ч в сутки;
- к одному году — около 13,9 ч;
- к четырем годам — около 11,8 ч.
- только к годам 16 ребенок начинает спать как взрослый — около 8 часов (рис. 1) [14].

Еще одной особенностью сна новорожденного ребенка является **полифазность** — наступление несколько раз в течение суток. На протяжении всего первого года жизни у детей идет интенсивный процесс **консолидации сна**, результатом которого является формирование более продолжительного ночного сна. С биологической точки зрения такая консолидация обусловлена созреванием системы выработки **мелатонина** — гормона



Примечание. Кривые обозначают границы соответствующих процентилей.

Рисунок 1. Возрастная динамика суммарной длительности сна в сутки

шишковидной железы, уровень которого повышается в темное время суток и снижается в светлое. Длительный ночной период сна появляется у детей после 2-месячного возраста. В 3 месяца уже 70% детей спят непрерывно от вечернего до утреннего кормления, а к году эта цифра достигает почти 90%. После полугодия ребенок спит днем 2-3 раза, в возрасте от года до двух лет происходит постепенный переход к однократному дневному сну [1].

Сон представляет собой **неоднородный процесс**. Это последовательность определенных повторяющихся функциональных состояний головного мозга:

- фазы **медленного сна** (ортодоксальный сон без сновидений, с медленным движением глазных яблок; основная функция данной фазы — метаболическая);
- фазы **быстрого сна** (парадоксальный сон со сновидениями, с быстрым движением глазных яблок, т. н. REM-фаза — от «repeat eye movements»; основная функция — переработка информации, создание программы поведения).

Средняя продолжительность указанных фаз сна составляет от 90 до 100 минут, за ночь циклы последовательно повторяются 4-6 раз [2, 9].

Третьей отличительной особенностью детского сна является **преобладание у новорожденного фазы быстрого сна**, особенно важной для развивающегося организма. Так, на долю быстрого сна у новорожденного приходится около 50% общей продолжительности сна, а у недоношенных детей его доля может достигать 80%, при этом длительность периодов сна укорочена до 50-60 минут. Между 2 и 4-м месяцами жизни у грудного ребенка происходят основные изменения в структуре сна, функциях внимания и возбудимости, формировании реакции пробуждения. Выявлена ассоциация по времени данного периода с возрастным пиком случаев внезапной смерти младенцев, принципиально совпадающим с критическим этапом жизни ребенка, сопряженным с существенными изменениями на электроэнцефалограмме. В процессе дальнейшего развития доля активной фазы сна неуклонно уменьшается. В полгода быстрый сон занимает уже только 30% времени всего сна, а «как у взрослых» (около 25%) он становится к 15 годам. Такое избыточное количество быстрого сна в первые годы жизни связывают с его ролью в организации психической функции [1, 2, 7].

Причины нарушений сна у детей раннего возраста многообразны и включают как медицинские, так и средовые, и социальные факторы. Распространенными жалобами родителей являются длительные периоды бодрствования в ночное время, беспокойный и прерывистый сон, пробуждение в ранние утренние часы, активное сопротивление укладыванию в постель. Наиболее частыми расстройствами сна у детей раннего возраста являются инсомнии и парасомнии.

Инсомния — «повторяющееся нарушение инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающее несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна и проявляющееся нарушениями дневной деятельности различного вида» (Международная классификация расстройств сна, 2005 г.). У детей это проявляется трудностью засыпания и/или поддержания непрерывного сна в течение ночи, которые могут быть первичными (расстройство сна является основной проблемой и развивается само по себе) и вторичными (проблемы сна отражают наличие каких-либо других заболеваний — неврологических, соматических).

Существуют определенные виды инсомний у детей:

- инсомния, связанная с **нарушением адаптации** ребенка, которая наблюдается на фоне острых стрессорных воздействий или резких изменений окружения; в основе таких нарушений сна лежит эмоциональный фактор, поэтому по мере разрешения кризисной ситуации нарушение сна исчезает;
- инсомния, связанная с **нарушением режима**, когда время и место вечернего укладывания варьируют изо дня в день; проявляется в форме активного нежелания ребенка ложиться спать при наступлении времени сна;
- **нарушение ассоциативных связей** начала сна; характеризуется наличием у ребенка неправильных привычек засыпания, когда требуются специальные внешние стимулы, без которых ребенок не может заснуть;
- **синдром ночного приема пищи** — инсомния, возникающая на фоне неспособности ребенка изначально

заснуть или заснуть после ночного пробуждения без кормления; чаще встречается у детей до 3 лет.

Для детей грудного и раннего возраста наиболее характерна **поведенческая инсомния**, которая развивается в связи с определенным типом поведения детей перед сном или во время сна — снижение продолжительности сна, длительное засыпание, частые ночные пробуждения и длительные периоды ночного бодрствования. Распространенность поведенческой инсомнии у детей до 4-летнего возраста составляет 10-35% в популяции [1, 4].

Реже у детей данной возрастной группы встречаются **вторичные инсомнии** — нарушения сна, возникающие на фоне патологии ЦНС (гипоксически-ишемическая энцефалопатия, минимальная мозговая дисфункция) или соматических заболеваний (острые респираторные или аллергические заболевания, младенческие колики, синдром прорезывания зубов, гастроэзофагеальный рефлюкс, отит). В ряде случаев инсомнии могут быть проявлением тяжелых психических заболеваний. Лечение данного вида расстройств сна проводится в рамках лечения основного заболевания [3, 7, 10-12].

Парасомнии — деструктивные нарушения сна, которые могут происходить в различные фазы сна, — наблюдаются, как правило, у детей старше двух лет. К отдельным типам парасомний относят:

- **спутанные пробуждения** (ребенок, обычно просыпаясь в медленную фазу сна в первую половину ночи, находится в состоянии спутанного сознания или дезориентации);
- **сомнамбулизм** (выполнение во сне сложных двигательных актов);
- **ночные страхи** — эпизоды, совпадающие по времени с реакцией пробуждения, которые сопровождаются пронзительным криком, плачем, возбуждением ребенка (возникают при пробуждении из фазы медленного сна);
- **ночные кошмары** — пугающие сны, возникают у пациентов в фазы быстрого сна;
- **бруксизм** (скрежетание зубами во сне);
- **энурез** и др.

Тяжелые расстройства сна у детей — это прерогатива детских неврологов. Однако наличие функциональных расстройств сна значительно осложняет жизнь семьи и может способствовать формированию депрессии у матери — с этим часто встречаются в своей работе педиатры и, главное, доказана роль количества и качества сна для нормального психического и физического развития детей.

Появились данные о том, что наличие расстройств сна в первые годы жизни сопровождается более частыми случаями девиантного поведения в старшем возрасте. Есть точка зрения, что такая симптоматика (капризность, приступы гнева, трудность в общении, двигательная гиперактивность со снижением когнитивных функций, сходная с клиникой синдрома гиперактивности и дефицита внимания) обусловлена общей патогенетической основой: **дефицитом центральных допаминергических структур и (или) нарушением обмена допамина**. В исследовании, проведенном австралийскими учеными, продемонстрирована корреляция между на-

рушением сна у детей первого года жизни и склонностью к агрессивному поведению и соматическим проблемам в более старшем возрасте [1, 3, 4, 7].

Поэтому важно выявлять возможные нарушения сна у детей на самых ранних стадиях и корректировать их во избежание персистирования этих изменений.

В лечении детских инсомний главная роль отводится выявлению возможных причин расстройства сна и их устранению. Коррекция нарушений сна должна, прежде всего, основываться на *оптимизации принципов ухода* за ребенком. Важная роль отводится *режимным мероприятиям*:

- обеспечению достаточного затемнения и снижению уровня шума в спальне;
- поддержанию оптимальной температуры воздуха в детской;
- соблюдению одного и того же времени и «ритуала» укладывания (ребенок ложится спать в определенное время и в определенном месте, при этом действия родителей должны быть повторяющимися, простыми, приятными, успокаивающими; например: кормление — купание — туалет — общение — укладывание).

К правильным *ассоциациям засыпания*, помогающим ребенку уснуть, относится и так называемый «предметный посредник»: это некая вещь, которая находится рядом в постели ребенка во время сна. Для грудных детей это может быть пеленка, сохраняющая запах матери, ее молока, а для детей постарше — любимая игрушка. Эти предметы помогают ощутить связь с родителями, успокоиться во время ночных пробуждений малыша в одиночестве [3, 7, 12].

Если же организационно-режимные мероприятия оказываются неэффективными или малоэффективными, возникает необходимость использования дополнительных методов лечения. Необходимость выбора наиболее щадящих методов лечения, обладающих достаточной эффективностью, полностью безопасных, исключающих неблагоприятное влияние на организм ребенка, обуславливает применение *натуральных препаратов*.

К подобным средствам относится комплексный натуральный препарат Дормикинд. Он содержит три компонента, дозы и соотношение которых подобраны для достижения оптимального эффекта. В состав препарата входят:

- башмачок настоящий (*Cypripedium pubescens*) — применяется при расстройствах сна по причине повышенной возбудимости, бессоннице, беспокойстве и сложностями при засыпании у детей грудного и младшего возраста;
- магний карбоникум (*Magnesium carbonicum*) — применяется при нарушениях сна, а именно трудностях при засыпании, чувстве разбитости, усталости после пробуждения.
- цинка валерианат (*Zincum valerianicum*) — применяется при расстройствах сна по причине частых вздрагиваний.

Такое сочетание позволяет устранить расстройства сна и бодрствования (сложности с засыпанием, бессонницу и беспокойство, повышенную возбудимость,

раздражительность, плаксивость, чувство тревоги), делает обоснованным применение Дормикинда в терапии расстройств сна и состояний бодрствования.

Целью данной работы явилась оценка эффективности и переносимости препарата Дормикинд, производимого компанией Deutsche Homöopathie-Union GmbH & Co. KG (DHU) (Германия), у детей грудного и раннего возраста при функциональных расстройствах сна.

В задачи исследования входило:

- изучение основных патологических симптомов у детей грудного и раннего возраста при расстройствах и нарушениях сна;
- изучение терапевтического влияния препарата Дормикинд на становление и регуляцию периодов сна и бодрствования, психологический статус детей раннего возраста;
- изучение переносимости и возможных побочных реакций исследуемого препарата.

Дизайн исследования: данное клиническое исследование проводилось как открытое, в соответствии с требованиями, предъявляемыми к клиническим исследованиям.

В исследование включены дети, находившиеся под амбулаторным наблюдением в поликлиниках, которые являются клиническими базами кафедры педиатрии Харьковской медицинской академии последипломного образования (заведующий кафедрой — доцент В.М. Савво).

Критерии отбора пациентов. Критерии включения: возраст от 0 месяцев до 6 лет, нарушение сна и бодрствования (бессонница, тревожность, повышенная возбудимость, плаксивость), частые ночные пробуждения, беспокойный сон. **Критерии исключения:** дети с органической патологией ЦНС, пациенты с сопутствующими соматическими заболеваниями, психическими нарушениями.

Материалы и методы исследования. В соответствии с поставленными задачами клинические исследования были проведены у 50 детей в возрасте 1,5 мес. — 6 лет при состояниях беспокойства и бессонницы (**табл. 1**).

Все пациенты получали исследуемый препарат Дормикинд в разовой дозе 1 таблетка 4 раза в день. Средняя длительность лечения составила 28 дней. В соответствии с инструкцией, таблетки принимали за полчаса до или через полчаса после еды, давая им раствориться во рту. При лечении грудных детей таблетки растворяли в небольшом количестве воды.

Таблица 1. Характеристика детей, участвующих в исследовании

Возраст	Пол		Всего абс. кол-во (%)
	Мальчики абс. кол-во (%)	Девочки абс. кол-во (%)	
< 1 года	9 (18)	7 (14)	16 (32)
1-2 года	8 (16)	5 (10)	13 (26)
2-4 года	7 (14)	9 (18)	16 (32)
> 4 лет	3 (6)	2 (4)	5 (10)
Итого	27 (54)	23 (46)	50 (100)

Выраженность и динамику клинических проявлений оценивали по специально разработанной оценочной шкале (с оценкой по каждому вопросу от 0 до 3 баллов). Оценивали суммарный балл для каждого пациента на 0, 14 и 28-й дни терапии.

Результаты лечения оценивали в установленный протоколом исследования срок (28 дней) как «выздоровление», «значительное улучшение», «улучшение» и «незначительное улучшение»; определяли также эффективность терапии — «высокая» или «низкая». Критериями эффективности терапии служили степень восстановления эмоционально-психологического статуса детей, возрастного равновесия сна и бодрствования.

Оценка переносимости проводилась на основании объективных данных, полученных в процессе лечения, и сообщений родителей пациентов о побочных реакциях.

Обработка результатов исследования проводилась с использованием методов параметрической статистики. Рассчитывали средние значения показателей (M), их стандартную ошибку (m). Достоверность различий между средними определяли по критерию Стьюдента. Доверительная вероятность составляла не менее 95% ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования и их анализ. У наблюдаемых детей до начала лечения были диагностированы (с различной степенью выраженности) состояния беспокойства и бессонницы, трудности засыпания, беспокойный сон и частые пробуждения ночью. Примерно у половины пациентов отмечалось нарушение суточного ритма сна, у 1/4 части детей — состояние тревожности. Характер клинической симптоматики наблюдаемой группы детей представлен в **таблице 2**.

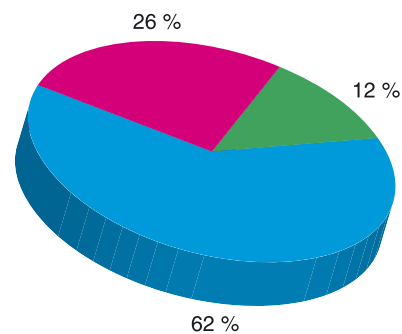
В соответствии с оценочной шкалой интенсивность клинической симптоматики у детей составляла от 4 до 19 баллов (суммарный балл).

По степени *выраженности патологической симптоматики* (суммарный балл) все пациенты были разделены на 3 группы (легкая — до 5 баллов; умеренная — 6–10 баллов; выраженные расстройства — > 10 баллов), распределение по которым представлено на **рисунке 2**.

Была произведена оценка суммарного балла у каждого пациента согласно всем вопросам шкалы на 0, 14 и 28-й дни терапии. Выраженность симптомов (средний балл) на различных этапах лечения для всех пациентов составила $8,86 \pm 0,46$ балла до начала терапии, $6,34 \pm 0,36$ балла на 14 день и $2,52 \pm 0,41$ балла на 28 день.

Таблица 2. Характер клинической симптоматики наблюдаемой группы детей

Клинические симптомы	Количество детей, абсолютное (%)
Плаксивость	31 (62)
Раздражительность	32 (64)
Сложности с засыпанием	47 (94)
Беспокойство, капризность	45 (90)
Нарушение суточного ритма сна	24 (48)
Беспокойный сон	46 (92)
Тревожность	13 (26)
Частые ночные пробуждения	45 (90)

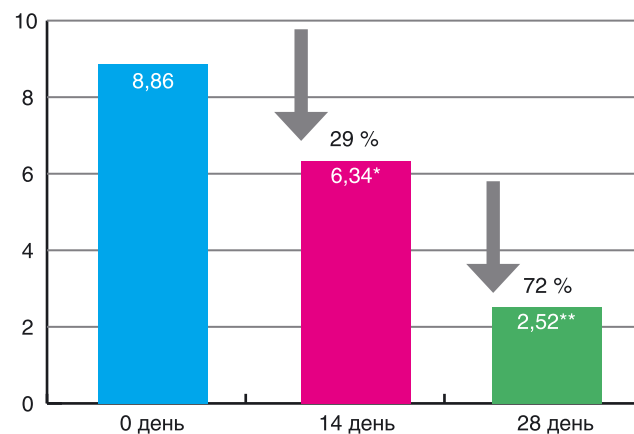


- I группа — легкая выраженность расстройств сна — до 5 баллов
- II группа — умеренная выраженность расстройств сна — 6–10 баллов
- III группа — выраженное расстройство сна — выше 10 баллов

Рисунок 2. Распределение пациентов по степени выраженности балльной оценки патологической симптоматики (%)

Таким образом, применение препарата Дормикинд в целом уже на 14-й день приводит к достоверному ($p < 0,01$) снижению степени выраженности патологической симптоматики. Редукция патологической симптоматики на 28-й день терапии также была достоверной ($p < 0,01$), как по сравнению с исходным уровнем, так и по сравнению с результатами на 14-й день терапии. Общая динамика редукции патологической симптоматики у пациентов при применении препарата Дормикинд представлена на **рисунке 3**. Следует отметить, что степень относительной редукции патологической симптоматики (%) была более выраженной на втором этапе терапии (14–28-й дни) — на 71,6 %, чем на первом этапе (0–14-й дни) — на 28,6 %, что свидетельствует о нарастании терапевтического эффекта Дормикинда во времени.

Была проведена оценка редукции патологической симптоматики в клинических группах с нарушения-

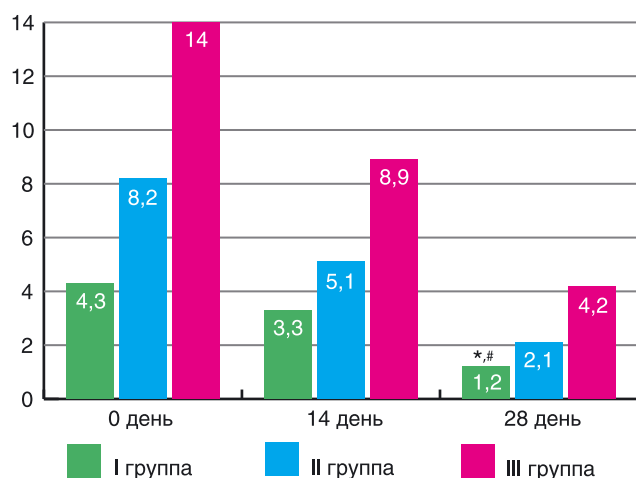


Примечание: * $p < 0,01$ в сравнении с 0 днем;
** $p < 0,01$ в сравнении с 0 и 14 днем.

Рисунок 3. Общая динамика редукции патологической симптоматики у пациентов при применении препарата Дормикинд (средний бал) ($M \pm m$)

Таблиця 3. Динамика редукции патологической симптоматики в клинических группах с различной степенью ее тяжести (средний балл, $M \pm m$)

Клинические группы	Дни проведения оценки		
	0 день	14 день	28 день
I группа (легкая)	4,3 $\pm$ 0,1	3,3 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,7*,#
II группа (умеренная)	8,2 $\pm$ 0,1	5,1 $\pm$ 0,3	2,1 $\pm$ 0,2
III группа (выраженная)	14,0 $\pm$ 0,7	8,9 $\pm$ 0,7	4,2 $\pm$ 1,0



Примечание: * $p < 0,01$ в сравнении с 0 днем;
$p < 0,05$ в сравнении с 14 днем лечения.

Рисунок 4. Динамика редукции патологической симптоматики в клинических группах с различной степенью тяжести (средний балл)

ми сна и беспокойством различной степени тяжести (табл. 3, рис. 4).

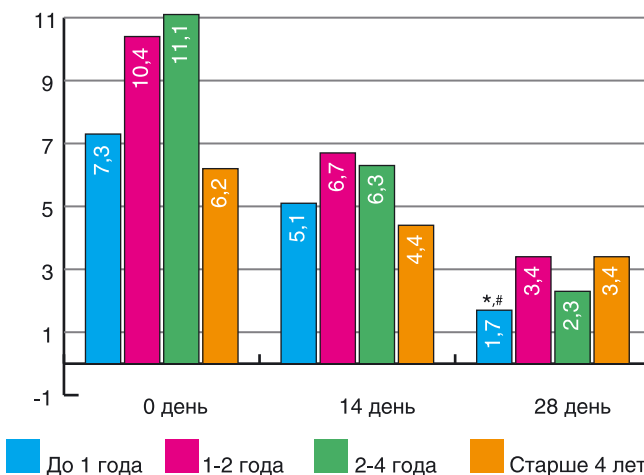
Полученные результаты показывают, что относительная редукция симптоматики на первом этапе терапии (0-14 дни) более отчетливо прослеживается при умеренной и выраженной степенях клинических проявлений и составляет 37,8 и 36,4% соответственно. При легкой степени нарушения сна уменьшение симптоматики составляет 23,2%. Отчетливая положительная динамика более выражена к 28-му дню от начала терапии. Так, во всех группах наблюдаемых детей вне зависимости от степени тяжести редукция клинической симптоматики составляет 71-74% (при легкой степени – 72,1%, при средней – 74,4%, при выраженной – 71,4%). Это свидетельствует о высокой чувствительности к терапии Дормикиндом детей всех групп и нарастании положительного терапевтического эффекта к окончанию второго этапа лечения.

Для определения зависимости степени редукции симптомов от возраста пациентов проведен соответствующий анализ, результаты которого представлены в таблице 4 и на рисунке 5.

Во всех возрастных группах стабильный терапевтический эффект (редукция на 29,0-42,4%) фиксировался уже к 14-му дню терапии, а после 28 дней терапии – более чем у 90% пациентов (редукция на 45,2-79,6%).

Таблиця 4. Зависимость степени редукции симптомов от возраста обследованных при применении препарата Дормикинд (средний балл, $M \pm m$)

Клинические группы детей (возраст)	Дни проведения оценки		
	0 день	14 день	28 день
< 1 года	7,3 $\pm$ 0,4	5,1 $\pm$ 0,4	1,7 $\pm$ 0,2*,#
1-2 года	10,4 $\pm$ 0,7	6,7 $\pm$ 0,7	3,4 $\pm$ 1,1
2-4 года	11,1 $\pm$ 0,6	6,3 $\pm$ 0,5	2,3 $\pm$ 0,3
> 4 лет	6,2 $\pm$ 0,8	4,4 $\pm$ 0,8	3,4 $\pm$ 1,3



Примечание: * $p < 0,01$ в сравнении с 0 днем;
$p < 0,01$ в сравнении с 14 днем лечения

Рисунок 5. Динамика редукции патологической симптоматики в клинических группах в зависимости от возраста обследованных при применении препарата Дормикинд (средний балл)

Это свидетельствует о высокой чувствительности детей всех возрастных групп к лечению испытуемым препаратом. Можно отметить более выраженную редукцию симптоматики к 28-му дню терапии у детей первого года жизни (на 76,0% [5,56 балла]) и возрасте 2-4 лет (на 79,6% [8,8 балла]), что свидетельствует о более высокой чувствительности детей этих групп к Дормикинду. Возможно, это связано с биологическими особенностями организма ребенка: данные возрастные категории соответствуют критическим периодам, характеризующимся неустойчивостью организма, более высоким риском развития пограничных и патологических состояний, повышением чувствительности организма к различным воздействиям. В эти периоды процессы возрастного созревания органов и систем ребенка, в том числе нейроэндокринной, идут с высокой напряженностью, и использование Дормикинда на данных возрастных этапах демонстрирует лучшую эффективность, по-видимому, вследствие корректирующего влияния на адапционно-регулирующие возможности детского организма.

Оценка эффективности препарата Дормикинд определялась по степени редукции патологической симптоматики.

Результаты, полученные при оценке статистических показателей по критерию эффективности препарата, представлены на **рисунке 6**.

Выздоровление и значительное улучшение отмечались у 12 и 58% пациентов соответственно, улучшение — у 22% детей, т. е. отчетливый положительный эффект терапии (в том числе полная редукция патологической симптоматики) был достигнут у 92% детей. Следовательно, Дормикинд обладает высокой эффективностью. Данные показатели могут свидетельствовать об эффективности препарата, но скорость развития терапевтического эффекта говорит о необходимости длительной курсовой терапии Дормикиндром для достижения терапевтического эффекта и купирования симптоматики (2-4 недели). Незначительное улучшение и отсутствие эффекта отмечено у 4 детей (8%). При этом общение с матерями детей данной группы позволило выявить нарушение режима применения препарата (отсутствие регулярности приема) и совпадение приема препарата с прорезыванием зубов (что требовало дополнительного использования препарата Дентокинд), а также присоединение респираторной инфекции.

Оценка переносимости препарата Дормикинд проводилась на основании объективных данных, полученных в процессе лечения, и сообщений родителей о побочных реакциях. К концу лечения и наблюдения за пациентами клинически значимых отклонений по данным объективного осмотра и по сообщениям родителей детей обнаружено не было. Аллергические и другие побочные эффекты не зарегистрированы. Следовательно, переносимость препарата Дормикинд, производимого компанией Deutsche Homöopathie-Union GmbH & Co. KG (DHU) (Германия), хорошая.

Выводы

1. Дормикинд позволяет проводить высокоэффективное лечение у детей раннего возраста при расстройствах сна (беспокойство, бодрствование, тревожный сон, раннее пробуждение). Применение препарата Дормикинд уже к 14-му дню приводит к достоверному ($p < 0,01$) снижению степени выраженности патологической симптоматики. Редукция патологической симптоматики на 28-й день терапии также была достоверной ($p < 0,01$) как по сравнению с исходным уровнем, так и по сравнению с результатами на 14-й день терапии.

2. Степень относительной редукции патологической симптоматики была более выраженной на втором этапе терапии (14-28-й дни) — на 71,6%, чем на первом этапе (0-14-й дни) — на 28,6%, что свидетельствует о нарастающем терапевтическом эффекте Дормикинда во времени.

3. Темпы редукции патологической симптоматики у детей с различной степенью выраженности клинической симптоматики к окончанию периода наблюдения сопоставимы между собой.

4. Установлена более выраженная редукция клинической симптоматики к 28-му дню терапии у детей первого года жизни (на 76,0% [5,56 балла]) и в возрасте 2-4 лет (на 79,6% [8,8 балла]), что свидетельствует о более высокой чувствительности детей этих групп к Дормикинду.

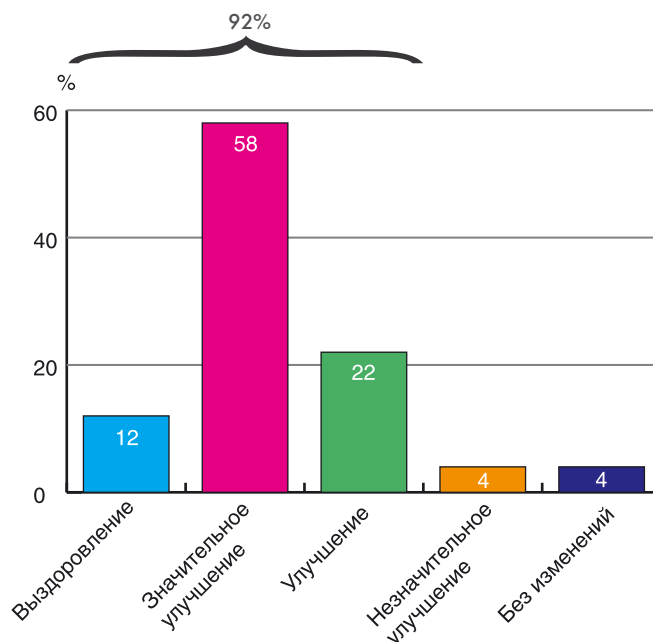


Рисунок 6. Эффективность препарата Дормикинд (28-й день терапии, %)

5. Скорость развития терапевтического эффекта говорит о необходимости назначения длительной курсовой (не менее 28 дней) терапии Дормикиндром для полного купирования симптоматики.

6. Препарат Дормикинд характеризуется хорошей переносимостью, побочных реакций не отмечено, что обуславливает возможность эффективной и безопасной терапии нарушения сна у детей грудного и раннего возраста.

Литература

1. Блохин Б.М., Полуэктов М.Г., Тарасенко Е.С., Троицкая Н.Б. Нарушения и особенности сна у детей грудного и раннего возраста // Лечебное дело. — 2010. — № 1. — С. 4-10.
2. Бордий Т. Физиология сна у детей раннего возраста // 3 турботою про дитину. — 2010. — № 9. — С. 18-19.
3. Бальбот Ю. Бордий Т. Почему не спится детям // 3 турботою про дитину. — 2011. — № 1. — С. 14-17.
4. Геппе Н.А., Левин И.Я., Снегочка М.Н., Полуэктов М.Г. Диетические возможности улучшения сна детей грудного и раннего возраста // Педиатрия. — 2011. — № 2. — С. 52-57.
5. Грибакин С.Г. Значение сна для развития ребенка // Педиатрия. — 2010. — № 1. — С. 103-109.
6. Грибакин С.П. Значение сна для развития ребенка. Предпосылки создания «Ночной формулы» // Лечащий врач. — № 1. — С. 35-37.
7. Кельмансон И.А., Адулас Е.И. Нарушения сна у детей раннего возраста // www.mediasphera.ru/journals/detail/687.
8. Ковальзон В.М. Пирода сна // Природа. — 1999. — № 8. — С. 36-45.
9. Маркин С.П. Диагностика и лечение расстройств сна // Лечащий врач. — 2010. — № 4.
10. Полуэктов М.Г., Левин Я.И. Инсомния и ее лечение снотворными препаратами // Лечащий врач. — 2009. — № 5. — С. 49-51.
11. Сухонослова О.Ю., Молочек Н.В. Досвід корекції симптомів підвищеної збудливості та порушень сну в дітей раннього віку // ПАГ. — 2009. — № 2. — С. 41-44.
12. Харламов Д.А., Белоусова Е.Д. Расстройства сна у детей и их лечение // www.mediasphera.ru/journals/detail/661.
13. Cohen S., Doyle W.J., Alper C.M., Janicki-Deverts D., Turner R.B. Sleep habits and susceptibility to the common cold // Arch. Intern. Med. — 2009. — 169 (1). — P. 62-70.
14. Iglovstein I., Jenny O.G., Molinari L., Largo R.H. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends // Pediatrics. — 2003. — V. 111. — P. 302-307.



Персистуючий висип у 7-місячної дитини

7-місячний хлопчик був оглянутий у педіатричній клініці інфекційних захворювань з приводу нетипового висипу, наявного протягом останніх 4 тижнів. Висип спочатку з'явився на потилиці у вигляді червонувато-коричневих «плям», що злегка піднімалися над поверхнею шкіри (рис. 1). Протягом останнього місяця на передній поверхні тулуба з'являлися інші червонувато-коричневі плями й папули, спочатку дрібні, які потім у деяких місцях перетворювалися на ерозії та чорні струпи. До ерозування ці утворення не були подібними ні до везикул, ні до гнійничків. Струпи врешті-решт заживали, залишаючи гіпопігментовані шрами.

Інших симптомів у немовляти не було, воно протягом зазначеного часу набирало вагу, апетит і активність були звичайними. Лихоманки або дискомфорту не відзначалося. Спочатку педіатр вирішив, що у дитини була короста, і призначив крем із перметрином, але стан не поліпшувався. Далі були призначені два курси антибіотиків (амоксациліну й цефалексину), оскільки лікар припустив, що дитина інфікована вірусом вітряної віспи, перебіг якої був ускладнений бактеріальною суперінфекцією. Однак поліпшення знову не настало. Оскільки продовжували з'являтися нові вогнища ураження, дитину помістили до педіатричної клініки інфекційних хвороб.

Анамнез життя дитини нічим не примітний: хлопчик був народжений у строк природним шляхом, без ускладнень; до появи висипу не хворів. Контактів із тваринами або подорожей не було; дитина не страждала на респіраторні або шлунково-кишкові інфекції; не отримувала жодних препаратів до появи висипу. Щеплення були проведені своєчасно, алергійних реакцій не спостерігалось. Сімейний анамнез без особливостей.

Фізикальний огляд показав, що дитина жвава, усміхнена, без розладів поведінки; частота серцевих скорочень 112 ударів/хв, частота дихання 24 дихальних рухів на хв, температура тіла 36,4 °С, маса тіла 8,8 кг (75-й перцентиль). При огляді шкіри виявлені червонувато-коричневі папули та бляшки розміром 0,5-1,5 см у діаметрі (рис. 2). Ураження, судячи з усього, на різних стадіях розвитку; деякі з них вкриті дрібними білими лусочками, інші мають вигляд ерозій і чорних струпів. На місцях найбільш ранніх уражень – невеликі гіпопігментовані рубцювання. Більшість уражень локалізовані на передній поверхні тіла, особливо в ділянці пупка й у правій пахвовій западині. На долонях, підшвах і слизових оболонках уражень немає, немає їх і на задній поверхні тулуба. Інші дані огляду нічим не примітні.

Розгорнутий аналіз крові показав, що концентрація гемоглобіну становить 12,4 г/дл, гематокрит 35%, кількість лейкоцитів 6800/мм³ (1% паличкоядерних нейтрофілів, 13% нейтрофілів, 74% лімфоцитів, 6% моноцитів, 4% еозинофілів і 2% базофілів), кількість тромбоцитів 434 000/мм³. Концентрація С-реактивного білка $\geq 0,5$ мг/дл.

Консультація дитячого дерматолога й медичні процедури підтвердили клінічний діагноз.

Діагноз: гострий ліхеноїдний і варіоліформний параспсоріаз

Рисунок 1. Червоно-коричнева «пляма» на задній поверхні стегна, яка злегка піднімається над поверхнею шкіри, подібна до тих, що спочатку з'явилися на потилиці дитини



Рисунок 2. Червоно-коричневі папули і бляшки з дрібними лусочками та струпами на тулубі



Біопсія шкіри показала вогнищевий паракератоз, розташований поверх епідермісу зі спонгіотичними пустулами, з окремими дискератотичними кератиноцитами та еритроцитами, що проникли з судин в епідерміс і сосочковий шар дерми (рис. 3 і 4). Сітчастий шар дерми містить лімфоцитарний інфільтрат, що поширюється на нижню частину дерми і навколишні придаткові структури. Ці дані свідчать про діагноз гострого ліхеноїдного й варіолиформного параспсоріазу (ГЛВП, хвороба Мухи – Габермана) – ідіопатичного набутого дерматозу, для якого характерні прогресуючий еритематоз, лускаті папули, що розвиваються до везикул, виразки й некрози.

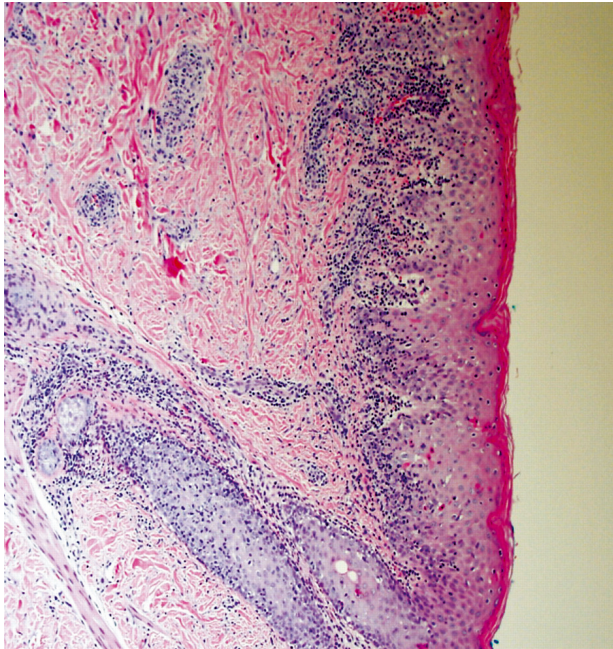


Рисунок 3. Пункційна біопсія шкіри демонструє інфільтрацію лімфоцитів (затемнення межі дерми та епідермісу). Наявні також екстравазація еритроцитів, паракератоз, дискератотичні кератиноцити, спонгіоз, зміни базальних вакуолей

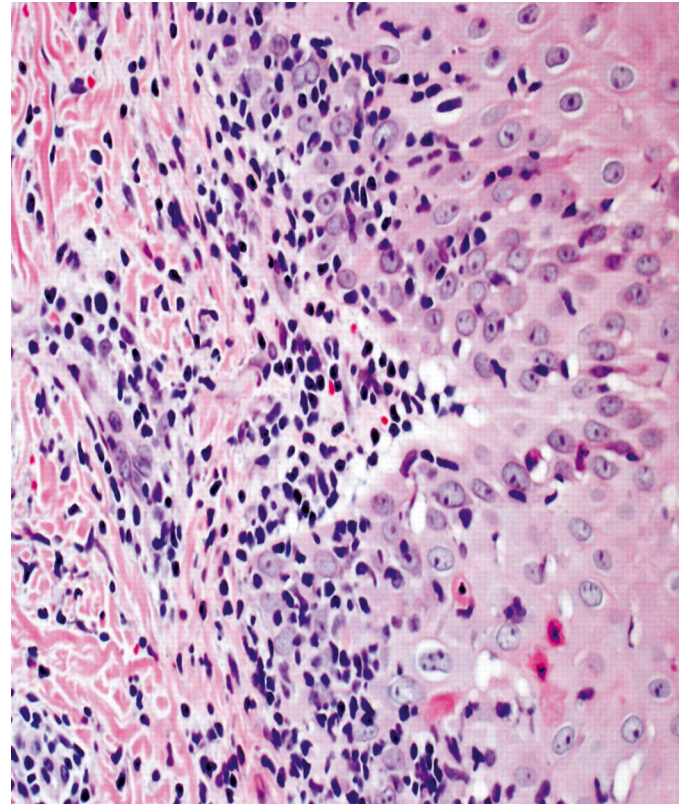


Рисунок 4. Велике збільшення (40х). Інфільтрація лімфоцитів у ділянці шкірно-епідермальної межі; поодинокі еритроцити, проникли з судин; дискератотичні кератиноцити; зміни базальних вакуолей

Обговорення

Етіологія

Появі ГЛВП зазвичай передують інфекції верхніх дихальних шляхів або шлунково-кишкового тракту. Вірус Епштейна – Барр, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Toxoplasma gondii*, парвовірус В19, і аденовірус є також інфекційними агентами, що пов'язані з розвитком такого висипу. Серед інших потенційних тригерів – антибіотики, жарознижувальні засоби й вакцини. Ці спостереження, а також виявлені за результатами проведення біопсії імунні комплекси в дермоепідермальному з'єднанні та кровоносних судинах (імунглобулін М + компонент комплементу С3), свідчать на користь гіпотези про те, що ГЛВП – це реакція гіперчутливості до інфекційних або неінфекційних антигенів. Нещодавно було висловлено припущення, що в деяких випадках висип являє собою справжній шкірний лімфопроліферативний розлад, маніфестація якого пов'язана з проникненням у шкіру моноклональних лімфоцитів CD8+.

Епідеміологія

Раніше вважалося, що ГЛВП рідко трапляється у дітей, але нещодавні повідомлення свідчать, що його частота може бути недооцінена в педіатричній популяції. Два піки частоти захворюваності на ГЛВП у дітей припадають на 24–36 міс. і 5–7 років. Це захворювання рідко розвивається до початку другого року життя, хоча були описані випадки й у новонароджених. Представники жодної з етнічних груп, очевидно, не хворіють частіше за інших. ГЛВП розвивається трохи частіше в хлопчиків, ніж у дівчаток (співвідношення близьке до 1,5:1). Захворюваність може бути вищою взимку й восени.

Клінічна картина

ГЛВП зазвичай проявляється гостро, появою коричневих або червонуватих папул близько 1 см у діаметрі, оточених еритемою. Нові ураження з'являються швидко, найчастіше на тулубі, згинальних поверхнях і проксимальних частинах кінцівок. На підшвах, долонях та слизових оболонках їх зазвичай немає. Шкіра обличчя й волосистої частини рідко уражається в дорослих, на відміну від дітей (у 40% останніх вона уражена). Папули зазвичай змінюються з часом (при цьому кілька стадій розвитку співіснують у будь-який момент); вони можуть бути вкриті білими лусочками, еволюціонують до везикул, пустул, а потім до ерозій і виразок. Виразки переважно некротизуються і врешті-решт перетворюються на чорні струпи, перш ніж загоюються. На місці загоєння зазвичай залишається шрам («варіолиформний», або такий, що «нагадує віспу») і гіпопигментація або, рідше, гіперпигментація.

Саме наявність некрозу, утворення везикул і виразок, а не тривалість симптомів дають можливість розрізнити ГЛВП та хронічний каплеподібний параспсоріаз (ХКП). Для ХКП характерні безсимптомні червонувато-коричневі папули з білими лусочка-

ми, які зазвичай не прориваються та на місці яких не розвиваються виразки й некроз. Гістологічна картина при ХКП подібна до такої при ГЛВП, але зміни, що спостерігаються, не такі значні. Те ж саме характерне для пацієнтів, що страждають на ГЛВП і ХКП одночасно. Це дає змогу припустити, що обидві форми представляють різні кінці спектра проявів одного захворювання. Системні симптоми супроводжують дві третини випадків ГЛВП. Найбільш поширеним симптомом (50% випадків) є свербіж; рідше наявні лихоманка, біль у суглобах, нездужання.

Диференціальна діагностика

Диференціальну діагностику ГЛВП проводять із коростою, вітряною віспою, еритемою, вторинним сифілісом, синдромом Джіанотті – Крості, туляремією, ектімою, папульозною кропив'ячкою та васкулітом. В імунокомпетентних осіб ураження при вітряній віспі з'являються протягом двотижневого періоду і зазвичай швидко розвиваються, еволюціонуючи за схемою: макула (пляма) → папула → везикула → струп від 2 до 3 днів, у той час як у разі ГЛВП ураження розвиваються більш повільно. При корості, вторинному сифілісі та синдромі Джіанотті – Крості рідко розвивається некроз. Іноді буває неможливо відрізнити лімфоматоїдний папульоз (форма шкірної лімфоми) від ГЛВП на підставі клінічної картини; для цього найчастіше проводять біопсію шкіри, яка зазвичай показує наявність CD30+ лімфоцитів із атипovими властивостями (LyP).

Класифікація

Якщо ГЛВП вражає шкіру тулуба, голови та пахових ділянок, він класифікується як *центральный*; якщо висип наявний тільки на кінцівках – як *периферичний*; якщо уражені центральні й периферичні ділянки – як *дифузний*. Дифузними формами представлені 60-74% випадків ГЛВП, центральними – 5-21%, периферичними – 18-20%.

Обстеження

Причинами затримки в постановці діагнозу ГЛВП часто є його поліморфність, млявий перебіг хвороби і широкий спектр диференціальної діагностики. Біопсія шкіри є золотим стандартом для діагностики, її завжди слід виконувати при підозрі на ГЛВП. Показники, що є маркерами запалення (вміст С-реактивного білка, швидкість осідання еритроцитів, кількість лейкоцитів), можуть бути підвищеними, як і активність печінкових трансамін, але ці дані не є специфічними.

Перебіг хвороби

ГЛВП вважають самообмежувальним захворюванням. За літературними даними, середній час розрешення становить 18 міс. (2-108 міс.) для ГЛВП і 20 міс. (3-132 міс.) – для ХКП. Рецидиви до настання повного одужання є звичайним явищем. Початкові повідомлення про те, що одужання найшвидше настає при дифузній формі, а при периферичній – найповільніше, не були підтверджені в більш пізніх роботах.

Ускладнення

Гарячковий виразково-некротичний варіант хвороби Мухи – Габермана характеризується високою лихоманкою і прогресуванням утворень, типових для ГЛВП, до більш крупних (5-10 см) і більш хворобливих виразок із поширеним некрозом, а також ураженням багатьох органів, зокрема печінки, центральної нервової системи, порушенням згортання крові. Летальність при цьому досягає 25%. Перебіг може ускладнювати сепсис, викликаний бактеріальною суперінфекцією уражень; часто уражені слизові оболонки. У таких випадках біопсія шкіри має вирішальне значення для своєчасного встановлення діагнозу.

Малігнізація. Зрідка внаслідок ГЛВП може виникнути шкірна Т-клітинна лімфома. Деякі дослідники вважають, що ГЛВП є передраковим станом і являє собою найменш небезпечний кінець спектра, що включає ГЛВП, ХКП, лімфоматоїдний папульоз і шкірну Т-клітинну лімфому.

Асоційовані стани. Із ГЛВП були пов'язані ювенільний ідіопатичний артрит, імунна тромбоцитопенічна пурпура, нешкірні лімфоми та гемофагоцитарний синдром.

Лікування

Оцінити ефективність терапії пацієнта з ГЛВП важко через брак рандомізованих контрольованих досліджень, рецидивування й самообмежувальний характер захворювання. Найбільш ефективним методом лікування є фототерапія ультрафіолетовим світлом, однак через проблему канцерогенності при довготривалому лікуванні її не можна застосовувати у дітей як терапію першої лінії.

При ГЛВП у дітей найчастіше призначають пероральний еритроміцин у стандартних дозах, ефективний у 25-87% випадків. У більш старших дітей і дорослих використовують також тетрацикліни. Клінічна відповідь може бути отримана протягом 2 тиж. (до 2 міс.). Якщо відповідь отримана, слід поступово зменшувати вживання антибіотиків для запобігання запальній гіперемії (переважно протягом 1-4 міс. після отримання клінічної відповіді). Є повідомлення про клінічну ефективність азитроміцину у випадках резистентності до еритроміцину. Незрозуміло, чому антибіотики ефективні при лікуванні ГЛВП; є припущення, що імуномодулювальні властивості макролідів можуть зіграти важливу роль для зменшення симптомів. Оскільки ГЛВП зазвичай має доброякісний перебіг, деякі експерти виступають за спостереження без подальшого втручання у разі, якщо антибіотикотерапія не дає ефекту.

Є повідомлення про ефективність місцевої терапії такролімусом, системними кортикостероїдами, метотрексатом.

Симптоматична терапія свербіжів із застосуванням пом'якшувальних засобів, антигістамінних препаратів і кортикостероїдів є важливим компонентом лікування; однак ці препарати мають мінімальний вплив (або не впливають) на ураження шкіри.

При гарячковому виразково-некротичному варіанті хвороби метотрексат може бути препаратом, який зберігає життя. Успішним є застосування внутрішньовенного імуноглобуліну, циклоспорину, системних кортикостероїдів.

Курс лікування при описаному клінічному випадку

Терапію було розпочато з орального еритроміцину тричі на день; був запланований візит до дерматолога через 1 міс., але, на жаль, батьки з дитиною не з'явилися на цю зустріч. Шість місяців потому пацієнта оглянули у відділенні невідкладної допомоги з приводу вірусного гастроентериту, і було виявлено, що на той час ураження шкіри зникли.

Реферативний огляд підготувала Наталія Купко за матеріалами A.A. Guerra, R.J. Osguthorpe, A. Putnam, S.L. Vanderhooft «A 7-month-old who has a persistent rash» (Pediatrics in Review 2011; 32 (12): e105-109)

Діагностика абдомінального болю у дітей

Рекомендації Управління департаменту охорони здоров'я Західної Австралії¹

Під час обстеження дитини з гострим болем, який має нетравматичне походження, слід дотримуватися алгоритму, наведеного на **рисунку**.

Звичайна (безконтрастна) рентгенографія

Блювання жовчю

- Звичайне рентгенографічне дослідження проводять у новонароджених і немовлят за наявності блювання жовчю, оскільки воно допомагає диференціювати проксимальну кишкову непрохідність від дистальної.
- Блювання жовчю може свідчити про наявність ішемії, викликаной заворотом кишок, або конкретні діагнози, такі як заворот кишок чи атрезія дванадцятипалої кишки.

Інвагінація

- Описано ряд рентгенологічних ознак, що дають змогу запідозрити наявність інвагінації.
- Якщо візуалізується нормально локалізована сліпа кишка, заповнена газом або каловими масами, діагноз інвагінації малоімовірний.
- За опублікованими даними, точність діагностування інвагінації за допомогою звичайної рентгенографії варіює в межах 40-90%. Цей метод не є заміною для УЗД при діагностуванні, але може виявити інші причини болю в животі й надати докази перфорації кишечника, що є протипоказанням до лікувальної клізми.
- За наявності значної клінічної підозри на інвагінацію необхідно застосувати високочутливий метод візуалізації, наприклад УЗД.

Контрастна рентгенографія верхніх відділів ШКТ

- Це дослідження є методом вибору для обстеження новонароджених і грудних дітей із блюванням жовчю. Винятком є критично хворі пацієнти з підозрою на повну непрохідність дванадцятипалої кишки, які потребують термінового хірургічного втручання.
- Контрастний препарат використовують для оцінки стану шлунка, дванадцятипалої кишки і положення дуоденоєюнального переходу. Для пацієнтів із гострими станами використовують йодовмісні неіонні контрастні речовини; дослідження з препаратами барію проводять у хворих поза загостренням, коли невідкладне хірургічне втручання малоімовірне. Контрастний препарат можна вводити через назогастральний зонд (переважно у фазі загострення) або перорально.

- Контрастну рентгенографію верхніх відділів ШКТ використовують в основному для діагностики мальотації/завороту кишок і виявлення інших обструктивних уражень верхніх відділів ШКТ.
- У випадку мальотації/завороту кишок зв'язка Трейца (дуоденоєюнальний перехід), як правило, розташована нижче й правіше, ніж у нормі.

Клізма з контрастною речовиною

- У першу чергу використовується для оцінки обструкції дистальних відділів (наприклад атрезії, меконієвої непрохідності кишечника). За розташуванням сліпої кишки і проксимального відділу товстої кишки можна запідозрити наявність мальотації, але метод не є ані чутливим, ані специфічним у цьому разі.

Ультразвукове дослідження

Інвагінація

- Чутливість діагностування інвагінації при УЗД — 98-100%.
- Осьові та поздовжні зображення використовують для пошуку та ідентифікації інвагінаційного утворення (intussusception mass).
- Для опису характерних ознак утворення використовують різні терміни.

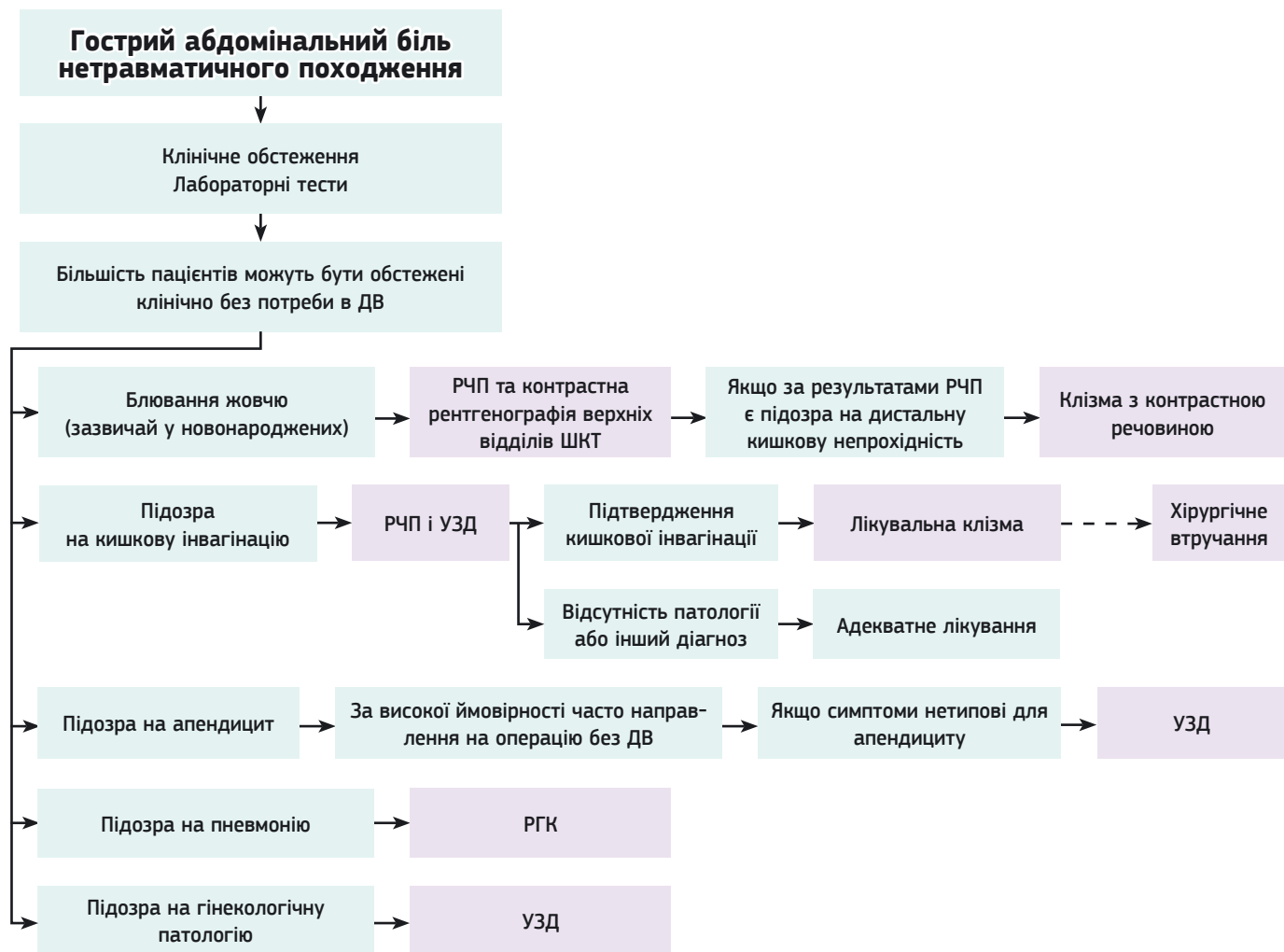
Мальотація/заворот

- Певні особливості ультрасонограми, зокрема інверсія нормального зв'язку між верхніми брижовими артерією та веною або «вихрова» ознака (наявність розташованих один біля одного верхніх брижових судин із протилежними напрямками кровотоку), дають змогу запідозрити діагноз мальотації/завороту кишок. Однак ці ознаки не є ані чутливими, ані конкретними, а за клінічної підозри на мальотацію/заворот кишок показане проведення контрастної рентгенографії верхніх відділів ШКТ.

Апендицит

- Не слід проводити візуалізацію в плановому порядку, якщо діагноз може бути встановлений на основі історії хвороби та фізикального обстеження.
- Основним методом візуалізації для оцінки підозри на апендицит є УЗД із градуйованою компресією, чутливість і специфічність якого у дітей становлять 78-100% і 88-95% відповідно. Ці показники більш високі у разі неускладненого апендициту, ніж для випадків із перфорацією червоподібного відростка.
- УЗД-критеріями встановлення діагнозу є візуалізація нестиснутого апендикса з діаметром макси-

¹Government of Western Australia Department of Health.



Примітки: ДВ – діагностична візуалізація; РЧП – рентгенографія черевної порожнини; ШКТ – шлунково-кишковий тракт; УЗД – ультразвукове дослідження; РГК – рентгенографія грудної клітки.

Рисунок. Алгоритм застосування діагностичної візуалізації

мального перетину > 6 мм, виявлення апендиколіту, позитивна ознака МакБерні, утворення ехо-комплексу (complex mass) або накопичення рідини у вогнищі, яке являє собою періапендикулярний абсцес після перфорації.

Гінекологічні захворювання

- Слід зважати на можливість гінекологічних захворювань, особливо у дівчаток-підлітків (синдром Міттельшмерца, перекручення яєчників, запальні захворювання тазових органів, позаматкова вагітність).

Застосування лікувальної клізми при інвагінації

- Підходи до лікування інвагінації включають лікувальну клізму та хірургічне втручання.
- Обґрунтуванням корисності клізми є те, що при її застосуванні чиниться тиск на верхівку інвагігату, що дає можливість повернути його з патологічного до нормального стану.
- Протипоказаннями для лікувальної клізми є нелікований шок, підтверджена перфорація кишечника і/або перитоніт.
- При проведенні лікувальної клізми застосовують низку засобів, зокрема повітря, препарати барію та

водорозчинні контрастні речовини. Порівняння ефективності різних агентів у кількох рандомізованих контрольованих дослідженнях не показало істотних відмінностей. Однак дитячі радіологи в Австралії дійшли консенсусу, що при проведенні розправлення інвагінації під рентгеноскопічним контролем слід використовувати повітряну клізму, якщо відсутні клінічні ознаки перфорації кишечника.

- Під час використання повітряної лікувальної клізми ризик перфорації кишечника менший, ніж при застосуванні барієвої.
- За необхідності перед застосуванням лікувальної клізми слід провести інфузійну регідrataцію.
- При невдалій першій спробі клізми можна повторити через 1-3 години.
- Перевагою методу сольової клізми під УЗД-контролем є відсутність рентгеновського опромінення, але він не використовується широко через брак достатнього досвіду його застосування та сумніви щодо можливості визначати наявність перфорації.
- За даними літератури, частота перфорацій при спробах розправити інвагінацію за допомогою клізми, як правило, становить $< 1\%$; підвищують ризик

перфорації такі фактори, як наявність вільної рідини в черевній порожнині, некроз стінки кишечника, тривалі симптоми та ранній вік дитини (< 7 місяців).

- Частота рецидивів після розправлення інвагінації за допомогою клізми, незалежно від використовуваного методу (гідростатичний/пневматичний) становить близько 10%; рецидиви найчастіше виникають невдовзі після проведення першої процедури.
- Дітей із частими рецидивами та інвагінаціями, що не піддаються розправленню, слід обстежити на наявність таких захворювань, як дивертикул Меккеля, поліпи, лімфоми, за яких, можливо, знадобиться хірургічне втручання.

Хірургічне лікування

- Хірургічне лікування показане, якщо не вдається розправити інвагінацію лікувальною клізмою або є протипоказання для її проведення (нелікований шок/перфорація/встановлений діагноз перитоніту).
- Хірургічне втручання зазвичай передбачає ручне розправлення інвагінації або резекцію сегмента кишки зі створенням анастомозу «кінець у кінець» у разі невдалої спроби ручного розправлення чи виявлення після нього нежиттєздатних петель кишечника.

- Частота рецидивів після ручного розправлення становить 1%, а після хірургічної резекції практично дорівнює нулю.

Звичайна (безконтрастна) рентгенографія грудної клітки

- Рентгенографія грудної клітки в педіатрії зазвичай використовується для обстеження пацієнтів із пневмонією.
- Діагностична цінність рентгенографії грудної клітки для виявлення пневмонії, як правило, є низькою у пацієнтів із гострим боєм у животі, однак її застосування виправдане у пацієнтів із чіткими клінічними проявами пневмонії (кашель, задишка, висока температура, зниження насичення крові киснем, прискорене дихання). Що більшою є кількість клінічних факторів ризику, тим вища ймовірність встановлення діагнозу пневмонії рентгенографічним методом.

Реферативний огляд підготувала Наталія Купко; оригінальний текст рекомендацій доступний у мережі Інтернет за адресою: www.imagingpathways.health.wa.gov.au

У дітей, що не мають клінічних проявів інфекцій дихальних шляхів, часто виділяють *M. pneumoniae*

ДАЙДЖЕСТ

Згідно з результатами дослідження, представленого на 30-й Щорічній конференції Європейського товариства з дитячих інфекційних хвороб (European Society for Paediatric Infectious Diseases – ESPID), приблизно 20% дітей є носіями *Mycoplasma pneumoniae*, однак збудник, присутній у верхніх дихальних шляхах, не є етіологічним чинником інфекцій дихальних шляхів.

M. pneumoniae викликає негоспітальну пневмонію в 40% випадків. Серологічні методи діагностики нині є «золотим стандартом» виявлення збудника, проте мають свої недоліки. Основною проблемою серологічних методів є ретроспективна постановка діагнозу. Більш того, цей метод не застосовується у маленьких дітей, саме тому раніше вважалося, що *M. pneumoniae* найбільш часто трапляється серед дітей старшого віку і менш характерна для дітей до 5 років. Сьогодні дослідники сумніваються в цьому.

Для оцінки поширеності *M. pneumoniae* серед дітей, які не страждають на інфекції дихальних шляхів, була обстежена 321 дитина, госпіталізована з симптомами інфекцій дихальних шляхів за період з липня 2008 р. по вересень 2011 р., а також 412 дітей без вказаних симптомів, госпіталізованих для проведення будь-яких діагностичних і/або лікувальних процедур.

Для діагностики *M. pneumoniae* брали мазки з глотки й носоглотки, а також кров. У зразках методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу виявляли не тільки копії геному *M. pneumoniae* й визначали їхню кількість, а також виявляли присутність інших бактерій або вірусних збудників респіраторних інфекцій.

Згідно з результатами дослідження, ДНК *M. pneumoniae* виявляється у 20,7% дітей без симптомів респіраторних інфекцій та у 16,7% дітей з інфекціями дихальних шляхів. Значущих відмінностей за кількістю копій геному або поширеністю сироваткових антитіл до *M. pneumoniae* між двома групами не виявлено.

Відмінностей в бактеріальному обсіменінні носоглотки дітей з інфекціями і відносно здорових осіб не виявлено.

Цікаво, що частота зустрічальності *M. pneumoniae* серед здорових дітей досягала 21%.

Пацієнти обох груп перебували під наглядом і щомісяця здавали аналізи доти, доки не було отримано 2 послідовних негативних результатів. У більшості пацієнтів обох груп були негативні результати обстежень на наявність *M. pneumoniae*.

Результати дослідження показали, що *M. pneumoniae* часто виділяють у здорових дітей, однак тривале спостереження за пацієнтами виявило, що безсимптомне носійство мікроорганізмів у верхніх дихальних шляхах, як правило, закінчувалося елімінацією збудника через кілька тижнів. При цьому слід дотримуватися обережності при інтерпретації результатів діагностичних тестів з виявлення *M. pneumoniae* і при подальшому їх використанні для визначення тактики ведення пацієнта.

Слід відзначити необхідність проведення досліджень із вивчення чинників, що сприяють переходу безсимптомного носійства в інфекцію з клінічною маніфестацією.

Таким чином, відповідно до думки авторів, метою подальших досліджень є розробка діагностичних методик, що дадуть змогу відрізнити носійство від інфекції з клінічною маніфестацією.

M. pneumoniae common in asymptomatic children. European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) 30th Annual Meeting. Presented May 11, 2012; за матеріалом www.antibiotic.ru

Продовження. Початок в № 7 2012 р.

**Методичні рекомендації
для медичних працівників закладів охорони здоров'я
з надання лікувально-профілактичної допомоги особам,
які бажають позбутися залежності від тютюну**

7.2. Крок 2. Оцінити бажання здійснити спробу відмовитися від куріння та рівень нікотинової залежності

Реакція пацієнта на пораду відмовитися від куріння зазвичай залежить від того, наскільки цей пацієнт сам вже відчуває потребу у припиненні куріння. Проте розроблена американськими дослідниками Модель Стадій Змін показує, що кожному курцю може бути запропонована допомога, просто форми цієї допомоги відрізняються залежно від стадії готовності пацієнта до відмови від куріння. Для визначення стадії готовності всім курцям, незалежно від того, що саме і наскільки часто вони курять, треба задати неконфронтаційне запитання, наприклад: «Що Ви відчуваєте з приводу Вашого куріння?» В деяких випадках доцільно поставити додаткове конкретизуюче питання: «Чи готові Ви зараз відмовитися від куріння?»

Відповіді курців зазвичай можна узагальнити у три основні групи: 1) Я курю і не збираюсь відмовлятися; 2) Я думаю про те, що треба відмовитися від куріння, але не збираюсь цього робити найближчим часом; 3) Я хотів би відмовитися від куріння якнайскоріше.

Курці, які не збираються відмовлятися. Вони ще не відчувають шкоди куріння, тому треба привернути їх увагу до конкретних симптомів погіршення їх стану здоров'я, які можуть бути викликані курінням. Детальний опис того, як куріння впливає на виникнення, протікання, лікування та ускладнення біля 100 різноманітних захворювань можна знайти, наприклад, у книзі «Табак и здоровье». Важливо, щоб кожний лікар знав, яким чином куріння впливає на ті захворювання, з якими до нього звертаються пацієнти і на яких він спеціалізується. Наприклад, якщо хірург дасть чітку інформацію, наскільки куріння може ускладнити хід і наслідки запланованої операції, то така інформація може дуже швидко змінити наміри пацієнта щодо куріння. У пацієнтів, які не виявляють бажання припинити курити, треба привернути увагу до конкретних наявних наслідків куріння, до їх власного здоров'я. Також треба порадити їм не наражати інших людей на пасивне куріння.

Курці, які поки що не планують відмовлятися від куріння. Як правило, у таких курців є розуміння шкідливості куріння, але є і особисті причини (бар'єри) для його продовження. Якщо ці причини не виявлені і не запропоновано способів подолання бар'єрів, годі очікувати, що курець здійснить спробу відмовитися від куріння. Кілька типових запитань можуть виявити ці бар'єри, і лікар тоді зможе дати пораду до їх подолання. Детальні рекомендації по роботі з такими пацієнтами наведено нижче у розділі «Допомога курцям, які поки що не наважуються відмовитися від куріння».

Курці, які хочуть відмовитися від куріння якнайскоріше. Таким людям треба дати конкретні поради щодо ефективних методів припинення куріння, але для визначення того, які методи підходять конкретному курцю, треба зробити діагностику рівня нікотинової залежності.

Діагностика рівня нікотинової залежності і подальші рекомендації пацієнту

Хоча люди зазвичай курять заради нікотину, про що свідчить, наприклад, комерційний провал всіх спроб продавати безнікотинові сигарети, серед курців є люди, які не мають залежності від нікотину, так і ті, у яких така залежність є дуже сильною. Залежність не означає, що кинути курити неможливо, вона означає, що залежним курцям кинути курити важче. Тому радити відмовитися від куріння слід усім курцям, а визначати рівень залежності варто лише у тих, хто виявив готовність припинити курити.

Існує детальний тест Фагерстрема, який дозволяє досить детально визначати рівень нікотинової залежності, проте для короткої консультації достатньо двох-трьох запитань:

1. Через який час після того, як прокинетеся, Ви викурюєте свою першу сигарету?

2. Скільки сигарет Ви викурюєте протягом дня?

3. Якщо Ви вже пробували припиняти курити, чи відчували Ви нестерпне бажання закурити або якісь нові неприємні відчуття (симптоми відміни)?

Якщо курець викурює першу сигарету протягом 30 хвилин після того, як прокинеться, викурює 20 або більше сигарет на день і відчуває зазначені симптоми відміни, то в такого курця є сильна залежність від нікотину, і йому доцільно запропонувати препарати нікотинової замісної терапії (див. розділ «Фармакотерапія»).

Якщо курець викурює першу сигарету через кілька годин після прокидання або не курить в певні дні (наприклад у вихідні або в дні відпустки) або години дня (наприклад курить лише на роботі або навпаки, лише не в робочі години); часто викурює лише кілька (2-5) сигарет на день, хоча в окремі дні може викурити 20 і більше сигарет; легко відмовлявся від куріння, хоча потім знову починав, то в такого курця практично немає нікотинової залежності і препарати нікотинової замісної терапії йому рекомендувати не треба.

Курцям з легким або середнім рівнем нікотинової залежності (курять щодня, але інтервали між сигаретами і їх кількість сильно відрізняються в різні дні) препарати нікотинової замісної терапії рекомендувати можна, якщо пацієнт погоджується, що ці препарати можуть йому допомогти, але якщо в нього є сумніви, не варто наполягати.

7.3. Крок 3. Надати пораду всім курцям відмовитися від куріння

Дослідження показують, якщо різні медичні працівники повторюють короткі, наполегливі, позитивні поради щодо відмови від куріння (або виказують підтримку нещодавній спробі припинення куріння), це значно підвищує шанси курця на успіх. Тому всім курцям слід чітко, але не образливо радити відмовитися від куріння, наприклад: «Найкраще, що Ви зможете зробити для покращення свого здоров'я – це відмовитися від куріння».

За можливості варто персоналізувати пораду, наприклад: «Найкраще, що Ви зможете зробити для того щоб уникнути наступного серцевого нападу – це відмовитися від куріння»; «Для того, щоб Вам стало легше дихати, я щиро раджу Вам відмовитися від куріння»; «Ви скоріше видужаєте і повернетесь додому, якщо перестанете курити».

7.4. Крок 4. Допомогти безпосередньо та/або направити до відповідних служб

Всім курцям, незалежно від того, виявили вони бажання припинити курити чи ні, можна допомогти відмовитися від куріння. Проте форми і зміст цієї допомоги залежать як від потреб і уподобань самих курців, так і від наявності відповідних медичних препаратів та спеціалізованих служб.

Допомога курцям, які поки що не бажають відмовитися від куріння.

Зверніть їх увагу, що стан їх здоров'я вже погіршився через куріння, і тому при відмові від куріння вони будуть почувати себе краще. Порадьте їм не наражати свої родини та інших людей на тютюновий дим. Коротко повідомте їх, що вони зможуть отримати допомогу, коли врешті вирішать відмовитися від куріння.

Допомога курцям, які поки що не наважуються відмовитися від куріння.

Медичним працівникам слід усвідомлювати, що у курців є підстави для таких сумнівів. Більшість з них вже пробували відмовитися від куріння, але зазнали невдачі. З іншого боку, є багато людей, які курили в минулому, мали аналогічні сумніви та перепони, але успішно подолали їх. Курцям, що сумніваються, треба допомогти виявити їх власні сумніви і запропонувати успішні методи подолання таких сумнівів. На даному етапі важливо не те, як саме курець буде відмовлятися від куріння, а чи наважиться він здійснити спробу відмовитися від куріння.

Тому таких пацієнтів треба мотивувати до такої спроби, наприклад за допомогою мотиваційного інтерв'ю. Хоча таке інтерв'ю вимагає більше часу, ніж коротка консультація, це перевірена консультаційна техніка, яка базується на встановленні партнерських взаємин між лікарем та пацієнтом для виявлення і подолання сумнівів пацієнта щодо своєї поведінки (в цьому випадку куріння). Мотиваційне інтерв'ю – це пряме, неконфронтаційне спілкування, яке зосереджене на потребах пацієнта і має на меті підвищити його мотивацію до змін. Під час мотиваційного інтерв'ю використовують відкриті питання (тобто питання, на які не можна відповісти так чи ні, або обрати відповідь із запропонованого переліку), висловлювання пацієнта сприймаються з розумінням і повагою, зусилля більше спрямовані на виявлення можливостей для змін, а не перепон для них.

Проведення мотиваційного інтерв'ю може вимагати спеціальної психологічної підготовки і тому не всі лікарі наважуються його використовувати. Більш проста стратегія підвищення мотивації курця до відмови від куріння має назву 5R (Relevance, Risks, Rewards, Roadblocks, Repetition), яка має українську версію під назвою

Стратегія 5Р (Персоналізація, Попередження, Позитиви, Перепони, Повтори):

Персоналізувати причини припинення куріння. Людина буде більш мотивована до припинення куріння, якщо зрозуміє, що це потрібно не взагалі і колись, а конкретно для неї і зараз. Тому порада припинити курити має бути обґрунтована персональною ситуацією пацієнта – його станом здоров'я; економічною ситуацією (не вистачає грошей на потрібні ліки, але є гроші на сигарети); сімейними обставинами (наприклад, наявністю дітей в домі) та іншими важливими саме для цього пацієнта обставинами.

Попередити про ризики негативних наслідків продовження куріння. Тут важливо не просто перелічити всі пов'язані з курінням хвороби, а пояснити, що при розвитку таких хвороб пацієнт не зможе вільно пересуватися, його родина змушена буде доглядати за ним. Також треба показати, що його куріння наражає на ризик інших людей через пасивне куріння, ризик пожежі тощо.

Підкреслити позитивні наслідки припинення куріння. Позитивних наслідків відмови від куріння досить багато і треба зосередитися на тих, які мають особливу цінність для пацієнта: можливість мати здорових дітей, гарний приклад для нащадків, економія коштів (можна швидко разом підрахувати, скільки людина зекономить за рік, якщо кине курити).

Перепони – виявлення і способи подолання. На цьому етапі важливо не демонструвати весь перелік перепон для відмови від куріння, щоб пацієнт вибрав щось з цього переліку, бо в такому випадку пацієнт позначить кілька перепон, частина з яких для нього насправді не є важливими. Виявляти такі перепони треба за допомогою відкритих питань, наприклад: «Що Вам подобається і що не подобається у Вашому курінні?» Нижче наведена Таблиця 2, в якій перелічено кілька типових сумнівів і перепон тих, хто не наважується здійснити спробу відмовитися від куріння, і стратегії їх подолання.

Повторювати пораду припинити курити. При кожному візиті такого пацієнта треба повторно мотивувати його до здійснення спроби відмови від куріння. Якщо пацієнт здійснив спробу та зазнав невдачі, треба пояснити, що більшість людей, які успішно відмовилися від куріння, також мали перед цим кілька невдалих спроб, але вони використали власний досвід невдач для того щоб врешті досягти успіху.

Допомога курцям, які вирішили відмовитися від куріння найближчим часом

Таких пацієнтів треба похвалити за такий намір і пояснити їм, що вони мають повністю відмовитися від куріння. Деякі пацієнти вважають достатнім зменшити кількість сигарет або перейти на сигарети з меншими показниками

Таблиця 2. Типові сумніви і перепони тих, хто не наважується здійснити спробу відмовитися від куріння, і стратегії їх подолання

Сумнів або перепона	Стратегія
Я можу кинути в будь-який час, я не є залежним	Запитайте про минулі спроби припинення куріння і чому вони не були успішними. Якщо пацієнт ще не пробував припинити курити, запропонуйте йому зробити таку спробу, хоча б тимчасово
Я занадто залежний і тому не можу кинути курити	Запитайте про минулі спроби припинення куріння і використання при цьому препаратів, допоможіть виявити причини невдачі і знайти шляхи їх подолання
Вже пізно кидати курити, це вже мені не допоможе	Поясніть, що відмова від куріння покращує стан здоров'я людей будь-якого віку та при будь-яких хворобах
На моє здоров'я куріння не впливає / Все одно від чогось помремо / Я знаю літню людину, яка багато курить	Надайте докази погіршення стану здоров'я пацієнта – дані аналізів тощо; поясніть, що такий фактор ризику, як куріння має дуже велику летальність – 50% курців вмирають від викликаних курінням хвороб, а інші 50% уникають цього лише тому, що встигають померти від інших хвороб раніше
В мене немає сили волі для цього	Допоможіть пацієнту згадати приклади з його життя, коли він зробив щось всупереч обставинам. Допоможіть йому підвищити впевненість і запропонуйте фармакотерапію та інші методи, які підвищують шанси на успіх
Я вже кидав курити і зазнав невдачі	Поясніть, що це нормально здійснити кілька спроб припинення куріння. Кожна невдала спроба надає власний досвід і виявляє ті фактори, які треба буде подолати при наступній спробі. З'ясуйте, чи були у пацієнта симптоми відміни і якщо так, запропонуйте використати препарати
Я боюся набрати зайву вагу після відмови від куріння	Поясніть, що фізіологічно жага до нікотину схожа на відчуття голоду, і тому після припинення куріння люди можуть їсти більше, ніж треба. Порекомендуйте більш здорову дієту і поясніть, що більшість людей після успішної відмови від куріння приходять до фізіологічно нормальної для них ваги (більш детальну інформацію наведено нижче)

вмісту смол і нікотину на пачці або перейти з сигарет на сигари чи кальян. Лікар має пояснити, що жодне з цих рішень не вирішує проблем для здоров'я і треба повністю відмовитися від вживання будь-яких тютюнових виробів.

Складання плану припинення куріння

Хоча деякі курці можуть відмовитися від куріння без підготовки, все ж таки варто продумати, як підготуватися до подолання типових проблем, які можуть виникнути при відмові від куріння. Пацієнту рекомендується: а) звільнити свій дім, машину, інші місця від тютюнових виробів, щоб вони не провокували його закурити; б) попросити підтримки у членів родини та друзів, особливо тих, хто курить, щоб вони не провокували його знов закурити «лише одну сигаретку»; в) якщо у пацієнта є ознаки нікотинової залежності (див. розділ «Діагностика») варто заздалегідь придбати відповідні препарати (див. розділ «Фармакотерапія») і ознайомитися з тим, як їх використовувати. Треба разом з пацієнтом оцінити, скільки часу потрібно для виконання зазначених дій і виходячи з цього визначити дату відмови від куріння. Не треба відкладати цю дату, краще призначити її на той день, коли очікується найменше стресових ситуацій, наприклад, у неділю.

Визначення альтернатив курінню

Зазвичай курець курить у певних ситуаціях, іноді майже автоматично. Щоб такі ситуації не створювали зайвий стрес, треба до повної відмови від куріння знайти власні альтернативи поведінки у кожній з таких ситуацій. Для цього треба взяти лист паперу, на одній половині зверху написати: «Зазвичай я курю...», на іншій половині написати «Замість куріння я буду...». При курінні кожної сигарети протягом дня треба записати на першій половині, в якій ситуації це відбувалося, на другій – запропонувати привабливу для себе особисто альтернативу. Заповнення такого листа може потребувати кілька днів, що позначиться на даті відмови від куріння, проте знайдені альтернативи допоможуть легше пройти процес відвикання від куріння.

Як відмовлятися від куріння – відразу чи поступово?

Якщо пацієнт вперше відмовляється від куріння, краще рекомендувати йому відмовитися відразу. Це прискорює процес і дозволяє уникнути стресів, пов'язаних з очікуванням часу, коли можна викурити наступну сигарету. Але якщо пацієнт вже пробував відмовлятися відразу, але зірвався, то варто спробувати наступного разу поступово зменшувати кількість викурених в день сигарет, але з чітким планом, якого дня ця кількість досягне нуля. Такий спосіб також допоможе визначитися, в яких ситуаціях було найважче відмовлятися від куріння і приділити їм більше уваги в пошуку альтернатив курінню.

Лікар також може: 1) запропонувати листівки або брошури з порадами щодо відмови від куріння (якщо такі є наявними); 2) направити до спеціалізованих кабінетів допомоги у припиненні куріння або спеціалізованої телефонної лінії допомоги у припиненні куріння (якщо такі працюють у навколишній місцевості і лікар має про них позитивну інформацію); 3) запропонувати придбати в аптеці відповідні наявні препарати і за необхідності виписати на них рецепт.

7.4.1. Фармакотерапія

Вживання тютюнових виробів може викликати сильну фізичну залежність. Фізична залежність від будь-якої речовини не означає, що залежній людині стає добре, коли ця речовина потрапляє до організму, залежність означає, що такий людині стає погано, коли така речовина перестає потрапляти в організм. Залежність при вживанні

тютюнових виробів викликає саме нікотин, проте шкоду організму головним чином спричиняють інші речовини тютюну і тютюнового диму: смоли, чадний газ тощо.

Розуміння природи нікотинової залежності є підґрунтям застосування нікотинової замісної терапії, яка полягає в тому, що в організм потрапляє контрольована доза нікотину, але без смол та інших шкідливих речовин.

7.4.1.1. Нікотинова замісна терапія

Нікотинова замісна терапія (НЗТ) існує в світі у кількох формах: нікотинова жувальна гумка, інгалятор, жувальні таблетки, сублінгвальні таблетки, назальні спреї і пластир (шість видів виробів), і є лікуванням для курців, що намагаються припинити курити, зі встановленою ефективністю. Станом на початок 2012 року в Україні офіційно зареєстровані такі препарати НЗТ: жувальна гумка (Нікотинелл та Нікоретте) з різними смаками та пластир Нікоретте. Діючою речовиною в усіх цих препаратах є нікотин. Оскільки при відмові від вживання тютюнових виробів, які містять нікотин, після тривалого періоду їх щоденного застосування може виникати характерний синдром відміни нікотину, який відображається у проявах дисфорії або депресії; безсоння; дратівливості; фрустрації або агресивності; неспокою; порушення здатності концентрувати увагу, нетерпимості; розладів з боку серця; підвищення апетиту або збільшення маси тіла, призначення препаратів із вмістом нікотину допомагає подолати такі клінічні симптоми, які спостерігаються при синдромі відміни.

Препарати НЗТ можна рекомендувати почати вживати перед тим, як здійснити спробу припинення куріння. Також препарати НЗТ можуть допомогти у тих випадках, коли пацієнт поступово зменшує кількість викурених щодня сигарет.

Було проведено більш ніж 90 випробувань серед курців, що викурюють більше 10 сигарет в день, що порівняли різні форми НЗТ з контролем. Всі форми нікотинової замісної терапії мають схожу ефективність, а вибір конкретної форми може бути заснований на сприйнятливості до побічних ефектів, уподобаннях пацієнта і доступності препаратів.

В Україні в аптеках є наявними безрецептурні препарати НЗТ Нікоретте у таких формах: 1) жувальна гумка, 2) пластир; 3) інгалятор.

Нікотинова жувальна гумка

У процесі жування гумки нікотин повільно вивільняється та абсорбується у порожнині рота. Кількість нікотину, що всмоктується, залежить від кількості вивільненого нікотину та його втрат при ковтанні. Системна біодоступність проковтнутого нікотину незначна внаслідок його утилізації. Швидке досягнення концентрацій високого рівня нікотину, що спостерігається при курінні, малоймовірно при застосуванні нікотинової жувальної гумки. Максимальна концентрація в крові досягається через 30 хвилин жування і на той час подібна до концентрації через 20-30 хвилин після викурювання сигарети середньої міцності. Для курців із вираженою залежністю (можуть прокидатися вночі, щоб покурити, викурюють більше 20 сигарет на день) більше підходить жувальна гумка з дозуванням 4 мг нікотину, ніж 2 мг.

Зазвичай вивільняється 1,4 мг нікотину з гумок 2 мг або 3,4 мг нікотину з гумок 4 мг. Розрахунок дозування нікотинової жувальної гумки такий: на день призначають стільки мг нікотину у жувальній гумці, скільки сигарет на день людина зазвичай викурювала. Наприклад, якщо курець викурював 12 сигарет, йому можна рекомендувати жувати шість гумок по 2 мг на добу. Якщо інший курець викурював 30 сигарет на добу, йому рекомендують 7-8 гумок по 4 мг. Потім слід поступово знижувати кількість жувальної гумки. Застосування препарату слід припинити тоді, коли добове споживання гумки знизиться до 1-2 подушечок. Тривалість терапії визначається індивідуально. У разі повної відмови від куріння препарат застосовують щонайменше протягом 3 місяців.

Важливо звернути увагу пацієнта на процедуру ретельного та повільного жування гумки. Кожну подушечку гумки слід повільно розжовувати протягом приблизно 30 хвилин, роблячи паузи, до появи сильного смаку нікотину або помірного відчуття пекучості; після цього жування слід припинити, покласти жувальну гумку між яснами та щоголю до зникнення смаку нікотину та відчуття пекучості, потім знову повільно розжовувати та повторити процедуру.

Крім того, якщо медичний працівник рекомендує курцеві застосування безрецептурного препарату НЗТ, має сенс звернути увагу, що у коробці препарату можна знайти детальну інструкцію, яка містить багато додаткової інформації щодо найефективнішого застосування препаратів.

Нікотиновий пластир трансдермальний

Пластир різних виробників може мати різний вміст нікотину. Препарати, які зараз є зареєстрованими в Україні, забезпечують всмоктування 15 та 25 мг нікотину за 16 годин.

При використанні нікотинового пластиру курцям з високим ступенем залежності необхідно використовувати пластир з найвищою наявною дозою нікотину.

Пластир наклеюють вранці та знімають перед сном. Пластир наносять на суху, чисту, позбавлену волосся та непошкоджену ділянку шкіри на тулубі, руках чи стегнах. Для зменшення ризику місцевого подразнення пластир трансдермальний слід наклеювати по черзі на різні ділянки шкіри.

Після нанесення пластиру слід ретельно вимити руки, щоб уникнути подразнення очей внаслідок залишків нікотину на пальцях.

Час досягнення максимальної концентрації нікотину в плазмі крові після застосування пластиру становить приблизно 9 годин. Максимальна концентрація в плазмі крові спостерігається в другій половині дня/ввечері, коли ризик повернення до куріння найвищий.

Нікотиновий інгалятор

Хоча інгалятор офіційно не зареєстрований в Україні, його іноді завозять із Росії. Як і жувальну гумку, інгалятор можна використовувати в будь-який час, коли відчувається бажання закурити. Але порівняно з гумкою, його

застосування більш схоже на куріння сигарети. Інгаллятор також здатний задовольнити потребу курця підносити сигарету до рота. Такий інгаллятор виглядає як мундштук. Усередині нього знаходиться змінна нікотинова капсула.

Головними побічними ефектами застосування є подразнення в роті і горлі.

Коштують інгалатори досить дорого, якщо порівнювати з іншими подібними засобами. Тому вони менш популярні.

Комбінування препаратів НЗТ

Використовування двох різних форм НЗТ може збільшити успішність припинення куріння, створюючи більш високі концентрації нікотину в крові, проте зростання успішності при комбінуванні різних видів НЗТ відбувається, ймовірно, через використання двох відмінних систем поставки: одна пасивна, а інша – вільна. Використовування пластиру дозволяє забезпечити базову концентрацію нікотину, а комбіноване використання жувальної гумки або інгалатора при посиленні тяги може забезпечити кращий контроль симптомів відміни нікотину.

При високому рівні залежності лікування слід починати із застосування одного пластира з силою дії 25 мг/16 годин на добу у поєднанні із гумкою жувальною по 2 мг. Розрахунок дози проводять, базуючись на кількості сигарет на добу. Якщо курець викурює, наприклад, 40 сигарет, це означає в середньому 40 мг нікотину, з цього 25 мг буде поступати з пластиру, залишається ще 15 мг, що можна забезпечити за рахунок 7-8 гумок. Але небагато курців викурюють 40 сигарет на добу. У більшості випадків достатньо 5-6 подушечок на добу. При меншій залежності можна також застосовувати пластир з меншою дозою нікотину. Зазвичай тривалість лікування має становити 6-12 тижнів. Потім дозу нікотину слід поступово зменшувати.

Обмеження НЗТ

НЗТ не рекомендується пацієнтам відразу після інфаркту міокарда, пацієнтам з тяжкою аритмією, ускладненням стенокардії, а також вагітним жінкам і тим, хто годує груддю.

Препарати НЗТ також мають деякі побічні ефекти, наприклад, від нікотинового пластиру можуть виникнути локалізовані подразнення шкіри, характерні почервоніння, свербіж або опіки під пластиром.

Препарати НЗТ слід рекомендувати лише тим пацієнтам, які мають ознаки фізичної залежності від нікотину.

Призначати препарати НЗТ треба з обережністю тим пацієнтам, які мають ниркову недостатність, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, перебувають в стані вагітності або годують груддю. В цих випадках може потребуватися зменшення дози. Але оскільки альтернативою призначення НЗТ є вживання нікотину через куріння сигарет, що означає вищі концентрації, а також комбінацію його з чадним газом та смолами, нікотин з НЗТ в усіх цих випадках можна розглядати як менш шкідливий варіант.

7.4.1.2. Препарати, що рекламують як альтернативні форми НЗТ

Крім офіційно зареєстрованих в Україні препаратів Нікоретте та Нікотинел, на ринку і в Інтернеті регулярно з'являються препарати, які містять нікотин. Як правило, ці форми не пройшли відповідних випробувань та іноді навіть не зареєстровані як лікарські засоби. Федеральна агенція США попередила продавців нікотинових льодяників і бальзаму для губ, що їх продукція є незаконною і що нікотинова вода в пляшках є недозволеним засобом.

Найбільш відомим з цих препаратів є так звані «електронні сигарети». Ці вироби представляють собою металеві трубки, в які вкладається картридж з ніотином і батарейка. Батарейка нагріває картридж, внаслідок чого нікотин випаровується і користувач може вдихати пари нікотину. Хоча такий метод нагадує НЗТ, ВООЗ у своїх документах зазначила, що НЕМАЄ ДОКАЗІВ того, що «електронні сигарети» є ефективним засобом для припинення куріння і що вживання цих виробів є безпечним для людей. В Україні «електронні сигарети» не зареєстровані як лікарські засоби і продаються як товар під кодом УКТ ЗЕД 8542, що означає «Схеми інтегровані електронні та електронні мікромодулі». Міністерство охорони здоров'я України у своєму офіційному прес-релізі від 23.03.2010 р. рекомендувало утриматися від придбання та вживання так званих електронних сигарет, бо ці вироби не є безпечними для здоров'я і не пройшли відповідних випробувань в Україні.

Продовження – в наступному номері

Передплата на 2013 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 «Інфомедіа ЛТД», вул. Фрунзе, 14-18, м. Київ, 04080; МФО 320649; п/р 26007052613593;
банк: філія «Розрахунковий центр» ПАТ КБ «Приватбанк», м. Київ; код за ЄДРПОУ 38391807.

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.