Зміст

Погляд фахівця

Інфекційний ендокардит у дітей:
сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики
О.П. Волосовець, С.П. Кривопустов, О.В. Ємець 5

Значення недостатності вмісту міді
в організмі для клінічної практики
Ю.В. Марушко, М.Г. Грачова 11

Актуальна тема

Поствакцинальные осложнения у детей
и возможные пути их профилактики
С.В. Зайков, А.В. Катилов 17

Школа педіатра

Поджелудочная железа и энзимология в педиатрии
А.С. Сенаторова, Е.В. Омельченко 25

Острый стрептококковый тонзиллофарингит у детей
А.В. Катилов, С.Ю. Макаров и др. 31

Лекція

Функціональний закреп у дітей і підлітків
Г.В. Бекетова 38

Огляд

Проблеми ведення дітей
із розладами харчової поведінки 45

Обмен железа в организме
человека и его особенности у детей
О.С. Третьякова. 50

Клінічні дослідження

Лактазна недостатність у дітей грудного віку
з клінічними проявами атопічного дерматиту
Ю.В. Марушко, Т.В. Іовіца, М.А. Аль-Нажар 56

Клініко-діагностичне значення метаболічної активності
сегментоядерних гранулоцитів крові в постановці
атопічного фенотипу бронхіальної астми в дітей
О.В. Бєлашова 62

Застосування *Lactobacillus reuteri* DSM 17938
для лікування немовлят із дитячими кольками:
результати рандомізованого подвійного сліпого
плацебо-контрольованого дослідження 65

Опыт применения препарата Кратал для детей
у пациентов с нейроциркуляторной и вегето-сосудистой
формами вегетативной дисфункции по результатам
клинического исследования в 4 сообщениях (Сообщение 2)
Л.В. Квашнина, Т.Б. Игнатова, В.П. Родионов и др. 70

Рекомендації

Методичні рекомендації для медичних працівників
закладів охорони здоров'я з надання
лікувально-профілактичної допомоги особам,
які бажають позбутися залежності від тютюну
Продовження. Початок в № 7, 8 2012 р. 75

НАДІЙНИЙ ЛАБОРАТОРНИЙ ПАРТНЕР

СІНЕВО медична лабораторія

0 800 50 70 30 безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні www.synevo.ua facebook.com/SynevoLab

АДРЕСИ ЛАБОРАТОРНИХ ЦЕНТРІВ:

м. Київ:
пр-т Ак. Палладіна, 46/2
вул. Північна, 2/58
пр-т Героїв Сталінграду, 8
вул. Шота Руставелі, 40
вул. Підвисоцького, 6
пр-т Голосіївський, 98/2 та 126
вул. Теліги, 3
б-р Чоколівський, 19
вул. Межова, 24
вул. Прилужна, 4/15
вул. Симиренка, 2/19
вул. Данькевича, 16
вул. Драйзера, 24
вул. Ахматової, 18
вул. Курнатовського, 4-Б
вул. Костянтинівська, 20
пр-т Бажана, 36-А
вул. Щербакова, 57
пр-т Гагаріна, 9
вул. Фрунзе, 111/2
пр-т Перемоги, 16
вул. Княжий Затон, 4
вул. Луначарського, 10
вул. Білоруська, 32
пр-т Курбаса, 16-А
вул. Закревського, 51/2

Київська обл. та регіони:
м. Б. Церква: вул. Торгова пл., 10
б-р 50-річчя Перемоги, 177
м. Бровари, вул. Незалежності, 12-В
м. Буча, вул. Енергетиків, 14
м. Вінниця: вул. Пирогова, 39
пр-т Коцюбинського, 50
вул. 50-річчя Перемоги, 33
Хмельницьке шосе, 96-В
м. Горлівка, пр-т Леніна, 26-Б
м. Дніпродзержинськ:
пр-т Леніна, 62; пр-т Жукова, 15
м. Дніпропетровськ:
ж/м Тополя-2, 28, корп. 3/3
пр-т ім. Газ. «Правда», 1 та 115
вул. Привокзальна, 4
вул. Гоголя, 15; вул. Тітова, 29
пр-т Героїв, 19; вул. Моніторна, 10
м. Донецьк: пров. Стасової, 3-Б
пр-т Ленінський, 4; вул. Ульріха, 55
вул. Артема, 106; пр-т Панфілова, 3
м. Житомир, вул. В.Бердичівська, 39
м. Запоріжжя, пр-т Металургів, 24
м. Івано-Франківськ:
вул. Мазепи, 29; вул. Галицька, 145
м. Кіровоград, вул. Перспективна, 1-А
м. Ковель, вул. Грушевського, 11
м. Краматорськ,
вул. Вознесенського, 17
м. Кременчук,
вул. Першотравнева, 57
м. Кривий Ріг: пл. Визволення, 3
пр-т Миру, 37; вул. Димитрова, 29
м. Луганськ, вул. Радянська, 67-А
м. Луцьк:
пр-т Волі, 14
вул. Чорновола, 1
вул. Гул.-Артемовського, 18
м. Львів: вул. Любінська, 104
вул. Чупринки, 62
вул. Личаківська, 12
пр-т Червоної Калини, 53
вул. Коновальця, 33
м. Макіївка, м-н Центральний, 5
м. Маріуполь: пр-т Леніна, 95-Б
вул. Бахмутська, 20-А
м. Миколаїв: вул. Корабелів, 7
вул. Московська, 20-А
м. Мукачеве, вул. Ген. Петрова, 37
м. Одеса: вул. Єврейська, 54
Дніпропетровська дорога, 149
пр-т Адміральський, 29
вул. Генерала Петрова, 17/2
вул. Добровольського, 136
вул. Новосельського, 94
вул. Успенська, 34
вул. Корольова, 79
м. Павлоград, вул. К. Маркса, 90
м. Полтава, вул. Жовтнева, 77-А
вул. Гоголя, 30
м. Рівне: вул. 16 Липня, 6-В
вул. Київська, 78-Д
вул. Остафова, 8
вул. Мірющенка, 31
м. Севастополь,
пр-т Жовтневої Революції, 56
м. Сімферополь:
пр-т Перемоги, 17
вул. Б./Пролетарська, 28/9
вул. Гагаріна, 16-Б
м. Суми, пр-т Шевченка, 1
вул. Харківська, 3
м. Тернопіль: вул. Миру, 3-А
б-р Петлюри, 2; пр-т Бендери, 70
м. Трускавець: вул. Річки, 6-А
вул. Данилишиних, 62
м. Ужгород: вул. Підгірна, 31
м. Харків: вул. Танкопія, 23
вул. Полтавский Шлях, 161
вул. Гв.-Широнінців, 29-А
вул. Лермонтовська, 27
вул. Шекспіра, 1
м. Херсон, пров. Козацький, 19
м. Хмельницький:
вул. Подільська, 54
вул. Кам'янецька, 107
м. Черкаси: б-р Шевченка, 243
вул. Чехова, 101
вул. 30-річчя Перемоги, 10/1
вул. Рози Люксембург, 210/1
м. Чернівці: вул. Садова, 6
вул. Александрі Васіле, 2-В
вул. Червоноармійська, 85
м. Чернігів,
вул. Рокосовського, 70
м. Ялта, вул. Морська, 6

www.synevo.ua 0-800-50-70-30

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 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, завідувач кафедри нефрології та
нирково-замісної терапії Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

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

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

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, завідувач кафедри соціальної медицини
і економіки охорони здоров'я 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) 391-31-40
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 04.04.2013 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

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.

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 наданої для розповсюдження на спеціалізованих заходах з медичної тематики, в першу чергу визначається Законом України від 04.04.1996 № 123/96-ВР «Про лікарські засоби». 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 посиланням на джерело.
Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Інфекційний ендокардит у дітей: сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики

О.П. Волосовець, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор,
С.П. Кривопустов, д.м.н., професор,
О.В. Ємець,
кафедра педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор О.П. Волосовець

Д.м.н., професор С.П. Кривопустов

Інфекційний ендокардит (ІЕ) – запально-інфекційне захворювання ендокарда, яке характеризується локалізацією збудника на клапанах серця, рідше на пристінковому ендокарді і супроводжується, як правило, бактеріємією з ураженням різних органів та систем.

Найбільш поширені збудники інфекційного ендокардиту серед дітей з нативними клапанами серця: *Streptococcus viridans (Streptococcus mutans, Streptococcus sanguinis, Streptococcus mitis)* – найчастіше виділяють у дітей з вадами серця після стоматологічних процедур; *Staphylococcus aureus* – займає велику частку в структурі хвороби у дітей без попередніх структурних патологій серця; стрептококи групи D (ентерококи) *(Streptococcus bovis, Streptococcus faecalis)* – найчастіше виділяються у дітей з гастроентерологічними та урологічними маніпуляціями в анамнезі.

До менш поширених збудників належать: *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*, коагулазонегативні стафілококи, *Coxiella burnetii, Neisseria gonorrhoeae, Brucella, Chlamydia, Legionella, Bartonella* та представники групи HACEK, яка охоплює деякі штами *Haemophilus (H. paraphrophilus, H. parainfluenzae, H. aphrophilus), Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* та *Kingella*. У дітей з протезованими клапанами серця етіологічно значущими є такі збудники, як *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Streptococcus viridans, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Candida albicans, Aspergillus, Pseudallescheria boydii, Histoplasma capsulatum* та інші. Приблизно в 6% випадків виділити збудник не вдається.

Клінічна класифікація ендокардитів включає:

- ендокардит у пацієнтів із нативними клапанами серця (НКЕ) – гострий та підгострий;
- ендокардит у пацієнтів із протезованими клапанами серця (ПКЕ) – ранній та пізній;
- ендокардит у пацієнтів, що вживають ін'єкційні форми наркотиків.

Гострий НКЕ частіше уражає здорові клапани і має агресивний швидкопрогресуючий перебіг (до 2 місяців), здебільшого при цій формі ендокардиту виділяють *Staphylococcus aureus* та стрептококи групи В. Підгострий ендокардит, навпаки, має в'ялий перебіг, що триває місяцями, викликається α-гемолітичними стрептококами або ентерококами, які осідають на пошкоджених ділянках ендотелію при вадах серця.

Вважається, що у 5% випадків протезування клапанів розвивається інфекційний ендокардит. Для механічних протезів типовим є інфікування протягом 3-х перших місяців після імплантації, для біопротезів – через рік після операції. Раннім вважається ПКЕ, що розвинувся протягом 60 днів після імплантації. Збудниками, що спричинюють цей вид ендокардиту, є коагулазонегативні стафілококи, грибкова інфекція. Пізній ПКЕ виникає з 60-го дня після протезування й викликається α-гемолітичними стрептококами та ентерококами. Останні дослідження показали однакову високу частоту виділення *Staphylococcus aureus* при обох видах ПКЕ. Аналогом ПКЕ є інфікування водіїв ритму, що розвивається протягом кількох місяців після імплантації.

Ятрогенним, або нозокоміальним, вважається ендокардит, маніфестація якого припадає на перші 48 годин після госпіталізації пацієнта, а також ендокардит, що розвивається протягом 4 тижнів після проведення лікарських маніпуляцій, наприклад гемодіалізу. Визначають 2 типи нозокоміального ендокардиту:

1) пов'язаний з пошкодженням клапанів правих відділів серця безпосередньо внутрішньосудинними катетерами; викликається госпітальною інфекцією;

2) уражає попередньо змінені клапани лівих відділів; викликається *Staphylococcus aureus*, ентерококами.

DL_2(23).indb 5 04.04.2013 14:09:33

Таблиця 1. Модифіковані критерії Duke для діагностики інфекційного ендокардиту

Основні лабораторні критерії
Позитивна гемокультура (типовий для ІЕ мікроорганізм з 2 незалежних гемокультур – *Viridans streptoccoci, Streptoccocus bovis*, представники групи HACEK, *Staphylococcus aureus, Enterococci* без виявлення первинного вогнища)
Виділення одного з типових мікроорганізмів із гемокультур, що отримані з інтервалом більше 12 годин
3 або більше позитивних гемокультур з 4 незалежних, при умові отримання зразків крові протягом години
Одноразова позитивна гемокультура для *Coxiella burnetii* або титр IgG до антигенів фази I *Coxiella burnetii* > 1:800
Основні ехокардіографічні критерії
Осцилюючі інтракардіальні маси на клапанах серця, у ділянці проходження струменя регургітації або на імплантованих клапанах при відсутності альтернативних анатомічних причин
Міокардіальний абсцес
Розвиток недостатності імплантованого клапана
Поява нової клапанної регургітації
Додаткові критерії
Попередні захворювання серця або внутрішньовенне застосування препаратів чи наркотичних засобів
Лихоманка ≥ 38,0 °С
Васкулярні феномени (великі артеріальні емболи, септичні інфаркти легенів, мікотична аневризма, інтракраніальні геморагії, кон'юнктивальні геморагії, ураження Джейнвей)
Імунологічні феномени (гломерулонефрит, вузлики Ослера, плями Рота, ревматоїдний фактор)
Позитивна гемокультура або серологічні тести, що підтверджують наявність активного інфекційного процесу у випадках, коли не витримані умови щодо великих критеріїв

При ендокардиті у пацієнтів, що вживають ін'єкційні форми наркотиків у 75% випадків не виявляють попередніх структурних змін клапанів, вад серця. У 50% відзначається ураження трикуспідального клапана, при цьому найчастіший збудник – *S. aureus*.

Для **встановлення діагнозу інфекційного ендокардиту** використовуються модифіковані критерії Duke, що включають клінічні, мікробіологічні, патологічні та інструментальні критерії **(табл. 1)**.

Діагноз ІЕ вважається достовірним у разі виділення збудника з гемокультури, позитивних результатів гістологічного дослідження вегетацій, отриманих при хірургічному втручанні, емболектомії або при дренуванні інтракардіального абсцесу. *Клінічний діагноз ІЕ* встановлюється при наявності 2 основних критеріїв або 1 основного і 3 додаткових або 5 додаткових критеріїв. *Імовірним діагноз ІЕ* вважається при наявності 1 основного і 1 додаткового критерію або лише 3 додаткових критеріїв.

При підозрі на ІЕ, тобто при наявності клінічних або інших ознак, що неповністю відповідають критеріям для встановлення остаточного діагнозу, необхідно враховувати наступні критерії виключення:

- наявність переконливого альтернативного ІЕ діагнозу;
- зникнення проявів захворювання на 4 день або раніше після початку антимікробної терапії;
- відсутність характерних патологічних знахідок при хірургічному втручанні чи аутопсії на 4 день або раніше після початку антимікробної терапії.

У діагностиці інфекційного ендокардиту серед усіх лабораторних методів обстеження найінформативнішою є ***гемокультура***. Слід пам'ятати, що зразки крові мають бути отримані якомога швидше, бажано перед початком антимікробної терапії. Зазвичай проводиться 3-5 заборів крові протягом 24 годин, після ретельної обробки шкіри, через окремі венозні доступи. Близько 10% гемокультур є хибнонегативними і приблизно 50% є хибнопозитивними, що пов'язано з антибактеріальною терапією, забрудненням зразків мікроорганізмами зі шкіри, іншими технічними помилками.

Ехокардіографія в динаміці посідає центральне місце в діагностиці та контролі лікування ІЕ (доказовість АІ), вона дає змогу визначити не тільки наявність вегетацій, але й їхню форму, локалізацію, розміри. Адже, як відомо, факторами ризику емболізації є розмір вегетацій більше 10 мм, вегетації «на ніжці», некальцифіковані, численні та ті, що збільшуються у розмірах. Слід зауважити, що у пацієнтів з імплантованими клапанами серця, підозрою на паравальвулярний абсцес рекомендована трансезофагеальна ЕхоКГ.

Антибіотикотерапія є основою лікування інфекційного ендокардиту, оскільки його мета полягає в ерадикації збудника і запобіганні ускладненням. Після встановлення попереднього діагнозу і отримання 3-5 зразків крові протягом години слід розпочати вживання антибактеріальних препаратів, спектр дії яких охопить найбільш імовірних збудників. Кратність введення препаратів, їх дозування та спосіб введення мають підтримувати високу бактерицидну концентрацію препаратів у сироватці крові. Тривалість лікування зазвичай становить 4 тижні, однак може бути і довшою у деяких випадках. Необхідно проводити корекцію схеми лікування після отримання результатів гемокультури.

Враховуючи, що у пацієнтів, які не є ін'єкційними наркоманами, найчастіше виділяють такі збудники, як *Viridans streptoccoci,* а саме *S. sanguis, S. oralis, S. salivarius, S. mutans, S. morbillorum, S. angiosus,* стартова емпірична терапія має бути спрямована саме на ці мікроорганізми. Ці збудники є чутливими до β-лактамних антибіотиків (пеніцилін, ампіцилін, цефтріаксон), а комбінація їх

DL_2(23).indb 6 04.04.2013 14:09:33

з гентаміцином сприяє синергізму препаратів. Є декілька схем терапії, перша з яких полягає в монотерапії β-лактамним антибіотиком протягом 4 тижнів, друга – в проведенні комбінованої терапії з гентаміцином протягом 2 тижнів. Однак другий варіант не використовують у пацієнтів з екстракардіальними інфекціями чи з порушенням функції нирок. У пацієнтів із непереносимістю β-лактамів препаратом вибору є ванкоміцин **(табл. 2)**.

Серед деяких штамів *Viridans streptoccoci* був виявлений лабораторний феномен толерантності до пеніциліну, який полягав у тому, що мінімальна бактерицидна концентрація препарату в декілька десятків разів перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію. Це означає, що для досягнення ерадикації збудника необхідне більш тривале лікування вищими дозами препарату **(табл. 3)**.

У пацієнтів з імплантованими клапанами серця при підозрі на стрептококову етіологію захворювання лікування проводиться β-лактамами у вигляді монотерапії або в комбінації з гентаміцином протягом 6 тижнів.

Таким чином, у пацієнтів з ІЕ стартову терапію розпочинають з β-лактамного антибіотика (плюс аміноглікозид). Бактеріємія при стрептококовій флорі, що чутлива до вказаних антибіотиків, зазвичай припиняється через 24-48 годин, лихоманка зникає протягом 3-5 діб. При неефективності терапії протягом 5 днів існує висока ймовірність стафілококової інфекції, а саме пеніцилінота метицилінорезистентних штамів. У такому випадку рекомендовано введення нафциліну (пеніциліназорезистентний антибіотик із групи пеніцилінів), ванкоміцину. Комбінація з аміноглікозидами зменшує тривалість бактеріємії. Однак, враховуючи збільшення нефротоксичності, рекомендовано їх застосування протягом нетривалого часу – 3-5 днів **(табл. 4)**.

У пацієнтів з імплантованими клапанами серця застосовують схеми, що передбачають введення нафциліну (оксациліну) – 6 тижнів, гентаміцину – 2 тижні та рифампіцину – 6 тижнів (20 мг/кг/добу, внутрішньовенно, за 3 введення) при виділенні оксациліночутливих штамів. Якщо хвороба спричинена оксациліно-резистентними штамами, то комбінована антибактеріальна терапія складається з ванкоміцину, рифампіцину та гентаміцину (рівень доказовості BI).

Що стосується ентерококів, найчастіше вони мають помірну резистентність до пеніциліну, ампіциліну, ванкоміцину, тому бактерицидний ефект досягається комбінацією цих препаратів з аміноглікозидами (гентаміцином) **(табл. 5)**. Тривалість терапії залежить від тривалості перебігу захворювання. Якщо симптоми захворювання виявляються протягом 3 місяців і більше, показаний 6-тижневий курс лікування. Також більш тривале лікування показане дітям з імплантованими клапанами серця. Застосування комбінації ванкоміцин та гентаміцин є менш бажаним, оскільки зростає їх нефро- та ототоксичність. Крім того, збільшується тривалість лікування до 6 тижнів у зв'язку із нижчою їх активністю щодо ентерококів.

Якщо при дослідженнях чутливості виявляють резистентність штамів до гентаміцину, застосовують схему ампіцилін (пеніцилін) плюс стрептоміцин протягом 4-6 тижнів (рівень доказовості AI). При виділенні з крові збудників групи HACEK, зважаючи на їх чутливість до антибіотиків, доцільним є призначення ампіциліну (рівень доказовості BIIa) або цефалоспоринів III

Таблиця 2. Схеми терапії ІЕ у пацієнтів із нативними клапанами серця, у яких виділені пеніциліночутливі *Viridans streptoccoci* та *Streptoccocus bovis* (за L.M. Baddour, W.R. Wilson, A.S. Bayer et al., 2005)

Назва препарату	Режим дозування для дітей без порушень функцій нирок	Тривалість терапії	Рівень доказовості
Пеніцилін G (ампіцилін) *або*	200 000 Од/кг/добу, внутрішньовенно, за 4-6 введень	4 тижні	AI
цефтріаксон	100 мг/кг/добу, в/в або в/м, за 1 введення	4 тижні	AI
Пеніцилін G (ампіцилін) *або*	200 000 Од/кг/добу, внутрішньовенно, за 4-6 введень	2 тижні	BI
цефтріаксон *плюс*	100 мг/кг/добу, в/в або в/м, за 1 введення	2 тижні	BI
гентаміцин	3 мг/кг/добу, в/в або в/м, за 1 або 3 введення	2 тижні	
Ванкоміцин	40 мг/кг/добу внутрішньовенно, за 2-3 введення	4 тижні	BI

Таблиця 3. Схеми терапії ІЕ у пацієнтів із нативними клапанами серця, у яких виділені *Viridans streptoccoci* та *Streptoccocus bovis* з помірною толерантністю до пеніциліну (за L.M. Baddour, W.R. Wilson, A.S. Bayer et al., 2005)

Назва препарату	Режим дозування для дітей без порушень функцій нирок	Тривалість терапії	Рівень доказовості
Пеніцилін G (ампіцилін) *або*	300 000 Од/кг/добу, внутрішньовенно, за 4-6 введень	4 тижні	BI
цефтріаксон *плюс*	100 мг/кг/добу, в/в або в/м, за 1 введення	4 тижні	BI
гентаміцин	3 мг/кг/добу, в/в або в/м, за 1 або 3 введення	2 тижні	
Ванкоміцин	40 мг/кг/добу внутрішньовенно, за 2-3 введення	4 тижні	BI

DL_2(23).indb 7 04.04.2013 14:09:34

Таблиця 4. Схеми терапії ІЕ, спричиненого стафілококовою інфекцією, у пацієнтів із нативними клапанами серця, (за L.M. Baddour, W.R. Wilson, A.S. Bayer et al., 2005)

Назва препарату	Режим дозування для дітей без порушень функцій нирок	Тривалість терапії	Рівень доказовості
Оксациліночутливі штами			
Нафцилін або оксацилін *плюс* гентаміцин (необов'язково)	200 мг/кг/добу, внутрішньовенно, за 4-6 введень 3 мг/кг/добу, в/в або в/м, за 3 введення	6 тижнів 3-5 днів	AI
Для пацієнтів із алергічними (неанафілактоїдними) реакціями на пеніцилін			
Цефазолін *плюс* гентаміцин (необов'язково)	100 мг/кг/добу, внутрішньовенно, за 3 введення 3 мг/кг/добу, в/в або в/м, за 3 введення	6 тижнів 3-5 днів	BI
Оксациліноезистентні штами			
Ванкоміцин	40 мг/кг/добу, внутрішньовенно, за 2-3 введення	6 тижнів	BI

Таблиця 5. Схеми терапії ІЕ, спричиненого ентерококовою інфекцією (за L.M. Baddour, W.R. Wilson, A.S. Bayer et al., 2005)

Назва препарату	Режим дозування для дітей без порушень функцій нирок	Тривалість терапії	Рівень доказовості
Ампіцилін або пеніцилін *плюс* гентаміцин	300 мг/кг/добу, внутрішньовенно, за 4-6 введень 300 000 Од/кг/добу, внутрішньовенно, за 4-6 введень 3 мг/кг/добу, в/в або в/м, за 3 введення	4-6 тижнів 4-6 тижнів 4-6 тижнів	AI AI
Ванкоміцин *плюс* гентаміцин	40 мг/кг/добу, внутрішньовенно, за 2-3 введення 3 мг/кг/добу, в/в або в/м, за 3 введення	6 тижнів 6 тижнів	BI

генерації (цефтріаксон – рівень доказовості BI) або IV генерації протягом 4-6 тижнів. Грибкова етіологія ІЕ зазвичай потребує оперативного лікування, препаратом вибору є амфотерицин В, що призначається протягом тривалого часу, більше 6 тижнів.

При деяких станах є необхідність **хірургічного лікування** ІЕ **(табл. 6)**. Види хірургічного втручання: протезування клапана, реконструкція стулок клапана (з використанням перикарда), реконструкція рубцево-змінених хорд клапанів, висічення вегетацій, заміна імпланта.

Профілактиці ІЕ має приділятися особлива увага. Більше 100 років тому ротова порожнина була визнана як головне місце для стрептококової інфекції – найчастіших збудників ІЕ. Саме тому American Heart Association протягом останніх 50 років рекомендує проведення антибіотикопрофілактики ІЕ при операційних втручаннях, що супроводжуються бактеріємією, у пацієнтів із факторами ризику **(табл. 7, 8)**. Причинами такого рішення є: бактеріємія – причина розвитку інфекційного ендокардиту; *Viridans streptococci* є представниками нормальної мікрофлори ротової порожнини, ентерококи – шлунково-кишкового тракту та сечовивідних шляхів; названі мікроорганізми зазвичай є чутливими до препаратів, рекомендованих для профілактики; виявлено ефективність антибіотикопрофілактики щодо стрептота ентерококів у експериментах на тваринах; велика кількість випадків ІЕ зареєстрована після проведення стоматологічних процедур (однак мають місце недоліки обробки інформації); в деяких випадках відзначені часові інтервали між проведенням втручання та розвитком захворювання; доведеним є виникнення бактеріємії під час проведення стоматологічних процедур; ризик тяжких побічних реакцій на антибактеріальну профілактику є низьким; захворюваність і смертність при ІЕ є високою.

На жаль, на сьогодні досі немає чітких статистичних даних щодо виникнення бактеріємії, її величини та тривалості, а головне – взаємозв'язку її з ІЕ. Гострими залишаються такі питання: у яких пацієнтів і які саме процедури потребують призначення антибіотиків з метою профілактики ІЕ. Саме тому, враховуючи останні наукові дослідження та рівні доказовості параметрів, рекомендації періодично переглядають. На сьогодні, порівнюючи з попередніми рекомендаціями, перелік пацієнтів та ситуацій, у яких вони підлягають профілактиці ІЕ, значно коротший.

На сьогодні антибіотикопрофілактика має проводитися лише тим хворим, у яких прогноз ІЕ в разі його розвитку є невтішним (рівень доказовості BIIa). Порівняно з попередніми рекомендаціями, цей список був значно скорочений, причинами цього стали недостатня доказова база доцільності профілактики, високий процент одужання у інших пацієнтів (наприклад, з пролап-

DL_2(23).indb 8 04.04.2013 14:09:34

Таблиця 6. Показання до хірургічних методів лікування при інфекційному ендокардиті
(за B.D. Prendergast, P. Tornos, 2010)

Застійна серцева недостатність
Застійна серцева недостатність, спричинена вираженою мітральною або аортальною регургітацією або обтурацією вегетаціями клапана
Гостра мітральна або аортальна регургітація, що супроводжується підвищеним діастолічним тиском у лівому шлуночку або ознаками легеневої гіпертензії при ехокардіографії
Застійна серцева недостатність, спричинена недостатністю або стенозом протезованих клапанів
Періанулярне поширення інфекції
Формування абсцесу, фістули тощо
Системні емболії
Повторні емболії, незважаючи на антибіотикотерапію
Великі розміри вегетацій (більше 10 мм) та хоча б один випадок системної емболії
Великі розміри вегетацій (більше 10 мм) у поєднанні з іншими факторами ризику ускладнень
Дуже великі розміри вегетацій (більше 15 мм) без випадків емболії
Цереброваскулярні ускладнення
Нетяжкі неврологічні ускладнення, транзиторні ішемічні атаки тощо
Ішемічний інсульт та інші ускладнення за умови некритичного стану пацієнта і відсутності ознак мозкового крововиливу
Персистуючий сепсис
Позитивна гемокультура, клінічні прояви, незважаючи на адекватну антибіотикотерапію протягом 5-7 днів
Рецидивуючий ІЕ, викликаний резистентними до антибіотиків мікроорганізмами або у пацієнтів із протезованими клапанами
«Складні» інфекції
S. aureus як причина ІЕ у пацієнтів із протезованими клапанами серця або при ураженні лівих відділів серця у пацієнтів із нативними клапанами серця
ІЕ, спричинений іншими агресивними інфекціями *(Brucella, Staphylococcus lugdunensis)*
ІЕ, спричинений мультирезистентними мікроорганізмами (наприклад, метицилінорезистентні *S. aureus* або ванкоміцинорезистентні ентерококи) або грамнегативними збудниками
ІЕ, спричинений *Pseudomonas aeruginosa*
Грибкова етіологія ІЕ
Протезовані клапани серця
Практично у всіх випадках раннього ПКЕ
Практично у всіх випадках ПКЕ, спричиненого *S. aureus*
ПКЕ з ознаками серцевої недостатності внаслідок стенозу або недостатності імплантованого клапана

Таблиця 7. Хвороби (стани) клапанів серця, при наявності яких ризик несприятливого прогнозу в разі розвитку ІЕ вважається високим і призначення антибіотикопрофілактики під час проведення стоматологічних процедур є доцільним згідно з рекомендаціями American Heart Association (2007) (за W. Wilson, K.A. Taubert, M. Gewitz et al., 2007)

Протезовані клапани серця, або використання штучних матеріалів при репарації пошкоджених клапанів серця
Наявність перенесеного ІЕ в анамнезі
Вроджені вади серця
Некориговані ціанотичні вади, включаючи шунти
Повністю коригована вада серця, включаючи імплантацію штучних матеріалів або пристроїв шляхом оперативного втручання або катетеризації протягом 6 місяців (тривалість процесу ендотелізації після пошкодження)
Кориговані вади серця з наявністю залишкових дефектів в місці або поруч із місцем прикріплення імпланта
Пацієнти після трансплантації серця, у яких розвинулась патологія клапанів

DL_2(23).indb 9
04.04.2013 14:09:34

Таблиця 8. Стоматологічні процедури, при яких здійснюють профілактику ІЕ згідно з рекомендаціями American Heart Association (2007), рівень доказовості СІІа
(за W. Wilson, K.A. Taubert, M. Gewitz et al., 2007)

Всі процедури, під час яких виконуються маніпуляції з гінгівальними тканинами, періапікальними ділянками зубів або здійснюється перфорація слизової оболонки ротової порожнини
Профілактика не проводиться в таких випадках: ін'єкція анестетика через неінфіковані тканини, рентгенографія, розміщення або заміна ортодонтичних чи протезувальних апаратів, їх корекція, розміщення ортодонтичних дужок, випадання молочних зубів, кровотеча при травмах губ чи слизової оболонки ротової порожнини

Таблиця 9. Схема антибіотикопрофілактики перед стоматологічним втручанням (за 30-60 хвилин до втручання, одноразово) згідно з рекомендаціями American Heart Association (2007)
(за W. Wilson, K.A. Taubert, M. Gewitz et al., 2007)

Фактори, які впливають на призначення ліків	Препарат	Педіатрична доза
Можливий пероральний прийом ліків	Амоксицилін	50 мг/кг
Пероральний прийом ліків неможливий	Ампіцилін *або* цефазолін чи цефтріаксон	50 мг/кг в/м, в/в 50 мг/кг в/м, в/в
Алергічні реакції на пеніцилін, амоксицилін при можливості перорального прийому ліків	Цефалексин (або інший цефалоспорин 1 чи 2 покоління) *або* кліндаміцин *або* азитроміцин або кларитроміцин	50 мг/кг 20 мг/кг 15 мг/кг
Алергічні реакції на пеніцилін, амоксицилін, пероральний прийом ліків неможливий	Цефазолін або цефтріаксон (цефалоспорини не призначати в разі анафілаксії на пеніцилін) або кліндаміцин	50 мг/кг в/м, в/в 20 мг/кг в/м, в/в

сом мітрального клапана), розвиток антибіотикорезистентності мікроорганізмів тощо.

Антибіотикопрофілактика проводиться лише до проведення інвазивних процедур **(табл. 9)**. Якщо доза була помилково не отримана, допустимо її введення протягом 2 годин після процедури. Якщо у хворого є лихоманка чи інші прояви системної інфекції, бажано отримати зразки крові до профілактичного введення антибіотика.

Для профілактики ІЕ у визначеної категорії пацієнтів при втручанні на органах респіраторного тракту (тонзилектомія, аденоїдектомія) застосовуються препарати вищенаведеної схеми (рівень доказовості СІІа). Винятки становлять випадки, коли достовірно відомо, що інфекція викликана метицилінорезистентними штамами *S. aureus*. У цьому разі доцільно використання ванкоміцину. Профілактичний прийом антибіотиків перед бронхоскопією нині не вважається доцільним.

Включені до схеми препарати рекомендовані до терапевтичного застосування у визначеної групи пацієнтів, яким планується проведення оперативних втручань на інфікованій шкірі, скелетно-м'язовій системі (рівень доказовості СІІb). На сьогодні антибіотикопрофілактика ІЕ при проведенні езофагогастродуоденоскопії, колоноскопії не рекомендована (рівень доказовості ВІІІ). Однак при наявності інфекцій шлунково-кишкового тракту, сечовивідних шляхів у пацієнтів із групи ризику рекомендовано включати до схеми терапії антибіотики, спектр дії яких направлений проти ентерококів (рівень доказовості ВІІb). Застосовуються ампіцилін, амоксицилін, при їх непереносимості – ванкоміцин.

При оперативних втручаннях на серці (протезування клапанів) профілактика ІЕ вважається доцільною (рівень доказовості ВІ), рекомендовані цефалоспорини І покоління (АІ), в певних ситуаціях можливо застосування ванкоміцину. Профілактичне введення проводиться перед операцією, інтраопераційно, протягом 48 годин після втручання (рівень доказовості ВІІа).

Також важливо додати, що ризик бактеріємії, який є при проведенні щоденної гігієни ротової порожнини або жуванні, значно менший за умови здорового стану зубів та слизової оболонки. Крім того, ризик бактеріємії високий при нанесені татуювання на шкіру чи проведенні пірсингу.

Прогноз ІЕ залежить від етіології та своєчасності діагностики. Наприклад, при виділенні пеніциліночутливих штамів стрептококів за умов ранньої діагностики повне одужання можливе у близько 100% випадків. Загалом смертність при ІЕ серед пацієнтів дитячого віку становить 16-25% (M.H. Gewitz, 2011).

Список літератури – в редакції

DL_2(23).indb 10 04.04.2013 14:09:35

Значення недостатності вмісту міді в організмі для клінічної практики

Д.м.н., професор
Ю.В. Марушко

Ю.В. Марушко, д.м.н., професор, завідувач кафедри,
М.Г. Грачова, кафедра педіатрії № 3
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Нині багато дослідників відзначають дефіцит деяких хімічних елементів в організмі людини. Дуже небезпечною є недостатня мікроелементна забезпеченість дітей. Для дитячого організму, який росте та розвивається, окремі з хімічних есенціальних мікроелементів є вкрай необхідними. Серед них на певну увагу заслуговує мідь.

Мідь – хімічний елемент з атомним номером 29 і атомною масою 63,546. Вона вважається одним із семи металів, які відомі з глибокої давнини. Латинська назва міді *Cuprum* походить від назви грецького острова Кіпр, де за древніх часів видобували мідну руду.

Мідь є одним із важливих незамінних мікроелементів, які необхідні для нормальної життєдіяльності людини. В 1928 році вчений із Шотландії Д. Робертс Вільям зарахував мідь до «металів життя».

Організм людини містить близько 50-100 мг міді, причому половина цієї кількості припадає на м'язову тканину та кістки, 10% міститься в печінці. Також помірний резерв міді є в серці, нирках, крові, шкірі, волоссі, легенях, кишечнику, селезінці, органах ендокринної системи. Концентрація міді в печінці, м'язах та інших тканинах новонародженого в кілька разів вища, ніж у відповідних тканинах дорослого. Мідь плода має материнське походження, причому під час вагітності її всмоктування у матері збільшується, а виведення знижується. У дітей рівень тканинної міді досягає рівня дорослого лише до 6-12 місяця життя (А.П. Авцын, 1991).

Основні процеси всмоктування міді відбуваються в шлунку та тонкій кишці, слизова оболонка яких містить мідь-транспортні білки, зокрема металотіонеїн, який утворює комплексні сполуки з міддю. Мідь-зв'язувальні білки захищають від вільнорадикальних реакцій, ініційованих Cu^{+}/Cu^{2+}. Транспорт міді з клітин слизової оболонки у ворітну вену відбувається при посередництві АТФази р-типу. Через систему ворітної вени з током крові мідь, зв'язана головним чином з білками транскупреїном та альбуміном (у співвідношенні 2:1), надходить до печінки. У плода функцію транспорту міді замість альбуміну виконує α-фетоглобулін.

У гепатоцитах мідь зв'язується з металотіонеїном. Порушення регуляції біосинтезу металотіонеїну, що призводить до посилення його синтезу і, як наслідок, до накопичення міді в клітинах печінки, відбувається насамперед при деяких генетичних захворюваннях, а також під дією токсичних речовин, що викликають депресію тіонеїнових генів. До появи надлишку міді призводять також порушення видільної функції лізосом, які виводять комплекс мідь-тіонеїн з плазми. Слід відзначити, що затримка виділення міді з клітини призводить до індукції біосинтезу металотіонеїну, утворюючи замкнуте коло (М.Б. Щербинина, Л.П. Дмитренко, 2009).

Зв'язана з металотіонеїном мідь у гепатоцитах включається в Cu-вмісні ферменти, зокрема церулоплазмін. Церулоплазмін, що виконує в організмі функції фероксидази, аміноксидази і частково супероксиддисмутази, відіграє роль реактанта гострої фази запального процесу, захищає ліпідні мембрани від перекисного окислення, функціонує і як транспортний білок, який переносить мідь на тканинні ферменти, насамперед на цитохромоксидазу. Церулоплазмін містить близько 75% міді плазми.

Мідь включається також в компоненти жовчі. В жовчних протоках мідь спочатку перебуває в складі низькомолекулярних сполук – комплексів із амінокислотами, а в процесі подальшого руху жовчними протоками утворюються сполуки з високомолекулярними білками або кон'югатами білірубіну, які не доступні зворотному всмоктуванню. Таким чином, близько 30% добового надходження міді засвоюється, а решта міді в шлунково-кишковому тракті перетворюється на нерозчинні сполуки, що виводяться з калом. Із загальної кількості резорбованої міді близько 80% виводиться з жовчю і близько 16% – стінками шлунково-кишкового тракту. Із сечею виділяється близько 4% міді, що всмоктала. Незначна кількість цього елементу виділяється з потом (С.Н. Мартынова, В.Н. Зовский, 2010).

Всмоктування міді з шлунково-кишкового тракту підлягає конкурентному інгібуванню іншими металами, зокрема цинком. Наявність харчових білків і амінокислот, фруктози, аскорбінової кислоти, харчових волокон

DL_2(23).indb 11 04.04.2013 14:09:35

також може впливати на всмоктування міді з шлунково-кишкового тракту (WHO, 2004). Вміст міді в плазмі регулюється нейрогуморальними механізмами. У людини відзначене підвищення рівня цього мікроелемента в крові при гіпертиреозі, а зниження – при гіпофункції щитовидної залози (I. Bremner, J.H. Beathie, 1995). Больове подразнення, стресові ситуації та інфекційні захворювання, впливаючи на нейрогуморальну систему, викликають підвищення в крові вмісту міді та церулоплазміну (D.J. Waggoner, T.B. Bartnikas et al., 1999).

Під час оцінки мікроелементного статусу організму стосовно міді можуть бути використані такі показники, як активність ферменту супероксиддисмутази, рівень сироваткового церулоплазміну, сироватковий рівень міді, добова екскреція міді з сечею та концентрація цього мікроелемента у волоссі (Н. Циммерман, 2006; М.Б. Щербинина, С.Л. Меланич и соавт., 2009)

Вміст міді в деяких середовищах організму людини наведено в **таблиці 1**.

Мідь впливає на активність понад 30 ензимів, відповідальних за окислення і клітинне дихання, стимулює вироблення жіночих статевих гормонів та тироксину, бере участь у синтезі нейромедіаторів (катехоламінів), меланіну і мієліну (основного білка нервової тканини), важлива для нормальної структури сполучної тканини (хряща, зв'язок). Цей метал містять аскорбіноксидаза, бутирилкоензим-А-дегідраза, каталаза, тирозиназа, уриказа, дегідраза мурашиної кислоти і багато інших ферментів. Основні фізіологічні функції міді пов'язані з її включенням до складу ферментів цитохромоксидази, супероксиддисмутази, моноамінооксидази (каталізує окисне дезамінування катехоламінів і серотоніну), лізилоксидази (бере участь в утворенні поперечних зшивок у молекулах колагену і еластину), тирозинази (каталізує перетворення амінокислоти тирозину в дегідрооксифенілаланін, а потім у пігмент меланін) (С.Н. Мартынова, 2010).

Маючи два валентних стани, мідь дає можливість Cu-вмісним білкам охопити широкий діапазон окисно-відновного потенціалу, а також оборотно зв'язувати кисень та оксид вуглецю (М.Б. Щербинина, Л.П. Дмитренко, 2009). Мідь є складовою білка гемоціаніну, який переносить молекулярний кисень. Цей метал підвищує активність інсуліну і тироксину, впливає на біосинтез кератину і фосфоліпідів.

Таблиця 1. Вміст міді в деяких середовищах організму людини

Назва середовища	Вміст міді	Джерело літератури
Кров	1,01 мг/л 0,8-1,3 мг/л	Емслі Дж., 1993; Pais I., Benton Jones J.,1997 Iyengar G.V., Woittiez J.,1988
Сироватка крові	Жін.: 0,85-1,55 мг/л Чол.: 0,7-1,4 мг/л (0,6)0,75-1,3(150) мг/л 0,8-1,75 мг/л	Bratter P.,1992 Bratter P.,1992 Bertram H.P., 1992 Iyengar G.V., Woittiez J.,1988
Волосся	26,0 мг/кг (5,0)7,5-80 мг/кг 6,8-39 мг/кг	Емслі Дж., 1993; Pais I., Benton Jones J.,1997 Bertram H.P., 1992 Iyengar G.V., Woittiez J.,1988

Дефіцит міді в організмі викликає порушення обміну катехоламінів: знижується вміст дофаміну та норадреналіну в головному мозку, що пов'язано з пригніченням ферментів тирозинази і дофамін-β-моноксигенази, які беруть участь у синтезі адреналіну (J. Arnaud, 1993; А.В. Негериш та співавт., 2011). Мідь необхідна для утворення ненасичених жирних кислот та синтезу простагландинів.

При недостатності міді в хондро- і остеобластах знижується активність ферментних систем і сповільнюється білковий обмін, внаслідок чого сповільнюється і порушується ріст кісткових тканин (Л.В. Родионова, 2005; А.П. Авцын, 1991) Цей метал має велике значення в підтриманні нормальної структури колагену, еластину, має виражену протизапальну дію, пом'якшує прояви автоімунних захворювань (А.В. Скальный, 2004). Дефіцит міді перешкоджає утворенню гему та всмоктуванню заліза в кишечнику (Ю.М. Степанов и соавт., 2009).

За даними Т.Н. Захаріної, при дослідженні мікроелементів у волоссі 570 дітей віком від 7 до 18 виявлено, що при недостатньому вмісті міді в організмі спостерігається підвищена частота захворювань органів дихання (Т.Н. Захарина и соавт., 2009).

Можливі прояви мікроелементозу міді представлені на **рисунку** (С.Н. Мартынова, В.Н. Зовский, 2010).

У міжнародній класифікації хвороб X перегляду як самостійна нозологічна одиниця виокремлена рубрика Т61.0 – дефіцит міді. Зниження вмісту міді найчастіше відбувається внаслідок надмірного надходження в організм її антагоністів (кадмій, свинець, цинк, залізо, селен, молібден, бор) або синдрому мальабсорбції (Н.В. Нагорная, А.В. Дубовая, 2009). Існують генетично зумовлені порушення засвоєння та метаболізму міді.

Синдром Менкеса є Х-зчепленою патологією і спричиняється мутаціями в гені ATP7A, що кодує АТФазу, яка бере участь у процесах транспорту міді клітинами слизової оболонки шлунково-кишкового тракту і передачі іонів цього металу до інших клітин (J. Camakaris et al., 1999; A.K. Datta et al., 2008). Через цю мутацію організм не здатний засвоювати мідь з їжі, що призводить до тяжкої недостатності міді. Синдром проявляється розумовою відсталістю, дегенерацією центральної нервової системи, гіпотермією та порушеннями з боку сполучної тканини; також характерне типове закручення волосся, за що патологію називають ще «хворобою кучерявого волосся». Смерть у таких пацієнтів часто наступає до трьох років. Ефективної терапії хвороби немає, лікування переважно підтримуюче; деякий позитивний ефект (затримка розвитку симптомів) має досягатися при вживанні міді у вигляді дигістидинового комплексу.

Ацерулоплазмінемія – аутосомно-рецесивне захворювання, пов'язане з мутацією гена, що кодує синтез церулоплазміну, внаслідок чого порушується його здатність зв'язуватися з міддю (Z.L. Harris, J.D. Gitlin, 1996). Типовими клінічними проявами для ацерулоплазмінемії є деменція, цукровий діабет, дегенерація сітківки. Ця тріада симптомів зумовлена токсичним відкладенням заліза через по-

DL_2(23).indb 12 04.04.2013 14:09:36

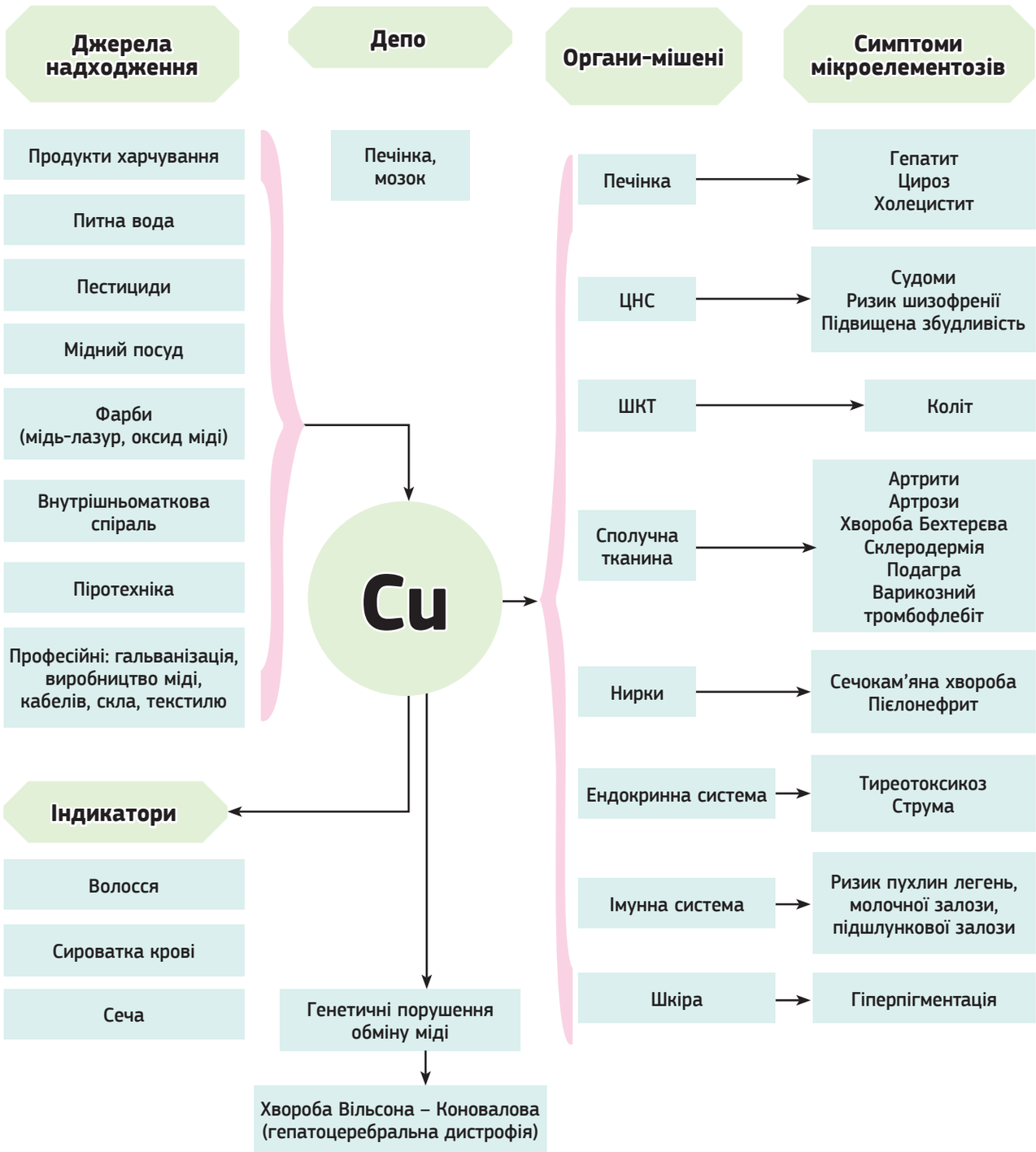


Рисунок. Джерела надходження міді в організм та можливі прояви мікроелементозу

рушення функції церулоплазміну, пов'язаної з метаболізмом заліза в організмі. У осіб із ацерулоплазмінемією відзначаються нормальний транспорт міді та постачання міді тканинам, незважаючи на недостатність церулоплазміну.

Сполуки міді є **токсичними** при перевищенні гранично допустимої концентрації. Токсичні дози солей міді при внутрішньому надходженні до організму перебувають в межах 0,2-0,5 г (3,3-8,3 мг/кг маси тіла) (О.Ф. Безруков, П.Е. Григорьев, 2010; А.В. Скальный, 2004). Відомо, що надлишок міді може призводити до зниження активності та біосинтезу деяких ферментів. Зокрема, мідь-альбумінова фракція легко доступна для тканин і при надлишковому вмісті поступово накопичується в них, викликаючи ряд патохімічних процесів – пригнічення мембранної АТФази, інгібування деяких ферментів і кофакторів, що містять сульфгідрильні групи (глутатіон, ліпоєва кислота), що, в свою чергу, призводить до затримки окислення піровиноградної кислоти та інших метаболітів вуглеводного обміну в тканинах (С.Н. Мартынова, В.Н. Зовский, 2010). Відомо також, що надлишок міді пригнічує активність цитохромоксидази і аміноксидази.

DL_2(23).indb 13
04.04.2013 14:09:36

Підвищення вмісту міді в організмі може бути пов'язане з надлишковим надходженням міді в організм (підприємства кольорової металургії, добрива, що містять мідь і пестициди, процеси зварювання і гальванізації, використання мідного посуду), порушенням елімінації міді (зокрема хвороби печінки та жовчовивідних шляхів із застоєм жовчі), порушенням обміну міді (хвороба Вільсона – Коновалова) (Н.В. Нагорная, А.В. Дубовая, 2009; О.Ф. Безруков, П.Е. Григорьев , 2010).

Хвороба Вільсона – Коновалова, або гепатолентикулярна дегенерація, є аутосомно-рецесивною патологією, при якій мідь прогресивно накопичується у внутрішніх органах, зокрема, печінці, мозку та очах, спричиняючи токсичну дію. Захворювання пов'язане з дефектом гена ATP7B 13-ї хромосоми, який кодує АТФазу р-типу, відповідальну за внутрішньоклітинний транспорт міді (A. Ala et al., 2007; М.Б. Щербинина и соавт., 2009), але цей фермент відрізняється від того, що уражується при синдромі Менкеса. Внаслідок порушення транспорту міді в гепатоцитах, порушується її подальше включення до церулоплазміну і виведення у жовч. Накопичення міді, насамперед в гепатоцитах, призводить до розвитку гепатиту та цирозу печінки. Незв'язана з церулоплазміном (вільна) мідь надалі викликає позапечінкове пошкодження тканин, переважно головного мозку, а також очей, нирок, серця, суглобів.

Хвороба Вільсона – Коновалова зазвичай клінічно маніфестує в пізньому дитинстві, а її прояви залежать від переважання акумуляції міді в тому чи іншому органі; як правило, супроводжується цирозом печінки, неврологічною дегенерацією та відкладенням міді в рогівці очей (кільця Кайзера – Флейшера).

Пацієнтам із хворобою Вільсона – Коновалова рекомендується застосування хелатних агентів, таких як пеніциламін, для сприяння екскреції міді. У пацієнтів, які отримують систематичне лікування, відзначається позитивний ефект аж до зникнення всіх симптомів чи до різкого їх зменшення, пацієнти можуть жити повноцінним життям. Проте обмежене надходження міді з продуктами харчування самостійно не може впливати на прогресування захворювання. Так само не знайшов достовірного підтвердження причинно-наслідковий зв'язок між пероральним прийомом міді та виникненням захворювання (WHO, 1998).

Таблиця 2. Добова потреба в міді для дитячого населення України
(Наказ МОЗ України № 272 від 18.11.1999)

Вікові групи	Мідь, мг
0-3 місяці	0,3-0,5
4-6 місяців	0,3-0,5
7-12 місяців	0,3-0,5
1-3 роки	0,3-0,7
4-6 років	1,2
6 років (учні)	1,5
7-10 років	1,5
11-13 років (хлопчики)	2,0
11-13 років (дівчатка)	1,5
14-17 років (юнаки)	2,5
14-17 років (дівчата)	2,0

Наявність есенціальних мікроелементів в організмі в суворо певній кількості, зокрема й міді – невід'ємна умова для збереження здоров'я людини.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) сформулювала в 1998 році правило: «Ризики для здоров'я людини від нестачі міді в організмі набагато вищі, ніж ризики від її надлишку» (WHO, 1998).

Зокрема, вміст міді в питній воді не повинен перевищувати 2 мг/л (WHO, 2004), проте недостатній вміст міді в питній воді також небажаний.

За даними посібника дієтичних рекомендацій, створеного в США і Канаді (RDA), добова **фізіологічна потреба міді** становить:

- для дорослих – 900 мкг/добу,
- для дітей перших 3 років – 340 мкг/добу,
- для дітей віком 4-8 років – 440 мкг/добу,
- від 9 до 13 років – 700 мкг/добу і
- для дітей віком 14-18 років – 890 мкг/добу.

На основі даних щодо концентрації міді в людському молоці, передбачається, що споживання міді в дозі 200 мкг/добу є адекватним для дітей перших 6 місяців життя, а в дозі 220 мкг/добу – для дітей віком від 6 місяців до одного року (Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 2001).

За даними ВООЗ (1996), середня щоденна потреба у міді становить 12,5 мкг/кг маси тіла на добу для дорослих і близько 50 мкг/кг маси тіла на добу для дітей (WHO, 1996). Верхнім допустимим рівнем споживання міді рекомендовано вважати 10 мг/добу.

Норми добової потреби дитячого населення в Україні щодо мікроелемента міді наведено в **таблиці 2**.

Головним джерелом надходження міді в організм людини є продукти харчування, зокрема печінка, м'ясо, морепродукти, горіхи та насіння, зернові культури.

За результатами досліджень Міністерства сільського господарства США у 1989-1991 рр. щодо споживання продуктів харчування, близько 40% харчового раціону міді надходить з дріжджовим хлібом, картоплею, помідорами, крупами, яловичиною (A.F. Subar et al., 1998).

У ході дослідження за Національною програмою охорони здоров'я та харчування США (1988-1994) і дослідження раціонів харчування населення (1994-1996) виявлено, що середнє споживання міді для жителів США становило 1,2-1,6 мг/добу для дорослих чоловіків і 1,0-1,1 мг/добу для дорослих жінок. Середнє добове споживання міді для дітей грудного та раннього віку (від 6 місяців до 3 років) було в межах 0,6-0,7 мг/добу (Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 2001).

У Великій Британії щоденне споживання міді з харчовими продуктами становить 1,2 і 1,6 мг/добу відповідно для жінок і чоловіків та 0,5 мг/добу для дітей віком 1,5-4,5 року, в Австралії – 2,2 і 1,9 мг/добу відповідно для дорослих жінок і чоловіків, 0,8 мг/добу – для дітей 2-річного віку. У Німеччині раціон харчування дорослих містить 0,95 мг/добу міді (WHO, 1998).

DL_2(23).indb 14 04.04.2013 14:09:37

У Російській Федерації виявлене недостатнє споживання міді. Зокрема, за даними літератури, надходження міді з їжею становить 2-3,6% від допустимої добової дози і лише 33-63,7% від фізіологічної потреби (С.А. Хотимченко, В.Б. Спиричев, 2002). Вміст міді в раціонах харчування дошкільних дитячих закладів згідно з даними дослідження, проведеного в м. Оренбурзі, зменшений на 17,2% порівняно з рекомендованими фізіологічними нормами (Е.Ю. Суетнова, Н.П. Сетко, 2007).

Вітамінно-мінеральні препарати для дітей та дорослих зазвичай містять 1 мг міді в одній таблетці або капсулі, проте є препарати з іншим дозуванням міді **(табл. 3)**. Серед зареєстрованих в Україні є препарати для різних вікових груп.

Недостатність споживання міді призводить відповідно до зниження рівня цього мікроелемента в організмі.

Для дітей більшості регіонів Росії характерні гіпомікроелементози щодо міді – від 40 до 80% (А.Л. Фираго, 2012). В Республіці Білорусь при обстеженні 1081 школярів із різних регіонів країни був виявлений низький вміст міді в крові у 12% дітей, а дефіцит цього мікроелемента у волоссі мали 1/3 обстежених (И.В. Тарасюк и соавт., 2006). Частота дефіциту міді серед дітей, що проживають у промислових центрах Республіки Узбекистан, становить 29,4% (М.А. Наджимитдинова, 2007).

Серед дитячого населення України також спостерігається гіпомікроелементоз щодо міді. Проведений аналіз прикореневої зони волосся на вміст Cu у 282 школярів м. Києва засвідчив знижений рівень міді у волоссі у 80,5% обстежених дітей (Ю.В. Марушко, О.Л. Таринська, 2011).

Численні дослідження свідчать про те, що мідь тісно пов'язана з обміном заліза та, відповідно, залучена до процесів кровотворення. Вона бере участь у дозріванні і стимуляції ретикулоцитів та інших гемопоетичних клітин шляхом активації цитохромоксидази. Мідь сприяє стійкості клітинних мембран і мобілізації заліза, його транспорту з тканини в кістковий мозок. Мідь вважається основним активатором гемоглобіну. При дефіциті міді порушуються еритро- і гранулоцитопоез, що призводить до розвитку гіпохромної анемії та нейтропенії (Клиническое исследование компании Laboratoire Innotech International, 2004).

Вивчення двох мідь-вмісних білків, церулоплазміну і гефестину, дало змогу виділити молекулярні ланки, спільні для метаболізму міді та заліза (P.L. Fox, 2003). На сьогодні відомо, що з ентероцита залізо переноситься у кров за допомогою мембранного переносника (транспортера) – феропортину, який може транспортувати залізо тільки в окисленому вигляді. Це окислення Fe^{2+} в Fe^{3+} здійснюється мідь-залежною фероксидазою – гефестином – в ентероцитах кишечника. Якщо через дефіцит міді гефестин інактивується, то залізо не окислюється, не переноситься і може накопичуватися в ентероцитах. Якщо в умовах нестачі міді залізо не може ефективно всмоктуватися, то не створюються запаси заліза в депо і знижується рівень заліза в сироватці (P.G. Reeves et al., 2004). У ході дослідження, у якому аналізували вміст окремих мікроелементів залежно від стану обміну заліза, у 94 дітей віком 7-16 років в м. Києві, було виявлено, що у дітей з латентним дефіцитом заліза

Таблиця 3. Деякі зареєстровані в Україні препарати, що містять вітамінно-мінеральні комплекси

Торгова назва	Вік, для якого дозволено застосування
Препарати, що містять 1 мг міді в 1 табл./капс.	
Супрадин (Рош), табл.	Дітям з 12 років і дорослим
Мультимакс, табл.	
Кальцемін Адванс, табл.	
Кальцемін Сільвер, табл.	
Мульти-табс Малюк, табл. жувальн.	Дітям з 1 до 4 років
Вітрум Форайз, табл.	Дітям з 12 років і дорослим
Вітрум Остемаг, табл.	Дітям з 8 років і дорослим
Вітрум Кідз, табл.	Дітям з 2 до 7 років
Оптикс, табл.	Дітям з 12 років і дорослим
Дуовіт, табл.	Дітям з 10 років і дорослим
Енергін, капс.	Дітям від 12 років і дорослим
Препарати, що містять 2 мг міді в 1 табл./капс.	
Супервіт, табл. жувальн.	Дітям з 4 років та дорослим
Вітрум Юніор, табл. жувальн.	Дітям з 7 років
Вітрум Енерджи, табл.	Дітям з 12 років і дорослим
Мульти-табс Класичний, табл.	Дітям з 4 років і дорослим
Мульти-табс Женьшень, табл.	Дітям з 12 років і дорослим
Мульти-табс Юніор, табл. жувальн.	Дітям з 4 років і дорослим
Теравіт, табл.	Дітям з 12 років і дорослим
Гінсомін, капс.	Дітям з 14 років і дорослим
Препарати з різним вмістом міді (у дужках – мг на табл./капс./амп.)	
Мульти-табс Школяр, табл. жувальн. (0,7)	Дітям 4-10 років
Центрум з лютеїном від А до цинку, табл. (0,7)	Дітям від 12 років і дорослим
Кальцемін, табл. (0,5)	Дітям з 5 років і дорослим
Оліговіт, табл. (0,5)	Дітям з 4 років і дорослим
Цитра-Кальцемін, табл. (0,5)	Дітям з 5 років і дорослим
Тотема, амп., розч./перор. застос. (0,5)	Дітям від 1 міс. і дорослим
Вітирон Сускапс, капс. (0,45)	Дітям з 12 років і дорослим
Квадевіт, табл. (0,4)	Дітям з 14 років і дорослим
Мульти-табс Мікс, табл. жувальн. (0,4)	Дітям з 4 років і дорослим
Кальцемін Кідс, табл. жувальн. (0,2)	Дітям з 3 до 12 років
Активал Кід, табл. жувальн. (0,175)	Дітям з 2 років
Супрадин (Байєр), табл. шипучі (0,1)	Дітям з 12 років і дорослим
Вітакап, капс. (0,1)	Дітям з 15 років і дорослим
Ліпонорм, табс. (0,04)	Дітям з 15 років і дорослим

DL_2(23).indb 15 04.04.2013 14:09:37

та залізодефіцитною анемією вміст міді у волоссі має тенденцію до зниження порівняно з дітьми без порушення обміну заліза. Зниження кількості міді в організмі спостерігалося у 42,1-82,4% дітей із сидеропенією (Ю.В. Марушко, О.О. Лісоченко, 2008). Такі дані необхідно враховувати для розробки лікувальних заходів для дітей з анеміями.

Таким чином, мікроелементне забезпечення дітей є однією з основ здорового стану дитини. Зокрема, важливу роль серед хімічних елементів відіграє мідь, вміст якої часто залежить від вмісту інших елементів, наприклад заліза. Сьогодні спостерігається недостатнє забезпечення дітей мікроелементами, вітамінами та іншими важливими для організму сполуками. Це питання потребує детального вивчення із подальшим впровадженням заходів профілактики і лікування для забезпечення нормального росту та розвитку дітей, підтримки їхнього стану здоров'я на належному рівні.

Список літератури – в редакції

АНОНС

Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена актуальним питанням перинатальної психології, психіатрії, психотерапії та психосоматики:

«Новітні технології корекції психоемоційних порушень у жінок та дітей у перинатальному і постнатальному періодах життя»

30-31 травня 2013 року, м. Київ

Шановні колеги!

До участі у конференції запрошуються наукові співробітники та лікарі, які працюють у галузі медичної психології, перинатальної психології, психіатрії, дитячої психіатрії, психотерапії, дитячої психосоматики, перинатології, педіатрії, сімейної медицини, реабілітології, соціальної роботи, організації охорони здоров'я.

Питання, які будуть обговорюватися на конференції:

1. Сучасні теоретичні та методичні питання медико-психологічної допомоги при психоемоційних порушеннях у жінок і дітей у перинатальному та постнатальному періоді.
2. Сучасні підходи діагностики психоемоційних порушень у жінок в перинатальному та постнатальному періоді.
3. Діагностика, лікування та психотерапія післяпологової депресії.
4. Сучасні підходи психотерапевтичного втручання у діаді мати-дитина та родина-дитина при психоемоційних порушеннях у жінок у перинатальному та постнатальному періоді.
5. Сучасні підходи щодо охорони психічного здоров'я плода і новонародженого.
6. Питання ранньої діагностики психоемоційних та психосоматичних розладів у дітей в постнатальному періоді з застосуванням сучасної міжнародної діагностичної класифікації психосоматичних і психічних розладів та порушень раннього розвитку у дітей – DC: 0-3R.
7. Стратегії психологічного супроводу сімей новонароджених та дітей раннього віку, що народилися передчасно.
8. Актуальні питання інтеграції медичної психології та психотерапії у акушерство, перинатологію та педіатрію.
9. Теоретичні, методичні та організаційні питання перинатальної психології, психосоматики, психіатрії та психотерапії та забезпечення оптимальних умов щодо нормального психосоціального розвитку та охорони психічного здоров'я дітей.
10. Комплексні критерії оцінки і моніторингу психічного здоров'я жінок, що планують вагітність, жінок під час вагітності та жінок у перинатальному та постнатальному періоді.
11. Перинатальна материнська та батьківська прихильність, формування, порушення, діагностика та корекція.
12. Перспективи наукових досліджень у галузі психічного розвитку та психічних порушень з моменту запліднення до 3 років життя дитини за принципами доказової медицини.
13. Питання реорганізації фахової освіти з перинатальної психології, психіатрії, психосоматики та психотерапії для сімейних лікарів, акушерів-гінекологів, педіатрів, дитячих психіатрів, дитячих неврологів, медичних психологів, середнього медичного персоналу та соціальних працівників, а також науковців, які працюють у цих галузях вітчизняної науки.
14. Сучасні підходи щодо профілактики психоемоційних та психосоматичних порушень у жінок під час вагітності та після пологів.
15. Стратегії психологічного супроводу та психотерапії вагітності і пологів при психосоматичних, невротичних, депресивних та тривожних захворюваннях у вагітних.

Структура конференції, наукова програма: доповіді на пленарних засіданнях, дискусії за «круглим столом», сателітні семінари та стендові доповіді.

Місце проведення конференції: вул. П. Майбороди, 8, ДУ «ІПАГ НАМН України», великий конференц-зал.

Голова програмного комітету конференції:
головний науковий співробітник Центру психосоматики та психотерапії ДУ «ІПАГ» НАМУ,
доктор медичних наук ***Пушкарьова Тетяна Миколаївна***
E-mail: tnp5577@gmail.com, служб. тел.: +380(44) 483-91-41, моб. тел.: +380 (67) 281-48-34.

DL_2(23).indb 16 04.04.2013 14:09:37

Поствакцинальные осложнения у детей и возможные пути их профилактики

С.В. Зайков, д.м.н., профессор,
кафедра фтизиатрии с курсом клинической иммунологии и аллергологии,
А.В. Катилов, к.м.н., ассистент,
кафедра педиатрии № 1,
Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Д.м.н., профессор
С.В. Зайков

К.м.н., ассистент
А.В. Катилов

Известно, что широкое распространение инфекционных заболеваний во все времена приводило не только к гибели миллионов людей, но и определяло малую продолжительность жизни человека. Вакцинопрофилактика относится к наиболее эффективным и безопасным способам предупреждения инфекционных заболеваний. Анализ и сравнение структуры заболеваемости и смертности от вакцино-контролируемых заболеваний до и после введения регулярной вакцинации позволяет оценить несомненный вклад данного метода профилактики в сохранение жизни и здоровья человечества. Данные, представленные Центром по контролю и профилактике за инфекционными заболеваниями, показывают, что с началом плановой вакцинации против коклюша в 1940 г. заболеваемость в США в течение 20 лет снизилась на 80% **(рис. 1)**. Так, средняя заболеваемость им до начала вакцинации составляла 150 случаев на 100 тыс. населения, а в 2004 г. – уже 5,5. По данным ВОЗ, в 2008 г. только в развивающихся странах умерли от коклюша 195 000 детей, а от кори – 164 000. При этом начатая в 1963 г. вакцинация против кори в США за несколько лет снизила заболеваемость на 90% **(рис. 2)**.

Аналогичная тенденция к снижению заболеваемости и смертности наблюдается после введения вакцинации против дифтерии **(рис. 3)**. Так, если в 1945 г. в США было зарегистрированно 19 тыс. случаев дифтерии, то с 2000 до 2009 гг. только 5 случаев, а в 2009 г. – ни одного. В то же время в мире за этот год ВОЗ было зарегистрированно 7088 случаев, а летальность при дифтерии достигла 20%. Центр по контролю и профилактике инфекционных заболеваний опубликовал в 2009 г. следующие данные: в США было зарегистрировано только 76 случаев кори, 3 – краснухи, ни одного – дифтерии.

Все это свидетельствует в пользу высокой эффективности и необходимости проведения вакцинации против наиболее распространенных инфекций, особенно в тех странах, в которых они наиболее распространены. Однако в рамках данной статьи мы хотим обсудить вопросы не столько эффективности вакцинации, сколько ее безопасности и возможности профилактики побочных эффектов вакцинных препаратов.

Общеизвестно, что в ряде случаев вакцинные препараты, как и любые другие лекарственные средства, могут вызывать осложнения, которые называются *поствакцинными* и в очень редких случаях носят тяжелый характер. Так, в США с 1991 по 2001 гг. было использовано 1,9 млрд доз вакцин, а частота осложнений при этом составила 0,00012%, или 2281 случай. По данным K. Bohlke et al. (2003), частота анафилактических реакций, связанных с вакцинацией, колеблется от 0,65 до 1,53 случая на 1 млн доз вакцины. Однако последние данные, по их мнению, могут быть и завышенными, поскольку при детальном обследовании 5 детей с симптомами анафилактического шока после иммунизации только у 1 ребенка был подтвержден истинный характер анафилаксии. Согласно исследованиям N.A. Halsey (2008) и J.M.L. Brotherton (2008), в Австралии анафилаксия после применения вакцины против папилломавируса человека регистрировалась с частотой 1/1 млн – 2,6/100 тыс. вакцинаций.

Приведенные выше данные свидетельствуют в пользу низкой частоты поствакцинальных реакций (ПВР), особенно при сопоставлении их с риском возникновения инфекционных заболеваний и их осложнений. К сожалению, в Украине боязнь развития поствакцинальных осложне-

DL_2(23).indb 17 04.04.2013 14:09:38

ний (ПВО) нередко приводит к необоснованному уклонению со стороны как родителей, так и врачей от проведения прививок детям.

В связи с этим остановимся подробнее на вопросах развития ПВО, их своевременной диагностике и профилактике.

Влияние вакцинных препаратов на иммунную систему изучается давно, и к настоящему времени установлено, что при проведении активной иммунизации роль инфекционного антигена выполняет вакцина, а поствакцинальный процесс развивается по аналогии с истинным инфекционным процессом. Доказано, что любая вакцина обладает определенным спектром влияния на количественные и функциональные характеристики иммунного статуса. Поэтому у вакцинируемого могут появиться местные и/или общие реакции на вакцину, а при вакцинации живыми ослабленными возбудителями может возникнуть инфекционный (вакциноассоциированный) процесс. После введения здоровым людям профилактических вакцин и анатоксинов в их организме формируется иммунная защита. Механизмы ее формирования подобны таковым при соответствующей инфекционной патологии, и изменения показателей системы иммунитета, равно как и других физиологических систем, носят временный характер (до 2-3 недель, иногда до 2 мес.). У лиц, не имеющих противопоказаний к вакцинации, при должном техническом выполнении профилактических прививок выраженных ПВР не возникает, поскольку в вакцинах нет компонентов, обусловливающих формирование клинических симптомов инфекционного процесса, а также по причине точной дозировки вводимых антигенов. Иммуномодулирующие свойства вакцин, по мнению одних исследователей, проявляются иммуносупрессивным действием, по мнению же других – активируют отдельные звенья иммунитета.

Иммунный ответ на введение вакцины зависит от многих параметров:

- от вида инфекционного антигена;
- от технологии его приготовления;
- от путей и схемы введения в организм;
- от генетических особенностей иммунного ответа на вакцину каждого индивидуума.

Особенности иммунопатогенеза основного заболевания у прививаемого могут быть причиной неоднозначных (иногда разнонаправленных), зачастую непредвиденных реакций иммунного ответа на введение вакцины, поэтому и выраженность иммуномодулирующего эффекта может быть различной.

Следует отметить, что родители всегда относятся с особой осторожностью к вакцинации детей, думая чаще всего не о профилактическом, а о возможном побочном действии вакцины. Естественно, что когда ребенка приводят на вакцинацию практически здоровым, а после этого он начинает чувствовать себя хуже, то все проблемы перекладываются на вакцинацию и отношение к ней сразу становится негативным. При этом медицинские работники всегда должны помнить и разъяснять родителям, что в состав вакцин входят чужеродные вещества – антигены определенного возбудителя инфекционного заболевания, а также вещества-адъюванты, способные усиливать иммунный ответ организма. Чаще всего поствакцинальный период проходит бессимптомно, однако возможно развитие ***прогнозированных ПВР*** в виде:

- повышения температуры тела;
- интоксикации;
- развития местных реакций (уплотнения, покраснения и болезненности в месте укола).

Кроме истинных ПВР в поствакцинальном периоде могут наблюдаться патологические процессы, которые возникают вследствие ***провоцирующего действия вакцинации*** – обострение хронической патологии или возникновение фебрильных судорог на фоне резкого повышения температуры тела после вакцинации.

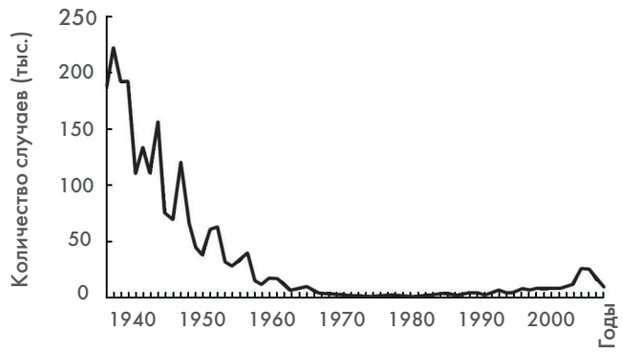


Рисунок 1. Количество зарегистрированных случаев коклюша в США (1940-2000 гг.)

Рисунок 2. Количество зарегистрированных случаев кори в США (1950-2000 гг.)

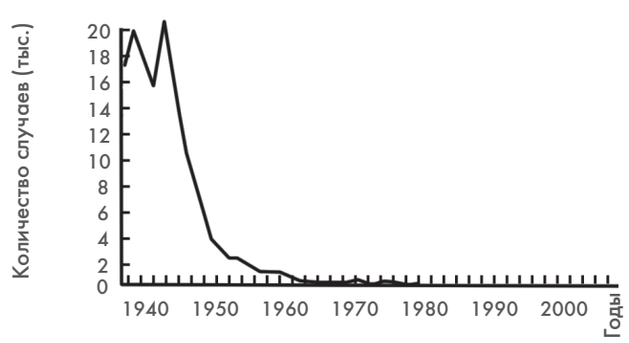


Рисунок 3. Количество зарегистрированных случаев дифтерии в США (1940-2000 гг.)

DL_2(23).indb 18
04.04.2013 14:09:39

В данном случае вакцинация является не причиной, а условием, способствующим развитию подобных процессов. Также прививки не всегда могут считаться причиной симптомов ОРВИ, интоксикации, диареи, менингеальных признаков, даже при их появлении в типичные для побочного действия сроки, так как возникшие проявления интеркуррентной инфекции могут совпадать по времени с моментом проведения иммунизации. В редких случаях после проведенной вакцинации могут развиваться *патологические общие и местные реакции*. Однако следует помнить и обязательно информировать пациентов о том, что, с одной стороны, побочное действие вакцинных препаратов не является обязательным, а с другой, гарантировать привитому их полное отсутствие тоже нельзя, поскольку в развитии (или неразвитии) ПВР играют роль различные факторы, о чем будет сказано ниже.

Необходимо также отметить, что развитие после вакцинации острого заболевания или обострения хронической патологии может иметь причинно-следственную связь с вакцинацией, но может быть и просто совпадением, что не всегда учитывается на практике и ведет к неоправданному завышению частоты ПВО и, соответственно, к вакцинофобии. С целью установления связи подобных состояний с вакцинацией в международной практике применяется термин ***adverse event – неблагоприятное событие;*** *им может быть любое нежелательное с медицинской точки зрения явление, выявленное у пациента или субъекта после применения лекарственного продукта, имеющее или не имеющее причинно-следственной связи с его применением.* Это может быть любой неблагоприятный симптом (в т. ч. отклонение от нормы и лабораторных показателей), жалоба или заболевание, время развития которых не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного продукта вне зависимости от наличия или отсутствия такой связи (ICH GCP[1]).

Все *неблагоприятные события* классифицируют как:

- имеющие определенную причинную связь с проведенной вакцинацией (существуют статистические и биологические данные, подтверждающие такую связь);
- имеющие возможную связь с проведенной вакцинацией (данные, которые не противоречат наличию причинной связи, существуют, но они недостаточны);
- имеющие неопределенную причинную связь с проведенной вакцинацией (недостаточно свидетельств о наличии/отсутствии причинной связи или такие определения не проводили);
- не связанные с проведенной вакцинацией (существуют данные, подтверждающие отсутствие связи заболевания с вакцинацией).

Однако для более удобного практического применения в большинстве стран мира все поствакцинальные события классифицируют на ПВР и ПВО. При этом **к ПВР относятся стереотипные доброкачественные реакции организма в ответ на иммунизацию, не выходящие за рамки нормы и обратимые в короткие сроки.** Среди них выделяют:

- *местные*:
  - гиперемия;
  - отек;
  - инфильтрация в месте введения вакцины.
- *общие*:
  - повышение температуры тела;
  - интоксикация;
  - потеря аппетита;
  - головная боль и пр.

ПВР бывают обычными и сильными. Например, сильной местной реакцией в месте введения препарата считается отек мягких тканей более 50 мм в диаметре, инфильтрат более 20 мм, гиперемия более 80 мм в диаметре, а сильная общая реакция характеризуется повышением температры тела более 39 °С.

К ПВО относят выраженные функциональные и органические изменения со стороны отдельных органов и систем органов необратимого характера, возникающие в ответ на введение вакцины. В перечень основных ПВО в большинстве стран мира внесены:

- анафилактический шок;
- тяжелые генерализованные аллергические реакции:
  - рецидивирующий ангионевротический отек;
  - синдром Стивенса – Джонсона;
  - синдром Лайела;
  - сывороточная болезнь и пр.;
- энцефалит;
- вакциноассоциированный полиомиелит;
- поражения ЦНС с генерализованными или фокальными остаточными проявлениями, приведшими к инвалидности, а также с клиническими проявлениями судорожного синдрома:
  - энцефалопатия;
  - серозный менингит;
  - неврит, полиневрит;
- генерализованная инфекция, остеит, остит и остеомиелит, вызванные вакциной БЦЖ;
- хронический артрит, вызванный вакциной против краснухи.

Возникают ПВО чаще в первые 24 часа после введения вакцины (реакции немедленного типа) или в период разгара вакцинального процесса (в первые 1-2 дня после применения инактивированных вакцин и с 5 по 14-й день после введения живых вакцин. Для их диагностики используют клинический, лабораторный и эпидемиологический методы исследования.

В связи с тем, что в отечественной литературе больше всего дискутируется вопрос о возможности якобы частого развития **поствакцинальных аллергических осложнений** (ПАО) вакцинации, остановимся на их характеристике подробнее. Различают общие и местные аллергические осложнения. К *общим ПАО* относятся: анафилактический шок, сывороточная болезнь и сывороточный синдром, генерализованные аллергические дерматиты (крапивница, синдром Стивенса – Джонсона, синдром Лайелла), поражения нервной системы.

[1]ICH (International Conference on Harmonisation) – Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека; GCP (Good Clinical Practice) – Правила проведения качественных клинических исследований.

DL_2(23).indb 19 04.04.2013 14:09:40

Данные осложнения в настоящее время крайне редко наблюдаются в клинической практике и, по нашим данным, за последние 10 лет в Винницкой области не регистрировались. А все 34 случая такого серьезного заболевания, как синдром Стивенса – Джонсона, за данный период были обусловлены другими лекарственными средствами и никак не связаны с вакцинацией. К *местным ПАО* на введение вакцин относятся реакции, локализованные на коже: аллергический дерматит по типу феномена Артюса – Сахарова, отек Квинке, крапивница, возникшие в зоне введения вакцины (часто наблюдаемые при введении АКДС, антирабической и др.). ПАО чаще возникают после повторного введения вакцины при проведении курсовой вакцинации или ревакцинации и обусловлены формированием гиперчувствительности организма привитого пациента к компонентам вакцины. Риск развития таких реакций на компоненты вакцин выше у детей с проявлениями анафилактических реакций на лекарственные средства и пищевые продукты в анамнезе.

Анафилактический шок возникает сразу же после введения вакцины. К его характерным особенностям относятся сосудистая недостаточность (низкое артериальное давление, слабость, отсутствие пульса на магистральных сосудах, холодные конечности, гиперемия лица, повышенное потоотделение), дыхательная недостаточность (бронхо-, ларингоспазм, отек гортани), нарушение сознания; возможен судорожный синдром. Помимо системных нарушений возможно развитие генерализованной крапивницы, ангионевротического отека, колики, рвоты, диареи. Рецидивирующий ангионевротический отек может возникать в области тыльной стороны кистей рук или ступней, век, губ, гениталий и дыхательных путей, что может привести к их обструкции.

Развитие ***синдрома Стивенса – Джонсона*** связано с экссудативной полиморфной эритемой с диффузным воспалением слизистых оболочек и их ишемией, а синдрома Лайелла – с буллезным некротическим эпидермолизом. ***Сывороточная болезнь*** возникает обычно через 7-12 суток после вакцинации и характеризуется повышением температуры тела, различного характера и локализации высыпаниями на коже, гиперплазией лимфоузлов, артралгией.

В ряде исследований осуществляется попытка выявить зависимость между типом ПАО и видом вакцин, которые их вызывают. Так, уртикарии или анафилактические реакции на АКДС, АДС или АС описываются редко. Наличие в вакцинах консерванта – тимеросала (АКДС, АДС, Акт-Хиб, гепатит В, грипп) или алюминия, может приводить к индукции гиперчувствительности замедленного типа с локальными ее проявлениями в форме контактного дерматита или обострения атопического дерматита у 5,7% иммунизированных пациентов. Описана также аллергическая реакция в форме анафилаксии на желатин, входящий в вакцину MMR. Изредка отмечены случаи развития вакцинальных гранулем как проявления аллергии к алюминию при применении вакцин, содержащих его гидроокись. Такие бактериальные вакцины, как АКДС, холерная, тифозная могут вызывать локальные реакции (гиперемия, болезненность в месте введения, лихорадка), которые, однако, трудно связать с гиперчувствительностью к компонентам вакцины, поскольку они, скорее всего, отражают ее токсическое действие. По имеющимся в настоящий момент данным, все вакцины, кроме БЦЖ и живой полиомиелитной вакцины, могут вызывать анафилактический шок, анафилактоидную реакцию и коллапс, синдром Стивенса – Джонсона, синдром Лайелла, рецидивирующие отеки Квинке, кожную сыпь, сывороточную болезнь. В целом же можно констатировать, что различные компоненты вакцин могут (хотя и не так часто, как думают многие родители и ряд медицинских работников) вызывать клинические проявления ПАО, а также иногда провоцировать обострения имеющихся аллергических заболеваний (АЗ) у вакцинированных детей.

Диагностика ПВО в настоящее время основана на комплексном анализе клинических, лабораторных, эпидемиологических и статистических данных с учетом патогенетических механизмов развития ПВР. Основное значение среди перечисленных методов имеет клинический, поскольку именно он позволяет дифференцировать ПВР от ПВО и заболеваний в поствакцинальном периоде, не связанных с вакцинацией. ПВО могут быть обусловлены самыми различными факторами, к которым чаще всего относятся:

- реактогенность вакцин;
- программные ошибки (нарушение техники вакцинации, стерильности вакцины, условий ее хранения, разведения, дозировки, ошибочное введение других лекарственных препаратов и пр.);
- индивидуальные особенности вакцинируемого лица (наличие сопутствующей патологии, прежде всего аллергической; сенсибилизация к компонентам вакцин; врожденные или приобретенные иммунодефицитные состояния; генетическая предрасположенность ребенка к развитию аллергических, аутоиммунных заболеваний; патологии ЦНС и пр.).

Диагностика ПАО требует комплексного анализа данных личного и семейного аллергологического анамнеза, физикального обследования, кожного (прик-тест) и лабораторного тестирования с компонентами вакцин, общелабораторных методов исследования. Высокоинформативным является сбор *аллергологического анамнеза,* при котором выясняются:

– установление сроков вакцинации: первичная или повторная вакцинация;

– были ли нежелательные побочные реакции на предыдущие введения вакцин;

– имеется ли у вакцинируемого отягощенный анамнез по АЗ;

– страдает ли больной аллергическими, аутоиммунными или какими-либо другими хроническими заболеваниями;

– какова давность перенесенных острых инфекционных заболеваний, травм, операций;

– каков спектр фармакотерапии; особенно важно, получал ли больной белковые препараты, глюкокортикостероиды, иммуносупрессанты.

При этом главным методом диагностики также традиционно считается ***клинический***, основанный на данных личного и семейного анамнеза по АЗ, анализа

DL_2(23).indb 20 04.04.2013 14:09:40

временного промежутка и обстоятельств развития побочной реакции (чаще реакции немедленного типа), физикального исследования (наличие симптомов анафилактического шока, крапивницы и отека Квинке, сывороточной болезни, синдромов Лайелла и Стивенса – Джонсона, аллергического контактного дерматита, обострений бронхиальной астмы, аллергического дерматита, ринита, конъюнктивита и пр.). Необходимо отметить, что ПАО немедленного типа развиваются в течение от нескольких минут до нескольких часов после вакцинации и чаще представлены в форме крапивницы и ангионевротического отека, несколько реже – в виде бронхообструктивного синдрома, стридора, абдоминальных симптомов, гипотензии и анафилактического шока. Реже реакции гиперчувствительности вследствие вакцинации развиваются в течение нескольких дней или в течение 2-3 недель после иммунизации в виде различных вариантов кожной сыпи (макулопапулезная, уртикарная, многоформная эритема). Следующим по значимости является тщательный ***врачебный осмотр*** лиц перед предстоящей вакцинацией и после нее. Лабораторные тесты для выявления сенсибилизации к вакцинам имеют вспомогательное значение (тест Шелли; реакции лейколизиса, бластной трансформации лимфоцитов, торможения миграции лейкоцитов с соответствующими вакцинальными антигенами; иммунограмма с определением содержания IgA, IgM, IgG, IgE). Изменения в гемограмме (лейкопения, нейтропения, лимфоцитоз, эозинофилия и др.) или в иммунограмме крови (незначительная дисиммуноглобулинемия, угнетение реакции бластной трансформации лимфоцитов на митоген и соответствующий антиген менее чем на 50%) при наличии клинической картины подтверждают ПАО. К сожалению, до сих пор кожное и лабораторное аллергологическое тестирование с компонентами вакцин, в т. ч. со стабилизаторами и консервантами, часто показанное детям с отягощенным аллергологическим анамнезом, пока по разным причинам не нашло широкого применения в Украине.

В литературе имеются данные о достаточно высокой информативности ***прик-теста для диагностики гиперчувствительности к вакцинам*** у детей с АЗ. Проведение прик-теста рекомендуется начинать с разведения вакцины и ее компонентов 1:10 с использованием позитивного и негативного контроля. Результаты прик-теста считаются позитивными при превышении размеров папулы в опыте над контролем на 3 мм и более. Если результаты прик-теста в разведении 1:10 отрицательны, то его повторяют с неразведенной вакциной. Если результаты и этого теста отрицательны, то проводится внутрикожное введение вакцины в разведении 1:100, а потом 1:10 при отрицательном результате предыдущего теста. K. Sugai et al. (2007) установили, что внутрикожное тестирование с разведением вакцины 1:10 более информативно, чем прик-тест с неразведенной вакциной. При отрицательных результатах кожного тестирования ребенку без анафилаксии в анамнезе проводится вакцинация и наблюдение за ним в течение 1 часа. Если ребенок в анамнезе имеет симптомы анафилаксии, но результаты кожного тестирования отрицательны, то ему вводится 10% от дозы вакцины. Остальная часть вакцины вводится после наблюдения за пациентом в течение 30-60 минут и отсутствия у него признаков ПАО. После этого за ребенком наблюдают еще в течение 1 часа. При положительных результатах кожного тестирования с вакциной или ее компонентами результаты обследования вносятся в медицинскую документацию, а остатки вакцины утилизируются.

Необходимо отметить, что кожное тестирование с вакцинами и их компонентами должно проводиться аллергологами. Так, R.S. Zeiger (2002) рекомендует детям с возможной сенсибилизацией к белку куриного яйца проведение кожного прик-теста как с соответствующим аллергеном, так и с противогриппозной вакциной, если первый тест дал положительный результат. Высокую информативность показал прик-тест с АКДС, АДС и АС у детей, сенсибилизированных к соответствующим вакцинам. Кроме того, таким детям рекомендуется проведение серологического исследования для выявления антител к АС, хотя его информативность в этом случае не слишком высока. В ряде случаев положительные результаты прик-теста с компонентами вакцин не коррелируют с особенностями формирования ПАО. Так, гиперчувствительность к тимеросалу обычно проявляется локальными реакциями замедленного типа, поэтому у большинства пациентов не развиваются реакции немедленного типа, хотя у части из них выявляется положительный результат прик-теста к этому консерванту вакцин. Внутрикожное тестирование с компонентами вакцин используется реже. Проведение ***патч-теста*** возможно для диагностики гиперчувствительности замедленного типа к гидроксиду алюминия и мертиолату.

Проводить **дифференциальную диагностику аллергических ПВО** следует с обострением соответствующих АЗ, предшествовавших вакцинации или совпавших с ней по времени, но имеющих другую этиологию (пищевая, лекарственная, инсектная, пыльцевая аллергия и пр.), а также с ПВР, не обусловленными иммунологическими механизмами (например, ирритантный контактный дерматит, вызванный алюминием). В этом случае важное значение имеют указания на наличие проявлений АЗ до введения вакцины, а также контакт с причинно-значимыми аллергенами помимо вакцинации. Успешной дифференциальной диагностике помогает наличие положительных результатов кожных проб с аллергенами и/или увеличение уровня специфического IgE в сыворотке крови при проведении лабораторных тестов.

ПВО со стороны нервной системы проявляются как неспецифические энцефалические реакции, а также в виде специфических вакциноассоциированных заболеваний (вакциноассоциированный полиомиелит, коревой поствакцинальный энцефалит, паротитный менингит). Вакциноассоциированный коревой или краснушный энцефалит (частота развития 1:1 000 000 привитых) возникает в разгаре вакцинального процесса (5-15-й день после вакцинации, реже до 1 мес.) в виде тяжелого острого энцефалита с общемозговой и очаговой симптоматикой, изменениями спинномозгового ликвора, характерными для вирусного энцефалита. Вакциноассоциированный полиомиелит (частота развития 1:1 000 000 привитых) возникает через 4-30 дней после вакцинации живой полиомиелитной вакциной у ранее

DL_2(23).indb 21 04.04.2013 14:09:40

привитых ею в виде острого вялого паралича, вызванного поражением передних рогов спинного мозга, и характеризуется типичными неврологическими нарушениями мышечного тонуса, рефлексов и трофики, сохраняющимися более 2 мес. Для синдрома Гийена – Барре характерен острый быстро прогрессирующий восходящий симметричный вялый паралич с потерей чувствительности, как правило, без повышения температуры тела в начале заболевания. Подтверждению этого диагноза помогает симметричность симптоматики, потеря чувствительности по типу «носков» и «перчаток», белково-клеточная диссоциация в ликворе. Энцефалопатия вследствие вакцинации сопровождается выраженными сосудистыми нарушениями головного мозга, повышением температуры тела, повторными судорогами, преходящей очаговой симптоматикой, иногда нарушением сознания. Серозный менингит, вызванный вакцинным вирусом паротита, возникает через 5-30 дней после вакцинации и характеризуется лихорадкой, головной болью, рвотой, менингеальными симптомами, лимфоцитарным плеоцитозом ликвора. Для развития энцефалических ПВО характерен судорожный синдром различной степени выраженности на фоне нормальной или субфебрильной температуры тела. При введении препаратов корпускулярной коклюшной вакцины крайне редко в результате нарушения микроциркуляции и повышения внутричерепного давления возможно развитие упорного монотонного пронзительного крика у детей первых 6 мес. жизни, возникающего через несколько часов после вакцинации и длящегося до 3 часов и более. Кроме ПАО и ПВО со стороны нервной системы крайне редко в поствакцинальном периоде требуется расследование причин развития сосудистого коллапса, миокардита, нефрита, тромбоцитопенической пурпуры, агранулоцитоза, гипопластической анемии, хронического артрита.

Таблица. Виды поствакцинальных осложнений
(Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина, 2009)

Клинические формы	Вакцина
Анафилактический шок, анафилактоидная реакция, коллапс	Все кроме БЦЖ и живой полиомиелитной вакцины
Тяжелые генерализованные аллергические реакции (синдромы Стивенса – Джонсона, Лайелла, рецидивирующие отеки Квинке, сыпи и др.)	Все кроме БЦЖ и живой полиомиелитной вакцины
Сывороточная болезнь	Все кроме БЦЖ и живой полиомиелитной вакцины
Энцефалит, энцефалопатия, энцефаломиелит, миелит, неврит, полирадикулоневрит, синдром Гийена – Барре	Инактивированные живые вакцины
Серозный менингит	Живые вакцины
Афебрильные судороги	Инактивированные вакцины, живые вакцины
Острый миокардит, нефрит, агранулоцитоз, тромбоцитопеническая пурпура, гипопластическая анемия, коллагенозы	Все
Хронический артрит	Краснушная вакцина
Вакциноассоциированный полиомиелит	У привитых, у контактных

Особое место среди ПВО занимают *осложнения, связанные с применением вакцины БЦЖ* для профилактики туберкулеза, что особенно актуально для Украины, в которой с 1995 г. официально зарегистрирована эпидемия этого заболевания. Согласно рекомендациям ВОЗ (1984), осложнения вследствие вакцинации (реже ревакцинации) БЦЖ подразделяются на:

- локальные проявления (наиболее частые) в виде холодных абсцессов (подкожные инфильтраты, возникающие через 1-8 мес. после вакцинации и сохраняющиеся в течение 6-7 мес.), язв (через 3-4 нед. после вакцинации), регионарных БЦЖ-лимфаденитов (частота 1:100 000-150 000 привитых) с увеличением чаще подмышечных, реже шейных, над- и подключичных лимфоузлов размером до 1,5 см и более с возможным их абсцедированием, образованием свищей, кальцинацией;
- диссеминированная БЦЖ-инфекция (остеиты, волчанка и пр.);
- генерализованная БЦЖ-инфекция у лиц с врожденным иммунодефицитным состоянием (частота 1:1 000 000 первично привитых) в виде диссеминированного туберкулеза с поражением лимфоузлов, других органов и систем с потенциально летальным исходом;
- пост-БЦЖ-синдром (келоидные рубцы более 10 мм, узловатая эритема, аллергические сыпи).

В обобщенном виде эти и другие ПВО в зависимости от использованных вакцин приведены в **таблице**.

Как мы указывали выше, для дифференциальной диагностики ПВО с заболеваниями в поствакцинальном периоде большое значение имеют ***данные лабораторных и инструментальных методов*** исследования, выбор которых зависит от предполагаемого клинического диагноза. Так, отсутствие изменений в *клиническом анализе крови и мочи* большей частью свидетельствует в пользу ПВО, а их наличие (лейкоцитоз, нейтрофилез, палочкоядерный сдвиг, лимфо-, моноцитоз, увеличение СОЭ, патологические изменения в анализе мочи) чаще указывают на наличие сопутствующего заболевания в течение поствакцинального процесса у ребенка. *Биохимический анализ крови* необходим при дифференциальной диагностике судорожных состояний (снижение уровня кальция при спазмофилии, гипогликемия при сахарном диабете и пр.). *Вирусологическое исследование* спинномозгового ликвора и других биологических жидкостей организма (сыворотка крови, моча, слюна) необходимо для выяснения причины поражения ЦНС. *Исследования фекалий* проводят для обнаружения вируса полиомиелита (вакцинного или «дикого» штамма) и энтеровирусов при решении вопроса о причине ПВО. *Серологическое исследование* парных сывороток (в на-

DL_2(23).indb 22 04.04.2013 14:09:40

чале заболевания и на 14-21-е сутки) с определением титра антител к вакцинным и другим вирусам также имеет большое значение. Для детей первого года жизни обязательно исследование сыворотки крови на возможные внутриутробные инфекции (цитомегаловирус, герпес, хламидии, токсоплазма, микоплазма, краснуха) методом полимеразной цепной реакции или реакции сывороточного комплекса. По показаниям с целью диагностики ПВО используются также рентгенография, электрокардиография, электромиография, электроэнцефалография, эхоэлектроэнцефалография, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование головного мозга.

В диагностике ПВО важен ***эпидемиологический метод,*** включающий выявление и регистрацию всех случаев заболеваний с подозрением на ПВО и проведение эпидемиологического расследования. Про каждый случай осложнения после применения бактериального, вирусного или сывороточного препарата, шока, смерти после введения препарата, необычной реакции или повышенной реактогенности препарата учреждения здравоохранения отправляют уведомление на адрес МЗУ и ГП «Центр иммунобиологических препаратов» на протяжении 24 часов после получения информации с места. ГП «Центр иммунобиологических препаратов» на протяжении 24 часов информирует об этом производителя данного иммунобиологического препарата. Параллельно эпидемиолог и врач, ответственный за организацию прививок в лечебно-профилактическом учреждении, где был выявлен случай заболевания с подозрением на ПВО, должны начать соответствующее расследование в течение первых суток с момента поступления сведений о данном случае. В ходе такого расследования необходимо тщательно выяснить все возможные данные, позволяющие выявить возможную связь заболевания с вакциной, нарушением техники иммунизации ею, особенностью реактивности привитого и пр.

Вакцинопрофилактика является важным государственным мероприятием для предупреждения развития инфекционных заболеваний, к которому предъявляется ряд требований, направленных на повышение ее эффективности и безопасности. В связи с этим к реальным **методам профилактики ПВО** можно отнести следующие:

– исключение технических ошибок при вакцинации (соблюдение санитарных правил хранения и транспортировки вакцинных препаратов, проведение всех манипуляций, связанных с вакцинацией, специально обученным персоналом, четко соблюдающим инструкции по применению конкретного вакцинного препарата – особенности разведения, доза и метод введения);

– обучение и повышение квалификации медицинского персонала;

– правильный отбор лиц для вакцинации (осмотр и термометрия пациентов, исключение острых, хронических заболеваний и их обострений, а также других противопоказаний, выявление случаев осложнений при предшествующей вакцинации);

– мониторинг ПВО и расследование каждого случая подозрения на них;

– использование противорецидивного лечения (за 3-4 дня до вакцинации и на весь период поствакцинального процесса, что обычно составляет 3-5 дней при введении инактивированных, рекомбинантных, химических вакцин и анатоксинов и 14 дней при использовании живых вакцин) при вакцинации детей с хроническими заболеваниями для профилактики их обострений.

– разъяснительная работа с родителями.

В качестве ***дополнительных профилактических мероприятий при вакцинации детей с АЗ***, распространенность которых среди детского населения в ряде стран мира превышает 10-35%, ряд авторов рекомендуют:

– использовать комбинированные вакцины, что позволяет сократить аллергенную нагрузку и снизить риск сенсибилизации;

– проводить плановые прививки не ранее чем через месяц после последнего обострения АЗ под наблюдением врача иммунолога-аллерголога;

– отводить детей от последующей иммунизации той вакциной, на которую у них возник анафилактический шок. Вопрос о продолжении иммунизации решать в каждом конкретном случае индивидуально, после консультации аллерголога. По эпидемиологическим показаниям такие дети могут быть ревакцинированы в период ремиссии АЗ на фоне превентивной противоаллергической терапии (парентеральное введение антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов, адреналина непосредственно перед введением вакцины);

– проводить профилактические прививки детям с АЗ в кабинетах иммунопрофилактики, в прививочных кабинетах, фельдшерско-акушерских пунктах или в стационарах при наличии средств противошоковой терапии. После проведения вакцинации ребенок должен находиться под наблюдением медицинского персонала не менее 30 минут;

– соблюдать в период вакцинации элиминационные мероприятия и диету с исключением облигатных аллергенов и гистаминолибераторов (рыба, яйца, мед, шоколад, орехи, какао, цитрусовые, клубника, земляника), а также воздержаться от приема других продуктов, на которые ранее отмечались аллергические реакции, не включая при этом в рацион питания новые продукты. Диета соблюдается в течение не менее 1 недели до вакцинации и 1-3 месяцев после нее (в зависимости от вида вакцинного препарата и течения поствакцинального периода);

– проводить кожные пробы с неинфекционными и инфекционными аллергенами не ранее чем за 1,5 недели до введения вакцинных препаратов или спустя 1-1,5 месяца после него;

– при проведении аллерген-специфической иммунотерапии вакцинацию следует осуществить не ранее чем через 1-1,5 месяца после завершения курса лечения за исключением ситуации, обусловленной эпидпоказаниями. После введения вакцинных препаратов курсы терапии могут быть начаты не ранее чем через 1 месяц (при введении живых вирусных вакцин – через 1,5-2 месяца);

– после постановки пробы Манту введение вакцинных препаратов (за исключением БЦЖ и БЦЖ-М) рекомендуется проводить не ранее чем через 10-12 дней, поскольку у большинства детей с АЗ наблюдается положительная реакция на туберкулин. После введения

DL_2(23).indb 23 04.04.2013 14:09:40

АКДС-вакцины, АДС, АДС-М-анатоксинов, живой коревой вакцины и вакцины против эпидемического паротита пробу Манту можно проводить не ранее чем через 1,5 месяца;

– не прививать детей с сезонной аллергией в момент цветения причинно-значимых растений;

– при неблагоприятной эпидемической ситуации проводить вакцинацию можно и при отсутствии ремиссии АЗ на фоне активной противоаллергической терапии и под наблюдением аллерголога-иммунолога. При этом вакцинация имеет преимущества перед введением иммуноглобулина (белкового препарата), который может вызвать более серьезные осложнения основного заболевания;

– расширить для детей с респираторными АЗ календарь профилактических прививок за счет ежегодной вакцинации против гриппа, а также против пневмококковой и гемофильной инфекций. Введение дополнительных вакцинных препаратов можно сочетать с вакцинами основного календаря прививок;

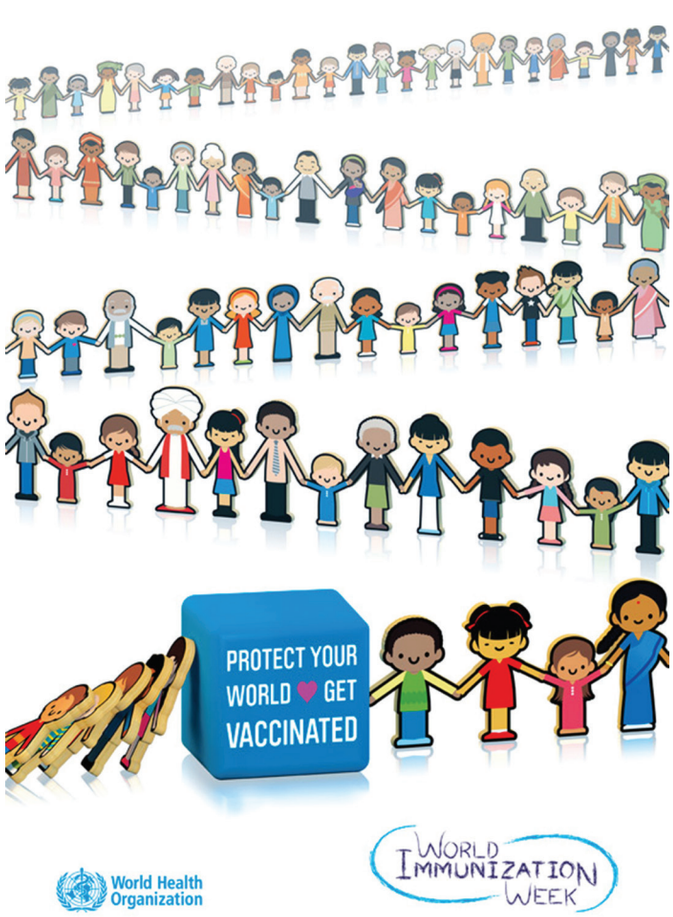
– проводить детям с высоким риском развития ПАО кожное тестирование с вакцинами и их компонентами по вышеуказанным методикам;

– не иммунизировать коревой и паротитной вакцинами детей с наличием в анамнезе указаний на системные аллергические реакции на антибиотики, содержащиеся в вакцинах, на антигены субстрата культивирования. Выявление выраженной аллергии к белкам куриного яйца является противопоказанием для прививок вакцинами от гриппа и клещевого энцефалита, приготовленными на курином субстрате. Тяжелые аллергические реакции на пекарские дрожжи могут служить противопоказанием для вакцинации против вирусного гепатита В;

– проводить изучение каждого случая развития поствакцинального осложнения с фиксацией всех полученных данных в медицинской документации.

Таким образом, вакцинопрофилактика – эффективный способ предупреждения инфекционных заболеваний. Особенно важно своевременно предупредить развитие инфекционных заболеваний у детей, иммуноскомпрометированных пациентов, лиц пожилого возраста, больных с различной хронической патологией и других лиц, принадлежащих к группам высокого риска по инфекционным заболеваниям. Накопленный положительный опыт иммунизации населения свидетельствует о снижении частоты развития поствакцинальных реакций и осложнений по причине совершенствования производства и появления более безопасных вакцин, обладающих наряду с достаточной иммуногенностью значительно меньшей реактогенностью. При этом индивидуальный и профилактический подход является необходимым и главным условием эффективной и безопасной иммунизации.

Список литературы – в редакции



Європейський тиждень імунізації

22–27 квітня 2013 року

DL_2(23).indb 24 04.04.2013 14:09:41

Поджелудочная железа и энзимология в педиатрии

А.С. Сенаторова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой,
Е.В. Омельченко, к.м.н., доцент,
кафедра педиатрии № 1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета

Пищеварение является единым, целостным процессом благодаря тесным взаимосвязям между деятельностью различных отделов пищеварительного тракта. Нарушение функций одного из отделов желудочно-кишечного тракта, как правило, приводит к расстройству функций других органов. В разных отделах пищеварительного тракта протекают различные процессы усвоения пищевых веществ. Важным органом пищеварения в организме является поджелудочная железа (ПЖ) [1, 2].

Известно, что ПЖ располагается в забрюшинном пространстве, представляет собой образование длиной 14-18 см и весом приблизительно 85-100 г. В физиологических условиях ПЖ образует в сутки от 50 до 2500 мл секрета. ПЖ выполняет две важные функции в организме – *эндокринную* (продукция инсулина и глюкагона – основных гормонов, регулирующих углеводный обмен) и *экзокринную* (образование и депонирование различных ферментов, гидролизующих пищевые вещества) [5].

История энзимологии началась в 1833 г., когда А. Пайен и Ж. Персо установили роль диастазы в процессе сбраживания сахара в спирт. Диастаза получила название от греческого слова, означающего «разъединение». Длительно диастазой называли все ферменты (от латинского fermentum – брожение, закваска). Немецкий физиолог В. Кюне в 1878 г. предложил название «энзим» (от греческих слов en zimon – «в закваске») не только для ферментов брожения, но и для всех других, в том числе и для ферментов пищеварительной системы. По мере обнаружения других катализаторов химических процессов в живых системах ферменты по предложению Э. Дюкло (1898 г.) стали называть по гидролизуемому субстрату путем присоединения окончания *-аза*. В конце XIX – начале XX века было установлено, что ферменты проявляют свою активность не только в живых клетках, но и после их разрушения. Выделять, очищать и кристаллизовать ферменты из поджелудочных желез скота стали в начале прошлого века [11].

В клинической практике энзимы растительного, грибкового и бактериального происхождения (солизим, ораза) имеют некоторые преимущества перед ферментами, полученными из поджелудочных желез свиней и крупного рогатого скота (кислотоустойчивость и относительная дешевизна). Однако их липолитическая и амилолитическая активность в десятки раз слабее, а протеолитическая – отсутствует, что обусловливает их ограниченное применение [9].

Панкреатическая недостаточность ограничивает усвоение пищи и приводит к нарушению процессов всасывания. Заместительная ферментная терапия является основным направлением в терапии больных с синдромом нарушенного пищеварения.

Участие поджелудочной железы в пищеварении

При поступлении пищи в желудочно-кишечный тракт ПЖ секретирует в тонкую кишку панкреатические ферменты и бикарбонаты, нейтрализующие соляную кислоту. Перечень основных ферментов ПЖ и их участие в пищеварении представлены в **таблице 1**.

Основные гидролитические процессы происходят в тонкой кишке, где пищевые вещества расщепляются до мономеров, всасываются и поступают в кровь и лимфу. Процесс переработки пищевых веществ в *тонкой кишке* проходит в три последовательных взаимосвязанных этапа:

- полостное пищеварение;
- мембранное пищеварение;
- всасывание.

Ферменты, гидролизирующие углеводы и жиры (α-амилаза, липаза), секретируются в активном состоянии, протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, эластаза, карбоксипептидаза) – в виде проферментов, которые активируются в просвете тонкой кишки. В их активации важное место занимает кишечный фермент – энтерокиназа, который переводит трипсиноген в активный трипсин. Трипсин в свою очередь активирует остальные протеолитические ферменты. В процессе полостного пищеварения углеводы (крахмал, гликоген) расщепляются панкреатической амилазой до дисахаридов и небольшого количества глюкозы.

Под действием протеолитических ферментов образуются низкомолекулярные пептиды и небольшое количе-

DL_2(23).indb 25 04.04.2013 14:09:41

Таблица 1. Пищеварительные ферменты поджелудочной железы

Ферменты	Форма секреции	Действие
α-Амилаза	Активная	Расщепление полисахаридов до мальтозы и мальтотриозы
Липаза	Активная	Гидролиз триглицеридов с образованием моноглицеридов и жирных кислот
Фосфолипаза А	Профермент, активируется трипсином	Гидролиз фосфатидилхолина с образованием лизофосфатилхолина и жирных кислот
Карбоксилэстераза	Активная	Гидролиз эфиров холестерина и эфиров жирорастворимых витаминов
Трипсин	Профермент, активируется энтерокиназой	Расщепляет протеины и полипептиды внутри молекулы белка
Химотрипсин	Профермент, активируется трипсином	Расщепляет внутренние связи белка в зоне ароматических аминокислот, лейцина, метионина, глютамина
Эластаза	Проэластаза, активируется трипсином	Расщепляет эластин, протеин соединительной ткани
Карбоксипептидаза А и В	Профермент, активируется трипсином	Расщепляет с карбоксильного конца пептидную связь ароматических (А) и основных (В) аминокислотных остатков

ство глюкозы. Жиры в присутствии желчи гидролизуются панкреатической липазой до ди- и моноглицеридов жирных кислот и глицерина. Липаза наиболее быстро теряет свою активность, и в подвздошной кишке в норме определяется лишь незначительное ее количество.

Протеазы, особенно амилаза, более устойчивы и сохраняют соответственно 30 и 45% своей активности в терминальных отделах тонкой кишки. В основе снижения активности липазы лежит ее протеолиз под воздействием протеаз и, прежде всего, химотрипсина. Неравномерное уменьшение активности ферментов от проксимального к дистальному отделу тонкой кишки наблюдается как у здоровых людей, так и, особенно, у лиц с экзокринной панкреатической недостаточностью. Этим объясняется тот факт, что намного раньше развивается нарушение переваривания жира, чем крахмала или белка [3, 4].

Причины нарушения пищеварения

Экзокринная дисфункция ПЖ встречается при различных заболеваниях. Вследствие дисфункции ПЖ развиваются:

- ***мальдигестия*** – нарушение переваривания (расщепления) пищевых полимеров (белков, жиров, углеводов) до необходимых для всасывания составных частей (моноглицеридов, жирных кислот, аминокислот, моносахаридов);
- ***мальабсорбция*** – нарушение всасывания питательных веществ, приводящее к выраженному растройству питания больного.

Основные причины нарушения пищеварения, сопровождающиеся мальдигестией и мальабсорбцией у детей, следующие.

Недостаточность полостного пищеварения:

- панкреатогенная внешнесекреторноя недостаточность (хронический панкреатит, камни ПЖ, субтотальная панкреатэктомия, рак ПЖ, свищи ПЖ, муковисцидоз, квашиоркор);
- снижение активности энтерокиназы и инактивация панкреатических ферментов в кишке (синдром Золлингера – Эллисона, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, дуоденит, дисбиоз тонкой кишки);
- нарушение транзита кишечного содержимого и нарушение смешивания ферментов с пищевым химусом (дуодено- и гастростаз, синдром раздраженного кишечника, состояния после ваготомии и дренирующих операций);
- снижение концентрации ферментов в результате разведения (постгастроэктомический синдром, дисбиоз тонкой кишки, состояние после холецистэктомии);
- нарушение продукции холецистокинина, панкреозимина, секретина, дефицит желчных кислот в тонкой кишке, врожденный или приобретенный (билиарная обструкция, тяжелые гепатиты, первичный билиарный цирроз, патология терминального отдела тонкой кишки, дисбиоз тонкой кишки, лечение холестирамином);
- гастрогенная недостаточность (резекция желудка, гастрэктомия, атрофический гастрит).

Нарушение пристеночного пищеварения – врожденная либо приобретенная лактазная или другая дисахаридазная недостаточность, нарушение внутриклеточного транспорта компонентов пищи в результате гибели энтероцитов (Болезнь Крона, глютеновая энтеропатия, саркоидоз, радиационный, ишемический и другие энтериты).

Нарушение оттока лимфы от кишечника – обструкция лимфатических протоков (лимфангэктазия, лимфома, туберкулез кишки, карциноид).

Сочетанные нарушения (сахарный диабет, лямблиоз, гипертиреоз, гипогаммаглобулинемия, амилоидоз, СПИД).

Следует напомнить, что ***в практике чаще встречается вторичная, или относительная, недостаточность ПЖ,***

DL_2(23).indb 26 04.04.2013 14:09:42

как правило, вызываемая приемом необычной пищи, ее избыточным количеством или воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного канала. Последнее связано со вторичными механизмами развития относительной внешнесекреторной недостаточности ПЖ [6, 7].

В основе *внешнесекреторной недостаточности ПЖ* лежат следующие механизмы (А.В. Яковенко, 1998, в модификации):

- незрелость ПЖ;
- деструкция ацинарных клеток (снижение синтеза ферментов);
- обструкция панкреатического протока, нарушающая поступление панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку;
- снижение секреции бикарбонатов эпителием протоков ПЖ, приводящее к закислению содержимого двенадцатиперстной кишки до pH 4,0 и ниже, в результате чего происходит денатурация панкреатических ферментов и преципитация желчных кислот;
- недостаточность активации ферментов вследствие дефицита энтерокиназы и желчи;
- дискинезия двенадцатиперстной и тонкой кишок, вследствие чего наблюдается нарушение смешивания ферментов с пищевым химусом;
- нарушение кишечного микробиоценоза (инактивация и разрушение ферментов), гипоальбуминемия вследствие дефицита белка в пище (нарушение синтеза ферментов) [8].

Клинические признаки внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

В настоящее время хорошо известны клинические признаки выраженной панкреатической недостаточности. Появляется плохо переваренный стул жирного характера, часто серого цвета, с резким неприятным запахом. Больные жалуются на метеоризм, часто болевой синдром, флатуленцию, послабление стула. Снижается масса тела, иногда при достаточно хорошем аппетите. Симптомы дефицита витаминов обусловлены снижением поступления жирорастворимых витаминов (A, D, E, K).

При всем многообразии заболеваний, сопровождающихся панкреатической недостаточностью, задача врача состоит в том, чтобы, проведя дифференциальную диагностику, установить ее причину и своевременно осуществить коррекцию. Для уточнения диагноза и выявления экзокринной недостаточности ПЖ используются различные методы исследования.

Методы объективной оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы

К методам объективной оценки экзокринной функции поджелудочной железы относят следующие:

- прямой метод – анализ содержания (активности) амилазы крови и мочи;
- копрограмма;
- исследование содержания панкреатических ферментов в дуоденальном секрете;
- количественное определение жира в кале;
- определение ферментов в кале (эластазный тест);
- ультразвуковое исследование ПЖ;
- эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография;
- КТ и магнитно-резонансная холангиопанкреатография.

Лабораторные методы исследования включают ***определение содержания панкреатических ферментов в крови и в моче***. Уровень активности *амилазы в крови и моче* повышается в 5-10 раз при остром панкреатите; уровень активности амилазы и липазы в крови при обострении хронического панкреатита может быть нормальным или кратковременно повышенным (до 2 раз). Провокация гиперамилаземии прозерином, панкреозимином, глюкозой свидетельствует о нарушении оттока или о воспалении ПЖ. Повышение уровня *эластазы-1* в плазме крови отражает тяжесть воспаления при панкреатите. Увеличение активности *трипсина* в сыворотке крови свидетельствует об обострении панкреатита; при прогрессивном течении хронического панкреатита снижается уровень активности иммунореактивного трипсина, а соотношение «трипсин/инсулин» указывает на фазу болезни.

В **таблице 2** перечислены заболевания, которые могут сопровождаться повышением уровня активности панкреатических ферментов.

Копрологическое исследование, которое позволяет ставить диагноз, следить за развитием заболевания и лечения, оценивать состояние пищеварительной функции желудочно-кишечного тракта, следует проводить до назначения панкреатических ферментов. Целесообразно применение в течение 3 дней *диеты Шмидта*, включающей 105 г белка, 135 г жира и 180 г углеводов. При патологии ПЖ копрологическое исследование позволяет выявить следующие патологические признаки:

Таблица 2. Заболевания, которые могут сопровождаться повышением уровня активности панкреатических ферментов

Повышенный уровень активности амилазы	
Панкреатит	Инвагинация тонкого кишечника
На фоне применения опиатов	Паротит
Карцинома поджелудочной железы	Холецистит
Перфорация кишечника	Цирроз печени
Кишечная непроходимость	Гепатиты
Инфаркт стенки кишечника	Хроническая печеночная недостаточность
Ретроградная панкреатография	
Повышенный уровень активности липазы	
Инфаркт стенки кишечника	Кишечная непроходимость
Ретроградная панкреатография	На фоне применения опиатов
Инвагинация тонкого кишечника	Карцинома поджелудочной железы
Панкреатит	Перфорация кишечника

DL_2(23).indb 27 04.04.2013 14:09:42

– *стеаторею* – наличие в каловых массах нейтрального жира (стеаторея 1-го типа); жирных кислот, мыл (стеаторея 2-го типа); того и другого вместе (стеаторея 3-го типа);

– *креаторею* – большое количество мышечных волокон (++ или +++), которых в норме в кале очень мало;

– *амилорею* – появление в испражнениях множества крахмальных зерен, свидетельствующих о нарушении расщепления углеводов, что встречается у больных с панкреатической недостаточностью.

Наиболее ранним признаком экзокринной панкреатической недостаточности является стеаторея; креаторея появляется значительно позже; амилорея наблюдается редко.

Исследование содержания панкреатических ферментов в дуоденальном секрете (базальное, при стимуляции секретином [1 ЕД/кг], 0,5% соляной кислотой, панкреозимином [1 ЕД/кг]) позволяет определить типы секреции:

– *гиперсекреторный тип*, наблюдающийся при нетяжелых воспалительно-дистрофических изменениях ПЖ; для него характерна высокая концентрация ферментов при нормальном или повышенном объеме секрета и уровня бикарбонатов;

– *гипосекреторный тип*, характерный для фиброза ПЖ; при этом типе наблюдается нормальный или уменьшенный объем сока и уровня бикарбонатов при сниженной активности ферментов;

– *обтурационный тип,* выявляемый при обтурации протока вследствие папиллита, дуоденита, спазма сфинктера Одди; в этом случае отмечается сниженный объем сока при нормальном содержании ферментов и бикарбонатов.

Количественное определение жира в кале. При проведении теста необходим ежедневный прием 100 г жира в течение 2-3 дней накануне исследования и 3 дней проведения теста. Содержание жиров в стуле оценивается качественным (добавление к калу суданового красителя) и количественным, наиболее информативным методом. Он позволяет суммарно определить общее количество жира в фекалиях с учетом жира экзогенного (пищевого) происхождения. В норме с калом выделяется не более 10% от жира, введенного с пищей. Увеличение этого количества свидетельствует о расстройствах переваривания и всасывания жира.

Определение эластазы-1 в кале. Эластаза-1 – протеолитический фермент ПЖ. Концентрация эластазы-1 в каловых массах отражает степень экзокринной недостаточности ПЖ:

– в норме активность эластазы-1 в стуле у детей старше 1 мес. и взрослых составляет более 200 мкг/г кала;

– колебания активности эластазы-1 в стуле от 100 до 200 мкг/г кала свидетельствуют об умеренной степени экзокринной недостаточности ПЖ;

– снижение показателя активности эластазы-1 в стуле менее 100 мкг/г кала выявляет тяжелую степень панкреатической недостаточности.

Однако литературные данные по применению этой методики противоречивы. Так, ряд авторов утверждают, что определение активности фекальной эластазы-1 превосходит по чувствительности другие методы диагностики хронического панкреатита, но полученные результаты недостоверны в случае легкого течения заболевания. Оценка уровня активности фекальной эластазы-1 помогает только при определении тяжелой формы недостаточности экзокринной функции ПЖ. Таким образом, применение эластазного теста позволяет определить или исключить экзокринную недостаточность ПЖ (при остром и хроническом панкреатите, муковисцидозе, синдроме Швахмана, изолированной липазной недостаточности), а также осуществлять контроль за состоянием экзокринной функции органа без отмены ферментотерапии [12].

Ультразвуковое исследование ПЖ позволяет выявить увеличение ее размеров; изменение эхоплотности (отек, уплотнение); наличие эхоплотных включений; оценить состояние вирсунгова протока.

Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография – с помощью этой методики возможно выявление расширения и деформации главного панкреатического протока, обнаружение стриктур и отложений кальция на стенках протоков, обызвествление паренхимы ПЖ. При исследовании также выявляются изменения желчевыводящей системы: стенозирующий папиллит, холедохолитиаз, аномалии развития желчных протоков и желчного пузыря и другие.

Компьютерная томография и магнитно-резонансная холангиопанкреатография – основным показанием к проведению этих исследований у детей являются осложненное течение острого и хронического панкреатита, подозрение на объемный процесс в ПЖ и смежных органах.

Коррекция экзокринной недостаточности поджелудочной железы

В настоящее время в клинической практике имеется большое число ферментных препаратов, отличающихся комбинацией компонентов и энзимной активностью **(табл. 3)**. В зависимости от состава ферментные препараты можно разделить на несколько групп:

- экстракты слизистой оболочки желудка, основным действующим веществом которых является пепсин (абомин, ацидин-пепсин);
- панкреатические энзимы – амилаза, липаза и трипсин (пангрол, панкреатин, мезим форте, креон);
- комбинированные препараты, содержащие панкреатин в сочетании с компонентами желчи, гемицеллюлозой и прочими дополнениями (дигестал, фестал, панзинорм форте, энзистал);
- растительные энзимы – папаин, грибковая амилаза, липаза и другие ферменты (пепфиз, юниэнзим, солизим);
- комбинированные ферментные препараты, содержащие панкреатин в сочетании с растительными энзимами, витаминами (вобэнзим);
- дисахаридазы (тилактаза).

Препараты первой группы получают из слизистой оболочки желудка свиней, телят или ягнят; они содержат протеолитические ферменты, которые способствуют высвобождению гастрина, являющегося регуляторным полипептидом. Используются при функциональ-

DL_2(23).indb 28 04.04.2013 14:09:42

Таблица 3. Состав энзимных препаратов

Название препарата	Липаза ЕД FIP	Амилаза ЕД FIP	Протеаза ЕД FIP	Другие компоненты
Панкреатин	4300	3500	200	
Мезим форте	3500	4200	250	
Мезим форте 10000	10000	7500	1000	
Пангрол 10000	10000	9500	500	
Пангрол 25000	25000	22500	1250	
Фестал Н	6000	4500	300	Желчь – 25 мг Гемицеллюлаза – 50 мг
Креон 10000	10000	800	600	
Креон 25000	25 000	18 000	1000	
Панзинорм форте	6000	7500	2000	Холевая кислота – 13,5 мг
Энзистал	6000	4500	300	Желчь – 25 мг Гемицеллюлаза – 50 мг

Примечание: ЕД FIP – международная единица ферментативной активности.

ных нарушениях желудочно-кишечного тракта, при гастритах с секреторной недостаточностью. Не следует назначать эти препараты при экзокринной недостаточности ПЖ.

Препараты второй группы способствуют перевариванию белков, жиров и углеводов и назначаются в качестве заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Эти ферменты способствуют купированию клинических признаков внешнесекреторной недостаточности ПЖ, к которым относят снижение аппетита, тошноту, урчание в животе, метеоризм, стеато-, креато- и амилорею. Препараты на основе панкреатина не влияют на функцию желудка, печени, моторику билиарной системы и кишечника, но могут снижать панкреатическую секрецию [10, 15].

Комбинированные препараты наряду с панкреатином содержат желчные кислоты, гемицеллюлазу, симетикон и др. Препараты, содержащие желчные кислоты, увеличивают панкреатическую секрецию и холерез, стимулируют моторику кишечника и желчного пузыря. Препараты назначают при недостаточной внешнесекреторной функции ПЖ в сочетании с патологией печени, желчевыводящей системы; при нарушении жевательной функции, малоподвижном образе жизни, кратковременных погрешностях в еде; больным с гипоацидным или анацидным гастритом. Гемицеллюлаза, входящая в состав некоторых препаратов (фестал), способствует расщеплению растительной клетчатки в просвете тонкой кишки, нормализации микрофлоры кишечника. Многие ферментные препараты содержат симетикон или диметикон, снижающие степень поверхностного натяжения пузырьков газа, вследствие чего они распадаются и поглощаются стенками желудка или кишечника; это способствует уменьшению метеоризма. Ферментные препараты, содержащие компоненты желчи, противопоказаны больным с острым/хроническим панкреатитом, острым/ хроническим гепатитом, диарей, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки; воспалительными заболеваниями кишечника.

Ферментные препараты растительного происхождения противопоказаны больным с грибковой и бытовой сенсибилизацией, при бронхиальной астме. Ферменты на основе растительного сырья могут использоваться для коррекции экзокринной недостаточности ПЖ, особенно в тех случаях, когда пациент не переносит панкреатических энзимов (аллергия к свинине, говядине). В настоящее время ферменты растительного и грибкового происхождения не нашли широкого применения в практике из-за низкой ферментативной активности (в 75 раз менее эффективны, чем препараты животного происхождения) [13, 14].

Рекомендации по выбору ферментного препарата:

- Препараты не должны снижать pH желудка, должны растворяться в тонкой кишке при pH 5,0 и выше.
- Препараты не должны вызывать диарею, т. к. высокое содержание желчных кислот в кишечнике усиливает панкреатическую секрецию и при интенсивной ферментной терапии может вызвать хологенную диарею.
- Необходимо наличие оболочки, защищающей ферменты от переваривания желудочным соком.
- Ферменты должны быстро высвобождаться в верхних отделах тонкой кишки.
- Препараты должны хорошо переноситься, не вызывать побочных реакций.
- Ферменты должны быть животного происхождения (более стойкие к действию соляной кислоты).
- Препараты должны иметь в своем составе липазу, расщепляющую липиды и обеспечивающую тепловой баланс организма.
- Препараты должны иметь микросферическую форму (не более 2 мм в диаметре), обеспечивающую большую поверхность соприкосновения с химусом.

Большинство ферментных препаратов имеют форму таблеток/драже диаметром 5 мм и более в кишечнорастворимых оболочках, защищающих их от разрушения соляной кислотой. Эти препараты практически не применяются у детей до трехлетнего возраста из-за неспособности ребенка проглотить таблетку или драже целиком. Нарушение же целостности кислотоустойчивой оболочки этих препаратов приводит к значительному снижению эффективности терапии. Употребление лекарственной формы, имеющей диаметр больше 5 мм, способствует задержке препарата в желудке, нивелируя его действие [12, 13].

Преимущества минигранулированных и микросферических форм панкреатических ферментов состоят в том, что они быстро и гомогенно смешиваются с химусом и транспортируются в двенадцатиперстную кишку, где при pH > 6,0 в течение 30 минут высвобожда-

DL_2(23).indb 29 04.04.2013 14:09:43

Таблица 4. Выбор ферментных препаратов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей
(по Э. П. Яковенко, 1998, в модификации)

Патология	Ведущий копрологический признак	Ферментные препараты
Хронический панкреатит	Стеаторея 1-го типа	Креон, панцитрат
Хронические заболевания печени	Стеаторея 2-го типа; креаторея, реже стеаторея 1-го типа	Креон, панцитрат, другие препараты на основе панкреатина
Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки ЖКТ	Разнообразные изменения	Креон, панцитрат, другие препараты на основе панкреатина
Хронический гастрит с секреторной недостаточностью	Креаторея с исчерченностью, наличие соединительной ткани	Панзинорм, дигестин
Патология билиарной системы, исключая милиарную гипертензию	Жирные кислоты, мыла	Препараты на основе панкреатина и содержащие компоненты желчи (фестал, дигестал и др.)
Холестатические поражения печени	Жирные кислоты, мыла	Препараты на основе панкреатина + гептрал или + урсодезоксихолевая кислота
Функциональные нарушения ЖКТ, обусловленные дисбактериозом	Клетчатка, амилорея, йодофильная флора	Препараты на основе панкреатина + гемицеллюлаза

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт. Наличие в распоряжении врача высокоактивных микротаблетированных и микрогранулированных препаратов позволяет значительно повысить эффективность ферментотерапии.

ется до 97% ферментов. Микрогранулированная форма препаратов позволяет использовать их у детей с раннего возраста. Детям до года микросферы из капсулы высыпают и, отсчитав необходимое количество, дают выпить с водой во время приема пищи. Запивать следует нещелочными жидкостями. Необходимо следить за тем, чтобы микротаблетки не оставались в полости рта и не разжевывались. О достаточности дозы судят по клиническим (нормализация частоты и характера стула) и лабораторным показателям (исчезновение стеатореи и креатореи в копрограмме, нормализация содержания триглицеридов в липидограмме стула) [5, 10].

Доза ферментного препарата подбирается индивидуально в течение первой недели лечения, в зависимости от выраженности экзокринной недостаточности ПЖ. Дозу ферментного препарата целесообразно рассчитывать по липазе (ферментные препараты имеют низкую активность липазы вне связки Трейца, а липазе отводится ключевая роль в процессах пищеварения). Начинать следует с небольшой дозы (1000 ЕД липазы на кг массы). При тяжелой экзокринной недостаточности используется 4000-5000 ЕД липазы на кг массы в сутки. Препарат следует принимать во время приема пищи, 3-4 раза в день. Длительность курса определяется индивидуально.

При абсолютной панкреатической недостаточности (муковисцидоз, наследственный панкреатит, врожденный дефицит ферментов, синдром Швахмана и др.) пожизненная заместительная терапия проводится высокими дозами микрогранулированных ферментов. У детей с реактивными изменениями ПЖ рекомендуется применение ферментной терапии «по требованию» для купирования клинических проявлений мальабсорбции, болевого синдрома.

Противопоказания к применению пищеварительных ферментов:

- острый панкреатит в первые 7-10 суток;
- обострение хронического панкреатита в первые 3-5 суток;
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит);
- аллергические реакции на свинину или говядину в анамнезе.

С осторожностью ферментные препараты применяют у больных подагрой.

В случае *неэффективности* пищеварительных ферментов необходимо устранить одну из возможных причин:

- инактивацию ферментов в двенадцатиперстной кишке в результате закисления ее содержимого;
- сопутствующие заболевания тонкой кишки (глистные инвазии, дисбиоз кишки и др.);
- дуоденостаз;
- невыполнение больными рекомендованного режима лечения;
- использование ферментов, утративших свою активность.

Побочные эффекты при применении ферментных препаратов встречаются крайне редко (менее 1%). К ним относятся: дискомфорт в животе, гиперурикемия, нарушение всасывания фолиевой кислоты (образование комплексов), фиброз терминальной части подвздошной кишки, аллергические реакции на свиной белок, раздражение слизистой оболочки ротовой полости, раздражение кожи перианального участка, запоры (при передозировке).

Терапию ферментными препаратами следует проводить дифференцированно, с учетом механизма развития заболевания **(табл. 4)**.

Список литературы находится в редакции

DL_2(23).indb 30 04.04.2013 14:09:43

Острый стрептококковый тонзиллофарингит у детей

А.В. Катилов[1], к.м.н., ассистент кафедры педиатрии № 1,
С.Ю. Макаров[2], **Д.В. Дмитриев**[1], к.м.н., ассистент кафедры хирургии,
А.Г. Гилюк[3],
[1]Винницкий национальный медицинский университет
[2]Муниципальный лечебно-диагностический центр, г. Винница
[3]Винницкая клиническая детская областная больница

К.м.н., ассистент
А.В. Катилов

С.Ю. Макаров

К.м.н., ассистент
Д.В. Дмитриев

Острые респираторные заболевания занимают ведущее место в заболеваемости детей и являются наиболее распространенной причиной обращений к педиатру. Острые респираторные заболевания составляют до 70-90% всех случаев инфекционных заболеваний у детей [1-2]. Более трети этих пациентов предъявляют жалобы на боль в горле, являющейся частым симптомом фарингита и тонзиллита.

Фарингит, как и тонзиллит, представляет собой инфекционное воспалительное заболевание глотки и небных миндалин соответственно. В настоящее время в зарубежной литературе, в связи с едиными подходами к лечению, оба эти заболевания объединяют в одно и называют тонзиллофарингит. Подобный подход рациональный, т.к. ни диагностика, ни лечение, ни его длительность не определяются вариантом тонзиллита, например, фолликулярный он или лакунарный. А выделяемая ранее в отечественной литературе катаральная ангина вообще не имеет четких дифференциально-диагностических различий с фарингитом. Несомненно, при хорошо выраженных клинических симптомах вовлечения в воспалительный процесс только небных миндалин врачу необходимо выставлять диагноз острый тонзиллит, соответственно при сочетанном поражении глотки и миндалин диагностируется тонзиллофарингит, а при изолированном поражении средних отделов глотки – фарингит. В мировой литературе термин «ангина» ассоциируют только со стенокардией, поэтому возможно и нам следует заменить данный термин на «тонзиллит» при описании воспалительных изменений небных миндалин [7,8].

Наиболее частыми возбудителями фарингита и тонзиллита являются вирусы и β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) **(табл. 1)**. Стрептококки других групп (С, G) также могут вызывать тонзиллофарингит, но клинически значимой роли не играют. Значительно реже встречаются другие бактериальные возбудители: *Neisseria gonorrhoeae, Arcanobacterium haemolyticum, Corynebacterium diphtheriae, Mycoplasma pneumoniae*. До настоящего времени не доказана этиологическая роль пневмококков и гемофильной палочки при тонзиллофарингитах. Поэтому обнаружение данных микроорганизмов в мазках из зева у пациентов с острым фарингитом или тонзиллитом свидетельствует только об их носительстве, но не указывает на этиологию воспалительного процесса. Атипичная микрофлора не имеет большого клинического значения в этиологии бактериального тонзиллофарингита [4, 7, 8].

Таким образом, учитывая роль каждого из возбудителей, **основной задачей, стоящей перед клиницистом, является проведение дифференциального диагноза между**

Таблица 1. Основные возбудители тонзиллофарингита у детей [5]

Возбудитель	Частота встречаемости
Streptococcus pyogenes	28-40%
Вирусы	15-40%
Mycoplasma pneumoniae, C. pneumonia	0-3%
Neisseria gonorrhoeae	0,1%

DL_2(23).indb 31 04.04.2013 14:09:44

вирусным и бактериальным тонзиллофарингитом. И если клинические данные указывают на бактериальный характер заболевания, то эмпирическая антибактериальная терапия (то есть при отсутствии возможности лабораторного подтверждения с помощью посева или экспресс-теста) в первую очередь должна быть направлена на наиболее частого возбудителя *(Streptococcus pyogenes)*, который является причинно-значимым в отношении наиболее тяжелых осложнений (гломерулонефрит, острая ревматическая лихорадка). Некротическая ангина Симановского – Венсана у детей встречается крайне редко.

Как вирусный, так и бактериальный тонзиллофарингит практически не наблюдаются у детей первых 6-ти мес. жизни и крайне редко встречаются у детей первого года, что в первую очередь обусловлено недостаточным развитием лимфоидной ткани в ротоглотке и достаточно напряженным трансплацентарным иммунитетом. По этой же причине стрептококковый тонзиллофарингит редко бывает у детей первых 2-3 лет, в то время как частота вирусного фарингита резко возрастает. Пик заболеваемости стрептококковым тонзиллофарингитом приходится на дошкольный и младший школьный возраст. Дальше заболеваемость стрептококковым тонзиллофарингитом значительно снижается у подростков и взрослых. Острый фарингит, вызванный стрептококками группы С и *Arcanobacterium haemolyticum,* наиболее часто наблюдается у подростков и взрослых. При сопоставлении частоты бактериальных возбудителей в этиологии тонзиллофарингита у детей и взрослых их роль значительно выше у детей и составляет до 40%, в то время как у взрослых только до 10% [7].

Рисунок 1. Везикулярная энантема – клинический признак вирусной инфекции

Заселение глотки **β-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА)** может приводить как к бессимптомному носительству, так и к острому тонзиллофарингиту. Источником инфекции является человек; нелеченные дети с БГСА-тонзиллофарингитом распространяют инфекцию воздушно-капельным путем в среднем в течение недели. Риск передачи инфекции увеличивается при тесном контакте, поэтому наибольшую угрозу заражения имеют члены семьи и дети из одного коллектива. Индекс восприимчивости составляет 10-15%. **В среднем через 24 часа от начала рациональной антибиотикотерапии пациенты с тонзиллофарингитом, вызванным БГСА, становятся незаразными**. Доказано, что передача возбудителя от хронических носителей стрептококков группы А происходит редко, в связи с чем хронические носители **БГСА не нуждаются в санировании и не имеют большого эпидемического значения** [3].

Основным *фактором вирулентности БГСА является белок М.* Выделяют до 80 разновидностей этого белка, к каждому из которых вырабатывается типоспецифический иммунитет, не способный противостоять другим видам белка М. Типирование стрептококков имеет важное диагностическое и эпидемиологическое значение, т. к. каждый М-серотип коррелирует с определенным спектром заболевания. Например, М-серотипы БГСА, которые часто вызывают фарингит («глоточные»), редко служат возбудителями кожных инфекций и наоборот. Доказано, что только единичные «глоточные» М-серотипы (М12) могут быть причиной постстрептококкового гломерулонефрита. Напротив, многие «кожные» М-серотипы БГСА (М49, 55, 57, 60 и др.) могут быть причиной гломерулонефрита. В этиологии ревматизма играют роль только некоторые «глоточные»

Рисунок 2. Малиновый язык при БГСА-тонзиллите

Рисунок 3. Регионарный лимфаденит при БГСА-тонзиллите

DL_2(23).indb 32 04.04.2013 14:09:45

Рисунок 4. Гигантский шейный лимфаденит при мононуклеозе

Рисунок 5. Отек uvula при БГСА-тонзиллите

М-серотипы, роль «кожных» серотипов БГСА в настоящее время отрицается. М-антиген важен не только для типирования стрептококков, он во многом определяет вирулентность микроба. Например, стрептококки группы А, выделенные от хронических носителей, содержат мало М-антигена или вообще лишены его, что делает их практически авирулентными [3, 8].

БГСА является также возбудителем скарлатины и рожи. Причиной скарлатины является стрептококк, вырабатывающий эритрогенные токсины А, В, С. После выздоровления формируется иммунитет к одному из эритрогенных токсинов, поэтому ребенок может переболеть скарлатиной трижды [3].

Для острого тонзиллофарингита, вызванного БГСА, характерно острое начало, сопровождающееся, как правило, повышением температуры тела и ухудшением состояния, появлением боли в горле, признаками интоксикации.

При осмотре определяется гиперемия, отечность миндалин и слизистой оболочки задней стенки глотки, фолликулярная зернистость задней стенки глотки, гнойный налет на миндалинах, увеличение и болезненность регионарных переднешейных и подчелюстных лимфатических узлов. При БГСА-тонзиллофарингите, как и при скарлатине, у детей часто отмечается однократная рвота в первые сутки заболевания [2, 4].

Клинические признаки БГСА-тонзиллофарингита:

- острое начало заболевания;
- высокая лихорадка с первого дня заболевания;
- гнойный экссудат на миндалинах (при фарингите отсутствует);
- гиперемия и отек uvula;
- регионарная шейная лимфаденопатия;
- отсутствие кашля;
- отсутствие ринорреи;
- отсутствие везикулярной энантемы;
- длительность высокой лихорадки при отсутствии антибиотикотерапии около 5-7 дней.

Лихорадочная кривая является одним из показателей общего состояния пациента и может использоваться для определения прогноза заболевания. **Улучшение общего состояния ребенка и снижение температуры ниже фебрильных цифр в течение суток от начала терапии β-лактамными антибиотиками является, с одной стороны, признаком адекватной антибактериальной терапии, с другой – подтверждает бактериальную этиологию заболевания.**

В то время как длительное сохранение фебрильного синдрома или повторная волна лихорадки на фоне антибактериальной терапии свидетельствуют или о неэффективности антибактериальной терапии или указывает на вирусную этиологию тонзиллофарингита (т.е. отсутствие влияния антибиотика на вирус).

Развитие **вирусного фарингита** постепенное, температура редко достигает высоких цифр и держится 1-3 суток. При герпангине, которая чаще всего вызывается энтеровирусами Coxsackie и ECHO, наблюдается везикулярная энантема на задней стенке глотки и небных дужках. Аденовирусный фарингит сопровождается конъюнктивитом и выраженной лихорадкой. При герпетической инфекции также наблюдается выраженная лихорадка и распространенный стоматит [4, 8].

У детей раннего возраста при тонзиллофарингите часто отмечается заложенность носа (не путать с ринитом), которая обусловлена сужением просвета носоглотки за счет увеличения воспаленных миндалин. Эта же причина приводит к возникновению храпа во время сна или в горизонтальном положении. При этом степень назальной обструкции при мононуклеозе более выражена по сравнению со стрептококковым тонзиллитом [3].

Факторы, предполагающие вирусную этиологию тонзиллофарингита:

- возраст до 2-3 лет;
- постепенное развитие заболевания;
- отсутствие высокой лихорадки;
- наличие везикулярной энантемы;
- отсутствие регионарной лимфаденопатии;
- нормализация температуры за 1-2 дня;
- сопутствующие конъюнктивит, ринорея, осиплость голоса, стридор, кашель, диарея.

Следует помнить, что у детей в возрасте до 2-3 лет при остром тонзиллофарингите **боль в горле** как жалоба не характерна. Жалобы на боль в горле у детей младшего возраста необходимо сопоставлять в первую очередь

DL_2(23).indb 33 04.04.2013 14:09:46

с нарушением глотания при приеме пищи и жидкости. Даже при незначительной боли в горле ребенок отказывается от еды и питья. Поэтому отсутствие нарушения глотания пищи или жидкости у ребенка с высокой долей вероятности исключает наличие боли в горле.

Возможные причины боли в горле у детей:

- Инфекционная:
  - тонзиллофарингит (острый, хронический);
  - паратонзиллярный абсцесс;
  - заглоточный абсцесс;
- Неопластический процесс (рак гортани, языка, лейкоз);
- Глоссофарингеальная невралгия;
- Подострый тиреоидит;
- Кариес;
- Манифестация кори, скарлатины;
- Психогенная боль.

В настоящее время изменения в показателях общего анализа крови (лейкоцитоз, ускоренная СОЭ) утратили свое практическое значение при проведении дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных тонзиллофарингитов. Использование совокупности определенных клинических признаков (шкала МакАйзека) с высокой долей вероятности позволяет разграничить бактериальную и вирусную этиологию заболевания, а следовательно, определить и необходимость назначения антибактериальной терапии [7].

Осложнения при тонзиллофарингите разделены на две группы: ранние и поздние. Ранние осложнения могут развиваться с первых дней заболевания и чаще связаны с вовлечением в воспалительный процесс прилежащих органов. К наиболее частым *ранним осложнениям* относятся: паратонзиллит, паратонзиллярный абсцесс, гнойный лимфаденит, синусит, отит, ангина Людвига (флегмона дна полости рта). К *поздним и наиболее опасным* осложнениям БГСА-тонзиллофарингита относятся острая ревматическая лихорадка и постстрептококковый гломерулонефрит [2, 4, 8].

Клинические признаки, указывающие на возможное наличие ранних осложнений:

- трудности при дыхании или открывании рта;
- отек паратонзиллярной области при осмотре зева;
- боли в области лица или в ухе;
- отек и гиперемия в области шеи;
- боли в области шеи при поворотах головы;
- кровь в слюне или мокроте.

Одним из заболеваний, с которым приходиться дифференцировать БГСА-тонзиллит, является мононуклеоз. Мононуклеоз вызывается вирусом Эпштейна – Барр или, реже, цитомегаловирусом, но в любом случае не требует антибактериальной терапии. Данный факт и определяет важность дифференциальной диагностики. Нижеуказанные клинические симптомы помогают облегчить клиническую диагностику мононуклеоза. Не следует забывать, что, как и БГСА-тонзиллит, мононуклеоз практически не наблюдается у детей до года. Напомним, основные причины отсутствия этих заболеваний в данной возрастной группе обусловлены слабой дифференцировкой лимфоидной ткани и достаточно напряженным трансплацентарным иммунитетом к данным возбудителям [3].

Клинические признаки мононуклеоза:

- экссудативный тонзиллит со значительным увеличением миндалин;
- симметричная лимфаденопатия;
- гепатоспленомегалия;
- гнусавость голоса;
- лихорадка;
- пятнисто-папулезная сыпь (непостоянный признак);
- наличие в общем анализе крови атипичных мононуклеаров в количестве, более 10% от общего количества лейкоцитов.

Необходимо отметить интересную клиническую особенность мононуклеоза: практически обязательным симптомом является выраженная и длительная заложенность носа, приводящая к значительному затруднению носового дыхания. Причина данного признака – значительное увеличение всех миндалин ротоглоточного кольца Пирогова, а не только небных. При БГСА-тонзиллите данный симптом тоже может иметь место у детей младшего возраста, но выражен значительно слабее. Таким образом, **степень выраженности затруднения носового дыхания может использоваться как важный дифференциально-диагностический признак межу мононуклеозом и БГСА-тонзиллитом.** Позволим себе напомнить, что диагноз мононуклеоза в первую очередь должен основываться на характерной клинической картине заболевания (тонзиллит, гепатоспленомегалия и др.), а лабораторный критерий (атипичные мононуклеары) является все же второстепенным. Изолированное увеличение атипичных мононуклеаров в крови может наблюдаться и при других вирусных заболеваниях и не является высоко специфичным для мононуклеоза. Определенную помощь в диагностике мононуклеоза имеет оценка лимфаденопатии.

Особенности лимфаденопатии при мононуклеозе:

- симметричное увеличение лимфатических узлов;
- лимфатические узлы могут достигать больших размеров;

Таблица 2. Шкала МакАйзека для оценки показаний к антибактериальной терапии [7]

	Критерий	Баллы
1	Температура выше 38 °С	1
2	Отсутствие кашля	1
3	Болезненность и увеличение переднешейных лимфоузлов	1
4	Выбухание или экссудат на миндалинах	1
5	Возраст 3-14 лет	1
6	Возраст 15 лет и более	0

Сумма баллов	Риск БГСА-инфекции	Тактика лечения
0	1-2,5%	Обследование не нужно. Антибиотикотерапия не показана
1	5-10%	
2	11-17%	Исследовать культуру: при БГСА(+) – антибиотики
3	28-35%	
4-5	51-53%	Антибиотики эмпирически + культура

DL_2(23).indb 34 04.04.2013 14:09:47

- всегда безболезненные при пальпации;
- отсутствие гиперемии кожи над пораженными лимфатическими узлами;
- практически никогда не нагнаиваются.

Клиническая картина **скарлатины** состоит из трех последовательных стадий, связанных с токсическим, септическим и аллергическим воздействием БГСА. Источником инфекции могут быть пациенты с явной или атипичной формами скарлатины и пациенты с другими формами стрептококковой инфекции. Механизм передачи – воздушно-капельный и контактный. Поскольку для скарлатины характерны наличие четких клинических признаков и определенной стадийности заболевания, дифференциальная диагностика скарлатины и БГСА-тонзиллофарингита не представляет затруднений.

Клинические признаки скарлатины:

- фебрильная лихорадка;
- тонзиллит или фарингит («пылающий зев»);
- малиновый язык на 2-3 сутки заболевания;
- мелкоточечная сыпь (шероховатая эритема), сгущающаяся в естественных складках кожи (признак Пастиа);
- бледный носогубный треугольник.

Терапия острого тонзиллофарингита напрямую определяется этиологией заболевания. Вирусный тонзиллофарингит не имеет специфического лечения и самостоятельно разрешается при «любой терапии». Тонзиллофарингит, вызванный стрептококками группы А, является единственной формой заболевания, при которой бесспорно показана антибактериальная терапия. Таким образом, при каждом случае острого фарингита необходимо убедиться, не вызван ли он БГСА [3].

Цели терапии стрептококкового тонзиллофарингита:

1. Купирование симптомов заболевания;
2. Профилактика ранних осложнений;
3. Профилактика поздних осложнений.

Показания для начала эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с клиническими признаками тонзиллофарингита:

- положительный результат посева на БГСА или экспресс-теста на антиген стрептококка;
- клинические признаки скарлатины;
- ревматическая атака в анамнезе у ребенка;
- недавняя ревматическая атака у члена семьи;
- тесный бытовой контакт с пациентами, имеющими подтвержденный стрептококковый фарингит.

Необходимость назначения антибиотиков определяют по шкале МакАйзека **(табл. 2).**

Подобная шкала оценки клинических признаков БГСА-тонзиллофарингита у взрослых называется шкалой Центора и является предшественником шкалы МакАйзека. Она включает четыре показателя, каждый из которых оценивается в 1 балл: температура тела выше 38 °С, отсутствие кашля, увеличение и болезненность шейных лимфоузлов, отечность миндалин с экссудацией. Проведенные исследования показывают, что назначение антибиотика пациенту, имеющему 3 и более баллов по шкале Центора, ведет к тому, что антибиотик назначается 60% пациентам, причем в 40% случаев их использование оказывается нерациональным. Культуральное исследование (экспресс-тест на антиген стрептококка) у пациентов с клиническими симптомами бактериального тонзиллофарингита имеет 100% чувствительность и 96-100% специфичность [7]. Таким образом, применение экспресс-тестов на антиген стрептококка в клинической практике позволит значительно уменьшить частоту необоснованного применения антибиотиков у пациентов с тонзиллофарингитом.

При лечении детей необходимо проводить культуральное исследование или экспресс-тест с культуральным подтверждением отрицательного результата. При наличии явных признаков вирусной инфекции (насморк, кашель, конъюнктивит и т. д.) исследование на БГСА-антиген не проводится. Следует отметить, что исследование на антистрептококковые антитела (например, АСЛ-О) не подходит для диагностики текущего заболевания, а применяется лишь для подтверждения перенесенной стрептококковой инфекции при диагностике острой ревматической лихорадки [8].

Проведение экспресс-тестов позволяет назначить раннюю антибиотикотерапию, которая купирует симптомы заболевания и предотвращает развитие острой ревматической лихорадки и гломерулонефрита [7].

Согласно международным рекомендациям, как предыдущим (2002 г.), так и настоящим (2012 г.), **препаратами выбора в лечении стрептококкового тонзиллофарингита является пенициллин и амоксициллин** [8]. Рекомендована исключительно пероральная терапия. Учитывая меньшую кратность приема и меньшую частоту возможных побочных действий, **преимущества имеет амоксициллин**. Препарат назначается в суточной дозе 50 мг/кг в три приема независимо от употребления пищи. Основанием для стартовой терапии стрептококкового тонзиллофарингита именно незащищенным аминопенициллином (амоксициллин) является и тот факт, что БГСА не вырабатывает β-лактамаз. Поэтому преодоление возможной резистентности БГСА к пенициллинам достигается не комбинацией с ингибиторами β-лактамаз, а повышением суточной дозы амоксициллина для инактивации пенициллинсвязывающего белка [8].

Учитывая, что атипичная микрофлора не имеет значения в этиологии бактериальных тонзиллофарингитов, единственным показанием для антибиотиков группы макролидов является аллергия на пенициллины, которая у детей не имеет большого клинического значения. В данном случае назначаются азитромицин, вильпрафен. Кроме того, за последнее десятилетие чрезмерное применение макролидов привело к тому, что в некоторых странах устойчивость стрептококков группы А и пневмококков стала серьезной проблемой (например, Япония, Финляндия).

Препаратами второго ряда при БГСА-тонзиллофарингите являются цефалоспорины 1-2 поколения (цефалексин, цефуроксима аксетил). До 15% пациентов с аллергией на пенициллин имеют перекрестную аллергию и к цефалоспоринам. Поэтому не стоит назначать цефалоспорины детям с аллергическими реакциями немедленного типа к пенициллину [3].

Согласно результатам исследований, назначение антибиотиков пенициллинового ряда до 9-го дня от начала заболевания с высокой степенью вероятно-

DL_2(23).indb 35 04.04.2013 14:09:47

сти профилактирует острую ревматическую лихорадку и постстрептококковый гломерулонефрит. Назначение антибиотиков после данного срока купирует клинические симптомы заболевания, но уже не профилактирует поздние постстрептококковые осложнения. Помимо этого, только для антибиотиков пенициллинового ряда доказан профилактический эффект в отношении острой ревматической лихорадки и постстрептококкового гломерулонефрита.

Курс лечения для большинства антибактериальных препаратов должен составлять 10 дней. Короткий курс антибиотикотерапии не обеспечивает «противоревматическую» защиту.

Антибиотики *не применяемые* при тонзиллофарингите:

- аминогликозиды;
- фторхинолоны;
- тетрациклины;
- сульфаниламиды.

Согласно зарубежным и отечественным исследованиям, выделены ***наиболее типичные ошибки антибактериальной терапии БГСА-тонзиллофаригита у детей:***

- частая смена антибактериальных препаратов;
- недооценка клинической эффективности и безопасности амоксициллина;
- сочетание системных и местных антибиотиков;
- предпочтение местной терапии в ущерб системной антибиотикотерапии;
- применение слишком коротких курсов антибиотиков при тонзиллите – высокая частота рецидивов и низкая эффективность профилактики.

Отдельного рассмотрения заслуживает вопрос местного лечения воспалительных заболеваний глотки. Весьма распространенной является практика активного назначения лекарств локального воздействия на пораженную слизистую глотки. Это различные спреи, полоскания, лекарственные леденцы и пастилки. Большая часть названных средств содержит те или иные антисептики и другие противомикробные средства, которые призваны уничтожать возбудителей в очаге воспаления. Тем не менее, учитывая, что большинство тонзиллофарингитов имеют вирусную природу, данные препараты просто не имеют точки приложения, поскольку активные их компоненты не способны губительно воздействовать на вирусы или угнетать их размножение в клетках. Бактериальный же воспалительный процесс в глотке с точки зрения современной медицинской науки рассматривается как показание к назначению системной антибактериальной терапии, при которой локальное воздействие на возбудителей с помощью местных средств утрачивает свое значение. Особенно, если учесть тот факт, что экспозиция действующего вещества на слизистой глотки незначительна вследствие естественного клиренса слюной. Кроме того, нанесение некоторых средств на слизистую оболочку глотки (например, йодсодержащих), может повреждать ее, усиливая, таким образом боль и замедляя ее естественную репарацию. Итак, необходимо признать, что **местное лечение может преследовать лишь одну цель при терапии острого тонзиллофарингита – контроль болевого синдрома**. Для этого используют средства, содержащие местноанестезирующие вещества или другие обезболивающие компоненты. Данные препараты назначают в случае выраженной боли в горле по требованию (то есть до улучшения самочувствия). При умеренной боли целесообразно облегчать ее частым питьем теплой жидкости, рассасыванием леденцов. У детей раннего возраста, учитывая невозможность использования спреев (риск рефлекторного ларингоспазма!) или пастилок (до 4 лет запрещено – риск аспирации!), контроль боли достигается применением системных анальгетиков, то есть парацетамола или ибупрофена.

Заслуживает внимания, хотя и несколько удивляет отечественного педиатра, тот факт, что в зарубежных руководствах нередко можно встретить рекомендацию облегчать боль в горле местным воздействием холода – рассасыванием кубиков льда или употреблением мороженого. По рекомендациям данный метод может применяться у детей старше 5 лет.

Плановое применение жаропонижающих категорически запрещено не только при лечении тонзиллофарингита, но и при других бактериальных инфекциях, т.к. затрудняет оценку эффективности антибактериальной терапии и увеличивает риск побочных эффектов [2, 3, 8].

В практической медицине имеет место *необоснованное применение сосудосуживающих средств* при заложенности носа у детей с тонзиллитом. Данная группа препаратов вовсе не является безобидной и должна назначаться с осторожностью, особенно у детей раннего возраста в связи с высокой частотой побочных действий. Необходимо четко понимать механизм затруднения носового дыхания (гипертрофия лимфоидной ткани) и отсутствие точки приложения данных препаратов при тонзиллите любой этиологии. Использование данной группы препаратов при тонзиллите увеличивает частоту острого среднего отита и синусита. В связи с этим **оптимальным путем улучшения носового дыхания является применение спрея с изотоническим раствором морской соли** (Хьюмер).

За последние десятилетия отношение к оперативному лечению в корне изменилось, рациональная тактика терапии, в первую очередь антибактериальной, позволила уменьшить необходимость тонзилэктомий. В настоящее время в зарубежной литературе имеются следующие ***показания для тонзилэктомии*** [8]:

- более 7 эпизодов стрептококкового фарингита/тонзиллита за год;
- более 5 случаев за каждый год на протяжении 2-х лет подряд.

При этом указывается, что сведения о частых тонзиллитах со слов родителей не являются основанием для тонзилэктомии. Современные данные (2012 г.) также указывают на низкую эффективность тонзилэктомии [6, 8]:

- тонзилэктомия снижает частоту тонзиллитов и фарингитов на протяжении только одного года после операции;
- через 1 год после операции частота тонзиллофарингитов в группе пациентов после тонзилэктомии и без тонзилэктомии не отличается.

Список литературы находится в редакции

Ⓟ

DL_2(23).indb 36 04.04.2013 14:09:48

Хьюмер

ПРОМИВАТИ НІС ПРОСТО

Хьюмер 150 Ізотонічний — **ОПТИМАЛЬНИЙ ЗАСІБ ЕЛІМІНАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ***

Хьюмер 050 Гіпертонічний — **ПРОТИНАБРЯКОВА ДІЯ ТА ЕЛІМІНАЦІЯ**

Хьюмер Монодоза — **ЩОДЕННА ГІГІЄНА НОСА НЕМОВЛЯТ**

Delta Medical

URGO

*Серед зазначених засобів Хьюмер.

Реклама лікарських засобів. Хьюмер 150 Р.п.№ UA 6622/01/01 від 15.06.2012. Хьюмер 050 Гіпертонічний. Р.п. № UA 9677/01/01 від 13.05.2009. Хьюмер монодоза. Р.п. № UA 9299/01/01 від 02.02.2009. Виробник «Лабораторіз УРГО», Франція. Умови відпуску: без рецепта. Є протипоказання та побічні ефекти. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.

DM.Hum.R.12.09.02

Функціональний закреп у дітей і підлітків

Г.В. Бекетова,
д.м.н., професор, завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, головний підлітковий терапевт МОЗ України, заслужений лікар України

Останніми роками відзначається невпинне зростання частоти виявлення закрепів у пацієнтів усіх вікових груп. Вони діагностуються у 30-50% дорослого населення та 3% дітей, які звертаються до лікаря. А при наявності хронічних захворювань органів травлення – у 10-25% хворих.

Закреп не є нозологічною формою чи симптомом. Це поліетіологічний, мультифакторіальний симптомокомплекс загальних та шлунково-кишкових розладів.

Зазвичай у дітей в 95% випадків закреп є функціональним (ФЗ). І лише у 5% виникнення закрепу пов'язане з органічними причинами – аномаліями розвитку товстої і прямої кишки (хвороба Гіршпрунга, доліхосигма, норицеві форми атрезії ануса, вроджені стриктури ануса та прямої кишки).

Закреп (шифр за МКХ – К59.0) (*constipatio, obstipacio* – нагромадження, непрохідність) – це стан, що характеризується порушенням функції товстої кишки і проявляється систематичним недостатнім її спорожненням або збільшенням інтервалів між дефекаціями (порівняно з індивідуальною нормою) з відходженням малої кількості калу підвищеної твердості і сухості.

Основними причинами закрепів є розлади рухової активності кишкових м'язів, ослаблення позивів до дефекації, зміни структури кишечника чи найближчих до нього органів, які перешкоджають нормальному просуванню кишкового вмісту за наявності невідповідності між об'ємами товстої кишки й кишкового вмісту.

Як не дивно, але нині термін «закреп» трактується дуже розпливчасто і може оцінюватися не тільки як порушення частоти випорожнень, але і як зміна їхньої консистенції. Такий підхід цілком логічний, оскільки консистенція випорожнень значною мірою корелює зі швидкістю кишкового транзиту. Тому для швидкої оцінки часу кишкового транзиту розроблена і широко використовується у світі Бристольська шкала форми випорожнень **(рисунок)**, відповідно до якої для закрепу характерні 1 і 2-й типи форми.

Для розуміння механізмів формування закрепу коротко зупинимося на фізіологічних основах акту дефекації та деяких анатомо-фізіологічних аспектах регуляції діяльності товстої кишки.

У функціональному аспекті в товстій кишці розрізняють три відділи – проксимальний, дистальний і пряму кишку.

Значний час транзиту (100 год)

Короткий час транзиту (10 год)

Рисунок. Бристольська шкала форми випорожнень

Тип 1		Окремі тверді грудочки, як горіхи, важко просуваються
Тип 2		У формі ковбаски, але грудкуватої
Тип 3		У формі ковбаски, але з ребристою поверхнею
Тип 4		У формі ковбаски або змії, гладенькі та м'які
Тип 5		М'які маленькі кульки з рівними краями
Тип 6		Рихлі частки з нерівними краями, кашкоподібні випорожнення
Тип 7		Водянисті, без твердих часток Повністю рідкі

DL_2(23).indb 38 04.04.2013 14:09:49

До *проксимального відділу* належать сліпа, висхідна та проксимальна частина ободової кишки. Основною функцією цього відділу є перемішування вмісту кишечника та оптимальний контакт хімусу зі слизовою оболонкою для досягнення максимального всмоктування води й електролітів.

Дистальний відділ кишечника, до якого належить дистальна частина ободової кишки, низхідна та сигмоподібна кишки, виконує функцію резервуара, в якому накопичуються, формуються та з якого видаляються калові маси.

Пряма кишка бере участь у процесі дефекації.

Для забезпечення нормального акту дефекації необхідна наявність його трьох основних параметрів:

– скорочення кишкової стінки;
– внутрішньокишкового тиску:
– нормальної евакуаторної функції кишечника.

Рухова активність товстої кишки характеризується пропульсивними та непропульсивними рухами 4 типів.

Пропульсивними є перистальтичні (3-6 разів на хв) та мас-скорочення (3-4 рази на добу). Такі рухи забезпечують просування калу по товстій кишці. Окрім цього, важливе значення має також наявність фізіологічного шлунково-кишкового чи так званого *постпрандіального рефлексу*, що виникає після їди та/або пиття і забезпечує просування калу на значні відстані.

До *непропульсивних скорочень* належать сегментувальні та антиперистальтичні рухи, що забезпечують перемішування вмісту кишечника та формування калу, однак не викликають його просування. В проксимальних відділах кишечника переважають сегментувальні та антиперистальтичні рухи, в дистальному – перистальтичні. Після досягнення калом прямої кишки, на тлі її розтягнення, внутрішній і зовнішній сфінктери задньопрохідного отвору розслаблюються; м'яз, що піднімає анус і поділяє кал на порції, рефлекторно скорочується, і відбувається акт дефекації. У нормі ці процеси гармонійно пов'язані і забезпечують фізіологічну роботу кишечника.

Найчастіше до виникнення закрепу призводять ***дискінетичні розлади кишечника***, а саме посилення сегментувальних та антиперистальтичних рухів на тлі зниження його перистальтики. Нормальне планомірне проходження калових мас по кишечнику порушується внаслідок посиленої, невпорядкованої, а тому недоцільної перистальтики товстої кишки. При цьому спазми, як правило, розвиваються в тих місцях, які навіть у нормальних умовах перебувають в стані посиленого скорочення (перехід сліпої кишки у висхідну, сфінктер Пайра, О'Берна, Кеннона, Гірша, Баллі тощо).

Дискінетичні розлади кишечника є основою порушення кишкового транзиту. Первинні дискінезії є результатом дисбалансу в системі гастроінтестинальних гормонів, що стимулюють (гастрин, холецистокінін, енкефаліни) та гальмують (глюкагон, вазоактивний інтестинальний поліпептид, серотонін) моторику товстої кишки зі зміною чутливості її рецепторного апарату. Вторинні дискінезії виникають при ендокринній патології, пухлинах, системних і судинних захворюваннях, інтоксикаціях, ураженнях спинного мозку, прийомі певних препаратів та мікроекологічних розладах кишечника.

Що стосується ***акту дефекації***, то він порушується при:

– слабкості мускулатури черевної стінки й таза;
– гальмуванні моторики сигмовидної кишки;
– наявності механічних перешкод.

У багатьох випадках дискінетичні порушення та розлади акту дефекації поєднуються.

Навичка спорожнення кишечника починає формуватися з перших місяців життя дитини і закріплюється як умовний рефлекс на час доби, звуки, світлові подразнення та ін. Повноцінні умовно-рефлекторні зв'язки на акт дефекації встановлюються з другого року життя. Створюючи умовні рефлекси на акт дефекації, їх слід регулювати. Необхідно прищеплювати дитині навик щоденної ранкової дефекації, як звичку умиватися, чистити зуби, мити руки перед їдою тощо. Отже, з 2-3 років життя дефекація у здорової дитини є усвідомленою, вольовою, тобто керованою.

Виокремлюють декілька ***типів дефекації:***

- одномоментний (70% здорових людей);
- дво- чи багатомоментний (20%);
- змішаний і невизначений тип (10%).

При *одномоментній дефекації* дитина двома-трьома напруженнями черевного пресу видаляє вміст прямої і сигмовидної кишок. Весь процес триває 3-4 хв. *Двомоментна дефекація* полягає в тому, що спочатку виводиться з прямої кишки перша порція калових мас і у дитини залишається відчуття незакінченої дефекації. Вона намагається повторними, напруженими тривалими скороченнями черевного преса звільнити дистальний відділ товстої кишки. При цьому пряма кишка нерідко буває порожня, а вміст знаходиться в сигмоподібної кишці, поза центральною віссю тиску сил черевного пресу на органи таза. Через деякий час (5-10 хв і більше) чергова перистальтична хвиля переміщає кишковий вміст із сигмовидної кишки в пряму, і він виводиться через анальний отвір під час одного з чергових напружень черевного пресу. У деяких дітей кишковий вміст виводиться трьома-чотирма чи більше порціями (три-, чотири-, багатомоментна дефекація), і весь цей процес триває до 30 хв і більше.

Частота випорожнень залежить від віку і характеру харчування дитини. У новонароджених на природному вигодовуванні вона збігається з частотою годувань. Поступово кратність випорожнень зменшується, кал стає більш щільним, і після введення прикорму дефекація здійснюється не менше 2 разів на добу. У дітей на штучному вигодовуванні випорожнення можуть бути 1 раз на добу. У здорових дітей першого року життя вони повинні бути кашкоподібними, а фрагментований кал в цьому віці є ознакою закрепу.

У дітей від 3 років про закреп говорять, якщо частота випорожнень < 6 разів на тиждень, а також тоді, коли у дитини при нормальній віковій частоті дефекації є болючими, а кал щільний за консистенцією.

Про хронічний закреп у дітей можна говорити у тому разі, коли є стійке (понад 3 міс.) зменшення частоти випорожнень (< 6 разів за тиждень), яке супроводжується утрудненням акту дефекації, відчуттям неповного спорожнення кишки, зміною форми та характеру калових мас. Підкреслимо, що навіть за наявності щоденних

DL_2(23).indb 39 04.04.2013 14:09:50

випорожнень у дитини такі ознаки, як натуга, відчуття неповного спорожнення, зміна характеру калу («овечий» кал, збільшений діаметр калового циліндру) також свідчать про хронічний закреп.

Утруднення просування калу по кишці у дітей буває при:

– ослабленні перистальтичних і мас-скорочень;

– посиленні сегментувальних і антиперистальтичних скорочень (при цьому формується фрагментований, «овечий» кал);

– гіпер- і гіпомоторній дискінезії кишок, яка може бути ізольованою чи поєднуватися з порушеннями дефекації та рецепторної чутливості кишок;

– слабкості внутрішньочеревного тиску.

Факторами ризику розвитку закрепів у дітей раннього віку є:

- генетична схильність;
- нераціональне харчування матері-годувальниці;
- перинатальні гіпоксично-ішемічні ураження центральної нервової системи (ГІП ЦНС);
  – м'язова гіпотонія (рахіт, дефіцит заліза, гіпотиреоз);
  – непереносимість білка коров'ячого молока;
  – недостатній питний режим;
  – ранній (до 3 міс. життя) перехід на штучне вигодовування;
  – використання молочних сумішей з високим вмістом заліза;
  – часта зміна сумішей для вигодовування.

Закрепи у дитини раннього віку можуть розвиватися з різних *причин*. Найбільш часто вони є наслідками функціональних порушень моторно-евакуаторної функції товстої і прямої кишки. Такі порушення пов'язані з дискоординацією тонічних і пропульсивних м'язових скорочень стінки кишки на фоні психоемоційних і неврогенних розладів (перш за все, ГІП ЦНС, особливо з ознаками внутрішньочерепної гіпертензії), дисфункції гуморальних систем (кінінової, простагландинової, ентеринової), які регулюють моторику кишок. Важливо також пам'ятати про морфофункціональну незрілість дитини раннього віку, пізній старт кишкових ензимів та недосконаліть рецепторного апарату травного тракту (ТТ).

Причиною закрепу може бути м'язова гіпотонія на тлі активного перебігу рахіту, при дефіциті заліза, коротколанцюжкових жирних кислот та карнітину.

Суттєву роль у розвитку ФЗ у дітей раннього віку відіграє порушення акту дефекації внаслідок відсутності своєчасного формування рефлексу при тривалому (до 3-4 років) використанні підгузків. Нерідко закрепи розвиваються у сором'язливих дітей в період адаптації до нових умов (ясла, дитячий садок). Постійне пригнічення рефлексу на дефекацію призводить до ущільнення калових мас, травматизації слизової оболонки прямої кишки, болю при дефекації, розвитку її запалення (проктит, проктосигмоїдит). Як результат цього виникає «боязнь горщика», поглиблюються невротичні порушення і посилюється закреп. Виокремлюють також так звані *ятрогенні закрепи*, що виникають на фоні прийому антацидів, спазмолітиків, протисудомних препаратів, діуретиків, психотропних засобів, антибіотиків чи тривалого дотримання механічно і термічно щадних дієт.

Класифікація закрепів

За **етіологічним чинником** закрепи поділяють на *органічні* (зумовлені структурною патологією кишечника) та *функціональні*:

– аліментарні;

– неврогенні (умовно рефлекторні; дискінетичні з переважанням спазму чи атонії, унаслідок пригнічення позивів на дефекацію [звичний закреп] та такі, що виникають при ураженні нервової системи);

– запальні;

– механічні;

– токсичні;

– ендокриногенні.

За **стадією компенсації:**

– компенсовані;

– субкомпенсовані;

– декомпенсовані.

За **локалізацією** в товстій кишці:

– правобічні;

– лівобічні;

– сегментарні;

– поєднані;

– дистальні;

– тотальні.

За **наявністю ускладнень:**

– неускладнені;

– ускладнені.

За **перебігом**:

– гострі (мають тимчасовий перебіг і зникають після усунення причин, що їх викликали – гострих інфекційних захворювань, жовчних та ниркових кольок, мозкових крововиливів тощо);

– хронічні.

За **патогенетичними механізмами** розвитку:

– механічні (уроджені й набуті анатомічні зміни положення, довжини та ширини кишечника);

– дискінетичні (аліментарний; запальний; рефлекторний; психогенний; токсичний; ендокринно-обмінний);

– функціональні чи органічні порушення акту дефекації;

– змішані.

Етіологія та патогенез закрепів

Закрепи у дітей та підлітків є поліетіологічними. Серед основних **етіологічних факторів** формування закрепів виокремлюють:

– *аліментарні* (недостатнє споживання харчових продуктів та води, якісно неповноцінне харчування [дефіцит солей кальцію, вітамінів (особливо групи В), рослинної клітковини], вживання рафінованих та висококалорійних продуктів, неправильний ритм харчування [сухоїдіння], порушення динамічного стереотипу харчування);

– *неврогенні*, як прояв вісцеро-вісцеральних рефлексів при виразковій хворобі, хронічному гастродуоденіті, холециститі, жовчно- чи сечокам'яній хворобі, пухлинах чи травмах головного і спинного мозку;

– *психогенні*, перш за все, так звані звичні запори при порушенні звички щоденного спорожнення кишечника, при переїзді на нове місце проживання, тривалих поїздках, вимушеному та тривалому постільному режимі, психічних захворюваннях, депресії;

DL_2(23).indb 40 04.04.2013 14:09:50

– *аноректальні ураження* (геморой, анальні тріщини, парапроктити, що супроводжуються виразним спазмом анального сфінктера);

– *ослаблення мускулатури* при гіподинамії, виснаженні, килах (грижах) діафрагми і передньої черевної стінки, ректоцеле;

– *ендокринні розлади* при гіпотиреозі, гіперпаратиреозі, гіпокортицизмі, цукровому діабеті тощо;

– *токсичні чинники* (при отруєннях свинцем, ртуттю, талієм; прийомі деяких медикаментів – анестетиків, нейролептиків, препаратів кальцію, трисилікату магнію та гідроокису алюмінію, гангліоблокаторів, антидепресантів, антихолінергічних препаратів, психотропних, седативних, протиепілептичних, проносних, гіпотензивних та сечогінних засобів, сорбентів, β-блокаторів, солей заліза);

– *механічні перешкоди* (пухлини, крупні поліпи, стриктури кишечника);

– *аномалії розвитку кишечника* (дивертикули, мегадоліхоколон, колоноптоз, недостатній поворот товстої кишки, гіпо- та аганглiоз кишкової стінки) та *його фіксації* (синдроми Хілаїдіті та Гленара);

– *мікроекологічні порушення* в кишечнику зі зменшенням кількості бактерій та, відповідно, кількості ароматичних сполук, що збуджують кишкову перистальтику.

В **патогенезі хронічного закрепу** визначають такі основні механізми:

– *дискінезію товстої кишки,* зумовлену розладами координації кишкових скорочень чи порушенням нервової регуляції та впливом інтестинальних гормонів;

– *розлади акту дефекації* (дисхезія), що виникають на тлі психогенного пригнічення акту дефекації, гіпертонусу анального сфінктеру, зниження чутливості рецепторів прямої кишки і м'язів тазового дна;

– *підвищену всмоктувальну здатність кишечника,* чи так званий, «скупий кишечник».

Діагностика закрепів

Клінічні ознаки хронічного закрепу:

- ***місцеві (абдомінальні):***
  - відчуття тиску, розпирання та неповного спорожнення в прямій кишці після дефекації (при ректальному закрепі, коли є розлади евакуаторної функції);
  - мігруючі болі, бурчання та переливання в животі на тлі його здуття (при кологенному варіанті, коли є порушення кишкового транзиту);
  - геморой, тріщини ануса, папіліт, виразки заднього проходу, парапроктити;
- ***рефлекторні симптоми:*** біль у крижовій ділянці, стегнах, сідницях;
- ***загальні прояви:*** слабкість, зниження апетиту, неприємний присмак у роті, наліт на язиці, нудота, головний біль, субфебрильна температура.

Ускладнення закрепів:

– вторинний коліт, проктосигмоїдит;
– геморой;
– кишкові кровотечі;
– тріщини прямої кишки;
– парапроктити;
– випадіння прямої кишки;
– набутий мегаколон;
– кишкова непрохідність;
– рак прямої кишки.

Критерії діагностики функціонального закрепу. Діагноз ФЗ є діагнозом виключення, що утруднює завдання лікаря, оскільки потребує значної кількості досліджень.

Диференціальна діагностика ФЗ надзвичайно широка. Як правило, в першу чергу виключають аномалії кишок, що потребує проведення іригографії. Для виключення запальних та виразкових уражень ТТ необхідне ендоскопічне дослідження (ректороманоскопія, колоноскопія).

Перспективним є тест на кальпротектин у випорожненнях (якісний і кількісний), який дає змогу з високою вірогідністю диференціювати запальний і функціональний процес.

Для оцінки стану аноректальної зони, необхідної не тільки для постановки діагнозу, але й визначення тактики лікування, застосовують спеціальні функціональні тести та електрогастроентероміографію.

Клінічно при діагностиці закрепу звертають увагу на колір шкіри, тургор тканин, стан язика, форму та розмір живота. При пальпації кишок відзначається болючість ділянки «спазмування», при хворобі Гіршпрунга можна пропальпувати «калові камені» в місці проекції сигмоподібної кишки.

Обов'язковим у дітей із закрепами є огляд аноректальної ділянки, а також проведення ректального пальцевого дослідження, при якому оцінюється наявність калу в ампулі прямої кишки, її діаметр, стан внутрішнього анального сфінктера.

Симптоми ФЗ у дітей досить різноманітні і значною мірою залежать від характеру патологічних станів, що стали їхньою причиною. В одних випадках хворих турбує тільки закреп, в інших пацієнти пред'являють багато різноманітних скарг. Частота дефекацій також може бути різною: від 1 разу у 2-3 дні до 1 разу на тиждень і рідше. У деяких хворих самостійні випорожнення взагалі відсутні. У частини дітей випорожнення щоденні, але акт дефекації утруднений, або є кілька дефекацій на день малими порціями калу, без відчуття повного спорожнення кишки. Кал при цьому підвищеної твердості й сухості, фрагментований, у вигляді сухих темних кульок або грудок, нагадує овечий; іноді він може бути бобоподібним.

Тривала затримка випорожнень при ФЗ призводить до хронічної калової інтоксикації. Вона негативно впливає на гомеостаз дитячого організму та супроводжується розвитком різних ускладнень, для генезу яких мають значення нервово-рефлекторні взаємозв'язки. Відзначається посилення вегетативних дисфункцій, розвиток іпохондричних, депресивних станів, ознак гіповітамінозу, зниження імунітету, алергійні та інші захворювання.

Відповідно до *Римських критеріїв*, які в останні десять років стали відправною точкою в діагностиці функціональних порушень моторики ТТ, ознаками ФЗ є:

– частота дефекації 2 рази на тиждень і менше;
– біль при дефекації або тверді випорожнення;
– значний об'єм калу в прямій кишці.

DL_2(23).indb 41 04.04.2013 14:09:50

Таблиця. Римські критерії III діагностики функціонального закрепу у дітей

Діагноз установлюють за наявності у дітей до 4-річного віку протягом 1 міс. не менше 2 з таких ознак:
• два або менше спорожнювання кишечника на тиждень
• принаймні 1 епізод на тиждень нетримання калу після освоєння гігієнічних навичок
• наявність епізодів затримки дефекації
• наявність хворобливого спорожнювання кишечника або твердих випорожнень
• присутність великої кількості фекальних мас у прямій кишці
• утворення «калових каменів», які можуть утруднювати дефекацію
Наявність перерахованих вище ознак супроводжується:
• дратівливістю
• зниженням апетиту
• почуттям раннього насичення
Зазначені ознаки зникають негайно після дефекації

Поняття «функціональний закреп» також пов'язане з поняттям «синдром подразненої кишки» (СПК) (із закрепом, діареєю, змішаний та недиференційований). Римські критерії III (2006) трактують СПК *як поєднання болю в животі з поліпшенням стану після дефекації, зміною частоти випорожнень і їхнього характеру*. При цьому за основу береться консистенція випорожнень згідно з Бристольською шкалою.

Діагноз ФЗ встановлюють на підставі критеріїв Римського консенсусу III (2006), які представлені в **таблиці**.

Експерти, які працювали над створенням Римських критеріїв III (2006), виокремили функціональні розлади як окрему групу захворювань дитячого віку з двома підгрупами:

– хвороби новонароджених і дітей раннього віку;

– хвороби дітей і підлітків.

У 1-й підгрупі виокремлений функціональний закреп, а в 2-й – синдром подразненої кишки.

Отже, закреп може бути діагностований з урахуванням частоти дефекацій і/або твердої консистенції випорожнень. Функціональним слід вважати закреп, первинно не пов'язаний з органічним ураженням кишки і/або аноректальної зони, але з порушеною регуляцією кишкового транзиту і/або процесу дефекації.

СПК із закрепом з клінічної точки зору – це поєднання ФЗ та абдомінального больового синдрому.

Принципи лікування ФЗ

Лікування ФЗ залежить від причини, видів порушення моторики товстої кишки та акту дефекації, наявності ускладнень і супутніх захворювань.

Основною метою лікування закрепів у дітей є регуляція швидкості транзиту калу по кишках, а також відновлення консистенції кишкового вмісту.

Дієтотерапія

Важливе значення у лікуванні ФЗ надається дієтичним заходам. Якщо дитина на грудному вигодовуванні, то, в першу чергу, необхідно проаналізувати характер харчування матері-годувальниці. Слід обмежити вживання продуктів, що підвищують газоутворення (капуста, цибуля, помідори, груші, виноград, бобові, гриби, чорний хліб, а також гострі, копчені, пряні продукти, соління, рис). Зазвичай відновлення функції кишечника у матері сприяє зменшенню ФЗ у дитини.

Для дітей першого року життя на штучному вигодовуванні, доцільно використовувати спеціальні лікувальні суміші, що містять харчові волокна чи лактулозу, про- та пребіотики. Спеціалізовані молочні суміші, які рекомендують при ФЗ, можна розподілити на 4 види.

Суміші з клейковиною бобів рожкового дерева, які є комбінацією розчинних вуглеводів. У ТТ дитини вона не розщеплюється травними ферментами, що забезпечує її дію вздовж всього кишечника. В товстій кишці корисна мікрофлора використовує клейковину в процесі своєї життєдіяльності, виділяючи коротколанцюжкові жирні кислоти, які чинять м'яку осмотичну послаблювальну дію і є джерелом енергії для колоноцитів. Клейковина сорбує воду, підвищуючи в'язкість і об'єм кишкового вмісту та механічно стимулює перистальтику кишечника.

Суміші, що містять лактулозу – біфідогенний фактор, що в незміненому вигляді доходить до товстого кишечника, де підкислює середовище, підвищує осмотичний тиск, утримує рідину в просвіті кишок, завдяки чому досягається м'який послаблювальний ефект.

Суміші, збагачені олігосахаридами, мають пробіотичний ефект. А частково гідролізований білок, забезпечує більш легке його засвоєння та усунення кольок і ФЗ.

Суміші, що містять пробіотики, сприяють нормалізації pH калу, регулярності і консистенції випорожнень.

Дітям першого року життя в раціон варто включити харчові волокна у вигляді висівок, фруктів (фруктове пюре: яблучне, абрикосове, персикове, пюре із чорносливу) й овочів, до складу яких входить целюлоза (W.S. Biggs, W.H. Dery, 2006).

Адекватну дозу харчових волокон можна визначити за формулою:

вік дитини (у роках) + 5 (у грамах).

Дуже важливим є забезпечення достатнього прийому рідини (W.S. Biggs, W.H. Dery, 2006). Для успішної дії харчових волокон необхідний добовий обсяг рідини не менше 1,5 л, бо інакше вони виконують функцію сорбентів, тобто поглинають рідину з кишечника, і підсилюють запор. Проте систематичний огляд, представлений M.A. Pijpers et al. (2009), не показав істотного впливу клітковини на частоту дефекацій порівняно з плацебо.

У більш старших дітей при закрепах призначається стіл № 3, фізіологічно повноцінна дієта з підвищеним вмістом продуктів, що підсилюють моторну функцію кишечника, хімічно, механічно та термічно подразнююча їжа з достатньою кількістю рідини і клітковини. Рекомендується часте харчування невеликими порціями, 5-6 разів на день.

DL_2(23).indb 42 04.04.2013 14:09:50

До продуктів, що підсилюють моторну функцію товстої кишки та сприяють її спорожненню, належать: чорний хліб, сирі овочі і фрукти, особливо банани, дині, морква; овочі в кулінарній обробці (гарбуз, кабачки, буряк, морква); сухофрукти, особливо чорнослив, курага, інжир; вівсяна крупа; м'ясо з більшою кількістю сполучної тканини (сухожилля, фасції), соління, маринади, соки, газовані мінеральні води, квас, компоти, кисломолочні продукти, варення, мед; рослинні олії.

Не рекомендується включати в дієту продукти, що затримують спорожнення кишечника: бульйони, протерті супи, каші (рисова, манна), киселі, компоти з груш, айви, чорниці, міцний чай, кава, фрукти, що в'яжуть (груша, айва, гранат).

Хворим із закрепами показані мінеральні води. За наявності гіпермоторних розладів зі спастичним абдомінальним болем, «овечого», стрічко- чи шнуроподібного калу показане призначення слабкомінералізованих, слабколужних мінеральних вод («Єсентуки № 4», «Баталінська», «Слов'янівська», «Джермук» в теплому вигляді за 20-40 хв до їди). При гіпомоторних порушеннях – «Єсентуки № 17» в холодному вигляді з розрахунку 3-5 мл/кг на прийом тричі на добу натще за 1-1,5 год до їди протягом 2-4 тижнів. Використовують і ректальні способи введення мінеральних вод (субаквальні ванни) через день, 6-8 процедур на курс.

Психотерапія

Психотерапевтичні підходи не знайшли широкого застосування при лікуванні ФЗ у дітей. Так, виявлено, що поведінкова терапія не підвищує ефективності проносних засобів при лікуванні закрепу в дітей (van M. Dijk et al., 2008). Хоча, як показують дослідження G. Chiarioni & W.E. Whitehead (2008), при застосуванні методики біозворотного зв'язку відзначений позитивний ефект у 70% пацієнтів, у яких було відсутнє поліпшення при призначенні проносних засобів. Ефект тривав до 12 міс. та не відзначалося побічних ефектів (рівень доказовості С).

Фармакотерапія

Важливим напрямом у лікуванні дітей із ФЗ є зменшення газоутворення та усунення кишкових кольок. Для цього використовують препарати симетикону, засоби, що дають змогу механічно евакуювати кал (газовідвідна трубка, клізма, гліцеринові свічки, масаж ануса). Однак, ці прийоми не повинні використовуватися щоденно. Це засоби «швидкої допомоги».

У дітей із ГІП ЦНС доцільно проводити лікування разом із дитячим неврологом, застосовуючи судинні, ноотропні препарати, вітаміни групи В.

При спастичному закрепі у дітей раннього віку використовують спазмолітики протягом 3-5 днів, контактне тепло, теплі ванни, свічки з екстрактом беладони, папаверином, новокаїном.

У зв'язку з тим, що функціональні порушення моторики ТТ вторинні і зумовлені змінами її нервової і/або гуморальної регуляції, при призначенні лікування завжди слід враховувати стан вегетативної нервової системи та особливості психоемоційної сфери пацієнта. Зазвичай використовують засоби, що стимулюють моторику кишок, включаючи прокінетики та проносні препарати. Зазначимо, що лише за неефективності інших заходів у терапію ФЗ можуть бути включені окремі проносні препарати, які розділяють на чотири групи і вважають так званою «терапією відчаю»:

- *препарати, що викликають хімічне подразнення рецепторів слизової оболонки кишечника:*
  - група антрахінонів: корінь ревеню, кора жостеру, листя сени, кафіол, регулакс;
  - похідні дифенілметану: бісакодил, глікосульфат натрію, пікосульфат натрію, фенолфталеїн;
  - рицинова олія;
- *засоби, що мають осмотичні властивості:* натрію сульфат, магнію сульфат, лактулоза, макрогол;
- *препарати, що збільшують об'єм вмісту кишечника:* агар-агар, морська капуста, насіння льону, целюлоза, агіолакс, нормакол);
- *препарати, що сприяють розм'якшенню калових мас* (вазелінова, оливкова, рицинова, кукурудзяна олії, рідкий парафін та ін.).

Слід зазначити, що у лікуванні ФЗ у дітей не рекомендується тривале використання проносних препаратів, що підсилюють моторику кишки та гальмують абсорбцію води і солей з кишечника (антраглікозиди, похідні фенолфталеїну, рицинову олію, сольові проносні). *Тривале застосування* цих препаратів призводить до розвитку звикання, необхідності постійного підвищення дози та супроводжується розвитком негативних наслідків, таких як:

– порушення функції тонкої кишки (синдром мальабсорбції, мальасиміляції, ексудативної ентеропатії, остеомаляції);

– ентероколіт;

– меланоз товстої кишки (при прийомі антрахінонових засобів);

– кишкова непрохідність (при застосуванні деривативів клітковини, лактулози);

– блювання (антрахінонові препарати);

– рак різних відділів травного каналу (вазелінова олія);

– анальний свербіж (вазелінова олія);

– хронічний гепатит, цироз печінки;

– посилення побічних ефектів інших лікарських засобів (антрахінонові препарати підсилюють дію серцевих глікозидів);

– подразнення кишечника;

– звикання, особливо при закрепі аліментарного, ендокринного та неврогенного генезу (так званий «пургантизм»);

– токсикоманія;

– анальні тріщини;

– загострення геморою;

– ураження міжм'язових нервових сплетінь (препарати сени);

– розвиток мікроекологічних розладів кишечника;

– порушення адсорбції жиророзчинних вітамінів;

– генотоксичність;

– ураження нирок.

Отже, призначати проносні засоби потрібно дуже обережно, короткими курсами, починаючи з малих доз, які підбирають індивідуально. Не слід поєднувати проносні засоби з різними термінами дії, оскільки це призводить до подразнення кишечника та формування різноманітних побічних ефектів.

DL_2(23).indb 43 04.04.2013 14:09:50

Немедикаментозні засоби

При лікуванні ФЗ у дітей широко використовуються різні немедикаментозні методи: лікувальна фізкультура, масаж, фізіотерапія, рефлексотерапія, електростимуляція товстої кишки.

Дієвим лікувальним засобом є дотримання дитиною достатньо активного рухового режиму. Показана лікувальна фізкультура (діафрагмальне дихання, почергове підтягування кожної ноги до живота, розведення ніг у боки, «велосипед», піднімання таза з опорою на стопи зігнутих ніг, ритмічні стискання сфінктерів прямої кишки) та прийом відповідних мінеральних вод.

При відсутності позивів на дефекацію застосування вищевказаного лікування буває недостатнім. У такому разі необхідно відновити рефлекс на дефекацію. Підкреслимо, що це завдання непросте. Для його вирішення застосовують наступні методики.

Протягом 1-2 тижнів щоденно ставлять водно-олійну клізму об'ємом 150-300 мл (залежно від віку дитини) та 1 раз на тиждень – очисну клізму для того, щоб пряма кишка пацієнта весь час була порожньою. Це дає можливість через деякий час поновити позиви «на низ».

Ряд авторів рекомендують випивати натще 0,5-1 склянку холодної води чи фруктового соку. Через 30 хв хворий снідає, а згодом йде у туалет і підтягнувши стегна до живота, натужується на кожному видихові протягом 10-15 хв. Окрім цього, пацієнт проводить самомасаж живота за годинниковою стрілкою. За відсутності ефекту в холодну воду чи сік додають 0,5-1 чайну ложку карловарської солі, а після сніданку вводять в задній прохід свічку з гліцерином. Після вироблення рефлексу на дефекацію прийом проносної солі та гліцеринової свічки припиняють, а залишають тільки умовний подразник (холодну воду чи сік).

Позитивний ефект спостерігають і при введенні в пряму кишку газоутворювальних супозиторіїв (феролакс, кальціолакс тощо), а також при проведенні фізіотерапевтичних процедур. Так, при гіпомоторних розладах показана фарадизація живота, лікування гальванічними струмами, ультрафіолетове опромінення. За наявності гіперкінетичних порушень – електрофорез спазмолітичних засобів (папаверин, платифілін, дібазол, солі магнію), теплові процедури, діатермія, парафінові чи грязьові аплікації на живіт № 8-10.

Для створення умовного рефлексу на дефекацію використовують подразнення електричним струмом. Один електрод закріплюють на рівні поперекових хребців, а другий – на животі. Протягом 15-20 днів хворі приймають проносний засіб і кожний раз перед початком дефекації вмикають, а після її закінчення – вимикають струм. Внаслідок цього виробляється стійкий умовний рефлекс на подразнення струмом.

У комплексі лікування використовують також клізми, вид яких (очисна, гіпертонічна, сифонна), склад і тривалість застосування залежать від тривалості затримки випорожнень та виразності симптомів калової інтоксикації.

Диспансерний нагляд

Дитина з ФЗ потребує медичного диспансерного спостереження та підтримувальної терапії протягом 6-24 міс. Про видужання свідчить кількість дефекацій більше 6 разів на тиждень, в іншому разі – необхідно продовжувати терапію.

Таким чином, проблема закрепів у дітей різних вікових груп залишається актуальною в педіатрії. Вона є складною, потребує кропіткого, індивідуального й комплексного підходу, пильної уваги і контролю з боку лікаря, дисциплінованості з боку пацієнта та їх тісної взаємодії у досягненні позитивного та безпечного для хворого результату.

Література

1. Бердникова Е.К., Кешишян Е.С. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2007. – № 9(1). – С. 13-17.

2. Гастроэнтерология детского возраста / Под ред. С.В. Бельмера, А.И. Хавкина. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 360 с.

3. Детская гастроэнтерология (избранные главы) / Под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. – М., 2002. – 592 с.

4. Захворювання органів травлення у дітей (стандарти діагностики та лікування): Навчальний посібник для педіатрів, дитячих гастроентерологів, лікарів загальної практики – сімейної медицини / Ю.В. Бєлоусов, Л.Г. Волошина, Н.В. Павленко, І.Г. Солодовниченко, О.М. Бабаджанян. – Х.: ІНЖЕК, 2007. – 120 с.

5. Майданник В.Г. Римські критерії III (2006) діагностики функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 3. – С. 5-13.

6. Abhyankar A., Carcani I., Clayden G. Constipation in children // BMJ Clin. Evid. – 2006. – № 10. – P. 303.

7. Barrett K.E., Ghishan F.K., Merchant J.L., Said H.M., Wood J.D., Joh L.R., Eds. Physiology of the Gastrointestinal Tract. – 2 vol. set, Academic Press. – 2006. – 2080 p.

8. Bartolo D.C.C., Wexner S.D., Duthie G.S. Constipation: Etiology, Evaluation and Management. – Springer, 2006. – 272 p.

9. Bassotti G., de Roberto G., Castellani D., Sediari L., Morelli A. Normal aspects of colorectal motility and abnormalities in slow transit constipation // World J. Gastroenterol. – 2005. – № 11 (18). – P. 2691-2696.

10. Biggs W.S., Dery W.H. Evaluation and treatment of constipation in infants and children // Am. Fam. Physician. – 2006. – № 73. – P. 469-482.

11. Boccia G., Buonavolonta R., Coccorullo P. et al. Dyspeptic symptoms in children: the result of a constipation-induced cologastric brake? // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – № 6 (5). – P. 556-560.

12. Brandt L.J., Prather C.M., Quigley E.M. et al. Systematic review on the management of chronic constipation in North America // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – № 100 (Suppl. 1). – P. 5-21.

13. Candy D., Edwards D., Geraint M. Treatment of faecal impaction with polyethylene glycol plus electrolytes (PGE + E) followed by a double-blind comparison of PEG + E versus lactulose as maintenance therapy // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2006. – № 43. – P. 65-70.

14. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. – 2006. – № 130 (5). – P. 1377-1390.

15. Pijpers M.A., Tabbers M., Benninga M.A., Berger M.Y. Currently recommended treatments of childhood constipation are not evidence based. A systematic literature review on the effect of laxative treatment and dietary measures // Arch. Dis. Child. – 2009. – № 94 (2). – P. 117-131.

16. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. Douglas A. Drossman (Editor). Degnon Associates, Inc.; 3 edition. – 2006. – 1048 p.

17. van Dijk M., Bongers M.E., de Vries G.J. et al. Behavioral therapy for childhood constipation: a randomized, controlled trial // Pediatrics. – 2008. – № 121 (5). – P. 1334-1341.

DL_2(23).indb 44 04.04.2013 14:09:51

Проблеми ведення дітей із розладами харчової поведінки

Розлади харчової поведінки дуже часто трапляються в педіатричній практиці і можуть являти собою природну складову стадій розвитку дітей.

Анорексія зазвичай є поведінковим розладом, спровокованим динамікою сімейних відносин, якому можна запобігти і який можна лікувати на рівні первинної медичної допомоги.

Хоча підхід до вирішення проблеми є простим, його нелегко застосувати, якщо вже розвинувся більш тяжкий розлад, оскільки для цього необхідні зміни в поведінці та динаміці сімейних відносин.

«Моя дитина відмовляється їсти» – цю скаргу можна часто почути в кабінеті педіатра. Матері, чия тривога є надмірною, очікують на швидкі рішення й призначення потужних препаратів або чудодійних методик, які дадуть бажані результати. Оскільки проблема містить численні та складні питання, її не можна вирішити простим шляхом. Тому необхідно, щоб педіатр точно знав, що йому слід робити, і уважно підбирав прийнятний спосіб лікування.

Хоча розлади харчової поведінки є звичайними для практики амбулаторних поліклінік, вони були включені в Керівництво Асоціації психіатрів Америки з діагностики та статистики психічних розладів (четверте видання, DSM-IV) тільки в 1994 році, коли були чітко визначені критерії діагностики. Дотепер були проведені деякі дослідження, автори яких описали різні проблеми, пов'язані з харчуванням дітей, використовуючи широкий спектр недостатньо точно сформульованих термінів та визначень, які не дають змогу зіставляти між собою отримані дані. Окрім того, інші автори розглядають розлади харчової поведінки в дитинстві як перешкоду успішному росту, що фактично свідчить про наявність проблеми – відсутність нормального розвитку у дітей віком до трьох років.

Chatoor et al. (1998), яких цитують інші автори, представили критерії діагностики дитячої анорексії і показали тісний зв'язок між харчовими розладами і деякими проблемами, пов'язаними із взаємостосунками матері та дитини. Незважаючи на той факт, що харчування перш за все розглядається як спосіб вижити, це, по суті, шлях, за допомогою якого особа спілкується з усім світом. Відносини, які вона встановлює із харчуванням протягом свого життя, відображають динаміку розвитку її першого зв'язку, коли вона була дитиною, із матір'ю, сім'єю та оточенням.

Для дитини годування є моментом емоційного контакту з матір'ю. Отже, важливо оцінювати взаємодію матері та дитини і всі чинники, які можуть визначити ці відносини чи втручатися в них. Годування важливе для немовлят не лише в плані їхнього росту і розвитку, але і як джерело психологічного досвіду й соціокультурної адаптації. Таким чином, рішення проблеми зазвичай не таке вже й просте, оскільки матері не хочуть визнавати наявність проблем, пов'язаних із взаємодією мати-дитина в сім'ї, і бути залученими до них.

Беручи до уваги всі ці аспекти, проблем, пов'язаних із харчуванням дітей, можна було б уникнути або мінімізувати їх уже від першого моменту життя, якби педіатри приділяли належну увагу процесу грудного вигодовування та встановленню взаємозв'язку матері й дитини.

Харчова поведінка дітей залежить від їх розвитку

У перший рік життя дитина встановлює «оральні взаємини» з навколишнім середовищем. Годування являє собою вираз любові між нею і матір'ю. Під час виключно грудного вигодовування саме немовля визначає тривалість годування грудьми та інтервали між годуваннями. Зараз батьки починають краще розуміти значення цієї практики.

Починаючи з шостого місяця життя необхідно доповнювати грудне вигодовування іншими видами продуктів, які слід уводити повільно й поступово. Деякі автори стверджують, що немовлята самі можуть визначати необхідну кількість їжі залежно від їх потреб і встановлювати інтервал між годуваннями. Об'єм їжі буде пропорційним часовому інтервалу між її прийомами.

Приблизно у віці 9 міс., коли виникає потреба в самостійності, немовлята можуть відмовлятися від їжі, а також мати напади роздратування.

У кінці першого і протягом другого року життя апетит дитини зменшується (явище відоме як фізіологічна анорексія), оскільки сповільнюється її ріст. Окрім того, інтерес до їжі легко заміщується незліченними відкриттями, які дитина робить навколо себе. У віці 15 міс. харчування асоціюється в дитини з грою. Дитина хоче торкатися продуктів і стискати їх так, ніби це іграшки. Приблизно від 17 до 20 міс. дитина починає вибирати продукти і хоче їсти самостійно. Це саме той час, коли вона хоче брати участь у житті дорослих. Важливо зрозуміти і прийняти потребу дитини бути самостійною стосовно продуктів харчування, щоб вона могла нормально розвиватися в сімейному та соціальному контексті.

У віці трьох років дитина починає оцінювати зовнішній вигляд, колір, форму й консистенцію їжі. У її поведінці панують виразне віддання переваг і прискіпливість. Цей етап слід поважати, але не слід нехтувати введенням різних продуктів.

DL_2(23).indb 45 04.04.2013 14:09:51

У чотири роки дитина відчуває себе помічником у приготуванні їжі, накриванні на стіл і приєднується до сім'ї за столом. Найбільшими труднощами під час прийому їжі є те, що дитина досить балакуча і не може заспокоїтися. У п'ять років апетит поліпшується, і до восьми років він ще більше посилюється.

Анорексія у дітей

Апетит означає бажання їсти, зумовлене не лише потребами тіла, але й приємними відчуттями, пов'язаними з їжею. Голод характеризується органічним, фізичним та «терміновим» бажанням їжі. Голод не робить різниці між видами харчування. Апетит змушує людей продовжувати їсти навіть коли вони не голодні, що нерідко призводить до ожиріння. Насправді апетит являє собою безліч залежних від поведінки подій і може вважатися посередником між фізіологічними імпульсами і/або знаками та психосоціальними, екологічними факторами.

Анорексія, або відсутність апетиту, – це стан, коли дитина не вживає спонтанно кількість їжі, необхідної для її нормального росту та розвитку, тобто коли існує певна невідповідність між задоволенням психологічних і органічних потреб, що призводить в деяких випадках до виснаження. Таким чином, коли матері скаржаться, що їхні діти не їдять, педіатр повинен спостерігати за масою тіла дитини.

Часто трапляються випадки, коли діти мають відповідну для їх віку масу тіла, а іноді вона є навіть надмірною. Якщо педіатр з'ясовує, що в дитини відношення маса тіла/зріст нижче, ніж очікуване за кривими росту, це, безсумнівно, підтверджує наявність істинної анорексії. Якщо ріст і розвиток дитини в нормі, це випадок несправжньої анорексії, що свідчить про надмірну стурбованість сім'ї та намагання перегодувати дитину.

Етіологія інфантильної, або істинної, анорексії може бути органічною або поведінковою **(табл. 1)**. Несправжня анорексія спостерігається, коли дитина їсть занадто мало (на думку сім'ї), але зростає і розвивається нормально. Педіатру слід негайно звернути увагу на цю ситуацію, щоб запобігти розвитку справжньої анорексії. Псевдоанорексією вважають небажання їсти, спровоковане розладами жування і/або ковтання, наявністю афти, вовчої пащі, стоматиту чи інших станів, які викликають біль або страждання.

Діагноз

Важливо, щоб органічні причини бути негайно виключені, оскільки адекватне лікування може призвести до одужання в більшості випадків **(рисунок 1)**. Серед органічних причин найважче піддаються лікуванню ті, що пов'язані з розладами центральної нервової системи (енцефалопатії та деякі генетичні синдроми), а також хронічними захворюваннями, такими як СНІД, злоякісні пухлини та вроджені порушення обміну речовин.

Опитування має бути точним і детальним, з тим щоб усебічно дослідити анамнез дитини. Історія харчування повинна містити такі питання:

Таблиця 1. Етіологія анорексії

Органічні причини
• Інфекції різноманітної етіології та локалізації
• Розлади травлення (нудота, діарея, гастроезофагеальний рефлюкс, харчова непереносимість тощо)
• Паразитози кишечника
• Розлади центральної нервової системи
• Уроджені метаболічні розлади
• Недостатність вітамінів та мінеральних солей (анемія, рахіт тощо)
• Недостатнє харчування
Поведінкові причини
Психологічні
• Розлади динаміки внутрішньосімейних відносин (зміна зв'язків матері з дитиною; напруженість у сім'ї; «харчовий шантаж»; труднощі у батьків з установленням меж; зміна встановленого режиму; розлучення батьків; смерть члена сім'ї; поява нової особи, що доглядає за дитиною; народження брата чи сестри)
• Інфантильний емоційний розлад (проблеми з адаптацією, негативна поведінка, пошук уваги, задоволення бажань)
• Проведене неналежним чином відлучення від грудей
• Початок привчання до харчування з ложки і введення прикорму невідповідним чином
• Брак у батьків знань про поведінку дитини щодо харчування в різному віці, що може призводити до неправильних інтерпретацій і зумовлювати відмову від їжі
Дієтологічні причини
• Рідка їжа
• Одноманітне харчування
• Неприємні характеристики їжі (смак, вигляд, запах, температура)
Інші причини
• Неприємні фізичні умови оточення
• Невідповідність між часом сну й часом прийому їжі
• Невідповідність між часом навчання в школі й часом прийому їжі

DL_2(23).indb 46 04.04.2013 14:09:52

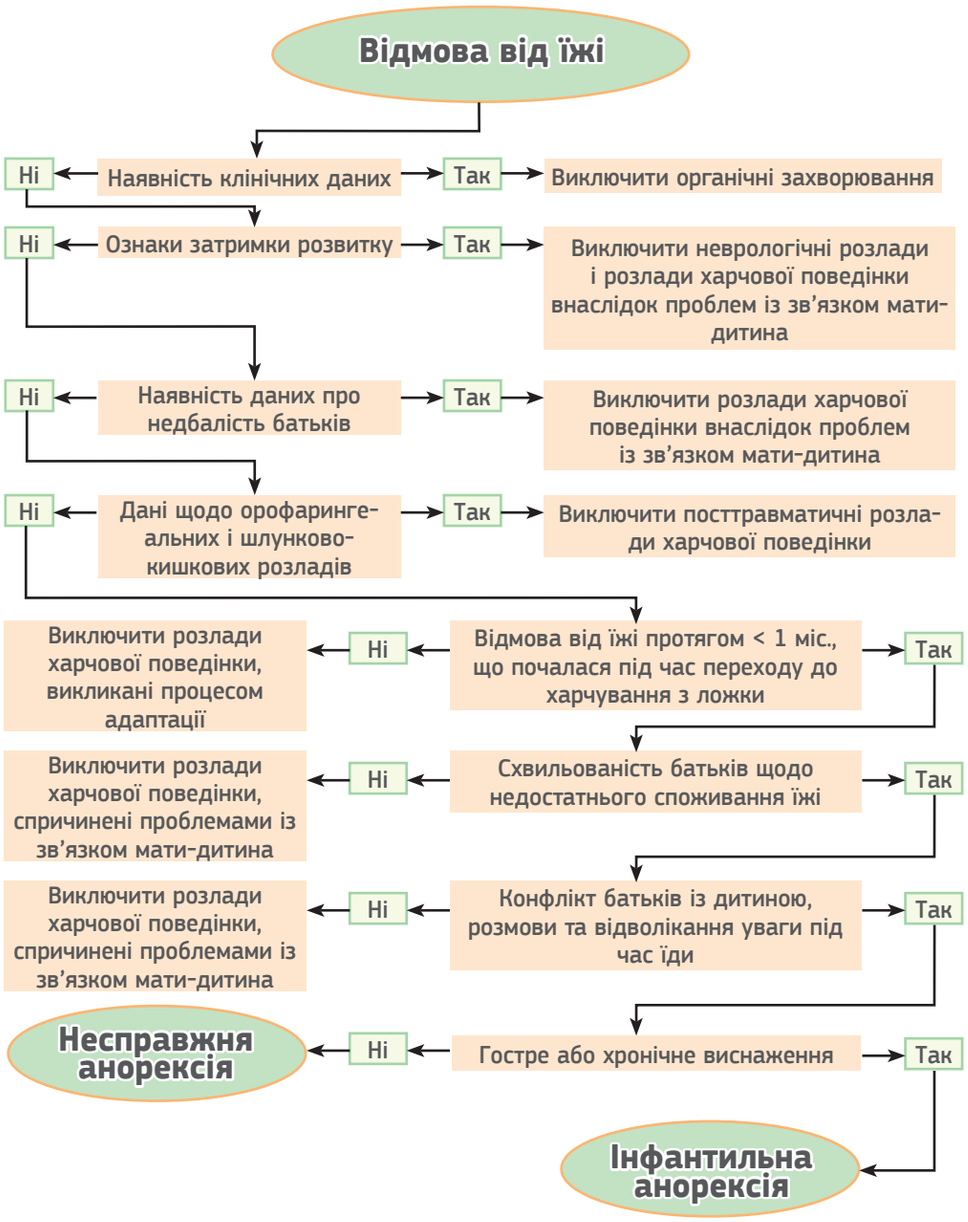


Рисунок 1. Алгоритм рішень для діагностування інфантильної анорексії

- Які продукти пропонуються?
- Як саме вони запропоновані?
- Якими є інтервали між прийомами їжі?
- Хто годує дитину?
- Яким було грудне вигодовування і відлучення від грудей?
- Коли і як вперше помітили проблему?

Клінічне обстеження базується на перевірці ознак адекватності харчування, пов'язаних із епітеліальними тканинами (шкіра, очі, волосся, слизова оболонка порожнини рота). Про неадекватне харчування можуть свідчити, наприклад, кровотеча з ясен, гінгівіт, крихке й тонке волосся. Апатія і сонливість можуть також бути результатом дефіциту харчування.

Антропометричні оцінки харчового статусу базуються на масі тіла та зрості, додатковими є показники окружності голови, грудей, руки й живота, також можуть бути використані вимірювання маси підшкірного жиру і м'язів. Трьома найбільш широко використовуваними антропометричними індексами є маса тіла для певного віку, зріст для певного віку і маса тіла для певного зросту, завжди порівняно зі стандартами NCHS (US National Center for Health Statistics – Національного центру статистики охорони здоров'я США). Ця оцінка повинна бути динамічною, вираженою в кривих росту.

Виявлення специфічних клінічних даних дає змогу запідозрити наявність патології, що призводить до розвитку анорексії. Іноді для уточнення ситуації необхідні лабораторні дослідження. Поведінкові причини є найбільш частими і найважче піддаються лікуванню, оскільки вони зазвичай включають поняття і поведінку, незрозумілу для батьків. Це відбувається через відсутність знань про дійсні потреби дітей у харчуванні залежно від їх віку, а також інформації про стадії емоційного і поведінкового розвитку дітей. Харчові проблеми починаються, коли дитина прагне самостійності і коли вводяться нові методи, такі як користування ложкою.

Багато батьків деспотично встановлюють кількість їжі, яку слід вжити, не беручи до уваги апетит дитини. Деякі думають, що мати хороший апетит означає «з'їдати всю їжу». Якщо для деяких дітей кількість є надмірною, для інших вона може бути недостатньою, але батьки часто не дослухаються до них і не йдуть назустріч їх потребам.

Апетит може бути менш вираженим в кінці першого року життя у зв'язку із затримкою росту. Вірусні респіраторні або інші захворювання, що часто трапляються в цій віковій групі, можуть призводити до тимчасової втрати апетиту. Схильні до тривожності батьки перебільшено наполягають і примушують своїх дітей їсти, перетворюючи харчування на «поле битви» і тим самим позбавляючи дитину задоволення від їжі. У деяких дітей, коли їх силою змушують їсти, розвивається механізм відмови, який спочатку проявляється як відмова від їжі, а пізніше – сильною реакцією на таке «покарання», наприклад, умовним рефлексом блювання щоразу, коли згадують або пропонують їжу.

DL_2(23).indb 47
04.04.2013 14:09:52

Пропонування однієї і тієї ж їжі знову й знову призводить до одноманітності та відсутності цікавості. Рідкі супи, в яких змішуються усі продукти, не дають можливості дитині бачити колір кожного з них і розрізнити їх за смаком. Дитина звикає до того, що їжу не треба розжовувати. Фактично, батьки вважають, що маленькі діти не мають уподобань і відрази до деяких видів їжі, і коли діти відмовляються їсти, вони намагаються змусити їх в будь-якому випадку. Або ж намагаються компенсувати відмову іншими продуктами, які не мають нічого спільного з потребами їхніх дітей у харчуванні, але які дають дітям почуття задоволення (наприклад, суміші для годування з пляшечок і печиво). Така практика призводить до того, що у батьків формується думка, що «їхні діти не їдять нічого, ну зовсім нічого», коли в дійсності ретельний анамнез показує, що речі не такі, якими вони здаються, і що дитині весь час пропонується якась їжа.

Ще одним способом змусити дитину їсти є намагання відвернути увагу дитини під час пропонування їжі, викликаючи її підвищену зацікавленість оточуючим середовищем і знижуючи цим інтерес до їжі. Ставлення батьків до проблеми, а також тип їхніх стосунків із дитиною повинні ретельно спостерігатися під час відвідання лікаря. На додаток до цих питань слід підкреслити, що багато батьків переносять свої емоційні проблеми, такі як труднощі у стосунках, занепокоєння, почуття провини і проблеми взаємодії між матір'ю і дитиною, на час прийому їжі.

Ведення дітей, «які не хочуть їсти»

Розладам харчової поведінки слід запобігати вже під час спільного перебування матері з дитиною після пологів. Спільне перебування дає можливість матері бути разом із немовлям від самого моменту народження, зміцнюючи таким чином їхні взаємини і сприяючи годуванню грудьми, оскільки матері сприймають бажання своїх дітей одразу. Педіатр повинен проявляти пильність щодо будь-яких труднощів в цей момент, пов'язаних як із грудним вигодовуванням, так і з проблемами взаємодії матері й дитини (взаємодія/відмова), які можуть бути, і втручатися настільки швидко, наскільки це можливо. Вирішальне значення має консультування, завдяки якому мати відчуватиме себе достатньо захищеною, які б із можливих проблем не виникли. У разі виключно грудного вигодовування реко-

Таблиця 2. Десять кроків здорового способу харчування дітей віком до двох років

Крок 1	До 6-місячного віку раціон дитини треба обмежити годуванням грудьми. Не слід давати дитині води, чаю або будь-якої іншої їжі
Крок 2	Після 6 міс. слід поступово вводити іншу їжу і продовжувати грудне вигодовування до 2 років або довше
Крок 3	Після 6 міс. потрібно давати прикорм (злаки, бульбові овочі, м'ясо, фрукти й овочі) тричі на день, якщо дитина продовжує отримувати грудне молоко, і п'ять разів на день, якщо не отримує
Крок 4	Прикорм слід уводити не за жорстким планом, а завжди враховуючи апетит дитини
Крок 5	Прикорм повинен бути густим від початку застосування ложки; він повинен мати пастоподібну консистенцію (картопляного пюре) і поступово змінюватись на більш щільний, доки дитина не буде вживати таку ж їжу, як усі члени родини
Крок 6	Щодня пропонуйте дитині різні види їжі. Різноманітна їжа – яскрава їжа
Крок 7	Заохочуйте щоденне вживання фруктів і овочів під час їди
Крок 8	Уникайте вживання дитиною цукру, кави, консервів, смажених страв, безалкогольних напоїв, цукерок, солоних легких закусок, висококалорійної нездорової їжі на першому році життя. Застосовуйте помірну кількість солі
Крок 9	Ретельно дотримуйтеся правил гігієни під час приготування й обробки їжі; упевнюйтеся в тому, що харчі зберігаються належним чином
Крок 10	Заохочуйте хворих дітей до прийому їжі, пропонуючи їм звичні та улюблені продукти, але не примушуйте їх їсти

Таблиця 3. Деякі рекомендації щодо ведення дітей із поведінковою анорексією

- Слід враховувати харчові уподобання дитини. Якщо дитина відмовляється їсти, замініть продукт, від якого вона відмовилася, іншим із тієї ж групи
- Необхідно розуміти, що після першого року життя швидкість росту знижується, а отже зменшується апетит
- Не можна підміняти їжею увагу й піклування
- Не можна шантажувати дитину, щоб примусити її їсти; не слід удаватися до заохочень і погроз
- Уникайте використання хитрощів для заохочення прийому їжі (на кшталт «уяви, що ложка – це літак»), застосування телевізору, «маскування» їжі. Намагайтеся не ходити навколо дитини, не виконувати дій, що можуть її відволікати. Час прийому їжі повинен протікати спокійно
- Пропонуйте дитині невелику кількість їжі, таку, щоб вона могла попросити добавку
- Слід установити постійний режим для прийомів їжі та «перекусок»
- Проміжок між прийомами їжі повинен становити щонайменше 2-3 години
- Не слід пропонувати дитині нічого між прийомами їжі

DL_2(23).indb 48 04.04.2013 14:09:53

мендується вільно обирати час. Протягом кількох місяців стане зрозуміло, який саме час підходить і для матері, і для дитини. Якщо взаємини матері й дитини стосовно харчування розвиваються нормально, все інше складається набагато простіше.

Міністерством охорони здоров'я Бразилії розроблено документ «Десять кроків здорового способу харчування бразильських дітей віком до двох років» **(табл. 2)**.

При лікуванні дитячої анорексії слід брати до уваги етіологію проблеми. Виявлені органічні причини підлягають лікуванню відповідно до загальноприйнятої педіатричної практики. Батьки повинні знати, що апетит приходить поступово і що будь-яка спроба насильницького годування призведе до «вмикання» механізму відмови.

Родини, як правило, цікавляться засобами, відомими як «стимулятори апетиту» і здатними швидко вирішити проблему небажання їсти або анорексії. Досить часто ці препарати дають змогу заспокоїтися стривоженим матерям, поліпшують їхні стосунки з дитиною, оскільки сприяють збільшенню апетиту останньої. Доцільним є тимчасове їх використання на етапі, коли ще не з'ясовані основні причини проблеми. Зокрема, можливим є застосування препаратів рослинного походження, які не тільки поліпшують апетит, а й мають загальний тонізуючий вплив на організм. Використовуючи такі засоби, педіатр обов'язково повинен паралельно формувати правильний стереотип харчування в батьків і дитини.

Інгібітори антигістамінів та серотоніну, такі як ципрогептадин, діють на нервові центри, що, можливо, викликає гіпоглікемію та підвищення апетиту; Комітет з лікарських препаратів Американської академії педіатрії підтвердив їхню ефективність (хоча не можна не враховувати ефекту плацебо). І навпаки, дефіцит деяких вітамінів (B_1, вітамін С, вітамін B_{12}, фолієва кислота), заліза, цинку, міді та магнію може призвести до втрати апетиту. Педіатр повинен звертати увагу на можливий дефіцит цих речовин.

Що стосується поведінкової анорексії, лікування її в основному полягає у відновленні задоволення дитини від процесу приймання їжі, на додаток до поліпшення стану харчування. Тому важливо, щоб у сім'ї були належним чином обговорені потреби дитини в харчуванні і харчова поведінка, якої слід дотримуватися **(табл. 3)**. В екстремальних ситуаціях, наприклад за наявності серйозних проблем із динамікою родинних відносин або тяжких емоційних розладів у дитини, слід звернутися за консультацією до психотерапевта.

Реферативний огляд підготувала Наталія Купко за матеріалами I.R. Madeira, L.A. Aquino «Difficulties in the management of sleep and eating disorders» (J Pediatr (Rio J) 2003; 79 Suppl 1: S43-S54)

ВівaБон
Сироп

Підвищує апетит
Зміцнює імунітет

Покращує фізичний і розумовий розвиток
Производитель:
www.herbion.com
Herbion
The Way to Health
Р.П. № UA/10786/01/01 від 15.07.2010 р.

DL_2(23).indb 49 04.04.2013 14:09:54

Обмен железа в организме человека и его особенности у детей

Д.м.н., профессор
О.С. Третьякова

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

Обмен железа в организме осуществляется в замкнутой системе. Его суточный расход составляет в среднем 1-1,5 мг (при отсутствии потерь крови). Равновесие поддерживается за счет поступления извне такого же количества железа.

Источниками железа, используемого для кроветворения, являются:

- *экзогенное (алиментарное) железо,* поступающее в организм с пищей в количестве 10-15 мг в сутки (как известно, его всасывание ограничивается кишечным барьером и составляет не более 10%);
- *эндогенное железо,* основная масса которого сконцентрирована в гемоглобине и в депо железа.

Основной источник эндогенного железа – физиологическая деструкция гемоглобина, связанная с распадом эритроцитов. Известно, что в течение суток разрушается около 50 мл крови и столько же восстанавливается. Жизнь эритроцита недолговечна – всего 125 дней. Ежедневно для восполнения разрушившихся эритроцитов в костном мозге образуется около 250 миллиардов эритроцитов, ежесекундно – около 2,5 млн. Доказано, что в каждом эритроците содержится 400 млн молекул гемоглобина. Гемоглобин синтезируется там же, где рождаются молодые эритроциты, – в костном мозге, а его разрушение происходит в селезенке, которая служит «кладбищем» для эритроцитов. Как уже отмечалось ранее, при распаде гемоглобина освобождается железо. Какова же его дальнейшая судьба? Если бы железо безвозвратно выводилось из организма, то только для построения новых эритроцитов организм должен был бы возобновлять все запасы железа в крови каждые 125 дней. При этом ежедневно требовалось бы около 25 мг, а с учетом того, что всасывается лишь около 10% железа, – то около 250 мг. К счастью, железо из разрушенных эритроцитов в значительной мере возвращается к месту синтеза, а потому суточная потребность здорового человека в железе не превышает 15 мг. Это количество полностью покрывается за счет пищи. «Поджелезивать» пищу подобно тому, как ее подсаливают, здоровому человеку нет необходимости.

Обмен железа в организме включает следующие процессы (этапы):

– всасывание (абсорбцию) железа в кишечнике;
– транспорт железа в организме;
– утилизацию и депонирование железа в организме;
– экскрецию и потери.

Абсорбция железа

Всасывание железа характеризуется следующим:

- местом всасывания является двенадцатиперстная кишка, а также проксимальная часть тощей кишки;
- происходит в два этапа: из просвета кишечника в энтероцит, из энтероцита – в плазму;
- уменьшением степени абсорбции (усвояемости) в ряду: гемовое железо > Fe(II) > Fe(III).

Доказано, что около 90% железа всасывается в двенадцатиперстной кишке, остальное – в самых верхних отделах тощей кишки. Желудок, ободочная и толстая кишки в этом процессе практически не участвуют. В кишечнике взрослого человека всасывается приблизительно 1-2 мг железа в сутки.

Общеизвестно, что железо в продуктах содержится в разных формах: окисной (Fe^{3+}) и закисной (Fe^{2+}). Всасывание железа происходит в 2 формах – гемовой (10%) и негемовой (90%) через щеточную кайму кишечника, однако механизмы всасывания этих двух типов железа различаются.

Установлено, что лучше всего всасывается и усваивается железо в форме гема. Биодоступность (всасывание) гемового железа из продуктов животного происхождения выше, чем из негемовых соединений, и составляет в среднем 17-22%. Гемовый комплекс всасывается клетками слизистой оболочки кишечника целиком в виде интактного металлопорфирина, без предварительного освобождения связанного с ним железа. Всасывание гемовых форм железа мало зависит от влияния разных пищевых и секреторных факторов. Большая усвояемость гемового железа является причиной лучшей утилизации его из продуктов животного происхождения в сравнении с растительными.

В то же время доказано, что трехвалентная форма солей железа (а именно в этой форме железо содержится в растительной пище) практически не способна всасы-

DL_2(23).indb 50 04.04.2013 14:09:55

ваться. Попадая в желудочно-кишечный тракт, трехвалентное железо в просвете кишечника переводится в двухвалентную (закисную) форму и в таком виде достигает мембраны кишечных микроворсинок, т. е. необходимым условием его всасывания является перевод в растворимую форму и восстановление двухвалентного состояния, в котором железо способно проходить через клеточную мембрану слизистой оболочки кишечника. Именно здесь оно вновь переводится в окисное железо, которое в последующем и подвергается метаболизму. На поверхности микроворсинок энтероцитов интестинальной слизистой оболочки закисное железо связывается с С071-рецептором *трансферрина*. Путем эндоцитоза комплекса Fe^{2+}-С071 железо поступает в цитоплазму энтероцита, где передается на другой белок-носитель *мобилферрин*, который рециркулирует в цитоплазме. В случае необходимости железо из мобилферрина передается на трансферрин и далее – на ферритин с противоположной стороны энтероцита, прилегающей к капилляру кровеносного русла, откуда затем при участии С071-рецептора передается на трансферрин плазмы крови. При этом каждый этап передачи железа от одного белка другому сопровождается сменой валентности, т. е. окислительно-восстановительными реакциями. В свободной ионной форме в энтероците железо практически не появляется.

Примечательно, что дальнейшая судьба железа, находящегося в микроворсинках щеточной каймы слизистой кишечника, зависит от содержания железа в организме. Если его запасы избыточны, то железо задерживается в эпителиальных клетках слизистой оболочки тонкой кишки в соединении с ферритином, а затем вместе со слущивающимся эпителием кишечника удаляется из организма. При наличии *сидеропении* (дефицита железа в организме) абсорбционная поверхность кишечника и скорость всасывания железа увеличиваются. При этом большая часть железа поступает в кровоток и соединяется там с трансферрином.

Как известно, большая часть поступающего с пищей железа представлена негемовой его формой. В растительных продуктах, особенно зерновых, большая часть железа находится в тяжело усваиваемой форме (из пищи растительного происхождения всасывается лишь до 1-3% железа), т. к. представлено его солями и комплексами с белками и органическими кислотами. Поэтому такие, на первый взгляд, богатые железом продукты, как печень, почки, легкие не могут быть рекомендованы для коррекции питания больных железодефицитной анемией, поскольку содержат железо в виде депонированных (ферри-) форм.

Абсорбция железа, не связанного с гемом, зависит от состава компонентов еды и особенностей секреции пищеварительного тракта. Желудочный секрет и соляная кислота облегчают абсорбцию негемового железа, но не влияют на всасывание гемового железа и Fe (II).

На степень усвоения пищевого железа влияют присутствующие в продуктах питания вещества **(таблица)**, которые зачастую образуют с Fe (II) нерастворимые соединения и выводятся с калом.

Как следует из **таблицы**, связывающие железо анионы, которые содержатся в пищевых продуктах (например, этилендиаминтетрауксусная кислота, используемая как консервант; танины, содержащиеся в чае; карбонаты, оксалаты, фосфаты и др.) угнетают абсорбцию железа; фитиновая кислота и фосфаты, образуя с железом нерастворимые соли, препятствуют его всасыванию. В связи с этим железо продуктов растительной пищи (злаки, богатые фитиновой кислотой и фосфором) малодоступно для усвоения организмом. Тормозят усвоение железа также циклические антибиотики, соли кальция, меди, антацидные препараты и др.

Имеются также сведения о неблагоприятном влиянии на абсорбцию железа пищевых волокон, которыми богаты крупы, свежие овощи, фрукты. В кишечнике пищевые волокна практически не перевариваются, железо фиксируется на их поверхности и выводится с калом.

В то же время всасывание негемовых форм железа улучшают яблочная, лимонная, янтарная кислоты, аминокислоты, ряд микроэлементов, фруктоза, которые действуют как синергисты в процессе его всасывания. Повышают биодоступность железа аскорбиновая кислота, животный белок (мясо, рыба), который увеличивает абсорбцию микроэлемента. Однако механизм такого повышения, называемый «meat factor», до настоящего времени не выяснен.

Транспорт железа в организме

После всасывания большая часть железа поступает в кровоток и соединяется там с транспортным белком – трансферрином, который осуществляет транспорт железа, всосавшегося в кишечнике и поступившего из других источников в кровь. *Трансферрин* (сидерофиллин) – это особый белок, вырабатываемый клетками печени и относящийся к классу β-глобулинов. В норме концентрация трансферрина в плазме составляет около 250 мг/дл, что позволяет плазме связывать 250-400 мкг железа на 100 мл плазмы. Эта так называемая общая железосвязывающая способность сыворотки может существенно возрастать при повышении потребности

Таблица. Вещества, влияющие на всасывание железа

Активаторы	Ингибиторы
Аскорбиновая кислота	Оксалаты
Янтарная кислота	Фитаты
Пировиноградная кислота	Фосфаты
Фруктоза	Танины
Сорбит	Антациды
Алкоголь	Тетрациклины
Мясо	Витамины группы В
Рыба (белок)	Фолиевая кислота
Молочная кислота	Соли кальция
	Альмагель
	Соли магния
	Медь
	Ингибиторы образования соляной кислоты
	Соевый протеин
	Молоко
	Пищевые волокна
	Полифенолы (чай, кофе, бобы, орехи, крупы, свежие овощи, фрукты и др.)
	Карбонаты

DL_2(23).indb 51 04.04.2013 14:09:55

организма в железе, например, у женщин во время беременности, а также при железодефицитной анемии. При повышенной потребности в железе уровень трансферрина увеличивается, однако весь трансферрин может связать лишь до 10 мг железа.

В норме примерно лишь 20-25% трансферрина насыщено железом, остальной хранится в виде апотрансферрина. Железо трансферрина очень прочно связано и не входит в клетку пассивно.

Депонирование железа и его утилизация

Большая часть железа, утилизируемого организмом, потребляется в костном мозге, где используется для биосинтеза гемоглобина вновь образуемых эритроцитов. Ежесуточно в организме обновляется 0,8% эритроцитарной массы, на что расходуется 15-30 мг железа. Это значительно превосходит количество железа, поступающего с пищей. Основная часть железа, используемого для синтеза гемоглобина вновь образуемых эритроцитов, извлекается из тканевых депо. Помимо этого используется также железо, освободившееся при распаде гемоглобина разрушившихся эритроцитов.

Железо, доставленное трансферрином в костный мозг связывается с поверхностными рецепторами эритрокариоцитов, после чего начинается эндоцитоз: железо остается связанным с митохондриями нормобластов. Там происходит взаимодействие железа с протопорфирином и образование гема. Соединение гема с полипептидными цепями глобина приводит к синтезу гемоглобина в нормобластах. В то же время трансферрин без железа, уже в форме апотрансферрина, возвращается в сосудистое русло. Помимо непосредственной транспортной функции трансферрин, связывая железо, предохраняет клетки от токсического действия дериватов кислорода (H_2O_2, супероксидных и гидроксильных радикалов) и от развития инфекционных процессов, лишая некоторые микроорганизмы возможности использовать железо для метаболических целей. Трансферрин синтезируется в гепатоцитах в количествах, соответствующих потребностям организма в железе. В ответ на недостаток уровня железа образование трансферрина повышается, напротив, при нормализации уровня железа синтез его снижается.

Железо, не использованное для синтеза гемоглобина, миоглобина и ферментов, запасается в виде ферритина (особенно интенсивно откладывающегося в макрофагах печени и мышцах) или нерастворимого в воде гемосидерина в макрофагах печени, селезенки и костного мозга, а также в паренхиматозных клетках печени, формируя депо железа в организме. В норме запасы функционально активного железа составляют около 1000 мг, из них 300 мг сосредоточено в костном мозге.

В случае необходимости железо может быстро высвобождаться из ферритина и гемосидерина и использоваться для эритропоэза (при возникновении дефицита железа наблюдается исчезновение железосодержащих гранул из макрофагов). При этом скорость утилизации железа из гемосидерина значительно ниже. Уровень ферритина является показателем содержания железа в организме: уменьшение его уровня свидетельствует о снижении запасов железа.

Экскреция и потери

В естественных условиях железо выделяется с калом, мочой, потом, а также теряется с волосами и ногтями. Количество выводимого из организма железа ограничено, и в норме соответствует его количеству, всасываемому в кишечнике. Выше упоминалось, что в случае достаточных запасов железа в организме ферритиновая фракция железа энтероцитов утрачивается при слущивании эпителия слизистой оболочки кишечника. Выделение железа у мужчин составляет в среднем 0,6-1 мг в сутки; у женщин – в два раза больше, что связано с кровопотерями во время менструаций и родов, выделением железа с молоком в период лактации. Так, потери железа в период менструации составляют 16-32 мг, ежедневная дополнительная потеря в период лактации – 0,5 мг в сутки. Физиологические потери железа у детей составляют 0,1-0,3 мг в сутки.

Схематично обмен железа в организме можно представить следующим образом **(рисунок)**.

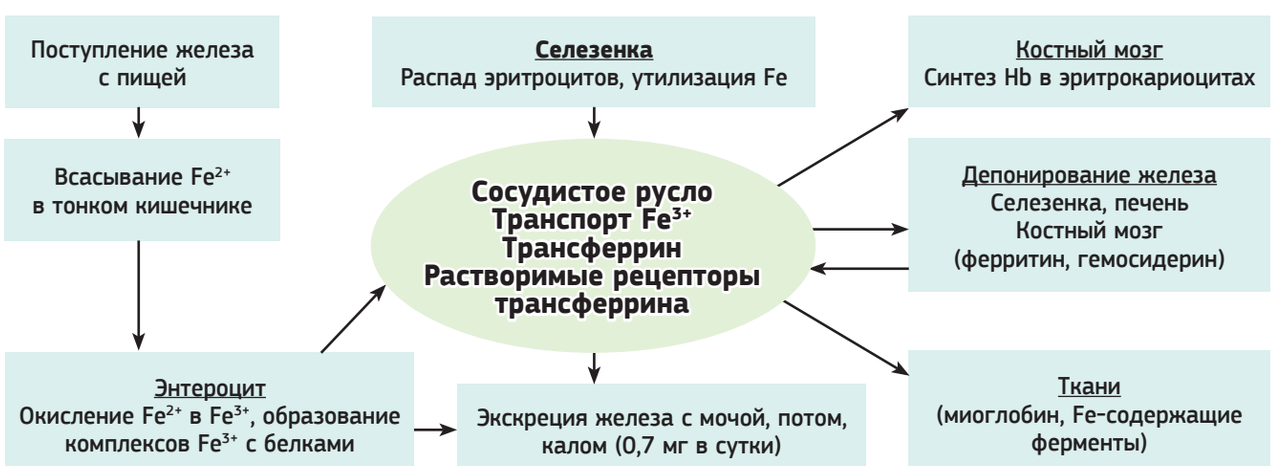


Рисунок. Обмен железа в организме

DL_2(23).indb 52 04.04.2013 14:09:55

Регуляция обмена железа

Баланс железа в организме человека определяется тремя факторами:

- его количеством, поступающим с пищей и усваивающимся из желудочно-кишечного тракта;
- потребностью обеспечения синтеза железосодержащих соединений и их деятельности (прежде всего гемоглобина);
- потерями гемоглобина, обусловленными физиологическими или патологическими процессами.

Важно помнить, что постоянный уровень железа поддерживается за счет регуляции всасывания, а не выделения. Доказано, что степень абсорбции железа зависит как от его количества в употребляемой пище, так и от биодоступности. Этот процесс регулируется специфичными рецепторами слизистой оболочки пищеварительного тракта, которые ответственны за накопление железа в организме. Когда потребность в нем увеличивается в результате истощения запасов при быстром росте, беременности, менструальных или патологических кровопотерях, эффективность абсорбции увеличивается на 10-20%. И наоборот, при перегрузке депо железа его абсорбция в кишечнике существенно снижается. *Факторами развития дефицита* железа (при условии достаточного его количества в пище) являются ахилия, атрофические изменения слизистой пищеварительного тракта, агастральные и анэнтеральные состояния, энтериты, сопровождающиеся ускоренным прохождением химуса в полости кишечника. Абсорбция железа в пищеварительном тракте является обратно пропорциональной его запасам и повышается при дефиците. При беременности абсорбция железа повышается до 4 мг/сутки.

Таким образом, регуляция обмена железа в организме осуществляется энтероцитами слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, которые «получают информацию» от различных тканей (печень, мышцы, эритроциты) организма о состоянии запасов железа в них. При истощении запасов железа в тканях включаются механизмы, усиливающие процесс абсорбции железа. В случае же избытка железа в организме всасывание этого микроэлемента через кишечный эпителий уменьшается (механизм обратной связи).

Механизм регуляции процесса всасывания железа в организме осуществляется также посредством сигнальной системы костный мозг (эритроидный росток) – энтероциты двенадцатиперстной кишки. Эта связь осуществляется с помощью белков – регуляторов эритропоэза, находящихся в плазме крови. Сигналы в эритроидный росток костного мозга поступают от тканей, находящихся в условиях гипоксии, или непосредственно от самих эритроцитов, в результате чего абсорбция железа в кишечнике усиливается. Роль молекулярного посредника между клетками – потребителями кислорода и клетками костного мозга – продуцентами гемоглобинсодержащих клеток эритрона, играет *эритропоэтин*, вырабатывающийся в почках. Однако при анемии около 10-15% эритропоэтина синтезируется дополнительно в печени. Именно эритропоэтин обеспечивает *гуморальную регуляцию эритропоэза*. Эритропоэтин поддерживает пул эритроидных предшественников, способствует их дифференцировке, ускоряет освобождение ретикулоцитов из костного мозга. Имеются сведения о стимулирующем влиянии эритропоэтина на процессы синтеза гемоглобина.

Регуляторные механизмы, поддерживающие гомеостаз железа, действуют в каждой клетке. Впервые D. Haile, M. Hentze, T. Rouault (1997) и другие исследователи идентифицировали IRE (iron response element) – железочувствительные элементы, которым отводится ведущая роль в регуляции метаболизма железа как в норме, так и при патологии. Особое значение имеет открытие IRE-опосредованного механизма в понимании патогенеза целого ряда железодефицитных состояний, при которых имеется адекватный или даже повышенный внеклеточный уровень железа, но сниженное его содержание внутри клетки. Согласно последним данным, на участке инициации трансляции мРНК фермента ALA-синтетазы имеется шпилечная петля – IRE. При низком уровне железа в эритроците IRE-связывающий белок присоединяется к IRE и предотвращает трансляцию. Нарушения гомеостаза железа проявляются в преобладающем большинстве случаев в форме дефицита железа.

Доказано, что на уровень железа в организме оказывают влияние такие процессы, как:

- *воспаление* (гипоферремия за счет накопления железа в клетках ретикулоэндотелиальной системы; ее биологический смысл – торможение железо-зависимого деления бактерий);
- *рахит*, при котором имеет место перераспределение железа из всех депо в кости (компенсация недостатка солей Са);
- *паренхиматозные поражения печени*, при которых развитие гиперсидеремии обусловлено нарушением депонирующей функции печени (пораженный или погибающий гепатоцит отдает железо в кровь).

Особенности обмена железа в организме плода и ребенка

Доказано, что во внутриутробном периоде существует положительный баланс железа. В основных механизмах, обеспечивающих положительный баланс железа у плода, задействованы:

– *плацента*: активный захват железа из кровотока матери; утилизация железа из гемоглобина материнских эритроцитов; активный перенос железа (однонаправленный) – из кровотока матери в кровоток плода;

– *фетальный трансферрин:* интенсивное насыщение железом за счет высокой активности трансферрина;

– *плацентарный ферритин:* создание резервного фонда железа; адекватное снабжение плода железом при сидеропении у матери;

– *фетальный ферритин:* более медленная его биотрансформация способствует максимальному сохранению фетальных запасов железа.

Благодаря этим механизмам количество железа, получаемого ребенком антенатально, не зависит от содержания железа в организме беременной. Имеются

DL_2(23).indb 53 04.04.2013 14:09:55

многочисленные и убедительные данные о том, что плод получает достаточное количество железа даже в тех случаях, когда у матери в период беременности отмечается железодефицитная анемия, т. е. передача железа от матери к плоду осуществляется даже тогда, когда его концентрация в крови беременной меньше, чем в крови ребенка. Это объясняется тем, что плоду обязательно необходимо взять «свое» количество железа. Таким образом природа заботится о будущем полноценного человека.

Транспорт железа через плаценту – активный процесс, осуществляемый против градиента концентрации, он возможен только в одном направлении – от беременной к плоду. Предполагается наличие в плаценте высокоактивной ферментативной системы, благодаря которой железо «забирается» из материнского трансферрина и «передается» фетальному трансферрину либо плацентарному ферритину.

При неосложненном течении беременности женщина передает плоду около 300 мг железа. Этот процесс происходит на протяжении всей беременности, но наиболее активно – начиная с 28-32-й недель гестации. Установлено, что интенсивность переноса железа от матери к ребенку растет параллельно сроку беременности и массе плода. Уже после 37-й недели гестации уровень сывороточного железа у плода выше, чем у матери. Специальный транспортный белок плода – трансферрин – связывает железо матери и переносит его в костный мозг плода, а также в ткани. Железо, доставленное к плаценте материнским трансферрином, взаимодействует со специфическими рецепторами щеточной каймы микроворсинок с последующим трансмембранным его переносом. После поступления железа в плаценту часть его депонируется в составе плацентарного ферритина, а другая часть связывается с фетальным трансферрином и непосредственно поступает в кровоток плода. Трансферрин плода «доставляет» железо в костный мозг, где происходит синтез гемоглобина, в то же время в тканях происходит образование ферментных систем, которые необходимы для нормального роста клеток. Избыток железа переносится в печень и мышцы, где создается своеобразный его запас или «депо» в виде ферритина.

Таким образом, первоначальные запасы железа у ребенка создаются благодаря антенатальному его поступлению через плаценту от матери. Исследования показали, что как доношенные, так и недоношенные дети при рождении имеют по 70-75 мг железа на 1 кг массы, в абсолютных цифрах это выглядит следующим образом: в организме доношенного ребенка содержится около 300-400 мг железа, недоношенного – всего 100-200 мг.

Решающую роль в процессах антенатального поступления железа в организм плода играют состояние маточно-плацентарного кровотока и функциональный статус плаценты.

Патологическое течение беременности (токсикозы, угроза прерывания и перенашивание беременности, гипоксический синдром, острые соматические и инфекционные заболевания или их обострение и др.), сопровождающееся нарушением маточно-плацентарного кровотока и плацентарной недостаточностью, приводит к уменьшению поступления железа в организм плода. Недостаточное антенатальное накопление железа отмечается при фетоматеринских и фетоплацентарных кровотечениях, внутриутробной мелене. Еще одной из причин недополучения плодом железа является многоплодная беременность: в таких условиях происходит перераспределение всего запаса железа между несколькими плодами.

Сразу же после рождения запасы железа, полученные от матери, пополняются за счет утилизации гемоглобина при распаде «лишних» эритроцитов, содержащих фетальный гемоглобин. Неонатальное (материнское и эритроцитарное) железо расходуется на синтез гемоглобина, миоглобина, железосодержащих ферментов, необходимых для поддержания нормального обмена веществ и гомеостаза, а также на компенсацию естественных потерь (с калом, мочой, потом), регенерацию клеток кожи, слизистых оболочек и т. д.

В последующем источником железа для организма ребенка становится поступление его из пищевых продуктов, а также использование запасов, которые были созданы во время внутриутробного периода.

Для детей первых 3-4 месяцев жизни материнское молоко является единственным продуктом питания, который обеспечивает равновесие обмена железа в организме. Это достигается благодаря сбалансированности состава грудного молока по всем ингредиентам и их четкому соответствию физиологическим потребностям организма малыша.

Хотя в женском молоке содержание железа незначительно (0,2-1,5 мг на 1 л молока), существуют специальные механизмы для его эффективного усвоения: до 50% его (0,25 мг) всасывается в кишечнике с помощью специального белка лактоферрина. Однако уже к 5-6 мес. у доношенного и к 3-4 мес. у недоношенного ребенка потребность в железе, составляющая 1 мг/сут, удовлетворяется за счет указанных источников только на 1/4. При этом искусственное вскармливание коровьим молоком, употребление сыра, яиц, чая, оксалатов, фосфатов замедляет всасывание железа.

В связи с высокой интенсивностью метаболических процессов в постнатальном периоде антенатальные запасы железа быстро истощаются: у недоношенных новорожденных к трехмесячному возрасту, а у доношенных к 5-6-му месяцу. При этом у недоношенных малышей депо используется быстрее, чем у доношенных, в виду очень интенсивного роста преждевременно рожденных детей. Развитию сидеропении, особенно у недоношенных, способствуют также низкая активность процессов реутилизации эндогенного железа и отсутствие полного покрытия физиологических потребностей в этом микроэлементе алиментарными факторами. Если профилактическая терапия сидеропении не проводится, то уже к 3-му месяцу жизни у недоношенных и к 5-6-му месяцу у доношенных детей, даже при естественном вскармливании, есть все предпосылки к развитию железодефицитной анемии.

Физиологическая потребность детей раннего возраста в железе складывается из необходимости:

DL_2(23).indb 54 04.04.2013 14:09:56

– компенсировать текущие естественные потери железа с калом, мочой, потом и др.;

– расходовать железо для синтеза гемоглобина, миоглобина, различных железосодержащих энзимов, обязательных для нормального обмена веществ и поддержания гомеостаза в условиях интенсивного анаболического метаболизма растущего детского организма;

– поддерживать резервы железа для продолжающегося развития и роста организма.

То есть естественная потребность в железе у детей не исчерпывается покрытием только физиологических его потерь, а направлена на поддержание положительного баланса железа и создание дополнительных метаболических его запасов.

Таким образом, к особенностями обмена железа у детей относят:

- активный, односторонний *трансплацентарный транспорт железа* – отсутствие железодефицита у плода;
- *ежедневная физиологическая потребность в железе* на 1-2-м году жизни составляет 0,7 мг/кг/сутки, в более старшем возрасте – 0,5-1,2 мг/сутки;
- *железо в женском молоке* содержится в составе белка лактоферрина, за счет которого обеспечивается усвоение в кишечнике ребенка 40-50% железа. Лактоферрин, кроме того, является неспецифическим фактором защиты. Насыщение лактоферрина ионами Fe^{3+} катализирует медьсодержащий белок молока лактокупреин;
- ни грудное, ни коровье молоко не может удовлетворить потребности в железе детей 1-го года жизни: полное *истощение депо* наступает на 5-6-м месяце;
- *у недоношенных* в периоде новорожденности не происходит реутилизации железа из разрушенных эритроцитов, что приводит к исчезновению депо уже ко 2-му месяцу жизни;
- *содержание железа в организме* составляет около 0,01%: у доношенного новорожденного – 300-400 мг, у взрослого 5-7 г;
- *баланс железа* у детей – положительный (у недоношенных – отрицательный), у взрослых мужчин – равновесный;
- *степень абсорбции* (всасываемость) пищевого железа у детей выше, чем у взрослых. Однако при дефиците железа у детей раннего возраста, в отличие от взрослых, его всасывание не увеличивается, а уменьшается, т. к. для усвоения железа из молока требуются ферменты кишечника, в состав которых также входит железо.

АНОНС

Науково-практична конференція з міжнародною участю
«Профілактика та рання діагностика соціально-небезпечних захворювань в практиці сімейного лікаря»

18 квітня 2013 року

м. Львів

Організатори:
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького МОЗ України.
79059, Львів, вул. Миколайчука, 9. Тел.: (0322) 52-68-49, 97-13-69.
Головне управління охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації.
79005, Львів, вул. Конопницької, 3. Тел.: (0322) 75-60-37.
Асоціація сімейних лікарів Львівщини.
Українська асоціація сімейної медицини

Науковий симпозіум з міжнародною участю
«Діагностика та лікування первинних імунодефіцитів у дітей»

18-19 квітня 2013 року

м. Мукачеве

Організатори:
Всеукраїнська громадська організація «Всеукраїнська асоціація дитячої імунології».
01103, Київ, вул. Кіквідзе, 13. Тел./факс: (044) 412-26-98.
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України

DL_2(23).indb 55 04.04.2013 14:09:56

Лактазна недостатність у дітей грудного віку з клінічними проявами атопічного дерматиту

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

Проблема лактазної недостатності у новонароджених та дітей грудного віку є актуальною для сучасної педіатрії. Лактазна недостатність є однією з частих причин синдрому мальабсорбції у дітей саме цього віку (А.И. Хавкин, Н.С. Жигарева, 2009; M.B. Heyman, 2006).

За даними зарубіжних джерел, поширеність лактазної недостатності в різних регіонах світу неоднакова: Швеція та Данія – 3%, Англія – 20-30%, Франція – 42%, країни Південно-Східної Азії, серед афроамериканців США – 80-100%, Європейська частина Росії – 16-18% (Е.А. Корниенко и соавт., 2006).

Лактазна недостатність, згідно з міжнародною класифікацією, поділяється на первинну та вторинну (M.B. Heyman, 2006).

Коди за МКХ-Х:

E73.0 – вроджена недостатність лактази,

E.73.1 – вторинна недостатність лактази,

E73.8 – інші види непереносимості лактази.

Вторинна лактазна недостатність пов'язана з пошкодженням ентероцитів, що призводить до зниження активності лактази. За даними M. Pfefferkorn et al. (2002), ступінь зниження активності лактази безпосередньо корелює зі ступенем атрофії ворсинок та інтенсивністю запалення слизової оболонки тонкого кишечника. Найчастіше вторинна лактазна недостатність виникає на фоні патології шлунково-кишкового тракту, при гастроінтестинальних формах алергії, дисбіозі кишечника, а також унаслідок вживання медикаментів, які ушкоджують слизову оболонку тонкої кишки (R. Arroyo, V. Martin, A. Maldonado, 2010).

За даними І.І. Балаболкіна (2003), перші ознаки гастроінтенстинальної харчової алергії у 60-70% випадках розвиваються у дітей протягом першого року життя. А за результатами епідеміологічних досліджень поширеність підтвердженої харчової алергії серед дітей першого року життя становить в економічно розвинених країнах 20-28%, у Росії – 6-15%, в Україні – 3-10% (Г.И. Смирнова, 2004).

За даними ВООЗ, у світі щороку реєструється до 1 мільйона вперше виявлених випадків атопічного дерматиту. В загальній структурі алергічних захворювань атопічний дерматит посідає одне з чільних місць (50-75%) (Г.И. Смирнова, 2004). Епідеміологічні дослідження, здійснені згідно з уніфікованими протоколами програми ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) в 155 клінічних центрах Європи, Азії, Австралії та Америки, показали, що поширеність атопічного дерматиту коливається від 1 до 46%. Частота цього захворювання серед дитячої популяції становить в США 17,2%, Японії – 24%, країнах Європи – 15,6%, Росії – від 5,2 до 15,5%, в Україні – 3,9%. Останніми десятиліттями поширеність атопічного дерматиту неухильно збільшується (О.Л. Ласиця, Т.С. Ласиця, С.М. Недельська, 2004; J.M. Hanifin, 2002).

У популяційному дослідженні, проведеному в Литві, серед обстежених 144 дітей віком від 1,5 до 24 міс., які хворіли на атопічний дерматит, порушення всмоктування лактози було виявлено у 59 (40,9%) пацієнтів. За даними авторів, ризик розвитку мальабсорбції лактози був вищим у дітей, яких вигодовували виняткова грудним молоком до 1 місяця життя, а потім переводили на змішане вигодовування (95% випадків мальабсорбції), ніж у дітей, які отримували виняткова грудне годування протягом перших 4-6 міс. життя (62%). Порушення всмоктування лактози частіше спостерігалося у хворих, чиї матері не переносять коров'ячого молока (20/30; 66,7%), ніж у дітей, чиї матері вживали молоко (39/95; 41,1%) ($p = 0,02$) (O. Rudzeviciene, I. Narkeviciute, R. Eidukevicius, 2004).

Таким чином, лактазна недостатність має певне значення у виникненні та розвитку атопічного дерматиту у дітей грудного віку.

Атопічний дерматит (синдром атопічної екземи/дерматиту) – генетично детерміноване хронічне запальне імунопатологічне захворювання шкіри, що характеризується свербежем, рецидивуючим стадійним перебігом із відповідними клініко-морфологічними особливостями залежно від віку; у типових випадках починається в ранньому віці, частіше – на основі IgE-залежних механізмів.

Клінічні прояви атопічного дерматиту відрізняються між віковими групами пацієнтів. У дітей грудного віку домінує ексудативна форма. Початок процесу припадає на 2-4-й місяць життя. Захворювання частіше маніфестує після переведення дитини на штучне годування. Патологічний процес має характер ериматозно-везикульозного епідермодерматиту. Локалізація шкірних про-

DL_2(23).indb 56 04.04.2013 14:09:57

явів різноманітна. У дітей першого року життя ранніми проявами харчової алергії є стійкі зопрілості при старанному догляді за шкірою. На початку захворювання визначається чіткий зв'язок загострень шкірних проявів із вживанням причинно-значущого алергену. Потім хвороба набуває рецидивуючого характеру. Зміни шкіри стають стійкими, що заважає виявленню етіологічного чинника.

Харчова алергія є провідною в етіології атопічного дерматиту у дітей на грудному вигодовуванні. Виявлено, що «винними» є один або два харчових продукти. Поліваленгна харчова алергія у дітей на грудному вигодовуванні трапляється рідко. Елімінація харчових алергенів з раціону харчування грудної дитини або матері-годувальниці має позитивний клінічний ефект. Алергологічне обстеження зазвичай підтверджує сенсибілізацію до харчових алергенів, однак негативний результат не виключає наявність харчової алергії. Причинно-значущі алергени найчастіше містяться в коров'ячому молоці, яйцях, злаках, сої, рибі. При вживанні овочів та фруктів червоного та оранжевого кольору у більшості дітей спостерігається дозозалежний ефект, що не виключає участь неімунних механізмів у патогенезі дерматиту.

Наявність алергізуючої активності вуглеводів, а саме лактози (Г. Лолора, Т. Фишер, Д. Адельман, 2000; И.В. Макарова, 2005), провокує тривале алергічне запалення, що призводить до розвитку вторинної лактазної недостатності, яка має стійкий характер.

У ряді досліджень виявлено, що при атопічному дерматиті як причиною, так і наслідком захворювання часто виступає дисбаланс мікробіоценозу. Порушення складу та функції власної мікрофлори призводить до порушення порожнинного та пристінкового травлення, посилюючи тим самим прояви шкірного синдрому.

Порушення ферментації дисахаридів (лактози) вважається одним із пускових факторів атопічного дерматиту. Воно призводить до розвитку вуглеводного дисбалансу та збільшення колонізації шкіри золотистим стафілококом, що продукує суперантиген. Стафілококи та продукти їх обміну збільшують проникність слизової оболонки кишечника, стимулюють посилення вивільнення медіаторів алергії, обтяжуючи перебіг атопічного дерматиту (D. Abeck, M. Mempel, 1998).

Діагностика атопічного дерматиту полягає в оцінці скарг, алергічного анамнезу (сімейного та індивідуального), комплексу клінічних проявів, визначенні рівня IgE та стану мікробіоценозу кишечника. Для об'єктивної оцінки ступеня тяжкості атопічного дерматиту та ефективності терапії розраховують індекс за шкалою SCORAD, що рекомендована Європейською робочою групою з проблем атопічного дерматиту (Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Forse on Atopik Dermatitis // Dermatology. – 1993. – Vol. 186 (1). – P. 23-31). Шкала SCORAD дає змогу не тільки найповнішою мірою показати основні симптоми атопічного дерматиту, але й оцінити динаміку клінічної картини протягом лікування. Показники оцінюють за шістьма основними симптомами: еритема, набряк/папула, кірки/мокнуття, екскоріація, ліхенізація, сухість. Ступінь виразності кожної ознаки оцінюють за чотирирівневою шкалою: 0 – відсутність, 1 – слабка, 2 – помірна, 3 – сильна. Також оцінюють площину ураження за схемою та суб'єктивні симптоми – свербіж, порушення сну за візуальною аналоговою шкалою. Ступінь тяжкості оцінюють за шкалою SCORAD, розраховуючи індекс за формулою: SCORAD=A/5+7xB/2+C, де A – площина ураженої шкіри у %; B – сума балів об'єктивних ознак (еритема, набряк, мокнуття, екскоріація, ліхеніфікація, сухість); C – сума балів суб'єктивних ознак (свербіж, порушення сну).

Гастроінтестинальні порушення у дітей грудного віку при алергічних станах викликають особливе занепокоєння. Їхній розвиток відбувається через раннє мікробне інфікування дитини на фоні вікової незрілості імунної системи та органів травлення, збільшеної проникливості кишкового бар'єра (А.С. Логинов, Т.М. Царегородцев, М.М. Зютина, 1988). Контамінація кишечника умовно патогенною флорою пошкоджує кишковий епітелій, порушує процеси травлення та всмоктування, викликає збільшене надходження у внутрішнє середовище харчових антигенів, токсинів, вірусів, бактерій. Порушення кишкового бар'єра спричиняє не тільки формування білково-енергетичної недостатності, але є головним механізмом хронізації процесу (И.Б. Куваева, Г.Г. Кузнецова, К.С. Ладодо, Т.Э. Боровик, 1986; Б.А. Шендеров, 1987; W.A. Walker, 1985).

Клінічна картина гастроінтестинальних проявів харчової алергії залежить від віку дитини (В.Ф. Жерносек, Т.П. Дюбкова, 2003; А.Н. Пампура, 2007). Найчастішими симптомами гастроінтестинальної харчової алергії у дітей раннього віку є виражене блювання та зригування, метеоризм, біль у животі, кольки, діарея та закрепи.

У більшості хворих із гастроінтестинальними проявами харчової алергії формується вторинна лактазна недостатність та дисбіоз кишечника.

Дисбіоз кишечника – клініко-лабораторний синдром, для якого характерні зміни кількісних та якісних показників мікрофлори, метаболічні та імунні порушення, що супроводжуються у деяких хворих клінічними симптомами ушкодження кишечника. Дисбіоз кишечника при гастроінтестинальних проявах харчової алергії є вторинним, але він може ускладнювати порушення функцій органів травлення. До основних факторів, які призводять до розвитку дисбіозу у дітей, належать: синдром мальабсорбції; лактазна недостатність; порушення моторної функції шлунково-кишкового тракту; зниження резистентності слизової оболонки шлунково-кишкового тракту.

Роль найбільш поширених представників умовно патогенної флори у формуванні дисфункцій шлунково-кишкового тракту у дітей з атопічним дерматитом мало вивчена. Відомо, що під впливом патогенної флори порушується ферментоутворювальна функція шлунково-кишкового тракту з розвитком синдрому мальабсорбції, зокрема лактазної недостатності.

Атопічний дерматит як хронічне захворювання суттєво погіршує якість життя дитини та її родини, призводить до порушень в емоційній сфері та соціальної дезадаптації. Проблема атопічного дерматиту має велике наукове та практичне медичне значення. Попри численні наукові дослідження, патогенез цього захворювання остаточно не з'ясований – наявні методи ліку-

DL_2(23).indb 57 04.04.2013 14:09:57

вання недостатньо ефективні, не завжди безпечні, не можуть гарантувати повного видужування.

Мета роботи: діагностика лактазної недостатності у дітей із атопічним дерматитом та оцінка засобів її корекції.

Матеріали і методи дослідження

У відділенні молодшого дитинства дитячої клінічної лікарні № 5 м. Києва у 2012 р. під спостереженням було 35 дітей віком 1-6 міс., у яких відзначалися клінічні прояви атопічного дерматиту та підозра на лактазну недостатність. Усі діти перебували на грудному вигодовуванні.

Алергічні прояви характеризувалися наявністю шкірних змін – висип на обличчі, шиї, на волосистій частині голови, на згинах кінцівок, на сідницях; свербіж шкіри. У крові 15 дітей виявлено помірну еозинофілію.

Діагностику та лікування лактазної недостатності проводили згідно з Наказом МОЗ України від 29.01.2013 р. № 59 «Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення».

Для виявлення лактазної недостатності оцінювали такі клінічні параметри: зригування, кишкові кольки одразу після годування дитини, рідкі випорожнення з кислим запахом та зміни у копрограмі, зниження pH калу менше ніж 5,5. Крім того, для підтвердження лактазної недостатності використовували водневий дихальний тест із навантаженням лактозою (1,5 г/кг). Для визначення водню (H_2) у повітрі, що видихається, використовували монітор Gastro+Gastrolyzer (Gastro+ Gastrolyzer Breath hydrogen (H_2) monitor) виробництва Bedfont Scientific Limited (Велика Британія).

Нами розроблена методика проведення водневого дихального тесту з використанням масок відповідного розміру для грудних дітей. Вміст водню вимірювали до навантаження лактозою (базальний рівень) та через 30 хв протягом 3 годин. Позитивним вважається тест при підвищенні рівня водню ≥ 20 ppm. Підвищення рівня водню > 10, але < 20 ppm визначається як надлишковий лактозозалежний бактеріальний ріст у кишечнику.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами дихального тесту у обстежених дітей з атопічними проявами виявили різний ступінь підвищення вмісту водню **(табл. 1)**.

Як видно із даних **таблиці 1**, у 13 (37,1%) дітей було виявлено підвищення рівня водню у повітрі, що видихається, ≥ 20 ppm, що вказує на наявність лактазної недостатності. Було відзначено, що такий ступінь підвищення досліджуваного показника спостерігався переважно у дітей віком 1-2 місяців (n = 7; 41,2%). Серед дітей віком 2-3 міс. лактазну недостатність діагностовано у 4 (36,4%) пацієнтів, а серед дітей 3-6 міс. – у 2 (28,6%) хворих.

За даними водневого тесту виявлено 12 (34,3%) дітей із надлишковим лактозозалежним бактеріальним ростом у кишечнику. Він частіше спостерігалася у дітей 1-2 міс. життя (у 35,3%).

У 10 (28,6%) обстежених дітей рівень водню не перевищував 10 ppm, що вважається негативним результатом водневого дихального тесту.

Для терапії лактазної недостатності використовували фермент лактазу. Його використання рекомендовано Наказом МОЗ України від 29.01.2013 р. № 59 «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із лактазою недостатністю». Під час кожного годування фермент додавали до 10-15 мл зцідженого грудного молока, вичікували 5-10 хвилин (щоб відбулася ферментація), а потім давали дитині на початку годування, після чого дитину годували грудьми. Для усунення проявів атопічного дерматиту дітям призначали антигістамінний препарат (диметиндену малеат у дозі 1 крапля на кг маси тіла 3 рази на добу).

Обстежені пацієнти з урахуванням клінічних симптомів та результатів водневого тесту були розподілені на 3 групи для отримання відповідного лікування.

Перша група. До неї увійшли 13 дітей із клінічними проявами атопічного дерматиту та встановленою лактазною недостатністю. Їм були призначені у комплексному лікуванні антигістамінний препарат та лактаза (Мамалак) із розрахунку 750 Од лактази на 100 мл молока.

Друга група охопила 12 дітей із клінічними проявами атопічного дерматиту та встановленим надлишковим лактозозалежним бактеріальним ростом у кишечнику. Ці пацієнти отримували антигістамінний препарат та лактазу (Мамалак) із розрахунку 375 Од лактази (1/4 капсули) на 100 мл молока.

Третю групу становили 10 дітей із клінічними проявами атопічного дерматиту та негативними результатами водневого дихального тесту. Діти отримували антигістамінний препарат.

Ефективність проведеного лікування оцінювали за динамікою клінічних симптомів, клініко-лабораторних показників.

Клінічна характеристика дітей залежно від результатів дихального тесту до початку лікування представлена **у таблиці 2**. В **таблиці 3** представлені зміни цих показників у процесі та після завершення терапії.

Таблиця 1. Показники водневого дихального тесту у дітей з атопічним дерматитом залежно від віку дитини

Вік обстежених, міс.	Кількість дітей			
	Загальна, абс.	Збільшення вмісту водню < 10 ppm	Збільшення вмісту водню > 10, але < 20 ppm	Збільшення вмісту водню ≥ 20 ppm
		Абс. (%)		
1-2	17	4 (23,5)	6 (35,3)	7 (41,2)
2-3	11	4 (36,4)	3 (27,2)	4 (36,4)
3-6	7	2 (28,6)	3 (42,8)	2 (28,6)

DL_2(23).indb 58 04.04.2013 14:09:57

Як видно із даних **таблиці 3**, в усіх групах спостерігалися позитивні клінічні зміни. Так, на 5 добу лікування лише у 8 (61,5%) дітей I групи спостерігалися шкірні прояви, а на 10 – у ще меншої кількості дітей.

Була відзначена більш виразна позитивна динаміка кишкових проявів у дітей, які отримували фермент лактазу. Так, кишкові кольки на 5 добу утримувалися у 6 (46,1%) дітей I групи, а на 10 добу – тільки у 1 (7,7%) обстеженого. Загальний неспокій на 5 добу лікування реєстрували у 4 (30,7%) дітей, а на 10 добу він не проявлявся у жодної дитини.

Аналіз динаміки клінічних симптомів показав ефективність включення лактази у терапію дітей із клінічними проявами атопічного дерматиту та підтвердженою лактазною недостатністю.

Аналіз крові до початку лікування показав у всіх дітей помірну еозинофілію: у I групі – 6-9%, у II і III групах – 5-9%. Рівень еозинофілів крові на 10 добу знижувався у I та II групі до 0-1%, а у III групі – до 2-4%.

До початку лікування у дітей I, II та III груп спостерігалися відхилення у результатах копрограми, слиз у помірній кількості, кисла реакція (pH) калу, зміна його кольору на жовто-зелений. У динаміці спостереження у I та II групах зміни в копрограмі практично не фіксувалися.

Таким чином, серед дітей першого півріччя життя на грудному вигодовуванні, які мали атопічні зміни шкіри та розлади діяльності кишечника, у 37,1% було виявлено підвищення рівня водню у видихуваному повітрі ≥ 20 ppm, що вказує на наявність лактазної недостат-

Таблиця 2. Клінічні характеристики пацієнтів з атопічним дерматитом залежно від результатів дихального тесту

Клінічні прояви	I група n = 13	II група n = 12	III група n = 10
	Абс. кільк. (%)		
Виражений свербіж шкіри	13 (100%)	12 (100%)	10 (100%)
Висип			
– на обличчі	13 (100%)	12 (100%)	10 (100%)
– на шиї	10 (76,9%)	10 (76,9%)	8 (80%)
– на волосистій частині голови	13 (100%)	11 (91,6%)	10 (100%)
– на згинах кінцівок	11 (84,6%)	12 (100%)	9 (90%)
– на сідницях	10 (76,9%)	12 (100%)	7 (70%)
Гастроінтестинальні прояви			
– кишкові кольки	13 (100%)	10 (83,3%)	8 (80%)
– зригування	8 (61,5%)	7 (58,3%)	5 (50%)
– рідкі випорожнення	10 (76,9%)	8 (66,6%)	5 (50%)
– закрепи	3 (23,1%)	4 (33,3%)	5 (50%)
Загальний неспокій дитини	13 (100%)	12 (100%)	10 (100%)

Таблиця 3. Динаміка клінічних проявів у дітей з атопічним дерматитом на 5 та 10 добу лікування

Клінічні прояви	I група n = 13 (%)		II група n = 12 (%)		III група n = 10 (%)	
	5 доба	10 доба	5 доба	10 доба	5 доба	10 доба
	Абс. кільк. (%)					
Свербіж шкіри	6 (46,1%)	2 (15,4%)	7 (58,3%)	3 (25%)	7(70%)	3 (30%)
Висип						
– на обличчі	8 (61,5%)	2 (15,4%)	6 (50%)	2 (16,7%)	7(70%)	3 (30%)
– на шиї	5 (38,5%)	1 (7,7%)	4 (33,3%)	1 (8,3%)	5(50%)	2 (20%)
– на волосистій частині голови	7 (53,8%)	1 (7,7%)	4 (33,3%)	1 (8,3%)	6(60%)	3 (30%)
– на згинах кінцівок	5 (38,5%)	1 (7,7%)	8 (66,7%)	4 (33,3%)	7(70%)	2 (20%)
– на сідницях	7 (53,8%)	2 (15,4%)	9 (75%)	4 (33,3%)	3(30%)	1 (10%)
Гастроінтестинальні прояви						
– кишкові кольки	6 (46,1%)	1 (7,7%)	5 (41,7%)	1 (8,3%)	8(80%)	7 (70%)
– зригування	5 (38,5%)	0 (0%)	6 (50%)	1 (8,3%)	5(50%)	5 (50%)
– рідкі випорожнення	4 (30,7%)	0 (0%)	5 (41,7%)	1 (8,3%)	5(50%)	4 (40%)
– закрепи	2 (15,4%)	0 (0%)	3 (25%)	2 (16,7%)	5(50%)	4 (40%)
Загальний неспокій дитини	4 (30,7%)	0 (0%)	5 (41,7%)	1 (8,3%)	7(70%)	5 (50%)

DL_2(23).indb 59 04.04.2013 14:09:57

ності. Прояви останньої були більш поширені серед дітей перших місяців життя. Крім того, у 34,3% дітей зареєстрований надлишковий лактозозалежний бактеріальний ріст у кишечнику, який також частіше спостерігався у дітей віком 1-2 міс.

Дітям перших місяців життя властива транзиторна непереносимість лактози. Наявність алергізуючої активності вуглеводів, а саме лактози (Г. Лолора, Т. Фишер, Д. Адельман, 2000; И.В. Макарова, 2005) провокує тривале алергічне запалення, що призводить до розвитку вторинної лактазної недостатності, яка набуває стійкого характеру. Тому доцільно в терапії дітей, що перебувають на грудному вигодовуванні та мають атопічний дерматит і лактазну недостатність, призначати фермент лактазу. Її вживання зменшує кількість лактози в кишечнику дитини, послаблює її алергізуючу активність, пригнічує надлишковий лактозозалежний ріст мікробної флори, зменшує виразність клінічних проявів дерматиту та кишкових змін. Лактаза дає змогу зберегти грудне вигодовування. Вимушений перехід на штучне вигодовування в таких випадках часто підсилює прояви шкірної алергії.

Фермент лактаза (Мамалак) у наших дослідженнях виявив позитивну клініко-параклінічну ефективність, добре переносився пацієнтами, побічних дій при його застосуванні не спостерігалося.

Необхідні подальші клінічні спостереження за дітьми з атопічним дерматитом і лактазною недостатністю для розробки схем застосування лактази у комплексній терапії різних категорій пацієнтів – із лактазною недостатністю, з вираженим та помірно вираженим лактозозалежним бактеріальним ростом у кишечнику тощо.

Висновки

1. Вивчення та оцінка значущості факторів ризику розвитку атопічного дерматиту показали, що високу ймовірність алергії мають діти грудного віку з порушенням функцій шлунково-кишкового тракту з народження, зокрема малюки з лактазною недостатністю.

2. Включення лактази у комплексну реабілітацію дітей із лактазною недостатністю та атопічним дерматитом є патогенетично обгрунтованим.

Література:

1. Хавкин А.И., Жигарева Н.С. Лактазная недостаточность // Гастроэнтерол. – 2009. – № 1. – С. 78–82.

2. Heyman M.B. Lactose intolerance in infants, children and adolescents // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118 (3). – P. 1279–86.

3. Корниенко Е.А., Митрофанова Н.И., Ларченкова Л.В. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста // Вопр. совр. педиатрии. – 2006. – Т. 5. – № 4. – С. 70-76.

4. Балаболкин И.И. Современная концепция патогенеза и принципы терапии аллергических заболеваний у детей // Педиатрия. – 2003. – № 4. – С. 52-57.

5. Баранов А.А., Ревякина В.А., Короткий Н.Г. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика. Пособие для врачей. – М., 2005. – 104 с.

6. Смирнова Г.И. Современные подходы к лечению и реабилитации атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией // Аллергол. и иммунол. в педиатрии. – 2004. – № 1. – С. 34-39.

7. Ласиця О.Л., Ласиця Т.С., Недельська С.М. Алергологія дитячого віку. – Київ: Книга плюс, 2004. – 368 с.

8. Hanifin J.M. Epidemiology of atopic dermatitis // Immunol. Allergy Clin. NA. – 2002. – Vol. 22 – P. 1-24.

9. Клиническая иммунология и аллергология. Под ред. Г. Лолора-младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана. Пер. с англ. – М.: Практика, 2000. – 400 с.

10. Макарова И.В. Диетотерапия и комплексный подход к наружному лечению при атопическом дерматите у детей. Пособие для практических врачей. – М., 2005. – 76 с.

11. Abeck D., Mempel M. Staphylococcus aureus in atopic colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implications // Br J Dermatol. – 1998. – № 139. – P. 6-13.

12. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Forse on Atopik Dermatitis/Dermatology. – 1993. – Vol. 186 (1). – P. 23-31.

13. Логинов А.С., Царегородцев Т.М., Зютина М.М. Иммунная система и болезни органов пищеварения. Издание АМН СССР – М.: Медицина, 1988. – 256 с.

14. Куваева И.Б., Кузнецова Г.Г., Ладодо К.С., Боровик Т.Э. Характеристика микрофлоры кишечника у детей первого года жизни с кожными проявлениями пищевой аллергии // Педиатрия. – 1986. – № 9. – С. 7-11.

15. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора человека и некоторые вопросы микроэкологической токсикологии // Антибиотики и мед. биотехнология. – 1987. – № 3. – С. 165-170.

16. Walker W.A. Absorption of protein and protein fragments in the developing intestine: role in immunologic/allergic reactions // Pediatrics. – 1985. – V. 75, № 1 (Pt. 2). – P. 167-171.

17. Жерносек В.Ф., Дюбкова Т.П. Аллергические заболевания у детей: Рук. для врачей. – Мн.: Новое знание, 2003. – 335 с.

18. Пампура А.Н. Пищевая аллергия у детей. – М., 2007. – 60 с.

19. Rudzeviciene O., Narkeviciute I., Eidukevicius R. Lactose malabsorption in young Lithuanian children with atopic dermatitis / Centre of Paediatrics, Vilnius University, Vilnius, Lithuania // Acta Paediatrica. – 2004. – № 93 (4). – P. 482-486.

21. Arroyo R., Martin V., Maldonado A. Treatment of Infectious Mastitis during Lactation: Antibiotics versus Oral Administration of Lactobacilli Isolated from Breast Milk // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 50 (12). – P. 1551–1558.

22. Наказ МОЗ України від 29.01.2013 р. № 59 «Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення».

DL_2(23).indb 60 04.04.2013 14:09:58

Ферменти лактази

усувають основну причину колік

- Фермент лактаза внесений в "Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення"* в якості медикаментозного лікування кишкових кольок у дітей.
- Фермент лактази зменшує вираженість метеоризму і кишкових кольок на 2-4 добу**.
- Ферменти лактази – усувають основну причину кольок.
- Ферменти лактази – зберігають грудне вигодовування дітей.

Наказ МОЗ України від 29.01.2013 р. № 59 "Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення"

***Проблемні питання перебігу та лікування лактазної недостатньсті у дітей раннього віку /О.Г. Шадрін, Т.Л. Марушко, В.П.Місник, В.М. Фисун, К.Р. Марушко //"Современная педиатрия", №6, 2011.*

Клініко-діагностичне значення метаболічної активності сегментоядерних гранулоцитів крові в постановці атопічного фенотипу бронхіальної астми в дітей

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

Бронхіальна астма (БА) залишається однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасної педіатрії. Це зумовлено, насамперед, значною поширеністю захворювання, частою гіподіагностикою, особливо в дитячому віці, продовженням зростання питомої ваги тяжких форм хвороби [2, 4, 5, 12]. БА дотепер є патологією, до якої постійно прикута увага науковців. Незважаючи на поглиблення уявлень про захворювання, розробку та широке впровадження сучасних методів і схем лікування, рівень досягнення контролю над БА продовжує залишатися недостатнім [6, 7, 13, 14]. Однією з причин недостатньо ефективного досягнення контрольованого перебігу захворювання є недоврахування особливостей формування та розробки лікування різних фенотипів БА [7, 8, 10]. Результати багаторічного досвіду свідчать, що БА в дітей характеризується хронічним, зазвичай алергічним, запаленням дихальних шляхів, що формує їхню гіперчутливість та основні симптоми захворювання [12, 14, 15, 16]. Розвиток запального процесу в респіраторному тракті хворих із БА визначається дією основних ефекторних клітин, до яких належать еозинофільні та нейтрофільні гранулоцити. Щодо визначення ролі еозинофільних гранулоцитів крові в реалізації алергічного запалення при бронхіальній астмі в літературі більше уваги приділяється їхнім морфометричним характеристикам [8, 12, 13, 15]. Питання метаболічної активності цих гранулоцитів висвітлені недостатньо. У гранулах еозинофілів містяться лужні білки, головні з яких – великий основний протеїн, еозинофільний катіонний протеїн, еозинофільна пероксидаза, еозинофільний нейротоксин. Прозапальні властивості еозинофілів проявляються завдяки дії саме цих речовин, яким властива цитотоксичність і здатність стимулювати дегрануляцію опасистих клітин та базофілів [8, 15]. Тобто концентрація основних цитотоксичних речовин, які виділяють еозинофіли – катіонних білків, пероксидази, може свідчити про ступінь активації ключових прозапальних клітин алергічного запалення й, таким чином, непрямо – про тяжкість цього запального процесу. У літературних джерелах більше уваги приділяється вивченню зазначених цитотоксичних речовин у сироватці крові, і незначна кількість публікацій присвячена визначенню ролі саме внутрішньоклітинного вмісту цитотоксичних речовин під час розвитку атопічної БА, яка превалює в дитячому віці [5, 6, 15]. У низці досліджень описано підвищення показників функціональної активності еозинофілів за наявності атопічної реактивності [12, 13, 14], проте за іншими даними при атопічній формі БА відзначається зниження функціональної активності еозинофільних гранулоцитів, що пов'язано з виснаженням їхнього метаболічного потенціалу за умови алергенної стимуляції [2, 6, 7]. Літературні повідомлення про використання змін показників метаболічної активності еозинофілів для підтвердження бронхіальної астми атопічного фенотипу нечисленні та суперечливі [11, 12, 14]. В одних джерелах звертають увагу на достатню діагностичну цінність цього показника під час встановлення атопічного фенотипу БА в дітей [12, 13], інші автори доводять, що використання лише показників активності еозинофільних лейкоцитів крові є малоінформативним тестом для підтвердження чи спростування атопічної БА в дітей [14, 16].

Патогенетична роль нейтрофільних гранулоцитів як одних із ефекторних клітин має більш суттєве значення під час розвитку БА неатопічного фенотипу, в основі реалізації якої провідним фактором виступають численні інфекційні чинники [1, 2, 5, 14]. Деякі науковці наголошують на провідній ролі нейтрофільного запалення у формуванні клінічно-функціональних змін при тяжкій астмі, яка найбільш притаманна фенотипу неатопічної БА [1, 5].

У сучасних літературних джерелах недостатньо висвітлено значення оцінки ступеня метаболічної активності нейтрофільних лейкоцитів крові під час розвитку атопічної та неатопічної БА в дитини. У деяких літературних повідомленнях зазначається, що в процесі розвитку тільки ранньої астматичної реакції виникає нейтрофільне запалення, а під час розвитку як ранньої, так і пізньої астматичної реакції запалення відразу ж має ознаки еозинофільно-нейтрофільного [2, 4, 6, 15].

Отже, залишається численна кількість невирішених питань, пов'язаних насамперед з оцінкою чутливості та специфічності, прогностичної цінності показників змін метаболічної активності еозинофільних і нейтрофільних лейкоцитів периферичної крові під час верифікації

DL_2(23).indb 62 04.04.2013 14:09:59

атопічної БА в дитячому віці. Встановлення ролі ефекторних клітин у реалізації алергічного запалення при БА в дитячому віці є важливим клінічним завданням, вирішення якого дасть змогу обирати індивідуальну адресну протирецидивну терапію й таким чином досягти контролю над захворюванням.

Мета дослідження – вивчення клініко-діагностичної цінності показників метаболічної та фагоцитарної активності ефекторних клітин (еозинофілів, нейтрофілів) при атопічній бронхіальній астмі в дітей.

Матеріал та методи

Для досягнення поставленої мети було сформовано дві клінічні групи. Першу (I) групу становили 28 дітей із атопічною бронхіальною астмою (наявність власного та/чи родинного позитивного алергологічного анамнезу), до II клінічної групи увійшли 26 пацієнтів із діагнозом БА без ознак атопії. Середній вік хворих I клінічної групи становив 11,3 ± 3,3 року, а групи порівняння – 12,7 ± 3,2 року відповідно ($p > 0,05$). За основними характеристиками групи були зіставними.

Для оцінки метаболічного стану нейтрофільних та еозинофільних лейкоцитів визначали внутрішньоклітинний вміст еозинофільних катіонних білків (ЕКБ) в умовних одиницях (у. о.) за методом В.Е. Пігаревського, еозинофільної пероксидази (ЕП) (в у. о.) – за методом Грехема – Кнолля [3]. Дослідження фагоцитарної активності (ФА) і фагоцитарного числа (ФЧ) нейтрофілів та еозинофілів крові проводили за методом Є.Н. Мосягіної [3]. Отримані результати аналізували за допомогою методів біостатистики та клінічної епідеміології.

Результати дослідження

За кількістю еозинофілів та паличкоядерних нейтрофілів крові відмінностей у порівнюваних групах виявити не вдалося. Так, середнє значення абсолютного еозинофільного числа у представників I клінічної групи становило 0,4 ± 0,02 г/л, абсолютного числа нейтрофільних гранулоцитів – 0,8 ± 0,03 г/л, а в пацієнтів групи порівняння – відповідно 0,3 ± 0,02 та 0,9 ± 0,04 ($p > 0,05$).

Між досліджуваними групами не встановлено вірогідної різниці в показниках ФА нейтрофілів крові: у дітей I клінічної групи вони коливалися від 65 до 95%, а у представників II групи – від 32 до 99% ($p > 0,05$). Максимальні та мінімальні значення ФЧ в обстежених дітей I клінічної групи становили 2,1 та 11,2, а у представників групи порівняння – відповідно 3,7 та 14,8 ($p > 0,05$). Отже, у пацієнтів із неатопічним фенотипом астми максимальні та мінімальні значення фагоцитарного числа нейтрофілів крові були дещо вищими порівняно з даними у хворих I групи спостереження. Це, можливо, пояснюється наявністю нейтрофільного патерну запальної відповіді організму при неатопічній БА, що узгоджується з окремими літературними повідомленнями [1, 6].

Результати проведеної оцінки фагоцитарної функції еозинофільних гранулоцитів крові у представників груп спостереження наведені в **таблиці**.

Як видно із представлених даних, між групами виявлені статистично вірогідні відмінності за показниками фагоцитарної активності еозинофільних лейкоцитів крові. У дітей із фенотипом атопічної БА показники ФА та ФЧ еозинофілів були вірогідно нижчими порівняно з дітьми із неатопічною БА, що може свідчити про функціональну виснаженість цих клітин.

Комплексне використання результатів вивчення фагоцитарної функції еозинофільних гранулоцитів крові (зокрема показника ФА менше 60% та ФЧ менше 2,0) мало задовільну діагностичну цінність у верифікації атопічної БА. Так, чутливість цього комплексного тесту становила 63,3%, специфічність – 70%, позитивна передбачувана цінність – 74,5%, негативна передбачувана цінність – 56,8%. Показники клінічно-епідемічного ризику наявності атопічної БА були такими: відносний ризик – 3,8 [2,1-6,9], атрибутивний ризик – 0,3, співвідношення шансів – 1,7 [1,2-2,4]. Отримані результати дають змогу зробити висновок про доцільність використання цього комплексного тесту для верифікації атопічної БА й удосконалення індивідуалізованого протизапального лікування.

Відомо, що пошкоджувальна дія еозинофільних та нейтрофільних лейкоцитів реалізується завдяки викиду з них у позаклітинний простір специфічних агресивних речовин, до яких належать катіонні білки та пероксидаза [12, 13]. Виходячи з цього, доцільним вважали визначити в обстежуваних дітей внутрішньоклітинний уміст зазначених речовин для оцінки їхньої клінічної значущості у виявленні бронхіальної астми атопічного та неатопічного фенотипів. У представників обох груп не виявлено суттєвої різниці за вмістом катіонних білків та рівнем активності пероксидази в нейтрофільних лейкоцитах крові. Разом із тим внутрішньоклітинний уміст ЕКБ та ЕП у пацієнтів I групи спостереження становив відповідно 0,15 ± 0,06 та 1,38 ± 0,37 у. о., а у представників групи порівняння – 0,2 ± 0,08 та 1,53 ± 0,18 у. о. ($p > 0,05$). Незважаючи на відсутність статистично вірогідної різниці за середніми значеннями, у хворих I групи прослідковувалася чітка тенденція до зменшення вмісту ЕКБ та ЕП. Так, частка хворих I клінічної групи, в яких внутрішньоклітинний уміст ЕКБ був меншим за середньогруповий показник, сягала 60,0 ± 3,2%, а серед представників II групи – 51,3 ± 4,2% ($p > 0,05$). Частка хворих I групи, в яких активність ЕП була меншою за середньогруповий показник, становила 43,1 ± 3,6%, а серед представників II групи – 40,1 ± 4,2% ($p > 0,05$).

Таким чином, під час розвитку атопічної бронхіальної астми метаболічна активність головних прозапальних клітин алергічного запалення – еозинофілів крові – за даними фагоцитарної функції та показниками внут-

Таблиця. Показники фагоцитарної функції еозинофільних гранулоцитів крові дітей груп порівняння

Клінічні групи	Показники фагоцитозу		
	Кількість дітей	ФА, %	ФЧ, у.о.
I	28	62,8 ± 2,8	1,95 ± 0,14
II	26	77,4 ± 3,4	4,7 ± 0,94
P між групами I і II		< 0,05	< 0,05

DL_2(23).indb 63 04.04.2013 14:09:59

рішньоклітинного вмісту основних цитотоксичних речовин (катіонні протеїни, пероксидаза) значно скомпрометована, що можна використати у процесі проведення комплексної клінічно-параклінічної діагностики цього фенотипу БА в дітей. У випадках недосягнення контролю над захворюванням за допомогою запропонованих тестів стає можливим виокремлення хворих із неатопічним фенотипом астми, в яких напрям базисної терапії повинен скеровуватися на нейтрофіл-опосередкований запальний процес.

Висновки

1. Під час розвитку атопічного фенотипу БА в дитячому віці відзначається тенденція до зниження метаболічної активності еозинофільних гранулоцитів крові за показниками внутрішньоклітинного вмісту їхніх основних цитоксичних речовин (еозинофільних катіонних білків, пероксидази), а також їхньої фагоцитарної активності.

2. Зниження показників фагоцитарної активності (менше 60%) і фагоцитарного числа (менше 2,0 у.о.) еозинофільних гранулоцитів крові асоціюється з вірогідно вищим ризиком наявності атопічної бронхіальної астми

Література

1. Заболотнов В.А. Функциональная активность нейтрофилов и содержание лейкотриена В4 в динамике беременности на фоне хронических обструктивных заболеваний легких // Укр. пульмонол. журн. – 2000. – № 2. – С. 48-49.

2. Іванова Л.А. Показники гіперсприйнятливості бронхів при різних фенотипах бронхіальної астми / Матер. наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми діагностики та лікування бронхіальної астми». – Київ, 2010 // Астма та алергія. – 2010. – № 1–2. – С. 89-90.

3. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М. : Медпресс-информ, 2004. – 911 с.

4. Кухтинова Н.В. и др. Фенотип неатопической астмы у детей // Сб. тр. XIX Нац. Конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2009. – С. 80.

5. Нестеренко З.В. Современные клинические особенности бронхиальной астмы у детей // Астма та алергія. – 2010. – № 1–2. – С. 39-41.

6. Нестеренко З.В. Фенотипические варианты бронхиальной астмы у детей // Астма та алергія. – 2010. – № 3–4. – С. 33-36.

7. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А. Бронхиальная астма: современные возможности диагностики и пути достижения контроля // Здоров'я України. – 2010. – № 2 (червень). – С. 18-20.

8. Чоп'як В.В., Ліщук-Якимович Х.О., Пукаляк Р.М. Клініко-імунологічні особливості хворих на бронхіальну астму з еозинофілією та без неї // Астма та алергія. – 2011. – № 1. – С. 11-16.

9. Швыдченко И.Н., Нестерова И.В., Синельникова Е.Ю. Цитокинсекретирующая функция нейтрофильных гранулоцитов // Иммунология. – 2005. – № 1. – С. 31-34.

10. Яшина Л.А. Астма-контроль – пути достижения // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – № 2. – С. 13-18.

11. Baggiolini M., Dewald B., Moser B. Interleukin 8 and related chemotactic cytokines: C-X-C and C-C chemokines // Adv. Immunol. – 1994. – Vol. 55. – P. 97-179.

12. Kim C.K., Choi J., Kita H. et al. Increases in airway eosinophilia and a Th1 cytokine during the chronic asymptomatic phase of asthma // Respir. Med. – 2010. – Vol. 104, № 10. – P. 1436-1443.

13. Kowalski M.L., Cieslak M., Makowska J.B. et al. Clinical and immunological determinants of severe/refractory asthma (SRA): association with Staphylococcal superantigenspecific IgE antibodies // Allergy. –2011. – Vol. 66, № 1. – P. 32-38.

14. Regal J.F., Selgrade M.K. Hypersensitivity reactions in the respiratory tract // Comprehensive Toxicology. – 2010. – Chapter 5.20. – P. 375-395.

15. Takisawa R., Pawankar R., Yamagishi S., Yagi T. Epithelial cells as immunoregulators of airway inflammation // Allergy Clin. Immunol. Int. – J. World Allergy Org. – 2005. – Vol. 17, № 5. – P. 203-207.

16. Taylor D.R., Bateman E.D., Kay A.B., Phipps S., Robinson D.S. et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control // Trends Immunol. 2004.– V. 25.– № 4.– P. 477-482.

АНОНС

Науково-практична конференція з міжнародною участю
«Сучасні методи діагностики та лікування хронічних захворювань ЛОР-органів у дітей та дорослих»

20-21 травня 2013 року,
АР Крим, м. Ялта

Організатори:
Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України».
Українське наукове медичне товариство лікарів-оториноларингологів.
03057, Київ, вул. Зоологічна, 3. Тел.: (044) 483-12-82, тел./факс: (044) 483-15-80

DL_2(23).indb 64 04.04.2013 14:10:00

Застосування *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 для лікування немовлят із дитячими кольками: результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження

Критеріями дитячих кольок у немовлят від народження до 4-місячного віку є:

- напади дратівливості, збудження чи плачу, які починаються і припиняються без очевидної причини;
- епізоди тривалістю ≥ 3 год на добу щонайменше 3 дні на тиждень протягом ≥ 1 тижня;
- відсутність при цьому зниження прибавки маси тіла і відставання в рості.

Інтенсивність такого плачу зазвичай є найбільшою у віці близько 6 тижнів, а приблизно до 4-го місяця він припиняється. *Можливі причини кольок* включають:

– болючі кишкові скорочення;
– непереносимість лактози;
– харчову алергію;
– зміну мікрофлори кишечника;
– кишкові гази;
– неправильну інтерпретацію батьками нормальної картини плачу;
– різні комбінації вказаних вище причин.

Для лікування кольок застосовуються різні форми терапії, зокрема вживання гідролізованих сумішей, сахарози, трав'яних чаїв, сумішей на основі сої, сумішей зі зниженим вмістом лактози та збагачених харчовими волокнами; збільшення часу перебування дитини на руках, застосування музики, вібрації або масажу, спінальну маніпуляційну терапію. Проте ефективність жодного з цих методів не було доведено. Є припущення, що кольки в немовлячому віці збільшують схильність до рецидивуючого болю в животі, алергічних захворювань та психічних розладів у дитячому віці. Є дані, які свідчать про певну користь пробіотиків. У відкритому рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) за участю 83 немовлят на грудному вигодовуванні було документально підтверджено, що вживання *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730, якщо порівняти з прийомом симетикону, набагато ефективніше скорочує час плачу (F. Savino et al., 2007). Однак є думка, що методологічні обмеження дослідження, зокрема відсутність таких моментів, як приховування розподілу, маскування даних і статистичний аналіз даних усіх рандомізованих пацієнтів (ITT [intention-to-treat] аналіз), а також істинної групи плацебо, може знецінити ці результати. Крім того, було виявлено, що штам *L. reuteri* ATCC 55730 потенційно може передавати резистентність до тетрацикліну і лінкоміцину, і його замінили на новий штам *L. reuteri* DSM 17938 без небажаних плазмідних генів резистентності. У 2010 р. F. Savino et al. показали в подвійних сліпих РКД, що порівняно з плацебо вживання *L. reuteri* DSM 17938 поліпшувало симптоми дитячих кольок у 46 немовлят на грудному вигодовуванні.

Консенсусу щодо використання *L. reuteri* DSM 17938 для лікування немовлят із дитячими кольками немає. У літературі підкреслюється важливість проведення незалежними дослідниками повторних досліджень в різних популяціях для отримання вірогідних висновків. Одним із таких подвійних сліпих РКД стало клінічне дослідження, проведене на кафедрі педіатрії та сімейної медицини Варшавського медичного університету (Польща) з метою порівняння ефективності *L. reuteri* DSM 17938 та плацебо в лікуванні немовлят з дитячими кольками на грудному вигодовуванні (H. Szajewska et al., 2013).

Методи

РКД було проведене згідно зі стандартами керівництва CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials – Єдині стандарти представлення результатів випробувань) і схвалене Комітетом з етики Варшавського медичного університету.

Дослідження проведено в період з січня 2010 р. по грудень 2011 р. у рамках первинної допомоги на засадах сімейної медицини у Варшаві. До дослідження залучали доношених дітей віком < 5 міс. із дитячими кольками (визначали як епізоди плачу тривалістю ≥ 3 год на добу принаймні 3 дні на тиждень протягом 7 днів до включення), які були лише або переважно (> 50%) на грудному вигодовуванні. Критеріями виключення були гостре або хронічне захворювання, шлунково-кишкові розлади або використання будь-яких антибіотиків і/або пробіотичних фармацевтичних препаратів протягом 7 днів до початку дослідження.

Дослідники ретельно дотримувалися принципів рандомізації та прихованого розподілу. Ні персонал, ні батьки не знали, до якої групи належить дитина. Всі учасники та дослідники дотримувалися дизайну сліпого дослідження. Обидва досліджувані продукти, *L. reuteri* DSM 17938 і плацебо, були виготовлені та поставлені BioGaia AB (Лунд, Швеція) у вигляді рідини в однакових пляшечках і зберігалися в холодильнику до використання; виробник жодним чином не впливав на концепцію, дизайн або проведення дослідження, аналіз та інтерпретацію даних. Рандомізаційні коди було розкрито після аналізу всіх даних.

DL_2(23).indb 65 04.04.2013 14:10:00

Всі немовлята підходили для скринінгу з метою відбору в дослідження. Якщо дитина відповідала критеріям включення, а батьки/опікуни були зацікавлені в участі в дослідженні, останніх опитували щодо симптомів кольок протягом останнього тижня. Діти, які відповідали критеріям включення, були рандомізовані для отримання або *L. reuteri* DSM 17938 перорально у дозі 108 КУО, або плацебо (ідентичного за формою у всіх відношеннях, окрім відсутності живих пробіотичних бактерій). Діти обох груп приймали перорально по 5 крапель відповідного продукту 1 раз на день протягом 21 дня. Батьки отримували щоденники, в яких повинні були фіксувати час прийому досліджуваного продукту, щоденну тривалість плачу, власні враження щодо тяжкості кольок і відомості щодо якості життя сім'ї, а також інформацію про будь-які побічні реакції.

Після початку дослідження були заплановані візити на 7, 14, 21 і 28-й дні. Під час останнього візиту (28-й день) оцінювали вплив втручання через 1 тиждень після припинення його дії, батьки повертали щоденники та невикористані продукти дослідження. Спеціальних заходів щодо оцінки комплаєнсу не вживали. Під час усіх візитів дітей оглядав один і той самий лікар, до якого батькам було рекомендовано звертатися в разі необхідності. Дані щоденників спочатку аналізував цей лікар, а потім ще 2 інших дослідники, дотримуючись принципу сліпого дослідження.

Як *первинні результати* оцінювали:

- успішність лікування (відсоток дітей, у яких середньодобовий час плачу зменшився на ≥ 50% протягом дослідження);
- тривалість крику (хв/добу).

Вторинними результатами були:

- зниження середньодобового часу плачу від початку дослідження до кінця періоду лікування (день 21) до < 3 год/добу (порогове значення, запропоноване M.A.Wessel et al. [1954]);
- наявність дитячих кольок після втручання;
- сприйняття батьками тяжкості кольок;
- якість життя батьків/сім'ї.

Для оцінки двох останніх результатів користувалися 10 см візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Тяжкість болю оцінювали від 0 (відсутність болю) до 10 (найсильніший біль) балів. При оцінці якості життя батьків/сім'ї 0 означав відсутність ефекту, 10 – дуже хороший ефект. Також батькам слід було фіксувати побічні ефекти (наприклад, блювання, закрепи та інше).

За попередніми оцінками дослідників для групи з 33 дітей можливо було виявити абсолютне збільшення на 35% показника успішності лікування з 15% в контрольній групі до 50% в експериментальній групі з потужністю 80% ($\alpha = 0,05$). Загалом планувалося залучити 80 немовлят з урахуванням можливих 20% втрат під час подальшого спостереження.

Статистичний аналіз проводили з використанням програмного забезпечення StatsDirect B. 2.7.8. *t*-Критерій Стьюдента був використаний для порівняння середніх значень безперервних змінних з наближенням до нормального розподілу. Для ненормально розподілених змінних використовували U-критерій Манна – Уїтні. Критерій χ^2 або точний критерій Фішера були використані, за необхідності, для порівняння відсоткового відношення. Те ж саме програмне забезпечення було використано для розрахунку відносного ризику (ВР), кількості хворих, яких необхідно пролікувати для отримання одного сприятливого результату (NNT), та медіани різниці, все з 95% довірчим інтервалом (ДІ). Різниця між групами дослідження вважалася статистично значущою, якщо значення *p* було < 0,05; якщо 95% ДІ для ВР не включав 1,0; якщо 95% ДІ для різниці середніх значень не включав 0. Усі статистичні критерії були двобічними і застосовувалися з 5% рівнем значущості. Всі аналізи були проведені на основі принципу ITT (включали доступні результати, отримані для всіх пацієнтів, рандомізованих у групи).

Результати

На **рисунку** представлена схема, яка демонструє дизайн дослідження. Група ITT включала 80 дітей (40 належали до групи пробіотиків, 40 – до групи плацебо). Вихідні демографічні та клінічні характеристики двох груп не відрізнялися, за винятком сімейного анамнезу алергії, який частіше був відзначений у дітей в групі пробіотиків (21/40 проти 7/40 немовлят) **(табл. 1)**.

Показник успішності лікування був значно вищим у групі пробіотиків, ніж у групі плацебо, у всі моменти після рандомізації. Протягом усього періоду дослідження тривалість плачу була значуще нижчою в групі пробіотиків **(табл. 2)**.

Вторинні критерії оцінки наведені в **таблиці 3**. Протягом усього періоду дослідження спостерігали статистично значуще зниження тяжкості кольок за батьківським сприйняттям у дітей в групі пробіотиків, як порівняти з групою плацебо. Крім того, у групі пробіотиків порівняно з групою плацебо протягом усього дослідження спостерігали поліпшення якості життя батьків/сім'ї за ВАШ. Жодних повідомлень про будь-які побічні реакції, пов'язані з терапією пробіотиками або з використанням плацебо, не було.

Таблиця 1. Характеристики пацієнтів на початку дослідження

Характеристика	Група пробіотика (n = 40)	Група плацебо (n = 40)
Хлопчики/дівчатка, n	26/14	22/18
Маса тіла при народженні, г, M ± m	3796,5 ± 329,7	3739,4 ± 314,6
Вік при включенні в дослідження, дні, M ± m, (медіана; діапазон)	34,3 ± 12,5 (33; 16-81)	38,1 ± 11,7 (35,5; 17-69)
Вагінальні пологи/кесарів розтин, n	35/5	33/7
Сімейний анамнез алергії, n	21	7
Виключно/частково грудне вигодовування (при включенні в дослідження), n	36/4	33/7

Примітки. M ± m – середнє значення ± стандартне відхилення; n – абсолютна кількість.

DL_2(23).indb 66 04.04.2013 14:10:01

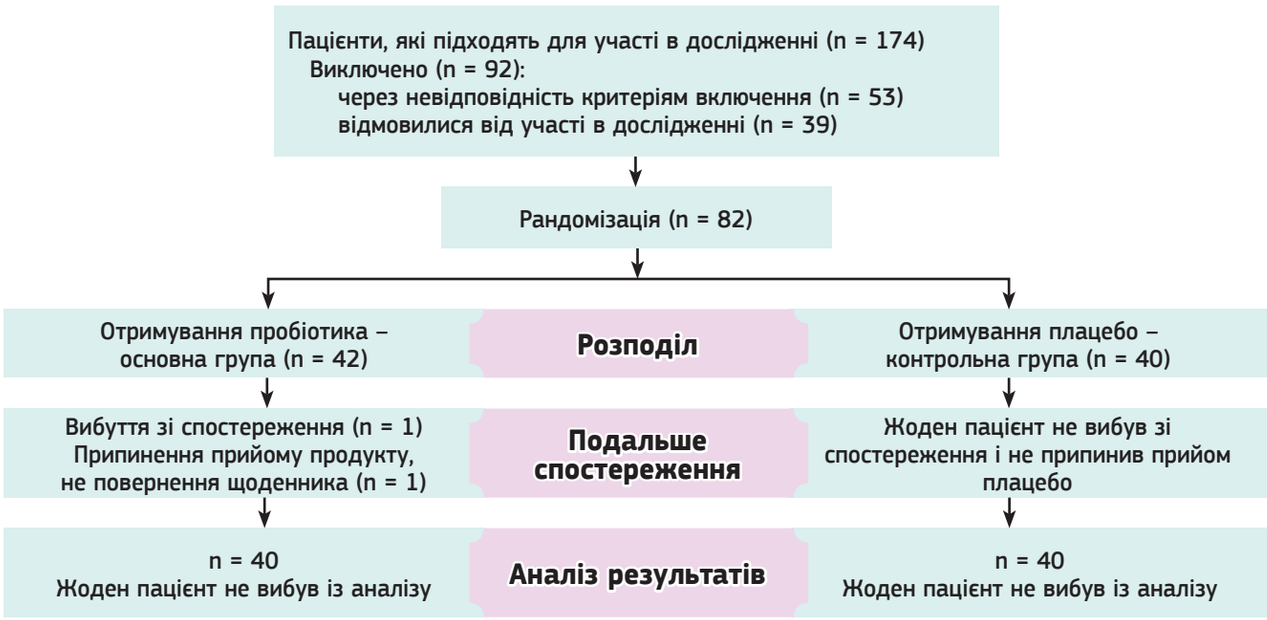


Рисунок. Дизайн дослідження

Таблиця 2. Первинні результати

Дні	Група пробіотика (n = 40)	Група плацебо (n = 40)	Відносний ризик (95% ДІ)	NNT (95% ДІ)	P*
Ефективність лікування (зменшення середньої тривалості щоденного плачу ≥ 50%)					
День 7	6	0	-	7 (4-19)	0,026
День 14	30	7	4,3 (2,3-8,7)	2 (2-3)	< 0,001
День 21	39	15	2,6 (1,8-4,0)	2 (2-3)	< 0,001
День 28**	40	25	1,6 (1,3-2,1)	3 (2-5)	< 0,001
Дні	**Група пробіотика (n = 40)**	**Група плацебо (n = 40)**	**Медіана різниці (95% ДІ)**	**NNT (95% ДІ)**	**P***
Тривалість плачу (хв/добу) (медіана, міжквартильний розмах)					
Вихідний рівень	240 (210-270)	240 (203-278)	0,0 (-30 – 30)	Дані відсутні	0,8
День 7	180 (149-180)	180 (150-210)	0,0 (-60 – 0)	Дані відсутні	0,002
День 14	105 (101-120)	150 (120-180)	-45 (-75 – -30)	Дані відсутні	< 0,0001
День 21	75 (60-90)	128 (116-150)	-53 (-83 – -45)	Дані відсутні	< 0,0001
День 28**	52 (45-75)	120 (90-128)	-68 (-75 – -60)	Дані відсутні	< 0,0001

Примітки. NNT (number needed to treat) – кількість хворих, яких необхідно пролікувати для отримання одного сприятливого результату.
* Точний критерій Фішера або критерій χ^2 чи, за необхідності, критерій Манна – Уїтні.
** Візит контрольного спостереження через 1 тиждень після припинення втручання.

Обговорення

Вживання *L. reuteri* DSM 17938 у дозі 108 КУО немовлятами на виключно або переважно грудному вигодовуванні було ефективнішим, ніж прийом плацебо, для усунення дитячих кольок. Застосування пробіотика зарекомендував себе як успішний лікувальний підхід, прийом *L. reuteri* знижував тривалість плачу на 1, 2, 3 і 4-му тижнях після рандомізації. Побічних реакцій під час лікування не було зафіксовано.

Загалом, ці дані узгоджуються з результатами менш масштабного РКД (F. Savino et al., 2010), в якому використовували той самий штам *L. reuteri* DSM 17938, незважаючи на деякі незначні відмінності між досліджуваними популяціями. В останнє дослідження включали тільки немовлят на виключно грудному вигодовуванні, чиї матері дотримувалися елімінаційної дієти без білків коров'ячого молока; польські дослідники додатково включали в популяцію дітей на переважно (> 50%) грудному вигодовуванні, матері яких не дотримувалися елімінаційної дієти.

В обох дослідженнях успіх лікування (зниження тривалості плачу на 50% порівняно з вихідним) був більш

DL_2(23).indb 67 04.04.2013 14:10:01

Таблиця 3. Вторинні результати

Період	Група пробіотика (n = 40)	Група плацебо (n = 40)	Відносний ризик (95% ДІ)	P*
Зменшення середньої тривалості щоденного плачу (< 3 год/добу)				
До дня 21	40/40	34/40	1,18 (1,03-1,4)	0,03
До дня 28	40/40	38/40	1,05 (0,9-1,18)	0,5
Дні	**Група пробіотика (n = 40)**	**Група плацебо (n = 40)**	**Медіана різниці (95% ДІ)**	**P***
Сприйняття батьками тяжкості стану (ВАШ; 0 – відсутність болю; 10 – найтяжчий біль), медіана (міжквартильний розмах)				
Вихідний рівень	8,4 (7,7-8,7)	8 (7,5-8,4)	0,4 (-0,5 – 9)	0,054
День 7	3,2 (2,6-4,0)	5,5 (5,0-6,2)	-2,4 (-3,0 – -1,9)	< 0,0001
День 21	2,2 (2,0-2,6)	5,0 (4,4-5,2)	-2,8 (-3,1 – -2,8)	< 0,0001
День 28**	2,1 (2,0-2,2)	5,1 (4,2-5,2)	-3,0 (-3,1 – -2,9)	< 0,0001
Якість життя сім'ї (ВАШ; 0 – відсутність ефекту; 10 – дуже добрий ефект), медіана (діапазон)				
День 7	8,0 (7,5-8,2)	5,1 (4,9-6,1)	2,9 (1,9-3,0)	< 0,0001
День 21	8,5 (8,0-8,6)	5,1 (5,0-5,6)	3,4 (3,0-3,4)	< 0,0001
День 28**	8,7 (8,3-9,0)	5,3 (5,1-6,1)	3,5 (3,2-3,8)	< 0,0001

Примітки. ВАШ – візуальна аналогова шкала з оцінкою в діапазоні від 0 до 10.
* Точний критерій Фішера або критерій χ^2, або, за необхідності, критерій Манна – Уїтні.
** Візит контрольного спостереження через 1 тиждень після припинення втручання.

очевидним у групі пробіотиків, як порівняти з групою плацебо. Крім того, в обох дослідженнях медіана тривалості плачу була значно коротшою в групі пробіотиків, ніж у групі плацебо.

Більший ефект відзначено в польському дослідженні. Можна припустити, що різницю в результатах зумовила така відмінність між популяціями, як більша частка дітей із сімейним анамнезом алергії в групі пробіотиків у польському дослідженні. Результати деяких раніше проведених досліджень показують, що вживання *L. reuteri* може вплинути на імунну систему і алергічні симптоми у дітей (T.R. Abrahamsson et al., 2007).

У дослідженні H. Szajewska et al. відповідь на активне втручання (пробіотик) була вражаючою. Те ж саме можна сказати і про проведене раніше дослідження F. Savino et al. Однак польські дослідники визнають, що відповідь на активне втручання складається як мінімум з 2 елементів: впливу активного лікування і плацебо-ефекту. За літературними даними, відповідь на плацебо при дослідженні дітей із кольками може варіювати від 5 до 83%. У 15 з 40 (37,5%) немовлят H. Szajewska et al. спостерігали відповідь на прийом плацебо на 21-й день після рандомізації (в дослідженні F. Savino et al. – у 71% відповідно), і 25 з 40 (62,5%) відповіли на плацебо на 28-й день (не оцінено F. Savino et al.) Автори зазначають, що хоча прямий ефект плацебо у дітей раннього віку може бути спірним, наявність непрямого ефекту (наприклад, завдяки меншій напруженості батьків/опікунів) є можливою. Серед інших факторів, що впливають на ефект плацебо, вони називають природні особливості перебігу (кольки в певний момент є найбільш інтенсивними, а потім ідуть на спад) і регресію до середнього значення (якщо дитину включено в дослідження на момент найбільшого вираження симптомів, які потім неминуче поліпшуються з часом унаслідок природного зменшення тяжкості незалежно від участі в дослідженні). Беручи до уваги всі ці міркування, автори закликають бути обережним при інтерпретації результатів, оскільки істинний ефект активного лікування, ймовірно, буде нижчим, хоча й добрим.

Точні механізми, за якими може діяти *L. reuteri*, досі не з'ясовані. Одне з можливих пояснень – позитивний ефект, зумовлений впливом на моторику і функції кишечника, аферентну іннервацію та скоротливу активність товстої кишки і на сприйняття болю (хоча це було документально підтверджено лише у недоношених дітей). Додаткові механізми включають протизапальні ефекти (доведені дослідженнями як *in vitro*, так і *in vivo*) або взаємодію зі зміненою мікрофлорою кишечника. В одному дослідженні у немовлят із кольками було виявлено зменшення рівня кишкових лактобацил і підвищення концентрації кишкової палички порівняно зі здоровими немовлятами (F. Savino et al., 2009). Нарешті, деякі дані наводять на думку про те, що дитячі кольки можуть бути першим клінічним симптомом харчової алергії. У цьому випадку може відігравати певну роль стимуляція або модуляція імунної відповіді під впливом *L. reuteri*.

У низці публікацій про результати РКД повідомляється про використання різних пробіотиків для лікування немовлят із кольками і/або дратівливістю; у деяких із цих досліджень показано нижчі частоти таких проявів у групі пробіотиків проти контрольної групи. Однак у жодному з цих досліджень у популяцію не включали дітей, у яких наявність кольок визначали б відповідно до широко прийнятих критеріїв.

Перевагами дослідження H. Szajewska et al. є:

- адекватний розмір вибірки;
- адекватні методи для генерації послідовності розподілу і приховування розподілу;

DL_2(23).indb 68 04.04.2013 14:10:01

- належне дотримання принципів сліпого дослідження протягом відбору, лікування, збору й аналізу даних;
- відсутність втрат для подальшого спостереження.

Також автори використовували загальноприйняте визначення кольок. Немовлят включали в дослідження у приблизно однаковому, ранньому віці, що важливо, враховуючи природний перебіг кольок і самообмежувальний характер симптомів із плином часу.

Обмеженням дослідження є те, що автори не використали об'єктивно оцінену тривалість крику у немовлят, тобто вони повністю покладалися на звіти батьків про тривалість плачу в щоденниках. Точність і достовірність такої звітності може бути поставлена під сумнів. Відомі проблеми використання паперових щоденників включають недостатню прихильність до їх ведення, заповнення їх ретроспективно або безпосередньо перед візитом. Метою авторів було оцінити тривалість крику. Однак такі симптоми, як дратівливість і неспокій, можливо, було важко розрізнити. Крім того, дизайн дослідження не дає змоги краще описати плач (наприклад, вказати, чи пов'язаний він із вживанням їжі, чи зазвичай спостерігається в другій половині дня). Іншим важливим обмеженням дослідження є те, що автори не оцінили комплаєнс. Однак із досліджуваною популяцією працював досвідчений сімейний лікар, педіатр первинної допомоги, який має хорошу репутацію та користується довірою пацієнтів.

Висновки

Автори дійшли висновку, що в немовлят із дитячими кольками на виключно/переважно грудному вигодовуванні користь від терапії *L. reuteri* DSM 17938 є очевидною порівняно з плацебо. Вони зазначають, що необхідність лікування цього самообмежувального стану може бути поставлена під сумнів. Однак за наявності бажання вплинути на природний перебіг дитячих кольок радять обговорити можливість використання *L. reuteri* DSM 17938 з батьками/опікунами. Відсутність ефективної терапії дитячих кольок і загалом хороший профіль безпеки пробіотиків в інших популяціях здорових дітей свідчать на користь такого лікування. Автори також сподіваються, що подальші дослідження прояснять роль *L. reuteri* DSM 17938 при лікуванні дитячих кольок у немовлят на вигодовуванні штучними сумішами.

Реферативний огляд підготувала Наталія Купко за матеріалами H. Szajewska, E. Gyrczuk, A. Horvath. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the Management of Infantile Colic in Breastfed Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. (J Pediatr. 2013; 162 (2): 257-62)

Ⓟ

DL_2(23).indb 69 04.04.2013 14:10:02

Опыт применения препарата Кратал для детей у пациентов с нейроциркуляторной и вегето-сосудистой формами вегетативной дисфункции по результатам клинического исследования в 4 сообщениях (Сообщение 2)

Л.В. Квашнина, д.м.н., профессор, руководитель отделения,
Т.Б. Игнатова, к.м.н.,
В.П. Родионов, Ю.А. Маковкина, Е.В. Скобенко,
отделение медицинских проблем здорового ребенка и преморбидных состояний
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМНУ», г. Киев

Универсальное участие вегетативной нервной системы (ВНС) в регуляции физиологических и патологических процессов общеизвестно и определено как адаптационно-трофическое [1, 4, 6]. Вегетативная нервная система представляет собой комплекс центральных и периферических структур, регулирующих необходимый уровень адаптации жизненных функций организма к условиям окружающей среды. Различают 2 отдела ВНС: *центральный, или надсегментарный,* – кора больших полушарий, ретикулярная формация, гипоталамус, миндалины мозжечка и *сегментарный отдел* – ганглии и волокна, иннервирующие различные органы и ткани. В функциональном плане ВНС делят на *симпатическую* и *парасимпатическую.* В физиологических условиях функционирование одного отдела ведет к компенсаторному напряжению в другом. Ведущая роль в координационных механизмах вегетативного гомеостаза принадлежит надсегментарным образованиям. Нарушение вегетативного гомеостаза характеризуется преобладанием влияния одного отдела – симпатического или парасимпатического. Это преобладание может быть вызвано как повышением тонуса нервных центров и периферических образований одной системы, так и понижением тонуса таковых другой системы. Состояние, характеризующееся недостаточностью, избытком или неадекватностью приспособительных механизмов ВНС, определяется как *вегетативная дисфункция* [1, 4, 6].

Нарушение вегетативной регуляции лежит в основе целого ряда патологических состояний и хронических заболеваний. Отсюда и многообразие проявления всех вегетативных нарушений. В патогенезе синдрома вегетативных нарушений значительную роль играют нарушения нейрогуморальной и вегетативной регуляции. Наиболее доступным и информативным методом, позволяющим изучить количественные характеристики функционирования ВНС, является изучение вариабельности ритма сердца.

Вариабельность сердечного ритма – это выраженность колебаний частоты сердечных сокращений по отношению к ее среднему уровню [2]. Последовательный ряд интервалов (ритмограмма) имеет характерную волновую структуру, которая отображает регуляторное влияние ВНС на синусовый узел сердца [3, 4].

Как указывалось в предыдущем сообщении (Дитячий лікар, 2013, № 1 [22]), при всем многообразии способов лечения и используемых препаратов на сегодняшний день вопрос коррекции вегетативной дисфункции остается открытым. Уникальное сочетание биологически активных компонентов в препарате Кратал для детей обусловливает его седативное действие за счет усиления процессов торможения и снижения возбудимости ЦНС, позволяет устранить невротическую симптоматику, скорректировать соматовегетативные нарушения. Препарат также оказывает супрессивное действие на симпатическую нервную систему, нормализуя повышенную сердечную активность; обладает кардиопротекторным эффектом.

Целью данного исследования было изучение нормализующего действия препарата Кратал для детей на состояние вегетативного гомеостаза у детей школьного возраста с проявлениями нейроциркуляторной и вегето-сосудистой форм ВНС.

Материалы и методы исследования

Были обследованы и включены в исследование дети школьного возраста обоих полов в возрасте от 6 до 18 лет. Пациенты распределялись на две группы. В свою очередь каждая группа делилась на две подгруппы – А (пациенты от 6 до 11 лет) и Б (пациенты с 12 лет до 18 лет включительно). Дети I группы получали базисную терапию и препарат Кратал для детей в возрастной дозировке, дети II группы получали только базисную терапию. Лечение проводилось в течение 1 месяца.

Оценку деятельности ВНС проводили при помощи системы экспресс-анализа вариабельности ритма сердца «Кардио-Спектр» (АОЗТ «Солвейг»). Анализ кардиограмм проводился путем вычисления спектральных показателей, которые рекомендованы в качестве международных стандартов Рабочей группой Европейского общества кардиологии и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии (1996) [5, 7].

Проводили вычисления интегрального показателя (ИЦ) по формуле:

$$\text{ИЦ} = (\text{МВ}_1 + \text{МВ}_2)/\text{ДВ}$$

где ИЦ – индекс централизации (соотношения между автономным и центральным контурами регу-

DL_2(23).indb 70 04.04.2013 14:10:03

ляции сердечного ритма), MB_1 – медленные волны 1-го порядка, MB_2 – медленные волны 2-го порядка, ДВ – дыхательные волны. Этот показатель позволяет судить об активности сердечно-сосудистого подкоркового центра, который связан с деятельностью высших уровней управления.

Для определения вегетативной реактивности проводилась клинортопроба.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное изучение вегетативного гомеостаза у обследованных детей с вегетативной дисфункцией показало наличие всех типов исходного вегетативного тонуса. Так, на **рисунке 1** показано, что как в подгруппе А, так и в подгруппе Б преобладало количество детей с исходной ваготонией (80,6 и 83,6% детей соответственно). При этом количество детей с эйтонией составило 11,4% в подгруппе А и 13,7% в подгруппе Б, с симпатикотонией – 8,0% детей в подгруппе А и 2,7% детей в подгруппе Б.

При проведении клинортопробы **(рис. 2)** в подгруппе А преобладали дети с гиперсимпатикотонией (46,5%), асимпатикотония была выявлена у 38,9%, нормальная вегетативная реактивность – у 14,6% обследованных детей. В подгруппе Б у примерно одинакового количества детей выявили гиперсимпатикотонический (42,4%) и асимпатикотонический (40,6%) варианты вегетативной реактивности; нормальную вегетативную реактивность имели 17,0% детей.

При проведении анализа спектральных показателей сердечного ритма выявлены следующие особенности. В подгруппе А у детей обеих групп отмечаются похожие изменения в исходных показателях при *ваготонии*: преобладание в мощности спектра компонента высокочастотных (HF) волн по сравнению с волнами низкой (LF) и очень низкой (VLF) частотой. Интегральные показатели LF/HF (характеризуют соотношение симпатических и парасимпатических влияний; LF и HF измеряют в относительных единицах, представляющих процентный вклад каждой колебательной составляющей в общую мощность спектра, из которой вычитается мощность VLF волн) и ИЦ снижены, что свидетельствует о дисбалансе вегетативной нервной системы и преобладании парасимпатического звена ВНС.

У детей с исходной *симпатикотонией* отмечались высокие показатели индекса напряжения, или индекса Баевского (применяется для оценки вариабельности сердечного ритма), при этом в спектральных показателях отмечался дисбаланс с повышением вклада высокочастотных волн и снижением компонента низкочастотных волн и, соответственно, увеличение значения соотношения LF/HF и ИЦ. Все эти изменения свидетельствуют о преобладании процессов возбуждения над процессами торможения, значительном напряжении регуляторных систем и повышении активности подкоркового центра.

У детей с исходной *эйтонией* при нормальных показателях индекса Баевского имеется дисбаланс в спектральной характеристике сердечного ритма: снижение составляющей VLF волн и тенденция к повышению вклада HF волн, что указывает на наличие повышения напряжения вегетативной регуляции у детей данной группы.

Аналогичные изменения вегетативного гомеостаза отмечались и в подгруппах Б обеих групп.

Так как в исследовании были важны не столько значения показателей кардиоинтервалографии, сколько их оценка в динамике, сравнения проводили в подгруппах между группами I и II и в динамике от 1 к 4-му визиту.

Наиболее показательны и статистически значимы в *динамике вегетативного гомеостаза:*

- индекс Баевского;
- значения мощности HF, LF и VLF волн;
- интегральные показатели LF/HF и ИЦ.

Так как основную часть составляли дети с исходной ваготонией, то в динамике наблюдалось увеличение значения индекса Баевского от 1 к 3-му визиту и нормализация этого показателя в обеих подгруппах I группы **(рис. 3)**, что свидетельствует о снижении напряжения вегетативной регуляции функции у детей. Положитель-

DL_2(23).indb 71 04.04.2013 14:10:03

Рисунок 1. Распределение детей в зависимости от исходного вегетативного тонуса в подгруппах А и Б обеих групп

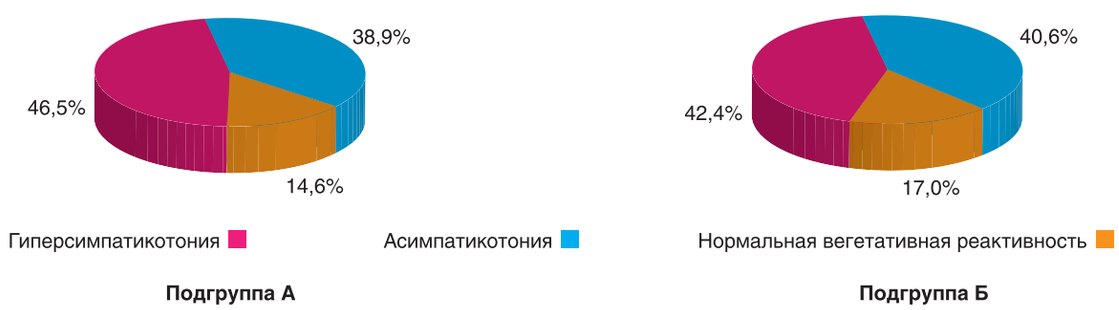


Рисунок 2. Распределение детей в зависимости от варианта вегетативной реактивности в подгруппах А и Б обеих групп

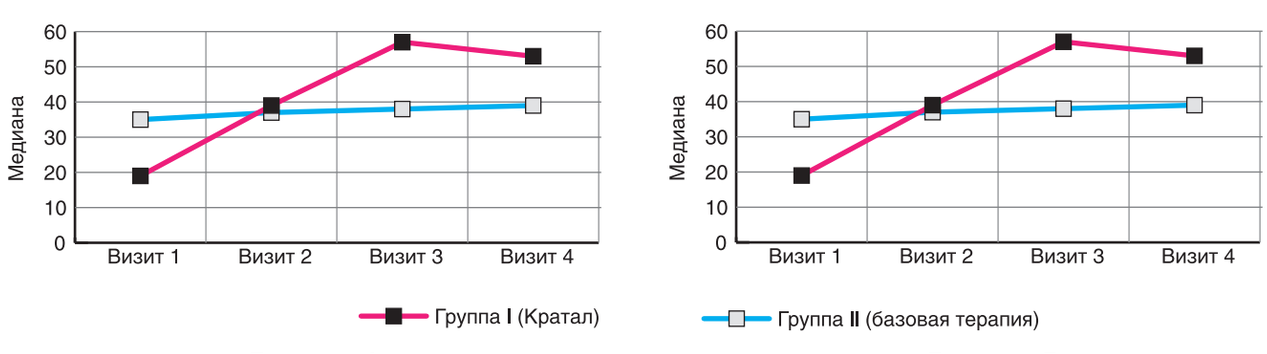


Рисунок 3. Динамика медианы индекса Баевского в подгруппах А и Б (I и II группы)

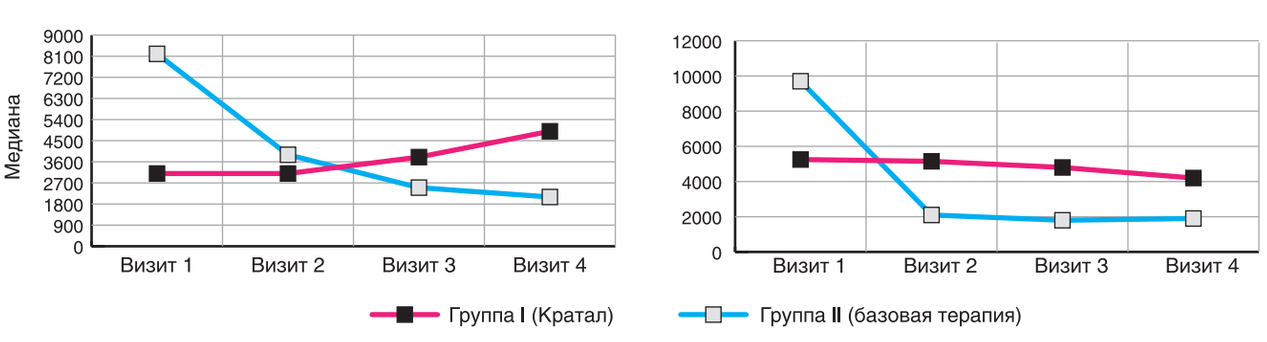


Рисунок 4. Динамика медианы мощности высокочастотных волн в подгруппах А и Б (I и II группы)

DL_2(23).indb 72
04.04.2013 14:10:04

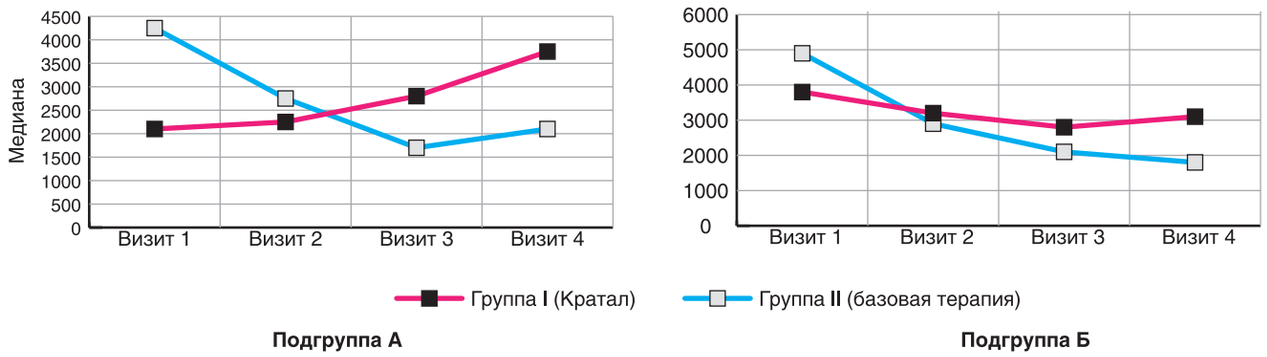


Рисунок 5. Динамика медианы мощности низкочастотных волн в подгруппах А и Б (I и II группы)

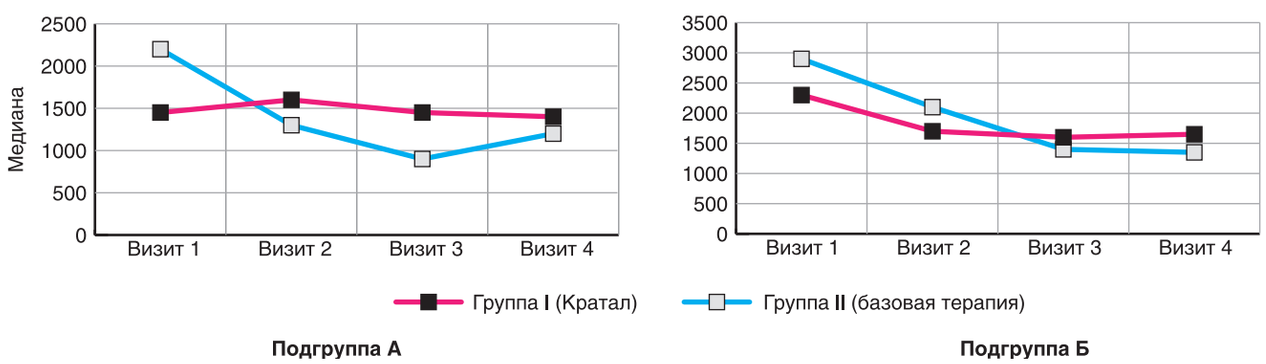


Рисунок 6. Динамика медианы мощности очень низкочастотных волн в подгруппах А и Б (I и II группы)

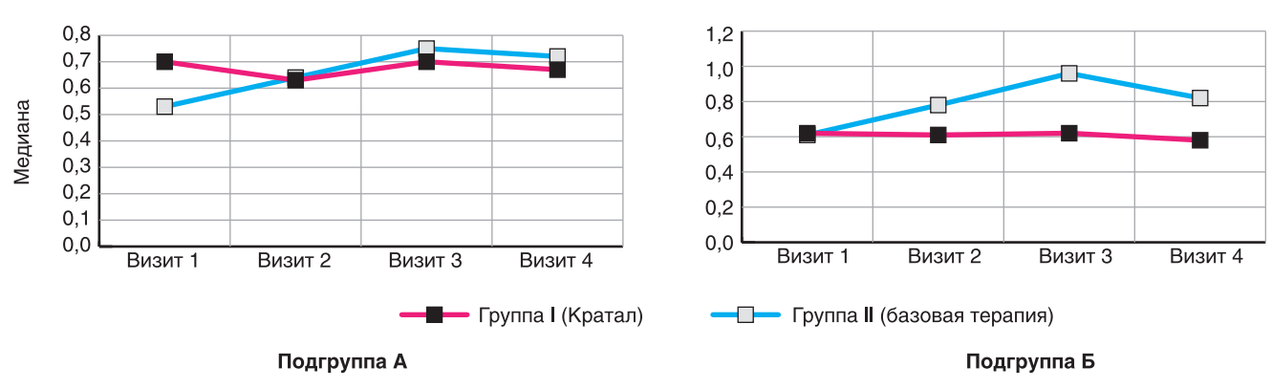


Рисунок 7. Динамика медианы показателя LF/HF в подгруппах А и Б (I и II группы)

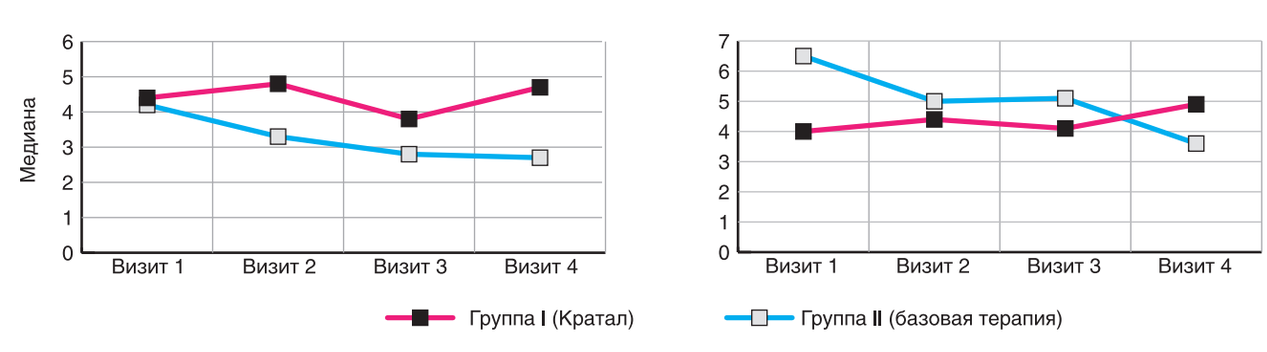


Рисунок 8. Динамика медианы индекса централизации в подгруппах А и Б (I и II группы)

DL_2(23).indb 73
04.04.2013 14:10:04

ные изменения сохранялись к 4-му визиту. Во II группе выявлена тенденция к повышению индекса Баевского, но к концу лечения значение этого показателя оставалось ниже нормы, то есть отмечалось вагусное влияние ВНС.

При оценке мощности HF волн отмечалась выраженная положительная динамика (то есть снижение значений) медианы показателя от 1 к 4-му визиту в подгруппах А и Б I группы **(рис. 4)**, что свидетельствует об уравновешивании процессов регуляции ВНС и снижении активности парасимпатического отдела ВНС. В подгруппе А II группы отмечалась отрицательная динамика значений показателя, что говорит о сохраняющейся напряженности регуляторных процессов и преобладании влияния парасимпатического звена ВНС. В подгруппе Б II группы снижение мощности HF волн происходило более медленно в сравнении с аналогичной подгруппой I группы.

Подобная динамика отмечалась для LF волн спектра **(рис. 5)**. В первой группе обеих подгрупп выявлена нормализация значения показателей LF (к 3-му визиту в подгруппе А и к 4-му визиту в подгруппе Б), что свидетельствует о снижении активности симпатического отдела ВНС. Во второй группе подгруппы А наблюдалось увеличение значений волн низкой частоты, а в подгруппе Б – более медленное снижение показателей LF, то есть сохранялся дисбаланс вегетативного гомеостаза и повышенная активность симпатической нервной системы.

Что касается мощности VLF волн, то в подгруппах А и Б первой группы наблюдалась положительная динамика в виде снижения значений медианы этого показателя **(рис. 6)**, свидетельствующая об уменьшении напряженности и снижении централизации регуляции вегетативных функций. Во обеих подгруппах второй группы также отмечалась подобная, но менее выраженная, положительная динамика, что свидетельствует о нормализации процессов возбуждения и торможения.

При оценке интегральных показателей **(рис. 7)** сравнение обеих подгрупп первой и второй групп показало позитивную динамику в виде увеличения значения соотношения LF/HF на 3-м визите. Это свидетельствует о нормализации вегетативного гомеостаза и снижении вагального влияния с усилением действия симпатического отдела ВНС.

При оценке интегрального показателя ИЦ также отмечено его снижение к 4-му визиту в обеих подгруппах I группы **(рис. 8)**, что свидетельствует о нормализации соотношений между центральным и автономным контурами регуляции ВНС. Во II группе наблюдалась более медленная динамика показателя ИЦ и эффект не сохранялся в течение месяца после отмены терапии.

Выводы

Таким образом, препарат Кратал для детей в комплексном лечении детей с вегетативной дисфункцией:

– оказывает нормализующее действие на состояние вегетативного баланса, проявляющееся в виде снижения активности парасимпатического и повышения активности симпатического звеньев ВНС, то есть приводит к повышению адаптативной активности регуляторных механизмов и снижению исходной холинергической направленности;

– приводит к уравновешиванию процессов возбуждения и торможения; при этом снижается церебральное эрготропное влияние (мощность волн очень низкой частоты) и усиливается активность сегментарных структур (увеличение мощности волн низкой частоты);

– улучшает состояние как центральной, так и вегетативной нервной системы; при этом увеличивается интегральный показатель соотношения низкочастотных и высокочастотных волн спектра и снижается индекс централизации, что свидетельствует об уменьшении напряжения регуляторных систем организма.

В следующем сообщении будут представлены данные об изменении состояния церебральной гемодинамики при лечении препаратом Кратал для детей.

Литература

1. Белоконь Н.А., Шварков С.Б., Осокина Г.Г., Белозеров Ю.Н. Подходы к диагностике вегето-сосудистой дистонии у детей // Педиатрия. – 1986. – № 1. – С. 37-41.

2. Селивоненко С.В. Спектральный анализ сердечного ритма как показатель вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы // Терапевтический архив. – 2002. – № 1. – С. 59-61.

3. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и клиническая диагностика. – 2001. – № 3. – С. 58-65.

4. Майданник В.Г., Суліковська О.В. Дослідження варіабельності ритму серця у дітей з вегетативними дисфункціями // ПАГ. – 2002. – № 6. – С. 13-16.

5. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике. Возрастные аспекты / О.В. Коркушко, А.В. Погорецкий, В.Б. Шатило и соавт. // Киев, 2002. – 191 с.

6. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / Под. ред. А.М. Вейна. – М.: Мед. информ. агентство, 2000. – 752 с.

7. Heart rate variability standard of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European society of cardiology and The North American society of Pacing and Electrophysiology // European Heart Journal. – 1996. – V. 17. – P. 354-381.

Статья впервые была опубликована в журнале «Перинатология и педиатрия» (2012, № 4 (52))

DL_2(23).indb 74 04.04.2013 14:10:05

Продовження. Початок в № 7, 8 2012 р.

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

7.4.1.3. Безнікотинові препарати для допомоги у припиненні куріння

Бупропіон (продається під торговою маркою **Зибан**) надає ефективну допомогу в припиненні куріння, а також для профілактики повернення до куріння, і його ефективність посилюється в умовах поведінкового консультування. Було показано, що він підвищує рівні припинення куріння порівняно з плацебо та подвоює шанси довготермінового припинення куріння. Неясно, чи має бупропіон більшу ефективність, ніж НЗТ. Деякі дослідження вказують на переваги бупропіона порівняно з НЗТ, але його призначення передбачає урахування багатьох протипоказань та побічних ефектів, і тому він не має провідного місця, притаманного НЗТ. Вибір між НЗТ та бупропіоном буде залежати від уподобань пацієнта, протипоказань, вартості і доступності. Там, де деякі форми НЗТ є доступними без рецепту, курці, скоріш за все, спочатку захочуть спробувати їх.

Ефективність бупропіона не пояснюється його дією як антидепресанта; він працює однаково добре як у курців з депресією в анамнезі, так і без неї. Зибан є рецептурним препаратом і має певні протипоказання до його використання для ряду людей, наприклад, при судомах в анамнезі. Хоча судоми як побічний ефект трапляються рідко, треба враховувати, що їхній ризик зростає при одночасному призначенні препаратів, що знижують поріг судомної готовності головного мозку. Також варто мати на увазі, що бупропіон є інгібітором ферментів, і на тлі його прийому може збільшуватися концентрація у крові антидепресантів, препаратів антиаритмічної та антипсихотичної дії, якщо їх вживає пацієнт. Як свідчать спостереження, застосування бупропіона надає перевагу при застосуванні в онкологічних пацієнтів, оскільки підвищує енергетичний обмін та знижує ризик блювоти.

В Україні Зибан був офіційно зареєстрованим препаратом у 2001-2006 роках, але потім його реєстрацію не було продовжено, але зараз в Україні в Інтернет-аптеках пропонують Зибан польського виробництва. Враховуючи малу доступність і високу вартість Зибану в Україні, лікарям не варто за власною ініціативою рекомендувати його пацієнтам, але якщо пацієнт самостійно виявить бажання застосувати його, треба підтримати його в цьому, проте необхідно врахувати наявність протипоказань, які вказані в інструкції по використанню.

Варениклін (офіційно зареєстрований в Україні під торговою маркою **Чемпікс**) – це частковий агоніст α_4-β_2-нейрональних нікотин-чутливих рецепторів мезолімбічної системи. Механізм його дії пов'язують із підтримкою рівня дофаміна як агоніста нікотин-чутливих рецепторів, що зменшує прояви синдрому відміни, а також зі зменшенням підкріплення, пов'язаного з продовженням куріння, як антагоніста нікотин-чутливих рецепторів. У випробуваннях з припинення куріння варениклін продемонстрував істотну дію на довгострокове утримання від куріння, збільшуючи шанси на успіх втричі (серед пацієнтів, які приймали цей препарат, рівень некуріння протягом 12 місяців досягає 22%). Рандомізовані контрольовані випробування вказують на переваги варенікліну у припиненні куріння не лише порівняно з плацебо, але також і з НЗТ і бупропіоном. Деякі дослідження показують ефективність варенікліну для профілактики зриву. Поки не проводилося випробувань, які б дали змогу зробити висновки щодо ефективності комбінування варенікліну із НЗТ або бупропіоном.

Це новий препарат, і у більшості країн його почали застосовувати у 2006 році. Чемпікс зареєстрований в Україні наказом МОЗ №107 від 19.02.2009 і є рецептурним препаратом, бо має деякі протипоказання, зокрема, він не рекомендується хворим, які мають психіатричні проблеми, оскільки може впливати на настрій пацієнта із розвитком депресії та суїцидальних думок. Але в цілому варениклін розглядають як новий перспективний препарат, який надає можливості для припинення куріння тим пацієнтам, які не могли це зробити зокрема через побічні ефекти НЗТ або бупропіона.

Лікування рекомендують починати за тиждень до дати припинення куріння і поєднувати із поведінковим консультуванням. Дозування підбирають таким чином, щоб мінімізувати прояви нудоти. Рекомендують 0,5 мг одноразово в 1-3 дні; потім 0,5 мг два рази на день на 4-7 дні; 1 мг дворазово починаючи з 8-го дня. Після відмови від куріння рекомендують підтримувальну терапію протягом 12 тижнів.

Цитизин – це препарат, отриманий з рослини Cytisus laborinum. Подібно до варенікліну, це – частковий агоніст нікотин-чутливих рецепторів. Препарат, що містить цитизин, офіційно зареєстрований в Україні під назвою **Табекс**, він виробляється в Болгарії. Табекс вже багато років використовують для допомоги в припиненні куріння в деяких східноєвропейських країнах, в тому числі в Україні. Хоча з приводу Табексу було проведено менше контрольованих клінічних випробувань, ніж щодо інших перелічених вище препаратів, є підстави вважати, що Табекс допомагає у припиненні куріння. На відміну від інших препаратів, Табекс має досить низьку ціну. Це частково пов'язано з тим, що стосовно цього препарату не було проведено стільки досліджень, як стосовно зазначених вище препаратів. Однак для цього препарату також невідомими є його потенціал викликати залежність, побічні ефекти та рівень безпеки.

Препарат застосовують внутрішньо за такою схемою: перші три дні 6 разів на добу (кожні 2 години) по 1 таблетці при одночасному зменшенні кількості сигарет. Якщо результат є незадовільним, лікування припиняється і може бути відновлене через 2-3 місяці. При позитивному ефекті лікування продовжують за такою схемою: з 4 по

DL_2(23).indb 75 04.04.2013 14:10:05

12 день – по 1 таблетці кожні 2,5 години (5 таблеток на добу); з 13 по 16 день – по 1 таблетці кожні 3 години (4 таблетки на добу); з 17 по 20 день – по 1 таблетці кожні 5 годин (3 таблетки на добу); з 21 по 25 день – по 1–2 таблетки на добу. Остаточне припинення куріння має відбутися до п'ятого дня від початку лікування.

Побічні дії, які часто виникають на початку лікування Табексом: зміна смакових відчуттів і апетиту, сухість у роті, головний біль, запаморочення, тремтіння, безсоння, сонливість, підвищена роздратованість, міалгія, біль в грудній клітці, біль в животі, нудота, запор, пронос, тахікардія, незначне підвищення артеріального тиску, зниження ваги, пітливість. Більшість небажаних ефектів зникає у ході лікування. Табекс протипоказаний для застосування при гострому інфаркті міокарда, нестабільній стенокардії, серцевій аритмії, недавно перенесеному судинно-мозковому захворюванні, атеросклерозі, вагітності і годуванні грудьми. Відносними протипоказаннями для його застосування є деякі форми шизофренії, хромафінні пухлини надниркової залози, а також симптоми гастроезофагеального рефлюксу.

Також в Україні офіційно зареєстрований гомеопатичний препарат під назвою **Табакум-плюс**. В інструкції до його застосування зазначено, що він не має протипоказань. Відомостей про проведення досліджень для визначення ефективності його застосування не виявлено.

В аптеках та Інтернет пропонують і інші лікарські засоби, що не зареєстровані МОЗ України (Нікотинет, Корріда+ тощо), які рекламуються як такі, що допомагають у припиненні куріння. Для цих препаратів не проводилося дослідження для визначення їх ефективності, і тому немає підстав рекомендувати їх пацієнтам. Проте, якщо пацієнт сам заявляє, що якийсь з цих препаратів допоможе йому відмовитися від куріння, не варто забороняти їх використання, бо завдяки ефекту плацебо деякі курці також можуть відмовлятися від куріння.

Деякі лікарі використовують методи аверсивної терапії – полоскання слизової оболонки рота розчинами ляпісу, таніну тощо. Проте в огляді методів допомоги у відмові від тютюнокуріння підкреслено, що аверсивні методи не мають доказів ефективності.

7.4.1.4. Альтернативні медичні методи

Крім рекомендованих вище, для допомоги при відмові куріння використовуються і такі методи, як гіпнотерапія, акупунктура, точковий масаж, лазерна терапія і електростимуляція. Проведені дослідження показали, що ці методи не призводять до довгострокового утримання від куріння з ефективністю більшою, ніж плацебо. Деякі українські фахівці, які практикують, наприклад, голкорефлексотерапію, вважають своє лікування досить ефективним, проте не ясно, що мало більший ефект: психологічний вплив конкретного фахівця чи метод лікування як такий. Пацієнтам, які самостійно виявили бажання спробувати використати будь-який з цих методів, не варто перешкоджати це зробити, бо знову може спрацювати ефект плацебо.

7.4.1.5. Психологічно-поведінкові методи допомоги

Для допомоги при відмові від куріння широко задіяні методи, які не використовують медичних препаратів або лікувальних процедур, а мають форму індивідуальних або групових консультаційних занять, спрямованих на допомогу у зміні поведінки. Найбільш відомими з таких методів в Україні є заняття за методами Алана Карра і Геннадія Шичка. Вже багато людей успішно відмовилися від куріння за допомогою цих методів, проте основна проблема їх полягає в тому, що їх ефективність більшим чином залежить від особистості того, хто проводить заняття, ніж від методу як такого. Пацієнтам варто рекомендувати такі заняття, якщо лікар має відомості про ефективну роботу конкретного фахівця, який проводить такі заняття.

7.4.1.6. Спеціалізовані кабінети допомоги у припиненні куріння або спеціалізовані телефонні лінії допомоги у припиненні куріння

Такі кабінети і лінії зазвичай використовують методи, які були описані вище, проте фахівці таких кабінетів і ліній зазвичай мають більше часу і досвіду для ефективної допомоги, ніж звичайний медичний працівник. На жаль, такі кабінети і лінії існують лише в деяких містах, і не скрізь їхні працівники пройшли відповідну підготовку. Тому лікарю треба пересвідчитися у професіоналізмі фахівців таких кабінетів і ліній, перш ніж рекомендувати їх.

7.5. Крок 5. Організувати спостереження і підтримку

Оскільки після відмови від куріння у пацієнта можуть виникнути неочікувані проблеми, потрібно домовитися про наступні консультації, під час яких можна буде вирішити такі проблеми. Під час таких консультацій треба привітати з успіхом тих пацієнтів, які утримуються від куріння. Бажано розпитати їх про те, які переваги вони вже відчувають після відмови від куріння, фокусуючись саме на перевагах, а не на проблемах, про які пацієнт розкаже зазвичай сам.

Лікар має заспокоїти пацієнтів, які тимчасово зривалися, але більше не курять. Треба похвалити їх за те, що вони знайшли в собі сили відмовитися від куріння після зриву і обговорити способи уникнення таких зривів у майбутньому.

Треба допомогти тим пацієнтам, які зазнали невдачі, зрозуміти причини цієї невдачі, щоб врахувати їх під час наступної спроби. Їм також варто нагадати, що більшості курців потрібно кілька серйозних спроб припинення куріння, щоб досягти успіху, і запропонувати обговорити час наступної спроби відмови від куріння.

Лікар також має пояснити пацієнту, що ймовірність успішності спроби відмови від куріння збільшується, якщо: 1) ця спроба буде підтримуватися оточуючими пацієнта людьми; 2) пацієнт буде готовий до раптового бажання закурити; 3) пацієнт буде уникати ситуацій і поведінки, які провокують куріння.

Якщо раптом дуже захотілося закурити

В таких випадках треба пам'ятати простий набір з 4 правил, який називається СТОП:

С – Стриматися. Бажання курити пройде через кілька хвилин незалежно від того, закурите Ви чи ні.

DL_2(23).indb 76 04.04.2013 14:10:06

Т – Три рази глибоко вдихнути і видихнути. Найпростіший і найдоступніший спосіб зняття стресу.

О – Одволіктися. Зверніть увагу на будь-що навколо Вас, оцініть його форму, колір, інші параметри і бажання курити відступить.

П – Пити воду. Повільне пиття води допомагає впоратися зі стресом. Вода також допомагає виводити рештки нікотину з організму.

Підтримка оточення

Пацієнту треба запропонувати подумати про те, хто з членів родини, друзів, співробітників готовий підтримати його у відмові від куріння і попросити у них допомоги. Під час відмови від куріння можливі тимчасові різки зміни настрою, роздратування та інші реакції, які можуть бути неприємними для оточуючих. Потрібно пояснити, що такі явища є тимчасовими і оточуючим людям треба бути більш толерантними до поведінки людини, яка намагається припинити курити. Щодо оточуючих людей, які курять, потрібно, щоб вони не провокували до куріння навіть жартома, не пропонували «лише одну сигарету», яка насправді не полегшить стан, а може лише призвести до невдачі цієї спроби припинення куріння. Якщо пацієнт живе з людьми, які курять, треба запропонувати їм або відмовитися від куріння разом, або домовитися, щоб курці курили за межами житлових приміщень.

Уникнення ситуацій і поведінки, які провокують куріння

Пацієнту треба пояснити, що важливо уникати походів у курилку навіть «просто за компанію». Вживання алкоголю може спровокувати бажання закурити, тому під час спроби відмови від куріння бажано взагалі відмовитися від алкоголю.

8. Допомога у припиненні куріння для особливих груп пацієнтів

8.1. Вагітні жінки та жінки, що годують груддю

Крім шкоди організму самої жінки, тютюновий дим шкодить майбутній або новонародженій дитині. Перелік проблем, які можуть виникнути через куріння матері, досить великий, починаючи від викидня і синдрому раптової смерті немовляти до підвищеного ризику раку яєчок у дорослих чоловіків, матері яких курили під час вагітності. Таким жінкам треба повністю припинити курити, тому що будь-який рівень активного чи пасивного куріння підвищує ризик згубних наслідків для здоров'я дитини.

На щастя, значна частина жінок, які курять, відмовляються від куріння, коли починають планувати вагітність або дізнаються про неї. Лікарю треба похвалити їх за таке рішення і порекомендувати не повертатися до куріння після народження і годування дитини.

Тим вагітним жінкам, які продовжують курити, треба наполегливо рекомендувати припинити курити при кожному візиті. Хоча для здоров'я матері та дитини треба припинити курити якомога раніше, відмова від куріння має позитивні наслідки у будь-якій стадії вагітності і тому необхідно продовжувати рекомендувати відмову від куріння всім вагітним жінкам.

Оскільки нікотин може завдати деякої шкоди дитині, препарати НЗТ треба рекомендувати тільки в тих випадках, коли жінка щиро намагалася відмовитися від куріння, але зазнала невдачі через фізичну залежність. Оскільки при курінні жінка все одно отримує нікотин, надходження його у препаратах НЗТ зазвичай у менших дозах, ніж при курінні, не завдасть великої додаткової шкоди.

Усім вагітним жінкам і тим, хто годує грудьми, треба наполегливо рекомендувати уникати пасивного куріння для них самих та їх дітей.

8.2. Підлітки

Більше 80% нинішніх курців почали курити у підлітковому віці. Багато підлітків експериментують з курінням. Хоча для значної частини з них ці експерименти закінчуються після кількох викурених сигарет, у деяких розвивається залежність від куріння, іноді дуже швидко.

Вважається, що оскільки підлітки лише нещодавно почали курити, вони здатні самостійно відмовиться від куріння, варто лише задіяти заходи морального впливу. Насправді, як показують опитування, підлітки, які курять, теж вже хочуть припинити курити, але не можуть зробити це самостійно. Тому підлітки потребують такої самої допомоги, як і дорослі курці, хоча медичні препарати мають бути використані із застереженнями, а Чемпікс та Зибан не рекомендуються для осіб молодше 18 років.

Лікарі, які працюють з підлітками, мають виявляти їх статус щодо куріння, рекомендувати їм відмовитися від куріння і пропонувати свою допомогу у цьому. Важливо, щоб така допомога надавалася з повагою до юного курця і розумінням специфічних для його соціального статусу проблем, бажано без присутності батьків.

З іншого боку, треба запитувати у всіх пацієнтів підліткового або дитячого віку, а також їх батьків про пасивне куріння і наполегливо рекомендувати не наражати інших людей, а особливо дітей, на дію тютюнового диму у всіх приміщеннях та інших місцях.

8.3. Пацієнти, які бояться набрати зайву вагу після відмови від куріння

Деякі пацієнти, особливо жінки, через страх набрати зайву вагу не наважуються відмовитися від куріння або знов починають курити після вагітності.

Хоча більшість курців дійсно набирають вагу після припинення куріння, це підвищення ваги зазвичай є невеликим (2-3 кг) і майже не підвищує ризику виникнення проблем зі здоров'ям. Острахи набрати вагу більше навіяні власними уявленнями про свою вагу, ніж турботою про власне здоров'я. Лікарю слід уважно ставитися до

DL_2(23).indb 77 04.04.2013 14:10:06

побоювань пацієнтів набрати зайву вагу і використовувати у цих випадках дві основні стратегії: 1) рекомендувати змінити дієту на більш здорову, а саме вживати менше солі і цукру, а більше овочів і фруктів, замінити тваринні жири на рослинні олії, зменшити споживання алкоголю; 2) пояснити, що після відмови від куріння вага може підвищитися, але згодом організм відрегулює вагу таким чином, щоб вона більшою мірою відповідала «ідеальній» вазі конкретної людини, бо у курців вага часто менша, ніж така «ідеальна вага». Також можна рекомендувати таким пацієнтам використовувати препарати НЗТ, бо фізіологічно жага до нікотину схожа на відчуття голоду і пацієнт може більше їсти не тому, що насправді голодний, а тому що його організм звик до нікотину. Рекомендація виконувати додаткові фізичні вправи також не буде зайвою для пацієнтів.

8.4. Пацієнти стаціонарних медичних закладів

Пацієнти стаціонарів мають підвищену мотивацію до припинення куріння з двох причин. По-перше, сам факт лікування в стаціонарі змушує їх ретельніше поглянути на стан свого здоров'я, і вони більш схильні прислухатися до порад лікаря. По-друге, згідно з чинним законодавством України, всі заклади охорони здоров'я мають бути вільними від тютюнового диму, і тому стаціонарні пацієнти мають відчувати складнощі у тому, щоб знайти місце для куріння. До того ж, при курінні в медичному закладі такі пацієнти шкодять не лише собі, а й іншим пацієнтам.

Дослідження показують, що пацієнти, які завчасно (хоча б за кілька тижнів, деякі керівництва радять за 8 тижнів) відмовилися від куріння перед тим, як їм будуть проводити планову хірургічну операцію, мають суттєво менше післяопераційних ускладнень, вони швидше одужують і час їх перебування у лікарні зменшується.

Пацієнтам, які лікуються або готуються лікуватися стаціонарно, треба наполегливо рекомендувати відмовитися від куріння, тому що продовження куріння підвищує ризик ускладнень і нових захворювань. Наприклад, пацієнти, які пройшли успішне лікування деяких видів раку, мають підвищений ризик повторного раку, якщо продовжують курити.

8.5. Пацієнти, які страждають від викликаних курінням хвороб

Куріння викликає або обтяжує біля 100 різноманітних хвороб. Результати наукових досліджень свідчать, що пацієнти, які страждають від таких хвороб і продовжують курити, підвищують ризик ускладнень або виникнення нових хвороб. Наприклад, курці, що страждають на діабет, мають підвищений ризик серцево-судинних проблем. Повторний серцевий напад частіше виникає у тих пацієнтів, які продовжують курити, порівняно з тими, хто відмовився від куріння. Припинення куріння після інфаркту зменшує шанси померти у найближчі роки приблизно на третину.

На жаль, деякі лікарі, навпаки, вважають, що пацієнтам після інфаркту чи інших гострих розладів здоров'я не можна рекомендувати припиняти курити. Така позиція суперечить результатам наукових досліджень. Як вже підкреслено вище, всі медичні працівники мають рекомендувати всім своїм пацієнтам відмовитися від куріння. Відмова від куріння має позитивні наслідки для здоров'я при будь-якій хворобі та будь-якій тривалості куріння та віку пацієнта.

8.6. Пацієнти, які курять помірно

Загально визнаного визначення помірного куріння немає. В цих рекомендаціях пацієнтами, які курять «помірно», вважаємо тих, хто курить не кожного дня, а також тих, хто курить щоденно, але викурює менше 10 сигарет на день. Куріння «легких» сигарет замість звичайних НЕ вважаємо «помірним». Медичні працівники мають виявляти «помірних» курців і рекомендувати їм відмовитися від куріння загалом за тією самою схемою, що і для інших курців. Основна відмінність полягає в тому, що «помірним» курцям не варто рекомендувати зазначені вище медикаментозні препарати, оскільки в таких курців немає фізичної залежності від нікотину.

Начальник Управління
громадського здоров'я **А.А. Григоренко**

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) 391-31-40, 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.

DL_2(23).indb 78 04.04.2013 14:10:07