Зміст

Лекція

Современные гепатопротекторы в гепатологии
С.А. Крамарев 5

Школа педіатра

Диагностическая и лечебная тактика
при бронхообструктивном синдроме у детей
А.В. Катилов, Д.В. Дмитриев 11

Погляд фахівця

Эмпирическая антибиотикотерапия
респираторных инфекций у детей: что нового?
С.П. Кривопустов. 22

Огляд

Особенности системы гемостаза в неонатальном периоде
О.С. Третьякова. 26

Клінічні дослідження

Вітамін D як профілактика захворювання
на сезонний грип А у школярів 37

Зарубіжний досвід

Пробиотики и предупреждение аллергии
Saskia van Hemert, Laetitia Niers, Ger Rijkers. 58

Рекомендації

Ентеральне харчування недоношених дітей
Коментар Комітету з питань харчування
при Європейському товаристві
педіатричної гастроентерології,
гепатології та нутриціології (2010 р.). 41

Жовтяниця в новонароджених
Рекомендації NICE (травень 2010 р.) 50

Діагностика й профілактика дефіциту заліза
і залізодефіцитної анемії у немовлят і дітей
переддошкільного віку
Рекомендації Американської академії педіатрії (2010 р.) 60

Дайджест

Обстеження дитини з мікроцефалією
Рекомендації Американської академії неврології
та Товариства дитячої неврології 48

Застосування кортикостероїдних препаратів
у постнатальний період для запобігання
бронхолегеневій дисплазії та її лікування
Рекомендації Американської академії педіатрії 69

Премедикація при проведенні ендотрахеальної інтубації
у новонароджених в умовах планового лікування
Рекомендації Американської академії педіатрії 71

Ефективність та безпека ібупрофену
та парацетамолу у дітей та дорослих 72

Вплив ібупрофену на післяопераційні кровотечі у дітей,
яким провели тонзилектомію 72

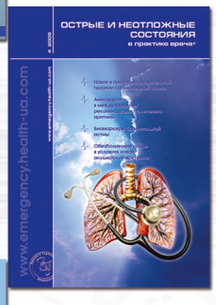
Медичні журнали для лікаря-практика

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

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

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

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



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

Дитячий лікар
37812
http://d-l.com.ua

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

Адреса:
вул. Світлицького, 35а,
м.Київ, 04123
Тел.: 044 391-31-40; 585-61-21

Редакційна колегія

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

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

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

Волосовець Олександр Петрович
д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 2 з курсом медичної генетики та неонатології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, головний позаштатний спеціаліст МОЗ з дитячої кардіоревматології

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

Іванов Дмитро Дмитрович
д.м.н., професор, кафедра нефрології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ з дитячої нефрології

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

Костроміна Вікторія Павлівна
д.м.н., професор, завідувач відділення захворювань органів дихання у дітей Інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського

Крамарєв Сергій Олександрович
д.м.н., професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, головний позаштатний спеціаліст МОЗ з дитячої інфектології

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

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

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

Омельченко Людмила Іванівна
д.м.н., професор, заступник директора з наукової роботи Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН 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 АМН України, керівник відділення проблем здоров'я жінок фертильного віку

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

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

Шадрін Олег Геннадійович
д.м.н., керівник відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ з дитячої гастроентерології

Засновник
Ігор Іванченко

Видавець
ТОВ «Медіа-Агентство «Інфомедіа»

Генеральний директор
Тетяна Артюніна

Медичний директор
Валерій Кідонь

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

Медичний редактор
Наталія Купко

Літературний редактор, коректор
Анна Кисіль

Дизайн/верстка
Олександр Ждан

Начальник відділу реклами
Анастасія Чаплиженко

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

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

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

Передплатний індекс 37812
Журнал видається 6 разів на рік.

Підписано до друку 21.02.2011 р.
Надруковано ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», вул. Сурикова, 3, м. Київ, 03035

Наклад 10 000 примірників

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

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

Современные гепатопротекторы в гепатологии

Д.м.н., профессор
С.А. Крамарев

С.А. Крамарев,
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

Комплексное лечение заболеваний печени включает два основных направления: этиотропную и патогенетическую терапию.

Этиотропная терапия применяется при вирусных гепатитах с парентеральным механизмом заражения и направлена на подавление репликации вируса, вызвавшего заболевание, и его элиминацию. В настоящее время для этиотропного лечения хронического вирусного гепатита В у детей в возрасте от 3 лет рекомендованы рекомбинантные интерфероны α2a или α2b в дозе 5-6 млн МЕ/м^2 3 раза в неделю в течение 24 недель. У взрослых рекомендуются пегилированные формы интерферона α2a (180 мкг еженедельно) в течение 48 недель. Ламивудин при хроническом гепатите В рекомендуется в дозе 3-4 мг/кг один раз в день (не более 100 мг) курсом не менее 12 месяцев. Для этиотропного лечения хронического вирусного гепатита С у детей в возрасте от 3 лет рекомендуются рекомбинантные интерфероны α2a или α2b в дозе 3 млн МЕ/м^2 3 раза в неделю в комбинации с рибавирином в дозе 15 мг/кг массы тела. Для взрослых рекомендуются пегилированные формы интерферонов α2a (180 мкг еженедельно) или α2b (1-1,5 мкг/кг еженедельно) в комбинации с рибавирином в дозе 800-1200 мг в сутки в течение 24-48 недель в зависимости от генотипа вируса гепатита С.

Основу *патогенетической терапии* заболеваний печени составляют препараты, повышающие устойчивость гепатоцитов к патологическим воздействиям; усиливающие их антитоксическую функцию и способствующие восстановлению нарушенных функций печеночных клеток. Эти средства патогенетической терапии обозначаются термином ***гепатопротекторы***.

Общепринятой классификации гепатопротекторов на сегодня не существует. В зависимости от химической структуры и происхождения препарата выделяют несколько групп гепатопротекторов:

1. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши, в первую очередь силимарин (карсил, гепабене, легалон, гепатофальк планта и др.).

2. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений (хофитол, ЛИВ-52, гепалив и др.).

3. Органопрепараты животного происхождения (сирепар, гепатосан).

4. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) (эссенциале, фосфоглив и др.).

5. Препараты разных групп: аминокислоты и их производные (адеметионин – гептрал, орнитин), урсодезоксихолевая кислота (УДХК), нестероидные анаболики, витамины и витаминоподобные вещества (В, Е, С, кислота липоевая).

Механизмы действия гепатопротекторов:

- усиление обезвреживающей функции гепатоцитов в результате увеличения запасов глютатиона, таурина, сульфатов или повышения активности ферментов, участвующих в окислении;
- торможение реакций избыточного перекисного окисления липидов (ПОЛ), связывание продуктов ПОЛ (перекисей водорода, свободных ионов O^{++} и H^{+} и др.) и репарация структур клеточных мембран;
- противовоспалительное действие;
- блокировка фиброгенеза за счет:
  – купирования некрозов гепатоцитов;
  – препятствования поступлению антигенов из желудочно-кишечного тракта в результате транслокации кишечных бактерий и их токсинов, являющихся активаторами клеток Купфера;
  – стимуляции активности коллагеназ в печени и блокады ферментов, участвующих в синтезе компонентов соединительной ткани.

Препараты силимарина

Силимарин является одним из наиболее часто применяемых препаратов среди гепатопротекторов растительного происхождения. Он представляет собой экстракт расторопши пятнистой – растения из семейства сложноцветных. Его активные компоненты включают 4 флавоноида, основным из которых является силибинин.

Book_1(8)_2011.indb 5
21.02.2011 14:31:49

®

КАРСИЛ® – надасть печінці нових сил!

Показання до застосування*

токсичні ураження печінки:
для підтримуючого лікування у пацієнтів з хронічними запальними захворюваннями печінки або цирозом печінки

ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ РОКУ 2010

Р.П. № UA/2773/01/01 от 21.12.2009 г. № 977, Р.П. № UA/2773/01/02 от 22.01.2009 г. № 31

Дозування для дітей		
	Ураження печінки легкого та помірного ступеня	Тяжкі ураження печінки
Карсил ® з 5 років	3 мг/кг маси тіла, розділена на 2-3 прийоми	
Карсил ® Форте з 12 років	1 капсула 1-2 рази на добу	1 капсула 3 рази на добу

*Інструкція для медичного застосування препарату Карсил.

sopharma

Представництво АТ «СОФАРМА» в Україні
пр-т Московський, 9, корпус 4, 2 поверх, офіс 4-203, м. Київ, 04073
Тел.: (044) 351-13-69/70
Факс: (044) 351-13-71

Механизм гепатопротекторного действия силимарина обусловлен следующими эффектами:

- противовоспалительный эффект (подавление синтеза провоспалительного лейкотриена B_4, простагландинов, ингибирование миграции нейтрофилов);
- антифибротический эффект (стимуляция синтеза фермента коллагеназы, расщепляющего компоненты соединительной ткани, купирование очагов некроза в гепатоцитах, снижение активности звездчатых клеток, продуцирующих компоненты соединительной ткани);
- антиоксидантный эффект (блокирует активные формы кислорода, свободные радикалы в печени, активирует супероксиддисмутазу, глутатионредуктазу, что препятствует разрушению гепатоцитов);
- стимуляция синтеза белка в печени (индукция синтеза РНК, что способствует регенерации гепатоцитов);
- стимуляция антитоксической функции печени (препятствует проникновению в клетки гепатотропных ядов);
- улучшение микроциркуляции в органах, в том числе в печени;
- спазмолитическое действие.

В литературе описан опыт применения препаратов силимарина при различных заболеваниях печени. Так, было показано, что препараты силимарина после 4 недель применения снижают вирусную нагрузку при хроническом вирусном гепатите С. На фоне проводимой силимарином терапии хронического вирусного гепатита С значительно снижается уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы, γ-глутаматтранспептидазы. Силимарин обладает прямым и опосредованным влиянием на снижение фиброгенного потенциала звездчатых клеток печени, активация которых способствует развитию фиброза печени. Исследований по изучению эффективности силимарина у больных хроническим гепатитом В не проводилось.

При остром вирусном гепатите В в большинстве доказательных исследований не было выявлено статистически значимых различий по показателям функции печени и параметрам коагулограммы между группами силимарина и плацебо. Данные о применении силимарина при остром гепатите С до сих пор не получены. Учитывая имеющиеся сведения, назначать силимарин для лечения острых вирусных гепатитов (А, В и С) не рекомендуется.

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что силимарин обладает гепатопротекторным свойством в отношении ряда лекарственных средств и токсинов. Силибинин способен блокировать участки связывания ряда токсических веществ и их транспортные системы, препятствуя проникновению в клетку гепатотропных ядов. Такой механизм действия силибинина реализуется при отравлении (одним из токсинов бледной поганки – α-амантином, четыреххлористым углеродом, парацетамолом, бензпиреном и др.), при ишемических поражениях печени, вызванных радиацией, перегрузкой железом.

Противовоспалительный и спазмолитический эффекты препаратов силимарина используются при лечении заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей.

Book_1(8)_2011.indb 6 21.02.2011 14:31:50

Эссенциальные фосфолипиды

При всех заболеваниях печени отмечается повреждение мембран гепатоцитов. Поэтому патогенетически обоснованным является назначение терапии, оказывающей восстанавливающее и регенерирующее действие на структуру и функцию клеточных мембран и обеспечивающей торможение процесса деструкции клеток. Средствами такой направленности действия являются препараты, содержащие ЭФЛ.

Субстанция ЭФЛ представляет собой высокоочищенный экстракт из бобов сои и содержит преимущественно молекулы фосфатидилхолина с высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот. Главным активным ингредиентом ЭФЛ является 1,2-дилинолеоил-фосфатидилхолин.

Механизм гепатопротекторного действия ЭФЛ обусловлен следующими эффектами:

- мембраностабилизирующее действие, которое достигается путем непосредственного встраивания молекул ЭФЛ в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектных участков и восстановления барьерной функции липидного биослоя мембран. Ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов способствуют повышению активности и текучести мембран, уменьшают плотность фосфолипидных структур, нормализуют их проницаемость;
- повышение детоксикационного и экскреторного потенциала гепатоцитов. Экзогенные ЭФЛ способствуют активации расположенных в мембране фосфолипидзависимых ферментов и транспортных белков;
- ингибирование процессов ПОЛ, которые рассматриваются как один из ведущих патогенетических механизмов развития поражений печени;
- антифибротический эффект (подавление пролиферации звездчатых клеток и уменьшение синтеза проколлагена, стимуляция коллагеназы).

В клинической практике ЭФЛ используются по трем основным направлениям: при заболеваниях печени и ее токсических поражениях; при патологии внутренних органов, осложненной повреждением печени; как метод «прикрытия» при применении лекарственных препаратов, вызывающих поражения печени (тетрациклина, рифампицина, парацетамола, индометацина, противотуберкулезных препаратов и др.). В гепатологии ЭФЛ назначают при хронических гепатитах, циррозе печени, жировой дистрофии печени, при токсических (особенно алкогольных) поражениях печени.

В литературе имеются работы по изучению эффективности применения ЭФЛ в комбинации с α-интерфероном при хронических вирусных гепатитах. Приведенные результаты исследований позволяют сделать вывод, что ЭФЛ повышают вероятность ответа на терапию α-интерфероном у больных с хроническими гепатитами. ЭФЛ снижают частоту рецидивов после прекращения противовирусной терапии. В то же время применение ЭФЛ при острых, аутоиммунных гепатитах не рекомендуется, так как в ряде случаев они могут способствовать усилению холестаза и воспалительной активности в печени, аутоиммунной агрессии.

В гепатологии ЭФЛ также используются при циррозе печени, жировой дистрофии печени, токсических (особенно алкогольных) поражениях печени.

Урсодезоксихолевая кислота

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – гидрофильная нетоксичная третичная желчная кислота, образующаяся под действием бактериальных ферментов из 7-кето-литохолевой кислоты, которая поступает в печень из тонкой кишки. Ее содержание в естественном пуле желчных кислот человека составляет лишь 4%.

Механизм гепатопротекторного действия УДХК обусловлен следующими эффектами:

- мембраностабилизирующий эффект:
  1) уменьшение циркуляции гидрофобных желчных кислот и предотвращение их токсического действия на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков;
  2) подавление выработки иммуноглобулинов, нормализация экспрессии антигенов HLA-DR на поверхности клеточных мембран, что снижает их аутоиммунность и уменьшает холестаз-опосредованную иммуносупрессию;
  3) встраивание УДХК в фосфолипидный слой клеточных мембран гепатоцитов и холангиоцитов восстанавливает их структуру и повышает устойчивость к повреждающим факторам (вирусы, токсины, алкоголь);
- холеретический эффект:
  1) вытеснение пула токсических гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке;
  2) стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой α-протеинкиназы ведет к уменьшению концентрации гидрофобных желчных кислот;
  3) индукция бикарбонатного холереза усиливает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник;
- антиапоптотический и антифибротический эффекты: снижение концентрации ионизированного Са в клетках, ведущее к предотвращению выхода цитохрома С из митохондрий, что в свою очередь блокирует активацию каспаз и апоптоз гепатоцитов и холангиоцитов;
- антиоксидантный эффект: снижение оксидативной активации Купферовских клеток гидрофобными желчными кислотами, активизация глютаминвосстанавливающих ферментов;
- противовоспалительный эффект: уменьшение экспрессии молекул HLA I класса на гепатоцитах и HLA II класса на холангиоцитах, снижение продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 2, 6, фактора некроза опухолей α, интерферона α);
- литолитический эффект – снижение литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждение образования и растворение холестериновых камней.

Book_1(8)_2011.indb 7 21.02.2011 14:31:51

Назначение УДХК при хронических вирусных гепатитах ведет к более быстрой нормализации биохимических показателей, потенцирует противовирусный эффект (у 41,5% в группе больных, получавших терапию интерфероном α + УДХК, по сравнению с 27,7% в группе монотерапии интерфероном α), сопряженный со снижением частоты возникновения рецидивов (10% против 26,6%). Патогенетическая терапия УДХК рекомендуется больным вирусными гепатитами при наличии отягощающих факторов, таких как подростковый возраст, нарко- и токсикомания, алкогольно-вирусные поражения печени, беременность, онкогематологические заболевания, гемофилия. Показано, что у пациентов с хроническим вирусным гепатитом, особенно у «неответчиков» на противовирусную терапию, назначение УДХК в течение 24 недель приводит к снижению активности трансфераз, что способствует уменьшению вероятности развития фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Вероятность развития гепатомы на фоне применения УДХК у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С уменьшается на 17,9%.

Назначение УДХК показано при холестатическом варианте острого вирусного гепатита, который часто наблюдается при гепатите А и микст-гепатитах (А+В, А+С, А+В+С). Развитие синдрома холестаза при любом гепатите сопряжено с ухудшением самочувствия (появление зуда, усиление слабости) и затяжным течением болезни. Терапия УДХК ведет к улучшению состояния пациента и регрессу биохимических показателей холестаза.

Кроме вирусных гепатитов УДХК с успехом применяется при первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите, алкогольном и неалкогольном стеатогепатите, внутрипеченочных холестазах беременных, муковисцидозе, псориазе, язвенном колите (с целью предотвращения поражения печени); СПИД-ассоциированной холангиопатии, лекарственном холестазе, синдроме аутоиммунного перекреста (overlap syndrome) (для предотвращения желчекаменой болезни).

Адеметионин

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин) представляет собой природное вещество, производное L-метионина и аденозинтрифосфорной кислоты, которое синтезируется в печени. Адеметионин широко распространен во всех биологических системах организма и вовлечен в разнообразные метаболические процессы. Он участвует в трех наиболее важных метаболических процессах: трансметилировании, транссульфурировании и аминопропилировании. В этих реакциях он выступает либо как донор метильной группы, либо как индуктор ферментов. Значительное количество биохимических каскадов, в которых задействованы перечисленные реакции, определяет многообразие биологических эффектов адеметионина.

Механизм гепатопротекторного действия адеметионина обусловлен следующими эффектами:

- участвуя в реакциях трансметилирования, адеметионин способствует биосинтезу фосфолипидов, которые являются основными строительными блоками клеточной мембраны;
- участие адеметионина в синтезе таких полиаминов, как путресцин, спермидин и спермин играет важную роль в формировании структуры рибосом и процессах регенерации гепатоцитов;
- в эксперименте показана антифибротическая активность адеметионина;
- адеметионин способствует образованию глутатиона – основного клеточного антиокислителя, обезвреживающего воздействие ряда экзо- и эндотоксинов;
- адеметионин участвует в поддержании на достаточном уровне содержания глутатиона – серосодержащего пептида, имеющего отношение к защите печеночной клетки от токсического повреждения свободными радикалами;
- участвуя в реакциях сульфатирования, адеметионин играет важную роль в детоксикации ряда метаболитов, таких как токсичные желчные кислоты, переводя их в сульфаты, которые не оказывают повреждающего действия на клетку;
- в высоких концентрациях адеметионин влияет на процесс трансметилирования в нервной ткани, который является важным звеном метаболизма катехоламинов (адреналина, норадреналина), индоламинов (серотонина, мелатонина) и гистамина – основных нейромедиаторов ЦНС, что обусловливает его антидепрессивное действие.

Присоединение адеметионина к комплексной терапии хронического гепатита С у пациентов, не ответивших ранее на терапию интерфероном в сочетании с рибавирином, способствовало достижению вирусологического ответа у 71% больных. Применение адеметионина также сопровождалось биохимическим ответом у всех включенных в исследование пациентов. Назначение адеметионина целесообразно для купирования синдрома внутрипеченочного холестаза, развивающегося у больных хроническим гепатитом С на фоне терапии интерфероном. Снятие холестаза у этих пациентов позволяет провести полноценный курс интерферонотерапии. Адеметионин увеличивает приверженность пациентов с хроническим гепатитом С к противовирусной терапии также благодаря своему антидепрессивному действию.

Адеметионин показан при различных заболеваниях печени, сопровождающихся внутрипеченочным холестазом: хронические вирусные гепатиты, токсические гепатиты, алкогольный гепатит, билиарный цирроз, печеночная энцефалопатия.

Основные факторы, влияющие на выбор гепатопротектора:

- этиология заболевания печени;
- наличие холестаза;
- степень активности патологического процесса;
- необходимость проведения длительной антифибротической терапии;
- включение в патогенез некроза гепатоцитов аутоиммунных реакций.

Рекомендуемые алгоритмы выбора гепатопротектора (Э.П. Яковенко, 2008).

– Наличие или отсутствие холестаза

При наличии холестаза (повышение только уровня γ-глутаматтранспептидазы) назначают адеметионин или препараты УДХК. При повышении уровня

Book_1(8)_2011.indb 8 21.02.2011 14:31:52

γ-глутаматтранспептидазы и щелочной фосфатазы лечение начинают с назначения УДХК.

– Наличие активности воспалительного процесса в печени (повышение уровней АлАТ, АсАТ)

При сочетании с холестазом назначают адеметионин внутривенно в течение 10-15 дней в сочетании с УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки, затем продолжают прием УДХК до разрешения цитолиза и холестаза.

При отсутствии холестаза на фоне умеренной активности процесса (повышение уровней АлАТ, АсАТ до 5 раз по сравнению с нормой) для курсового лечения парентерально применяют ЭФЛ или адеметионин (или препараты α-липоевой кислоты) до нормализации показателей ферментов. Окончание курса гепатопротекторной терапии рекомендуется через 1 месяц после нормализации показателей цитолитического синдрома.

– Установление этиологического фактора

При вирусных поражениях печени, когда проведение противовирусной терапии невозможно, назначают препараты УДХК, препараты силимарина курсом не менее 6 месяцев. Наличие выраженного стеатоза печени при вирусном гепатите С обусловливает применение ЭФЛ до разрешения процесса.

Пациентам с неалкогольными стеатогепатитами, ассоциированными с метаболическим синдромом, назначают терапию препаратами ЭФЛ, α-липоевой кислоты с последующим переходом на препараты УДХК или силимарина курсом не менее 3 мес.

– Достижение антифибротического эффекта

Для этой цели применяют препараты УДХК или силимарина, или ЭФЛ курсом не менее 6 мес.

– Наличие сопутствующих заболеваний билиарной системы, улучшение процессов пищеварения

Для этой цели применяют препараты УДХК или силимарина.

Какого-либо идеального гепатопротектора до настоящего времени не существует. Доказанной в различной степени эффективностью обладают такие гепатопротекторы, как УДХК, ЭФЛ, препараты аминокислот (адеметионин, орнитина аспартат). Препараты силимарина следует рассматривать как гепатопротекторы с предполагаемой, но недоказанной эффективностью, которые могут применяться при определенных состояниях. Другие растительные гепатопротекторы пока нельзя рекомендовать для широкого применения при хронических заболеваниях печени, поскольку их эффективность не доказана и требует дальнейшего изучения в тщательно спланированных клинических исследованиях. В связи с недоказанной эффективностью и большой потенциальной опасностью для организма гидролизаты печени крупного рогатого скота в клинической практике применяться не должны и пациентов следует отговаривать от их применения (С.М. Ткач, 2009).

Литература

1. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // Consilium medicum. – 2005. – № 6.

2. Коломоец А.В., Усенко Л.В., Кобеляцкий Ю.Ю., Мосенцев Н.Ф. Эффективность и безопасность гептрала (адеметионина) у больных с тяжелым сепсисом на фоне острых и хронических заболеваний печени // Український журнал експериментальної медицини. – 2008. – № 4. – С. 39-43.

3. Мубаракшина О.А. Гепатопротекторы: сравнительная характеристика и аспекты клинического использования // Медицинский вестник. – 2008. – № 34.

4. Оковитый С.В. Клиническая фармакология гепатопротекторов // Практик. – 2002. – № 3.

5. Палій І.Г. Есенціальні фосфоліпіди: реалії та перспективи застосування // http://www.umj.com.ua/article/2721.

6. Передерий В.Г., Чернявский В.В., Шипулин В.П. Сравнительная эффективность применения гепатопротекторов при хронических диффузных заболеваниях печени // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 3. – С. 81-83.

7. Подымова С.Д., Надинская М.Ю. Оценка эффективности препарата гептрал у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза // Клин. мед. – 1998. – № 10. – С. 45-48.

8. Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины // Здоровье Украины. – 2009. – № 6. – С. 7-10.

9. Харитонова Л.А. Опыт применения гепатопротекторов в терапии заболеваний билиарного тракта у детей // http://old.consilium-medicum.com/media/pediatr/06_02/78.shtml.

10. Харченко Н.В. Применение урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных с различными заболеваниями печени и желчевыводящих путей // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 1. – С. 36-38.

11 Харченко Н.В. Вирусный гепатит С: новое в лечении и профилактике осложнений // Здоровье Украины. – 2009. – № 6. – С. 4.

12. Щербинина М.Б Применение гепатопротекторов в современной медицине // http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-9091/article-9114/print.html.

13. Яковенко Э.П. Современные подходы к выбору гепатопротекторов при хронических заболеваниях печени // http://www.umj.com.ua/article/2626/sovremennye-podxody-k-vyboru-gepatoprotektorov-pri-xronicheskix-zabolevaniyax-pecheni.

14. Frezza M., Terpin M. The use of S-adenosyl-L-metheonine in the treatment of cholestatic disorders. A meta-analysis of clinical trials // Drug Invest 1992; 4 (suppl. 4): 101-108.

Book_1(8)_2011.indb 9 21.02.2011 14:31:52

Назва заходу	Дата та місце проведення	Організація, відповідальна за проведення заходу (адреса, телефон оргкомітету)
Науковий симпозіум з міжнародною участю «Проблемні питання лікування дітей та підлітків»	3-4 березня, м. Київ	Міністерство охорони здоров'я України. 01601, Київ, вул. М. Грушевського, 7 Тел.: (044) 253-61-94 Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України 04209, Київ, вул. Богатирська, 30 Тел.: (044) 412-16-07, 412-04-87, 483-17-21
Науковий симпозіум «Артеріальна гіпертензія у підлітків – проблеми та перспективи»	23 березня, м. Харків	Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» 61153, Харків, проспект 50-річчя ВЛКСМ, 52-А Тел.: (0572) 62-41-47, 62-31-27, факс: (0572) 62-41-17
Науково-практична конференція «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», присвячена пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резника	7-8 квітня, м. Одеса	Одеський національний медичний університет МОЗ України 65082, Одеса, Валіховський провулок, 2 Тел.: (048) 720-24-04, 723-83-33, 716-56-36
Науково-практична конференція «Актуальні питання сімейної медицини»	14 квітня, м. Житомир	Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України 21018, Вінниця, вул. Пирогова, 56 Тел.: (0432)67-16-53
Науково-практична конференція «Актуальні питання дитячої кардіоревматології»	14-15 квітня, АР Крим, м. Євпаторія	Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України 02660, Київ, проспект Алішера Навої, 3 Тел.: (044) 540-96-26, факс: (044) 541-25-88 Державна установа «Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського» МОЗ України
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Нові напрямки діагностики та лікування дітей з ендокринною патологією»	14-15 квітня, м. Тернопіль	Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України 01021, Київ, Кловський узвіз, 13-А Тел.: (044) 236-69-05, тел/факс: (044) 238-76-65
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми діагностики, лікування та реабілітації дітей з травмами та захворюваннями опорно-рухового апарату»	14-15 квітня, м. Київ	Державна установа «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» 01054, Київ, вул. Воровського, 27 Тел.: (044) 486-79-44
II з'їзд неонатологів України	20-21 квітня, м. Київ	Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9 Тел.: (044) 236-09-61
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої онкології»	28-29 квітня, м. Київ	Національний інститут раку МОЗ України 03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43 Тел./факс: (044) 259-01-85, 257-10-61
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Реабілітація дітей із захворюваннями і пошкодженнями хребта»	28-29 квітня, АР Крим, м. Євпаторія	Державна установа «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України» 61024, Харків, вул. Пушкінська, 80 Тел./факс: (057) 704-14-78, 700-11-27 Головний дитячий санаторій «Орлятко» МОЗ України 97400, АР Крим, Євпаторія, вул. Маяковського, 3 Тел./факс: (06569) 3-02-59
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Діагностика і лікування хронічних захворювань ЛОР-органів»	16-17 травня, м. Одеса	Українське наукове медичне товариство оториноларингологів. Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» 03057, Київ, вул. Зоологічна, 3 Тел.: (044) 483-12-82, тел/факс: (044) 483-15-80

Book_1(8)_2011.indb 10 21.02.2011 14:31:52

Диагностическая и лечебная тактика при бронхообструктивном синдроме у детей

А.В. Катилов, Д.В. Дмитриев,
Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

К.м.н., ассистент
А.В. Катилов

Ассистент
Д.В. Дмитриев

Бронхообструктивный синдром (БОС) – собирательный термин, который включает симптомокомплекс клинических проявлений нарушений бронхиальной проходимости, имеющей в своей основе сужение или окклюзию дыхательных путей [18, 28, 29]. С клинической точки зрения бронхообструктивный синдром представлен наличием у пациента кашля и сухих свистящих хрипов над легкими при аускультации. Бронхообструктивный синдром значительно чаще встречается у детей, чем у взрослых и является составляющей многих нозологических форм, что зачастую вызывает значительные затруднения при проведении его дифференциальной диагностики [6, 18, 27]. У взрослых наличие рецидивирующего бронхообструктивного синдрома в большинстве случаев обусловлено *четырьмя основными причинами*, которые можно расположить в порядке убывания их значимости:

- бронхиальная астма (БА);
- гастроэзофагальная рефлюксная болезнь;
- хронический бронхит;
- синдром постназального стекания слизи.

Аналогичная этиологическая структура характерна и для синдрома хронического кашля. В то же время в педиатрической практике наличие кашля в сочетании с сухими свистящими хрипами над легкими может наблюдаться при значительно большем количестве патологий.

Патогенез

В основе бронхиальной обструкции лежат следующие патогенетические механизмы: нарушение мукоцилиарного клиренса, гипертрофия мышечной ткани, отек, воспалительная инфильтрация, гиперплазия слизистой оболочки, бронхоспазм, дефекты местного и системного иммунитета и сдавление бронхов извне [6, 7, 21].

Бронхоспазм возникает как в условиях патологии, так и при нормальной жизнедеятельности организма ребенка. В условиях нормы – это защитная реакция организма, направленная на осуществление многих физиологических процессов: эвакуацию бронхиального секрета, кашлевой рефлекс, выделение слизи из бокаловидных клеток и др. [7].

Понятием, подобным бронхоспазму, является гиперреактивность бронхов. В ее основе лежит дисбаланс между чувствительностью рецепторного аппарата симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы, смещенный в сторону превалирования последнего (парасимпатического). Гиперреактивность может быть первичного (наследственного) или вторичного (приобретенного) происхождения. Первичная гиперреактивность бронхов является одним из фоновых состояний в развитии бронхиальной обструкции у детей раннего возраста, однако проявляется она лишь при повторном или длительном воздействии различных факторов: пассивного курения, вирусных инфекций, холодового раздражителя, аэрополютантов и т. д. Первичную гиперреактивность бронхов можно предполагать при раннем развитии клиники бронхоспазма (в течение первого полугодия жизни. Вирусные инфекции, физические и химические агенты, переохлаждение, физическое напряжение и барометрические колебания принадлежат к числу факторов, способных вызывать формирование неспецифической (вторичной) гиперреактивности бронхиального тракта [13, 21].

Book_1(8)_2011.indb 11 21.02.2011 14:31:53

Нарушение бронхиальной секреции (дискриния и гиперкриния) может быть одной из причин бронхиальной обструкции. Деятельность слизистых и серозных желез регулируется парасимпатической нервной системой. Слизь, покрывающая эпителий дыхательных путей, осуществляет функцию защиты бронхиального дерева от повреждающих агентов. Секреция слизи осуществляется железами трахеи и бронхов. В состав секрета входит целый ряд бактерицидных веществ: интерферон, трансферрин, сурфактант, иммуноглобулины. Кроме того, в состав секрета входят экссудат и транссудат плазмы, продукты дегенерации клеток и микроорганизмов, протеины, липиды, углеводы [7, 9, 19, 21].

Определенное значение имеет обтурация бронхов слизью, инородными телами и др. [7, 9, 13-15]. Таким образом, механизмы развития бронхиальной обструкции многогранны, причем удельный вес каждого из них зависит от причины, обусловливающей патологический процесс.

К факторам, предрасполагающим к *бронхообструкции у детей раннего возраста*, относятся:

- относительно меньший диаметр бронхов;
- податливость хрящей бронхиального дерева;
- недостаточная ригидность костной структуры грудной клетки за счет наличия хрящевой ткани;
- большое количество бокаловидных клеток, выделяющих слизь, и повышенная вязкость бронхиального секрета;
- продолжительный сон и, соответственно, длительное нахождение в горизонтальном положении;
- частый плач.

Все эти анатомо-физиологические особенности детского возраста способствуют более частому, по сравнению со взрослыми, развитию бронхообструкции и предрасполагают к ее затяжному течению.

Факторы преморбидного фона, способствущие развитию БОС:

- отягощенный семейный аллергологический анамнез;
- гиперреактивность бронхов;
- раннее искусственное вскармливание;
- курение в семье, особенно матери.

На основании данных литературы можно выделить следующие *группы заболеваний, сопровождающиеся синдромом бронхиальной обструкции:*

1. Заболевания органов дыхания:
   1.1. Инфекционно-воспалительные заболевания (обструктивный бронхит, бронхиолит).
   1.2. Аллергические заболевания (БА).
   1.3. Бронхолегочная дисплазия.
   1.4. Пороки развития бронхолегочной системы.
   1.5. Опухоли трахеи и бронхов.
2. Инородные тела трахеи, бронхов, пищевода.
3. Заболевания желудочно-кишечного тракта (или аспирационный обструктивный бронхит) – гастроэзофагеальный рефлюкс, трахеопищеводный свищ, пороки развития желудочно-кишечного тракта, диафрагмальная грыжа.
4. Заболевания сердечно-сосудистой системы врожденного и приобретенного характера (пороки с гипертензией малого круга кровообращения, аномалии сосудов и др.).
5. Заболевания центральной и периферической нервной системы.
6. Наследственные аномалии обмена веществ.
7. Врожденные и приобретенные иммунодефицитные состояния.
8. Прочие состояния: травмы и ожоги, отравления.

С практической точки зрения, в зависимости от этиологических патогенетических механизмов выделяют *4 варианта бронхообструктивного синдрома [7]:*

- инфекционный, развивающийся в результате вирусного и, реже, бактериального воспаления в бронхах и бронхиолах;
- аллергический, развивающийся вследствие спазма и аллергического воспаления бронхиальных структур с преобладанием спастических явлений над воспалительными;
- обтурационный, наблюдающийся при аспирации инородного тела, при сдавлении бронхов;
- гемодинамический, возникающий при сердечной недостаточности по левожелудочковому типу.

У детей наиболее часто встречаются первые два клинико-патогенетических варианта бронхообструктивного синдрома. Инфекционный фактор является ведущим у детей, особенно раннего возраста. В 80-90% случаев обструктивный синдром вызывается вирусами, из которых главную роль в этиологии отводят респираторно-синцитиальному вирусу (более 50%) и, реже, вирусам парагриппа, гриппа и аденовирусам. Меньшее значение имеют микоплазмы *(Mycoplasma pneumoniae)* и хламидии *(Chlamydia pneumoniae),* и, как правило, в качестве этиологического фактора они чаще наблюдаются у детей школьного возраста.

Клиническая картина

В клинической практике термин «бронхообструктивный синдром» применяют в тех случаях, когда при обследовании пациента имеют место следующие симптомы: кашель, одышка экспираторного характера, свистящее дыхание («визинг» – wheezing), эмфизематозный характер грудной клетки, коробочный оттенок легочного звука при перкуссии, жесткое дыхание с удлиненным выдохом и сухие свистящие хрипы при аускультации. Однако полный набор указанных клинических симптомов у пациентов наблюдается не всегда и зависит от характера и механизма бронхиальной обструкции, что в свою очередь определяется видом заболевания. К обязательным симптомам БОС относятся кашель и наличие сухих свистящих хрипов. Таким образом, при констатации факта наличия обструктивного синдрома необходимо думать не о конкретном заболевании у пациента, а в первую очередь определить характер течения и локализацию бронхообструкции:

- по характеру – острый или хронический;
- по локализации – односторонний или двухсторонний.

Например, нелогично предполагать у пациента БА при односторонней локализации БОС, что более характерно для инородного тела одного из бронхов или врожденного порока легкого с односторонней локализацией. На основании вышеуказанного проводится дальнейшая дифференциальная диагностика БОС.

Book_1(8)_2011.indb 12 21.02.2011 14:31:53

Характерной особенностью кашля при БОС являются следующие критерии: кашель малопродуктивный, отмечается в дневное и ночное время, усиливается при гипервентиляции (глубокое дыхание, физическая нагрузка, пение). Отсутствие усиления кашля при гипервентиляции ставит под сомнение наличие бронхообструктивного синдрома, что связано с усилением раздражения кашлевых рецепторов при увеличении скорости потока воздуха в дыхательных путях. Влажный продуктивный кашель также не характерен для БОС, что обусловлено затруднением прохождения мокроты через суженный просвет бронхов.

К сожалению, в клинической практике наблюдается тенденция, когда бронхообструктивный синдром ассоциируют только с сухими свистящими хрипами при аускультации, возводя их в ранг патогномоничного симптома для БОС, и не учитывают другие симптомы. Следует отметить, что сухие свистящие хрипы встречаются при множестве заболеваний, в том числе не связанных с патологией нижних дыхательных путей. Феномен свистящих хрипов и свистящего дыхания может наблюдаться как при непосредственной обструкции бронхов (интраторакальная обструкция), так и при сдавлении верхних дыхательных путей (экстраторакальная обструкция) **(таблица)**. Таким образом, общим механизмом формирования свистящего дыхания и сухих свистящих хрипов является сужение просвета дыхательных путей на любом из его уровней.

Таблица. Возможные причины свистящих хрипов

Интраторакальная обструкция дыхательных путей	Экстраторакальная обструкция дыхательных путей
Бронхиальная астма	Постназальный синдром (postnasal drip syndrom – PNDS)
Обструктивный бронхит	Гастроэзофагеальный рефлюкс
Бронхиолит	Дисфункция голосовых связок
Врожденные пороки развития бронхов и легкого	Инородные тела трахеи
Бронхоэктазы	Гипертрофия миндалин, аденоидов
Муковисцидоз	Стеноз гортани и трахеи, постинтубационая гранулема
Опухоли бронхов и легких	Трахеомаляция
Аспирационный синдром	Рецидивирующий полихондрит
Аномальный изгиб дуги аорты вправо	Двусторонний парез голосовых связок
Синдром Лефлера	Патологическое движение черпаловидного хряща
Аутоиммунные заболевания (например, гранулематоз Вегенера)	Синдром подвижных мягких тканей глотки при синдроме соединительнотканной дисплазии
	Ожирение (например, синдром Прадера – Вилли)

Для бронхообструктивного синдрома характерно наличие сухих свистящих хрипов, для которых свойственны определенные клинические особенности: выслушиваются на фоне жесткого дыхания с удлиненным выдохом, могут менять свои характеристики после кашля, но не исчезают. Наличие сухих свистящих хрипов на выдохе свидетельствует о поражении мелких бронхов, а на вдохе – бронхов крупного и среднего калибра. В связи с этим при бронхиальной астме наблюдается следующая аускультативная картина: жесткое дыхание с удлиненным выдохом, сухие свистящие хрипы выслушиваются на выдохе с обеих сторон и механизм обструкции связан с бронхоспазмом мелких бронхов и бронхиол. При обструктивном бронхите – жесткое дыхание, сухие свистящие и гудящие хрипы на вдохе и выдохе с обеих сторон, т. к. при этой нозологической форме поражаются бронхи более крупного калибра, а генез бронхообструкции связан с уменьшением просвета бронхов вследствие воспалительной инфильтрации и наличия вязкой мокроты в просвете бронхов. Характерной анатомической особенностью мелких бронхов является отсутствие в них хрящевого каркаса; именно поэтому β_2-агонисты высокоэффективны для купирования БОС при бронхиальной астме и малоэффективны в лечении обструктивного бронхита. Скорость получения быстрого положительного клинического эффекта от применения β_2-агонистов является дополнительным критерием в дифференциальной диагностике между бронхиальной астмой и обструктивным бронхитом, особенно у детей раннего возраста.

В отечественной медицине сухие хрипы подразделяют на три вида: свистящие, жужжащие и гудящие, что определяется поражением бронхов разного калибра (соответственно, мелких, средних и крупных). В зарубежной литературе существует более упрощенная классификация, когда все сухие хрипы подразделяют на сухие свистящие (аускультативный визинг) и басовые (громкие). Таким образом, для бронхиальной астмы характерно наличие сухих свистящих хрипов, а для обструктивного бронхита – басовых, т. е. более громких.

Отличительной клинической особенностью БОС при бронхиолите является наличие в аускультативной картине двусторонних мелкопузырчатых хрипов на фоне ослабленного везикулярного дыхания. Мелкопузырчатые хрипы при бронхиолите обусловлены вирусным тотальным поражением бронхиол с наличием выраженной экссудации и отека. Отсутствие в патогенезе бронхиолита бронхоспазма обусловливает низкую эффективность β_2-агонистов при этом заболевании.

Двухсторонний характер поражения бронхов для рассмотренных выше трех заболеваний обязателен, поэтому клиническим симптомом исключения этих нозологий является наличие одностороннего БОС.

Наличие у пациента визинга и экспираторной одышки является объективным клиническими критерием выраженной бронхообструкции. Термин «визинг» заимствован нами из зарубежной литературы, под ним подразумевается наличие свистящих хрипов на выдохе, слышимых на расстоянии или при аускультации. Визинг, как правило, наблюдается при БОС и четко коррелирует с проявлениями дыхательной недостаточ-

Book_1(8)_2011.indb 13 21.02.2011 14:31:54

ности как минимум II степени. Он может наблюдаться у детей раннего возраста как при бронхиальной астме, так и при обструктивном бронхите. Наличие визинга у детей более старшего возраста свидетельствует в пользу бронхиальной астмы. Визинг, как и экспираторная одышка, для пневмоний не характерны; принято считать, что наличие двухсторонней бронхообструкции с высокой долей вероятности исключает у детей старше 3 месяцев пневмонию. Развитие БОС у детей первых 3 месяцев жизни в первую очередь требует исключения врожденной патологии бронхолегочной системы.

Бронхообструктивный синдром инфекционного генеза

Острый БОС у детей раннего возраста часто имеет место при вирусных и вирусно-бактериальных инфекциях дыхательных путей [17, 18]. В генезе бронхиальной обструкции значение имеет отек слизистой оболочки, воспалительная инфильтрация, гиперсекреция, в меньшей степени выражен механизм бронхоспазма. Наиболее часто БОС инфекционного генеза встречается при обструктивном бронхите и бронхиолите [12, 17, 18].

Следует заметить, что в мировой литературе разделение острого обструктивного бронхита и бронхиолита признается не всеми пульмонологами. Острый обструктивный бронхит могут вызывать любые вирусы, а также микоплазма пневмонии. Клиническая картина БОС не зависит от вида вируса [10, 11, 17, 18].

В большинстве случаев для острого обструктивного бронхита характерно острое начало, повышение температуры тела до фебрильной, ринит слизистого характера, непродолжительный сухой кашель с быстрым переходом во влажный, наличие явлений интоксикации – ребенок становится вялым, капризным, отказывается от груди, у него снижается аппетит, ухудшается сон. На 2-4 день на фоне уже выраженных катаральных явлений и повышения температуры тела развивается БОС: одышка экспираторного характера без выраженного тахипноэ (40-60 дыханий в минуту), оральная крепитация, иногда дистанционные хрипы в виде шумного, хрипящего дыхания, коробочный оттенок звука, при аускультации – удлиненный выдох, сухие гудящие хрипы, разнокалиберные влажные хрипы с обеих сторон.

Острый бронхиолит наблюдается преимущественно у детей первого года жизни [8, 9, 17]. Чаще вызван респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией. При бронхиолите поражаются мелкие бронхи, бронхиолы и альвеолярные ходы. Клиническую картину определяет выраженная дыхательная недостаточность: периоральный цианоз, акроцианоз, тахипноэ до 60-80-100 дыханий в мин, с преобладанием экспираторного компонента, «оральная» крепитация, втяжение уступчивых мест грудной клетки. Перкуторно над легкими определяется коробочный оттенок перкуторного тона, при аускультации – множество мелких влажных и крепитирующих хрипов по всем полям легких на вдохе и выдохе, выдох удлинен и затруднен, при поверхностном дыхании выдох может иметь обычную продолжительность с резко уменьшенным дыхательным объемом [18].

Данная клиническая картина заболевания развивается постепенно, в течение нескольких дней, реже остро, на фоне ОРВИ, и сопровождается резким ухудшением состояния. При этом возникает кашель приступообразного характера, снижается аппетит, появляется беспокойство. Температура чаще фебрильная, реже нормальная. При рентгенологическом исследовании легких выявляется вздутие легких, резкое усиление бронхиального рисунка при большой распространенности этих изменений, высокое стояние купола диафрагмы, горизонтальное расположение ребер. Характерна цикличность течения (10-14 дней) и отсутствие повторных эпизодов острого бронхиолита. Опять же, повторяемость БОС более характерна для БА.

Бронхообструктивный синдром при аномалиях обмена веществ

БОС довольно часто возникает при наследственных аномалиях обмена, протекающих с поражением бронхолегочной системы [4, 9, 13, 14]. Генез обструкции сложен и обусловлен нарушением функции клеток и возникающими в связи с этим патологическими изменениями как со стороны органов дыхания, так и других органов и систем. Наиболее часто БОС возникает при муковисцидозе, синдроме мальабсорбции, рахитоподобных заболеваниях, реже – при дефиците α1-антитрипсина, мукополисахаридозе.

Муковисцидоз – самое частое моногенное заболевание с ранним проявлением, тяжелым течением и серьезным прогнозом. Муковисцидоз передается по аутосомно-рецессивному типу, риск рождения в семье больного составляет 25% при каждой новой беременности. Частота гетерозиготных носителей гена муковисцидоза составляет 5%, в России их более 8 млн [4, 9].

Респираторный синдром при муковисцидозе чаще всего начинает проявляться в возрасте от 2 месяцев до 1 года, либо независимо от кишечного синдрома, либо параллельно с ним. Респираторный синдром может начинаться или с пневмонии, или с БОС, или с их сочетания. Заболевание начинается с кашля, который носит характер непродуктивного, коклюшеподобного. Генез бронхиальной обструкции при муковисцидозе обусловлен нарушением мукоцилиарного клиренса в связи с явлениями дискринии, дискинезии, отеком и гиперпластическими процессами **(рис. 1)**.

БОС сразу приобретает затяжной или рецидивирующий характер. Усиливает обструкцию гнойный эндобронхит, развивающийся в результате наслоения инфекции. В процесс вовлекаются мелкие бронхи и бронхиолы. В результате стойкой обструкции дыхательных путей у больных детей развивается вздутие легких, которое является ранним и постоянным признаком обструкции. При осмотре обращает на себя внимание деформация грудной клетки, чаще в виде бочкообразной формы (за счет вздутия), реже – за счет килевидной деформации. Появляется деформация пальцев рук и ног в виде «барабанных палочек», ногтей в виде «часовых стекол». Синдром бронхиальной обструкции у этих больных выражен значительно и плохо поддается терапии, что связано с повышенной вязкостью мокроты и развитием вторичных бронхоэктазов [4, 9].

Бронхообструктивный синдром аллергического генеза

Подавляющее большинство случаев БОС аллергического генеза представлены БА – заболеванием, про-

Book_1(8)_2011.indb 14 21.02.2011 14:31:54

являющимся обратимой (полностью или частично) обструкцией бронхов, патогенетическую основу которого составляют аллергическое воспаление дыхательных путей и, в большинстве случаев, гиперреактивность бронхов [24-27]. Оно характеризуется в типичных случаях периодическим приступообразным нарушением проходимости бронхов в результате их спазма, отека слизистой оболочки бронхов и гиперсекреции слизи.

У детей первых лет жизни БА может скрываться под маской респираторной вирусной инфекции с обструктивным синдромом, бронхиолита, обструктивного бронхита. В пользу БА свидетельствуют повторные (3 и более) рецидивы бронхиальной обструкции, уменьшение клинических проявлений под влиянием бронхолитической и противовоспалительной терапии, сочетание с отягощенной аллергическими заболеваниями наследственностью, с другими аллергическими заболеваниями.

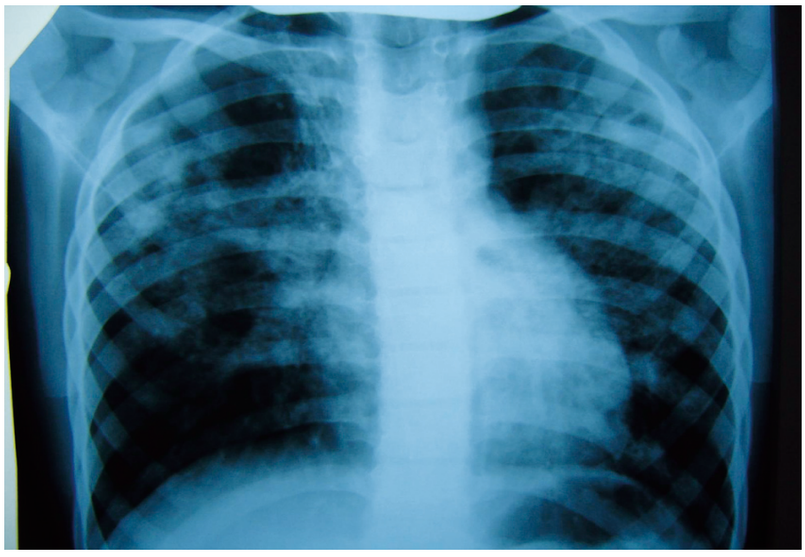


Рисунок 1. Рентгенограмма пациента с муковисцидозом

Поскольку при многих других легочных заболеваниях могут присутствовать симптомы бронхиальной обструкции, наиболее значимыми для дифференциальной диагностики являются обратимый характер обструкции бронхов.

У детей раннего возраста эквивалентами астмы могут быть эпизоды кашля в ночные или в предутренние часы (кашлевой вариант БА), от которых ребенок просыпается, повторный затяжной обструктивный синдром [5, 6].

Значительные трудности представляет дифференциальный диагноз между БА и обструктивным бронхитом инфекционного генеза. В пользу БА свидетельствуют:

- отягощенная наследственность;
- наличие положительного аллергологического анамнеза (кожные проявления аллергии, «малые» формы респираторного аллергоза – аллергический ринит, ларингит);
- наличие связи возникновения заболевания с причиннозначимым аллергеном;
- положительный эффект элиминации;
- рецидивирование приступов, их однотипность.

Приступ возникает, как правило, в первый день заболевания и ликвидируется в короткие сроки, в течение 1-3 дней. В пользу БА также свидетельствует быстрый положительный эффект на введение бронхолитиков и системных глюкокортикоидов [2-4, 30]. У детей раннего возраста вследствие анатомо-физиологических особенностей органов дыхания эффект терапии бронхолитиками более длительный.

Клиническая картина обструктивного бронхита у детей раннего возраста:

- острое начало, повышение температуры тела до фебрильной, ринит слизистого характера, непродолжительный сухой кашель с быстрым переходом во влажный;
- на 2-4 день на фоне уже выраженных катаральных явлений и повышения температуры тела развивается БОС: одышка экспираторного характера без выраженного тахипноэ;
- оральная крепитация, иногда визинг, коробочный оттенок звука, при аускультации – удлиненный выдох, сухие гудящие и жужжащие хрипы с обеих сторон, в сочетании (или нет) с разнокалиберными влажными хрипами.

Характерными клиническими симптомами для БА являются: наличие эмфизематозных изменений грудной клетки, коробочный оттенок перкуторного звука над легкими во время приступного периода и типичная аускультативная картина над легкими. Следует отметить, что, в отличие от взрослых, у детей эмфизематозная деформация грудной клетки развивается при БА уже после нескольких эпизодов удушья. При этом эмфизематозная деформация не встречается при обструктивном бронхите, что также помогает в дифференциальной диагностике.

Бронхообструктивный синдром при врожденных пороках сердца

Генез БОС при врожденных пороках сердца может быть различным. Чаще БОС наблюдается при пороках сердца с обогащением малого круга кровообращения и обусловлен гемодинамическими нарушениями. К наиболее частым осложнениям пороков, сопровождающихся гиперволемией и легочной гипертензией, относятся повторные респираторные инфекции и пневмонии, ателектазы, хроническая бронхолегочная патология. Степень выраженности БОС при врожденном пороке сердца может быть различной, но на первый план в клинической картине заболевания выступают изменения сердечно-сосудистой системы, что облегчает трактовку механизма БОС.

У детей с родовой травмой, повреждениями ЦНС, повышенным внутричерепным давлением, грубыми пороками развития мозга может быть нарушена координация акта глотания и сосания, в результате которой возможна аспирация пищи, преимущественно жидкой, с развитием БОС. Сосательный и глотательный рефлексы чаще полностью восстанавливаются в течение

Book_1(8)_2011.indb 15 21.02.2011 14:31:55

первых недель или месяцев жизни, но иногда эти нарушения сохраняются годами. При миопатиях (амиотрофия Верднига – Гоффмана, болезнь Оппенгейма) развивается дисфагия, связанная с парезом глотательных мышц и последующим развитием аспирационного бронхита. У этих детей в возрасте старше года часто снижен глоточный рефлекс, что помогает в дифференциальной диагностике дисфагии. Нарушение глотания при заболеваниях нервно-мышечного аппарата носят волнообразный характер: периоды улучшения сменяются усилением аспирационных процессов, в основном на фоне ОРЗ. Учащение дыхания и прямое влияние вирусной инфекции на нервно-мышечный аппарат могут усугублять нарушения глотания. Развитие БОС при врожденных миопатиях, при нейроинфекциях (полиомиелит), при вялых формах детского церебрального паралича, у глубоко недоношенных детей, при алкогольной фетопатии может быть также связано с дискинезией бронхиального дерева. У детей с перинатальной энцефалопатией (различные синдромы), алкогольной фетопатией часто может наблюдаться БОС, обусловленный выраженной дискринией, которая наблюдается постоянно и значительно усиливается на фоне острых респираторных заболеваний.

Бронхообструктивный синдром при пороках развития бронхолегочной системы

Аномалии ветвления бронхов могут способствовать изменению аэродинамических характеристик воздушного потока и трансформировать течение заболеваний органов дыхания [1, 7]. Стенозы трахеи могут быть связаны как с врожденными дефектами ее стенки, так и со сдавлением извне. Деформации трахеи могут вызвать аномалии развития аорты и ее ветвей, аномалии легочной артерии, увеличенная вилочковая железа, врожденные кисты и опухоли средостения. При аномалии развития аорты или ее ветвей, сосуды, охватывая трахею и пищевод, вызывают сужение их просвета. В клинике стеноза трахеи на первый план выступает экспираторный стридор, иногда смешанный, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, приступы цианоза и асфиксии. Стридор может усиливаться при физической нагрузке, беспокойстве, приеме пищи и особенно при ОРЗ. В некоторых случаях наблюдается упорный обструктивный бронхит. Бронхолегочный процесс носит рецидивирующий или непрерывно рецидивирующий характер **(рис. 2)**.

Диагностика базируется на клинико-рентгенологических и эндоскопических данных.

Признаки пороков развития легких:

- необъяснимая одышка, особенно после физической нагрузки;
- стойкие локальные мелкопузырчатые хрипы;
- отсутствие синдрома интоксикации;
- не поддающийся «быстрой» коррекции обструктивный синдром;
- частые пневмонии или их затяжное течение;
- стойкие изменения на рентгенограмме органов грудной клетки.

Бронхообструктивный синдром при аспирации инородных тел

Аспирация инородных тел в детском возрасте – довольно частое явление [4]. Наибольшее число аспираций отмечается в возрасте от 1 года до 3 лет (54%). Распространение инородных тел в трахеобронхиальном дереве зависит от величины, формы инородного тела, характера его поверхности и возможности перемещения по трахеобронхиальному дереву. По данным литературы, инородные тела чаще локализованы в правом легком (от 54 до 70%) [23, 27]. Осложнения, возникающие после аспирации инородных тел, могут появляться в различные сроки и иметь разный характер. Так, пневмония регистрируется в 23-25% случаев, трахеобронхит – в 14%, ателектаз – в 11%, бронхоэктатическая болезнь с ателектазами – в 3,2% и т. д. Успех в лечении этих осложнений зависит от своевременности эндоскопического удаления инородных тел [4, 9].

Симптоматика инородных тел дыхательных путей в детском возрасте разнообразна и зависит от ряда факторов: общей реактивности организма и возраста больного, локализации и характера инородного тела, длительности пребывания инородного тела и инфицированности. Несмотря на разнообразие клинических симптомов, из них можно выделить наиболее характерные для определенной локализации инородного тела в дыхательных путях. Основными симптомами инородного тела в области гортани являются инспираторная одышка, осиплость голоса или афония, развитие удушья. Помогает диагностике, помимо ларингоскопии и трахеоскопии, указание в анамнезе на внезапное развитие клиники заболевания на фоне полного здоровья. В момент аспирации возможен приступ удушья, отмечается приступообразный кашель. При локализации инородного тела в бронхах происходит рефлекторный спазм бронхиол, что клинически выражается внезапным появлением бронхиальной обструкции. Перкуторные и аускультативные данные, в отличие от бронхиальной обструкции другого генеза, носят четкий асимметричный характер – ослабление дыхания соответствует зоне, в которой инородное тело вызвало гиповентиляцию. Рентгенологически можно определить тень аспирированного предмета, ателектаз, смещение средостения **(рис. 3)**.

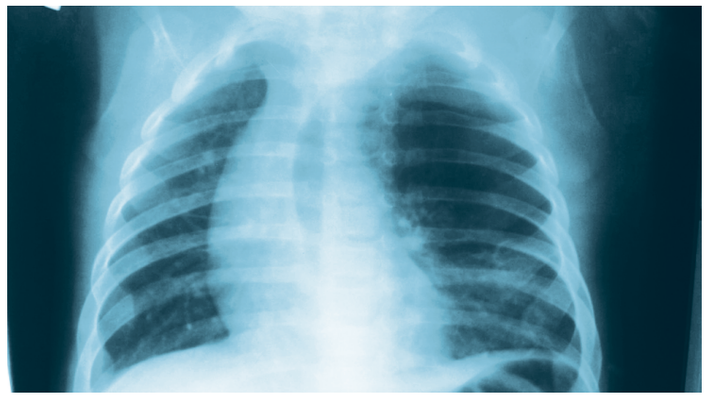


Рисунок 2. Рентгенограмма пациента с лобарной эмфиземой

Book_1(8)_2011.indb 16 21.02.2011 14:31:55

Если инородное тело небольшое, проникло через голосовую щель и зафиксировалось в одном из бронхов, то дыхание становится свободным, ребенок успокаивается после приступа кашля. Развитие БОС в этом случае может быть постепенным – локальный бронхит трансформируется в диффузный, что осложняет диагностику. При полной обтурации бронха развивается ателектаз (**рис. 4**, инородное тело – орех). В постановке диагноза помогает тщательно собранный анамнез [6, 28].

Бронхообструктивный синдром аспирационного генеза

В основе БОС аспирационного генеза могут лежать различные заболевания и состояния: гастроэзофагальный рефлюкс (ГЭР), трахеопищеводный свищ, пороки развития желудочно-кишечного тракта, диафрагмальная грыжа и др. ГЭР развивается в результате упорного и частого поступления содержимого желудка в пищевод или вследствие аспирации малых количеств желудочного содержимого в дыхательные пути (хроническая микроаспирация) преимущественно во время сна. Главной причиной ГЭР считается понижение тонуса и периодическая релаксация нижнего пищеводного сфинктера. Важную роль в развитии ГЭР играют вегетативные нарушения сфинктера, в том числе в результате черепно-мозговой травмы. ГЭР может быть проявлением функциональных и органических поражений ЦНС. К проявлениям ГЭР относятся:

1) частое срыгивание в грудном возрасте;
2) периодически возникающие отрыжка, тошнота, неприятные ощущения за грудиной, рвота после кашля;
3) возникновение кашля или удушья преимущественно ночью;
4) усиление или появление кашля в положении лежа;
5) длительное сохранение подкашливания после приступа.

Для диагностики ГЭР используется рентгенологическое контрастное исследование пищевода, внутрипищеводная pH-метрия, фиброгастроскопия [7, 21].

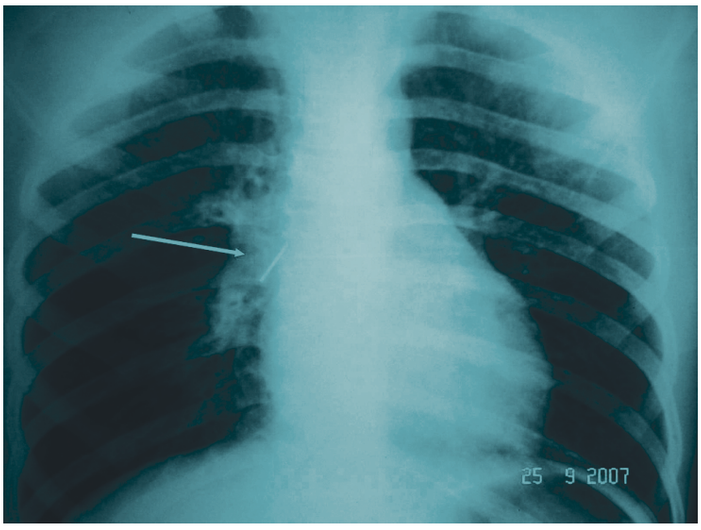


Рисунок 3. Рентгенограмма пациента с инородным телом правого бронха (гвоздь)

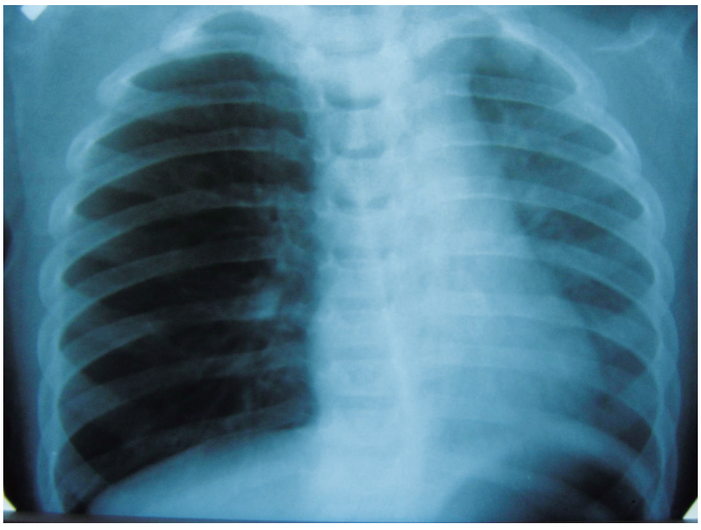


Рисунок 4. Рентгенограмма пациента с инородным телом левого бронха (орех)

У детей на порядок чаще, чем у взрослых, БОС может быть связан с синдромом постназального затекания слизи при аденоидитах и синуситах **(рис. 5)**.

Обусловлено это относительной узостью верхних дыхательных путей, особенностями расположения евстахиевой трубы и наличием развитой лимфоидной ткани.

Клиническая характеристика синдрома постназального затекания слизи:

- длительность заболевания более 1 месяца;
- кашель приступообразный, чаще днем, чем ночью;
- отсутствие лихорадки, интоксикации;
- стекание слизисто-гнойного отделяемого по задней стенке носоглотки;
- сухие свистящие хрипы на вдохе и выдохе с обеих сторон;
- отсутствие эффекта бронхолитической терапии.

Лечение

В лечении бронхообструктивного синдрома можно выделить несколько групп лекарственных препаратов и способов их введения, которые на основании данных доказательной медицины и опыта практической деятельности можно разделить на эффективные и малоэффективные [8, 11, 12, 13, 23, 27].

Эффективные средства

Наиболее эффективным путем введения лекарственных средств для купирования БОС является ингаляционный, при котором препарат непосредственно поступает в бронхи [24, 25, 28-30].

Преимущества ингаляционной терапии в пульмонологии:

- эффективное создание высоких концентраций медикаментов в дыхательных путях;
- незначительная концентрация препарата в крови;

Book_1(8)_2011.indb 17 21.02.2011 14:31:56

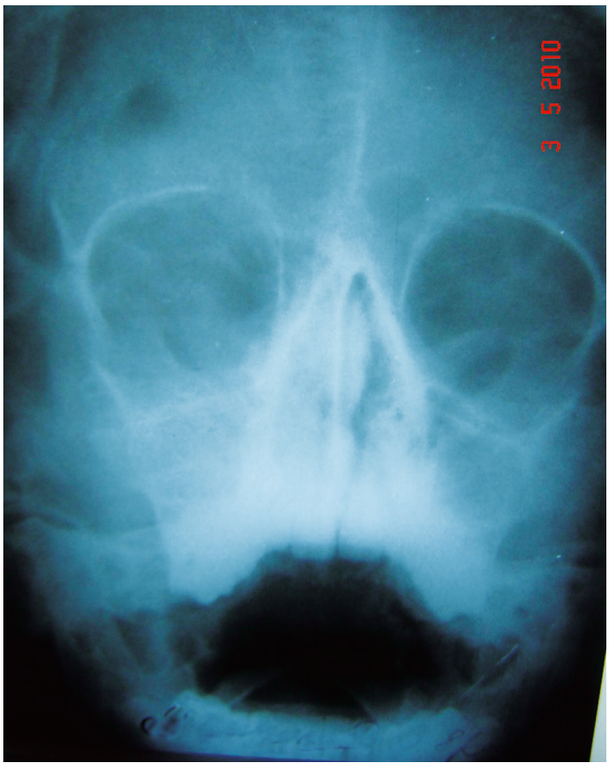


Рисунок 5. Рентгенограмма пациента с двухсторонним синуситом

- быстрое начало действия препаратов;
- возможность коррекции дозы;
- минимум системных побочных эффектов.

Для ликвидации БОС применяют бронхолитики (бронходилататоры). Несмотря на различия в механизме действия различных бронходилататоров, самым важным их общим свойством является способность устранять спазм мускулатуры бронхов и облегчать прохождение воздуха в легкие.

Современные препараты, используемые для терапии БОС:

- β_2-агонисты короткого и длительного действия;
- холинолитики короткого и длительного действия;
- комбинированные препараты;
- теофиллины.

Ингаляционные β_2-агонисты короткого действия

Эта группа препаратов включает сальбутамол (вентолин) и фенотерол (беротек). Основные свойства данной группы препаратов:

- стимулируют β_2-адренорецепторы;
- расслабляют гладкую мускулатуру бронхов;
- снижают гиперреактивность дыхательных путей;
- улучшают мукоцилиарный клиренс;
- снижают сосудистую проницаемость и экссудацию плазмы, тем самым уменьшая отек слизистой оболочки бронхов;
- стабилизируют мембраны тучных клеток, уменьшают выброс медиаторов воспаления.

Достоинствами этих препаратов является быстрый (через 3-5 мин) и выраженный бронхолитический эффект.

При назначении ингаляционных препаратов следует уделять пристальное внимание технике проведения ингаляций – это на 80-90% определяет успех терапии [25, 29, 30].

В зависимости от возраста могут быть использованы различные способы ингаляционной терапии, улучшающие доставку препарата в легкие (спейсеры, небулайзеры, порошковые ингаляторы). Проблема синхронизации вдоха с моментом поступления лекарственного препарата является одной из самых важных при использовании дозированных аэрозольных ингаляторов. Не все дети оказываются в состоянии правильно освоить этот дыхательный маневр. К современным эффективным способам доставки относится небулайзер, в котором распыление раствора препарата в форме влажного аэрозоля происходит с помощью сжатого воздуха, подаваемого компрессором. При небулизации образуются частицы аэрозоля, размер которых оптимален для поступления в нижние дыхательные пути. Применение небулайзерной терапии в лечении бронхообструктивного синдрома позволяет добиться эффективности терапии при инфекционном и аллергическом генезе бронхообструкции в 98% [22, 25, 27].

Метилксантины

Наиболее употребимым является эуфиллин, который следует использовать в разовой дозе 4-6 мг/кг. Препарат вводят внутрь или внутримышечно, в случаях тяжелой обструкции – внутривенно. Эффект от препарата наблюдается у половины детей с обструктивным бронхитом (чаще у детей старше 1 года и у 1 из 5 больных бронхиолитом). Повторное введение препарата (3-4 раза в день в той же дозе) целесообразно при получении эффекта от введения первой дозы [23, 26, 29].

Показания для применения метилксантинов в терапии БОС:

- кратковременный бронхообструктивный синдром любой этиологии;
- терапия БА средней степени тяжести в сочетании с низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов;
- наличие ночных неконтролируемых приступов при БА;
- отказ пациентов от ингаляционных глюкокортикостероидов при БА.

Кортикостероиды

Используются внутрь или парентерально при обструктивном бронхите и бронхиолите редко; практически единственной формой, требующей их назначения, является облитерирующий бронхиолит с выраженной дыхательной недостаточностью. Доза, вводимая внутрь, эквивалентна 2 мг/кг преднизолона в сутки, парентерально – в 3-5 раз больше (эквивалентна 6-10 мг/кг преднизолона в сутки) ввиду быстрого выведения препарата при этом способе введения. Системные кортикостероиды чаще применяются кратковременно при тяжелых приступах бронхиальной астмы. Ингаляционные глюкокортикостероиды при их применении короткими курсами (7-10 дней) не оказывают значимого влияния на бронхиальную обструкцию, это обусловлено их фармакологическими особенностями. Клинический эффект от применения ингаляционных глюкокортикостероидов развивается в среднем через 2 недели регулярного использования [7, 12, 19, 30].

Book_1(8)_2011.indb 18 21.02.2011 14:31:57

Малоэффективные средства

Применение препаратов миоспазмолитиков в виде монопрепаратов (но-шпа, папаверин) или комбинированных форм (спазмалгон, баралгин) не оказывает влияния на бронхоспазм в достаточной мере. Напротив, снижая тонус дыхательной мускулатуры при регулярном применении, эти препараты, возможно, способствуют развитию так называемого синдрома «усталости диафрагмы» и усилению гипоксии.

До настоящего времени не доказана эффективность антигистаминных препаратов при бронхообструктивном синдроме [22, 24, 28].

Исходя из данных литературы, а также на основании собствsенного опыта выявлен довольно большой *перечень процедур и препаратов, применение которых у детей не только не облегчает течение БОС, но и может приводить к ухудшению состояния ребенка*. К ним относятся:

- использование лекарственных препаратов в виде спрея для детей раннего возраста, применение которых может привести к рефлекторному ларингоспазму или бронхоспазму и, в редких случаях, к рефлекторной остановке дыхания;
- длительное применение у детей младшего возраста муколитических препаратов, что может приводить к образованию огромного количества слизи в дыхательных путях и невозможности ее быстрой эвакуации в связи с незрелостью механизмов мукоцилиарного клиренса;
- применение у детей младшего возраста компрессов, ингаляций с растворами лекарственных трав, горчичников, натираний ароматическими бальзамами, что также провоцирует вторичный бронхоспазм;
- необоснованно частое использование антибиотиков при БОС. В случае доказанной этиологической роли атипичной микрофлоры при БОС препаратами выбора являются макролиды [1, 5, 10, 16].

Список литературы находится в редакции

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України
Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика

II-й З'їзд неонатологів України

20-21 квітня 2011 року
м. Києві

Вельмишановні колеги!

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика інформує Вас, що 20-21 квітня 2011 року в м. Києві буде проведено II-й З'їзд неонатологів України з міжнародною участю, який відбудеться відповідно до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій МОЗ і НАМН України.

Запрошуємо Вас до участі в роботі II-ого з'їзду неонатологів України. В роботі з'їзду братимуть участь провідні фахівці з питань організації та забезпечення лікувально-профілактичної допомоги новонародженим, зокрема інтенсивної терапії, виходжування дітей з дуже малою масою тіла, профілактики та лікування перинатальної патології.

Під час з'їзду відбудеться Науковий симпозіум із міжнародною участю з питань сучасної стратегії зниження малюкової смертності дітей, народжених з дуже малою масою тіла, та профілактики RSV-інфекції.

Установа – організатор проведення заходу:
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України.

Організаційний комітет:
ТОВ «Р.А. Гармонія».

Адреса проведення з'їзду:
вул. Дорогожицька 9, м. Київ,
НМАПО імені П.Л. Шупика, зал засідань.

До Збірника Матеріалів II-ого з'їзду неонатологів України пропонуємо подавати наукові статті, клінічні лекції та тези доповідей (вимоги стандартні).

Термін подачі: до 10 квітня 2011 року.

E-mail: dr_shunko@mail.ru.

Контактні телефони: 279-40-72; 236-09-61, кафедра неонатології.

Гармония
Рекламно-издательское агентство
Btl, Atl, Sampling, Promotion

Book_1(8)_2011.indb Sec1:21 21.02.2011 14:31:57

Эмпирическая антибиотикотерапия респираторных инфекций у детей: что нового?

Д.м.н., профессор
С.П. Кривопустов

С.П. Кривопустов,
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

До сегодняшнего дня стартовая антибиотикотерапия респираторных инфекций у детей остается эмпирической. Хорошие знания этиологии заболеваний даже при отсутствии исследований ответственных патогенов в конкретном регионе, использование данных доказательной медицины помогают врачу грамотно лечить респираторные инфекции у детей. Профессор В.К. Таточенко (2009), обсуждая «принцип разумной достаточности антибиотикотерапии в педиатрии», сказал: «Четкое знание международных рекомендаций, чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам, использование клинического опыта и индивидуальный подход к каждому ребенку – не панацея от возникновения проблем в ходе лечения, но важный шаг на пути к их решению». Так, важным событием для клиницистов явился выход в свет 40-го издания всемирно известного руководства по антимикробной терапии – Справочника-руководства по антимикробной терапии Сэнфорда ("The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy") 2010 года.

Известно, что одной из наиболее частых обоснованных причин назначения антибиотиков у детей в мире является **острый средний отит (ОСО)**. При его лечении врач должен учитывать возраст ребенка. Дети до 2-летнего возраста с ОСО нуждаются в обязательном назначении антибиотиков. У детей старше 2-летнего возраста имеет место шанс спонтанного выздоровления, что иногда оправдывает выжидательную тактику при условии отоскопии в динамике. Так, по данным M.M. Rovers et al. (2004), частота спонтанного разрешения процесса может составлять до 10% при инфекции *Streptococcus pneumoniae,* до 50% при *Haemophilus influenzae*, до 90% при *Moraxella catarrhalis*, поэтому у детей старше 2 лет при легком течении отита и возможна выжидательная тактика в течение 48 часов. Однако тяжелый ОСО у детей 2 лет и старше всегда предусматривает обязательную антибиотикотерапию. С учетом важности эрадикации возбудителя из полости среднего уха, курс антибиотикотерапии должен составлять 10 суток у детей до 2 лет, в более старшем возрасте курс лечения может длиться 5-7 дней, а при тяжелом отите и дольше.

Какому антибиотику следует отдать предпочтение с учетом наиболее вероятного возбудителя ОСО? Так, известно, что среди бактерий развитие ОСО вызывают *S. pneumoniae* у 49%, *H. influenzae* у 29%, *M. catarrhalis* у 28% (по данным A. Ruohola et al., 2006), *S. pneumoniae* у 34-49%, нетипируемые штаммы *H. influenzae* у 39-52%. (по данным S.L. Block, 2003). Возможно пероральное применение высоких доз амоксициллина (90 мг/кг/сутки в 2-3 введения) в случае, если ребенок не получал антибиотики в течение предшествующего месяца. Если подобное лечение проводилось, то следует рассмотреть пероральное применение цефуроксима аксетила 30 мг/кг/сутки в 2 введения, амоксициллина/клавулановой кислоты (доза по амоксициллину 90 мг/кг/сутки), цефподоксима проксетила 10 мг/кг/сутки (возможно 1 раз в сутки) и др. При аллергии на β-лактамные антибиотики: азитромицин внутрь, в 1 день 10 мг/кг, со 2 по 5 день 5 мг/кг 1 раз в сутки (возможно однократно 30 мг/кг) или кларитромицин 15 мг/кг/сутки в 2 введения 10 дней.

Если клиницист не получает хорошего результата лечения ОСО на протяжении 3 суток, то прежде всего нужно думать о резистентных пневмококках как вероятной этиологии ОСО. Из пероральных антибиотиков следует рассмотреть цефуроксима аксетил, амоксициллин/клавулановую кислоту с высокой дозой амоксициллина, цефподоксим. При необходимости парентерального введения – цефтриаксон 50 мг/кг внутримышечно на протяжении 3 суток. При антибиотикоустойчивых пневмококках также важное значение имеет клиндамицин, но к нему резистентны *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, причем пневмококки, которые устойчивы к макролидам, обычно резистентны и к клиндамицину.

Антибактериальная терапия **острого тонзиллофарингита**, вызванного β-гемолитическим стрептококком группы А, имеет своей целью не только купирование клинических проявлений заболевания, но и стойкую элиминацию стрептококка группы А, профилактику гнойных осложнений, острой ревматической лихорадки и предотвращение распространения возбудителя. Использование экспресс-тестов, основанных на прямом выявлении стрептококкового антигена в мазках

Book_1(8)_2011.indb 22 21.02.2011 14:31:59

с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки, позволяет избежать ошибок при определении этиологии тонзиллофарингита, сократить количество необоснованных назначений антибиотиков и, в случае положительного результата, вовремя назначить антибактериальную терапию. Необходимо широкое внедрение современной экспресс-диагностики, которая основана на иммунохроматографическом методе, она позволяет получить результат через 5-10 минут с высокой специфичностью (95-100%) и чувствительностью (70-95%).

Из антимикробных препаратов возможен 10-дневный курс терапии феноксиметилпенициллином перорально (25-50 мг/кг/сутки в 4 введения с интервалом в 6 часов) или однократное внутримышечное введение бензатинпенициллина (25 000 ЕД/кг, максимально 1,2 млн ЕД). Из пероральных цефалоспоринов общеизвестно успешное применение препаратов I генерации, например, цефалексина. Современные схемы делают акцент на использовании пероральных цефалоспоринов II поколения, причем курсом лечения 4-6 дней (Clin Infect Dis 38, 1525, 1535, 2004; The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2010), например, цефуроксима аксетила 20 мг/кг в сутки в 2 введения внутрь. Также может быть рекомендован клиндамицин внутрь в дозе 20-30 мг/кг/сутки в 3 введения с интервалом 8 часов, курс терапии 10 дней. Возможно применение макролидов – азитромицина 12 мг/кг 1 раз в сутки 5 дней или кларитромицина 15 мг/кг в сутки в 2 введения в течение 10 дней. Макролиды особо показаны при аллергии на β-лактамные антибиотики. При устойчивости к макролидам, но наличии аллергии на пенициллины рекомендуется линезолид. Важно выдержать длительность курса антимикробной терапии для эрадикации β-гемолитического стрептококка группы А.

При вирусных тонзиллофарингитах антибиотики не показаны, при герпетической инфекции HSV-1,2 назначают ацикловир внутрь, длительность курса лечения 10 дней. При инфекционном мононуклеозе противопоказаны ампициллин и амоксициллин.

При остром **бактериальном синусите (риносинусите)** в этиологии доминируют *S. pneumoniae* у 33%, *H. influenzae* у 32%, *M. catarrhalis* у 9%, *Staphylococcus aureus* у 10% (Clin Infect Dis 45, 121, 2007). Целью лечения является устранение инфекции и предотвращение хронизации, а также таких бактериальных осложнений, как менингит, абсцесс мозга, субдуральная эмпиема, эпидуральный абсцесс, тромбоз кавернозного синуса и др.

Цефподоксима проксетил рассматривается как один из препаратов первого выбора для лиц с бактериальным синуситом, которые в ближайшее время не получали антибиотики. Дозирование цефподоксима проксетила – 10 мг/кг/сутки в 1-2 введения, максимальная доза – 400 мг. Также возможно применение высокой дозы – амоксициллина (90 мг/кг/сутки), амоксициллина/клавуланата, цефдинира или цефпрозила; у детей, недавно получавших антибиотики, – амоксициллина/клавуланата. Курс терапии длится обычно 10 дней.

Антибиотики не показаны у детей с острым вирусным ринитом, их следует назначать только при развитии бактериальных осложнений, в частности, синусита.

Острый бронхит у детей до 5 лет, как правило, имеет вирусную природу. До 2-летнего возраста преобладает аденовирусная инфекция. От 2 до 5 лет – инфицирование респираторно-синцитиальным (RS) вирусом, вирусом парагриппа 3 типа, метапневмовирусом. У более старших детей и подростков тоже преобладает вирусная этиология заболевания, в 5% – инфекция *Mycoplasma pneumoniae* и в 5% – *Chlamydophila pneumoniae* (NEJM 2006; 355, 2125). В целом, острый бронхит представляет собой острое самокупирующееся (т. е. самоизлечивающееся) заболевание, обычно завершающееся полным излечением и восстановлением функций слизистой оболочки трахеобронхиального дерева. При вирусной этиологии заболевания антимикробное лечение не показано. При коклюше используют макролиды. При внутриклеточных инфекциях – макролиды, в частности, азитромицин (в 1 день 10 мг/кг, со 2 по 5 дни 5 мг/кг 1 раз в сутки внутрь).

О бактериальной этиологии респираторной инфекции могут свидетельствовать следующие показатели: содержание лейкоцитов > 15×10^9, нейтрофилов > 10×10^9, палочкоядерных нейтрофилов > $1{,}5 \times 10^9$, концентрация С-реактивного белка > 30 мг/л, прокальцитонина > 2 нг/мл (В.К. Таточенко, 2009). При этом накоплен опыт успешного использования цефуроксима, в том числе в схеме ступенчатой терапии в условиях стационара (А.П. Волосовец, С.П. Кривопустов с соавт., 2009 и др.).

Этиология острого бронхиолита небактериальная, он более чем в 50% вызывается RS-вирусом. Антибиотики не рекомендуются, за рубежом рассматривается применение рибавирина в лечении тяжелой RS-инфекции, а для профилактики RS-инфекции – паливизумаб (препарат на основе моноклональных антител) (Red Book of Peds, 2006).

Пневмонию у детей в возрасте до 1 мес. чаще вызывают стрептококки группы В, *Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Listeria, Pseudomonas aeruginosa, Chlamydia trachomatis*, при этом показано назначение ампициллина плюс гентамицина или цефотаксима согласно схемам, рекомендованным в неонатологии. При подозрении на метициллинрезистентный *S. aureus* – ванкомицин, при хламидийной инфекции – эритромицин.

У детей в возрасте 1-3 мес. среди возбудителей доминируют *C. trachomatis*, RS-вирус, вирус парагриппа 3 типа, метапневмовирус, вирус коклюша, *S. pneumoniae*. Справочник-руководство по антимикробной терапии Сэнфорда 2010 года в нетяжелых случаях рекомендует лечение азитромицином (в 1 день 10 мг/кг, со 2 по 5 дни 5 мг/кг 1 раз в сутки внутрь), в более тяжелых – цефотаксимом внутривенно (200 мг/кг/сутки в 3 введения плюс 2,5 мг/кг азитромицина внутривенно каждые 12 часов). Следует подчеркнуть, что дети в возрасте до 6 мес. подлежат обязательной госпитализации.

Среди возбудителей у детей в возрасте от 4 мес. до 5 лет доминируют *S. pneumoniae, H. influenzae, M. pneumoniae*, RS-инфекция, метапневмовирус и другие респираторные вирусы. В амбулаторных случаях возможно лечение амоксициллином перорально, 100 мг/кг/сутки в 3 введения. В стационаре в тяжелых случаях, включая отделения интенсивной терапии, – терапия цефотакси-

Book_1(8)_2011.indb 23 21.02.2011 14:31:59

мом в дозе 200 мг/кг/сутки, введение внутривенно каждые 8 часов (3 раза в сутки), плюс азитромицин 5 мг/кг (максимально 500 мг/сут), введение внутривенно 1 раз в сутки, плюс, при подозрении на метициллинрезистентные штаммы *S. aureus*, ванкомицин 40 мг/кг/сутки, введение внутривенно каждые 6 часов (4 раза в сутки) (The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2010).

У детей в возрасте от 5 до 15 лет (амбулаторные иммунокомпетентные пациенты) преобладают *M. pneumoniae, S. pneumoniae, C. pneumoniae*, респираторные вирусы. Возможная схема антимикробного лечения: амоксициллин 100 мг/кг/сутки внутрь плюс кларитромицин (7,5 мг/кг каждые 12 часов) или азитромицин внутрь (в 1 день 10 мг/кг, затем 5 мг/кг) (The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2010). Известны и следующие рекомендации (Lancet Infect Dis 2009; 9, 185): амоксициллин 50 мг/кг/сутки внутрь 3-5 дней в качестве первой линии терапии и триметоприм/сульфаметаксозол 8 мг/кг/сутки по триметоприму в 2 введения как вторая линия лечения нетяжелой пневмонии.

В более тяжелых случаях у детей в возрасте от 2 до 18 лет, госпитализированных в стационар по поводу пневмонии, используют цефтриаксон 50 мг/кг/сутки в 2 введения (максимально 2 г) внутривенно плюс азитромицин 10 мг/кг/сутки (максимально 500 мг) внутривенно. При необходимости добавления антистафилококкового препарата в схему включают ванкомицин 40 мг/кг/сутки в 3 введения внутривенно (The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2010).

При нетяжелых пневмониях курс лечения β-лактамными антибиотиками продолжительностью 5 дней считается достаточным (азитромицин 3 дня), при более тяжелых – 7-10 дней и более; во всяком случае, пациент должен быть афебрильным не менее 48-72 часов, а при пневмонии, вызванной внутриклеточными возбудителями, курс рекомендуемой антимикробной терапии дольше: 10-14 дней при микоплазмозе, 14 дней при хламидиозе, 21 день при легионеллезе.

На сегодняшний день накоплен опыт успешного и безопасного применения цефуроксима аксетила (Е.И. Юлиш и соавт., 2007 и др.) и цефподоксима проксетила (А.П. Волосовец, С.П. Кривопустов с соавт., 2007 и др.) при лечении внебольничной пневмонии у детей. Использование этих пролекарств целесообразно также с учетом проблемы гастроинтестинальной безопасности лекарственных средств, применяемых у детей. Указанные пероральные цефалоспорины удобно использовать и в современных схемах ступенчатой антимикробной терапии, при переходе от парентерального на пероральный путь введения антибиотика с учетом клинического состояния пациента.

Результаты многоцентрового исследования «ЦефПросто» (цефподоксима проксетил в стартовой терапии внебольничных пневмоний у детей), проведенного в 2009-2010 годах в Украине на базе 8 клинических центров с участием 225 пациентов в возрасте от 5 мес. до 18 лет, показали высокую (88%) и умеренную (10,2%) эффективность цефподоксима проксетила в лечении детей, госпитализированных в педиатрические отделения стационаров с диагнозом нетяжелой внебольничной пневмонии. Также отмечен хороший профиль безопасности цефподоксима проксетила – переносимость как «очень хорошая» отмечена у 95,5%, гастроинтестинальные проявления, не требующие отмены препарата, зарегистрированы у 4,5% детей (А.П. Волосовец, А.Е. Абатуров, Л.В. Беш, Л.Н. Боярская, Н.Н. Каладзе, С.П. Кривопустов, Т.А. Крючко, А.С. Сенаторова, Е.И. Юлиш, 2010).

В заключение хочется подчеркнуть, что рациональная антимикробная терапия распространенных респираторных инфекций у детей является важнейшим средством профилактики устойчивости возбудителей к антибиотикам и ее глобального распространения. Актуальность проблемы ярко подчеркивается тем, что во Всемирный день здоровья 2011 года Всемирная организация здравоохранения приступит к проведению всемирной кампании по защите антибиотиков для будущих поколений.

Литература

1. 2009 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th Edition. AAP Committee on Infectious Diseases; Editor: Larry K. Pickering, Associate editors: C.J. Baker, D.W. Kimberlin, S.S. Long; Elk Grove Village, IL, USA.

2. Cevey-Macherel M., Galetto-Lacour A., Gervaix A., et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guide-lines. Eur J Pediatr. 2009.

3. Cherry J.D., Shapiro N.L. Sinusitis. In: Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed; Feigin R.D., Cherry J.D., Demmler-Harrison G.J., Kaplan S.L. (Eds), Saunders, Philadelphia 2009.

4. Grant G.B., Campbell H., Dowell S.F., Graham S.M., Klugman K.P., Mulholland E.K., Steinhoff M., Weber M.W., Qazi S.; World Health Organization Department of Child and Adolescent Health and Development. Recommendations for treatment of childhood non-severe pneumonia. Lancet Infect Dis. 2009; 9 (3).

5. Martin J.M. Pharyngitis and Streptococcal Throat Infections. Pediatr Ann. 2010; 39 (11).

6. Kabra S.K., Lodha R., Pandey R.M. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 3. Art. No.: CD004874. DOI: 10.1002/14651858.CD004874. pub3.

7. Gerber M.A., Baltimore R.S., Eaton C.B., Gewitz M., Rowley A.H., Shulman S.T., Taubert K.A.. Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis. 2009 American Heart Association, Inc. Circulation 2009; 119.

8. Rosenfeld R.M., Singer M., Jones S. Systematic review of antimicrobial therapy in patients with acute rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007; 137.

9. Siegel R.M. Acute otitis media guidelines, antibiotic use, and shared medical decision-making. Pediatrics 2010; 125 (2).

10. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2010. Editors: D.N. Gilbert, R.C. Moellering, G.M. Eliopoulos, H.F. Chambers, M.S. Saag. 40-th edition. Publisher: Antimicrobial Therapy, Inc., Sperryville, VA, USA.

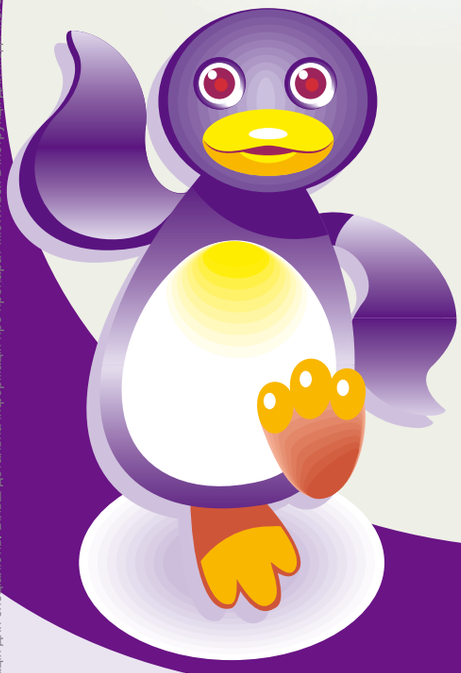
Book_1(8)_2011.indb 24 21.02.2011 14:32:00

Цефодокс

®

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

Ін'єкції вже в минулому...



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

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

МЕГАКОМ
Фармацевтична компанія

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

Особенности системы гемостаза в неонатальном периоде

Д.м.н., профессор
О.С. Третьякова

О.С. Третьякова,
Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Так же, как Одиссею и аргонавтам, для того чтобы выжить, надо было проплыть через узкий пролив между Сциллой и Харибдой, так и новорожденному в первые часы и дни жизни необходимо лавировать между риском тромбозов и риском геморрагии.

В.Н. Шабалов, 1998

Как известно, неонатальный период характеризуется особенностями функционирования всех органов и систем новорожденного. Не является исключением и система гемостаза. Приведенные в эпиграфе слова как нельзя более точно отражают возможные риски со стороны системы гемостаза в неонатальном периоде.

В процессе адаптации к внеутробной жизни в системе гемостаза новорожденного происходят динамичные изменения, которые у здорового ребенка не должны выходить за физиологические пределы, так как выход за эти границы способен вызвать развитие как тромбозов, так и кровотечений. Иными словами, внутри самой системы должен сохраняться баланс. В то же время важнейшей клинической особенностью состояния гемостаза плодов, новорожденных и детей первых месяцев жизни является тенденция к более легкому возникновению разнонаправленных нарушений по сравнению с детьми более старшего возраста и взрослыми. И чем младше ребенок, чем более незрелым он родился, тем выше риск развития у него тромботических или геморрагических осложнений.

Было бы некорректно обсуждать особенности системы гемостаза у новорожденных, не вспомнив о том, как происходит ее формирование во внутриутробном периоде. Система гемостаза, как и все остальные системы организма, претерпевает изменения в процессе внутриутробного развития, продолжая изменяться в последующем в период роста и развития ребенка. Формирование системы гемостаза в период внутриутробного развития проходит определенные этапы. Так, фибриноген удается обнаружить уже на 5 неделе онтогенеза, первые белки-прокоагулянты появляются у плода на 10-12 неделе внутриутробного развития, в эти же сроки проявляется способность крови эмбриона к свертыванию. Активность факторов свертывания (II, VII и X) в период 12-24 недель внутриутробного развития составляет всего 20-23%, а фактора IX – лишь 14-40% от аналогичных показателей у взрослых. На сравнительно низком уровне находятся также и показатели функционального состояния (и прежде всего агрегации) тромбоцитов. В период физиологической беременности система гемостаза и у матери, и у плода функционирует относительно автономно, причем плацента оказывает лишь опосредованное влияние на состояние системы гемостаза у обоих. Доказано, что состояние этих систем разнонаправленное: в то время как система гемостаза матери характеризуется явлениями физиологической гиперкоагуляции, аналогичная система у плода имеет все признаки гипокоагуляции.

Гемостаз плода адаптирован не только к условиям внутриутробного пребывания, но также и к родовому стрессу. Влияние родов на систему гемостаза новорожденного рассматривается как сочетание многофакторных экстремальных воздействий на нее. Как роды, так и ранний неонатальный период жизни ребенка представляют собой уникальное сочетание экстремальных воздействий, требующее непрерывной смены механизмов адаптации на функциональном, гормональном и биохимическом уровнях. К числу таких экстремальных влияний относят:

- сочетание родового стресса (болевого, травматического, холодового, антигенного) с соответствующим гормональным профилем;

Book_1(8)_2011.indb 26 21.02.2011 14:32:01

- переход из состояния невесомости в гравитацию;
- переход на легочный тип дыхания с перестройкой всей системной гемодинамики, повышенное кровоснабжение левых отделов сердца, легких, мозга, мышц, надпочечников при ограничении притока крови к печени;
- повышенные потери воды и тепла с поверхности кожи и легких;
- переход на новый (энтеральный) тип питания;
- физиологическую полицитемию с последующей дополнительной гемоконцентрацией при потере массы тела;
- катаболическую направленность обменных процессов со сдвигом к ацидозу;
- повышенное разрушение клеток, прежде всего лейкоцитов, с выделением клеточных протеаз и других биологически активных веществ, приводящее к изменению функционирования всех систем организма, и включающее необходимость обеспечения тромбоза пупочных сосудов, то есть активацию системы гемостаза, с одной стороны, и поддержание жидкого состояния крови, с другой;
- стимуляцию в процессе родов острофазового ответа организма новорожденного.

Особенности гемостаза в раннем неонатальном периоде нельзя рассматривать изолированно от функциональных и метаболических перестроек в работе дыхательного аппарата, системы кровообращения, гормональных кризов, иммунитета и т. д. Процессы перестройки всех функциональных систем организма ребенка оказывают разнонаправленное воздействие на отдельные компоненты гемостаза, что отражается не столько на общем гемостатическом потенциале, сколько на отдельных его компонентах. К их числу относят изменение концентрации прокоагулянтов и спектра антикоагулянтов, изменение функциональной активности тромбоцитов в ответ на воздействие отдельных агрегантов, изменение характера взаимодействия между клетками – участниками гемостаза (прежде всего, взаимодействие в цепочке «тромбоцит – эндотелиоцит – макрофаг»). При этом организм здорового новорожденного сохраняет общий баланс в системе гемостаза, адекватный моменту адаптации. Существует несоответствие между повышенной свертываемостью цельной крови *(in vitro)* и удлинением всех коагуляционных тестов у новорожденных при использовании плазмы, что, по-видимому, связано именно с клеточными влияниями. Тромбоциты, эндотелиоциты и макрофаги под влиянием различных сигналов способны как активировать местно гемостаз, так и препятствовать тромбообразованию и коагуляции. В физиологических условиях именно местными (клеточными) факторами определяется гемостатическая ситуация в органе (регионе), и она не всегда отражает общий гемостатический потенциал и совпадает с данными параметров, определяемых в образцах венозной крови и плазмы стандартными методами.

С точки зрения общего гемостатического потенциала в первые минуты и часы жизни ребенка преобладают прокоагулянтные и проагрегантные влияния. Это связано с целым рядом особенностей, регистрирующихся в неонатальном периоде:

- стрессовой гиперкатехоламинемией (известно, что адреналин является не только агрегантом, но и общим активатором тромбиновой, калликреин-кининовой систем, а также системы комплемента);
- повышенным содержанием адренокортикотропного и соматотропного гормонов, ангиотензина II, альдостерона, способных стимулировать гемостаз;
- поступлением тканевого тромбопластина при отслойке плаценты;
- физиологической полицитемией;
- повышенной потерей воды с поверхности кожи, оказывающей влияние на реологические свойства крови;
- переходным состоянием системной гемодинамики, т. е. временным функционированием фетальных шунтов, влияющих на гемодинамические свойства клеток крови и, следовательно, на их функцию;
- притоком крови с повышенным содержанием кислорода (аналогично реперфузии) в ранее ишемизированные отделы легких, мышц, мезентериальные сосуды, что может активировать лейкоциты и эндотелиоциты;
- транзиторной активацией гликолиза и ацидоза;
- повышенным эритродиерезом, приводящим к поступлению аденозиндифосфата (АДФ) и других веществ, активирующих тромбоциты и усиливающих их адгезию;
- стимулирующим влиянием на агрегацию тромбоцитов невысокой непрямой гипербилирубинемии, отмечаемой в эти сроки.

Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза у плода и новорожденного имеет свои особенности. Так, у плода:

- количество тромбоцитов в гестационном возрасте от 18 до 30-й недели относительно ниже, чем у взрослых;
- размер, количество и время жизни тромбоцитов в крови у плодов старше 30 недель гестации достоверно не отличаются от таковых у взрослых людей;
- структура тромбоцитов из пуповинной крови (электронная микроскопия) не отличается от структуры тромбоцитов взрослых. Однако концентрация серотонина и АДФ в плотных гранулах составляет менее 50% от уровня у взрослых. Помимо этого, на мембранах тромбоцитов пуповинной крови концентрация GPIIb-IIIa существенно ниже, в отличие от GPIb и P-селектина, которые представлены «нормальным» количеством;
- рецептор GPIIb-IIIa, обеспечивающий агрегацию тромбоцитов, появляется на их мембране на ранних сроках гестации.

В процессе родов происходит активация тромбоцитов. Отмечается повышение уровня тромбоксана A_2, β-тромбоглобулина и тромбоцитарного фактора 4, снижение содержания гранул и уменьшение доступности рецепторов адреналина из-за их загруженности агонистами. Предполагается, что в родах развивается многофакторный механизм активации тромбоцитов, включающий температурные колебания, гипоксию, ацидоз, адренергическую стимуляцию, тромбогенный эффект амниотической жидкости.

Book_1(8)_2011.indb 27 21.02.2011 14:32:02

В то же время сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза у здоровых доношенных детей характеризуется:

- повышенной проницаемостью и хрупкостью сосудистой стенки при высокой ее простациклиновой активности и способности синтезировать оксид азота (как известно, простациклин 12 и оксид азота ингибируют агрегацию тромбоцитов и способствуют вазодилатации);
- нормальным количеством тромбоцитов при рождении (не отличается от их количества у взрослых), но к концу первого дня жизни отмечается некоторое их снижение при укороченной или нормальной длительности кровотечения;
- активацией тромбоцитов, свидетельством чего является повышение уровня в крови тромбоксана В, β-тромбоглобулина тромбоцитарного фактора;
- низкой функциональной активностью тромбоцитов к концу первых суток жизни: как адгезии (хотя уровень гликопротеина GP1b, определяющего эту способность, у них нормальный, а фактор Виллебранда (ФВ) даже повышен в сравнении со взрослыми), так и агрегации с коллагеном, АДФ и адреналином (хотя рецепторы GPIIb-IIIa, определяющие эту способность, есть в наличии). К концу 2-х суток жизни у здоровых новорожденных агрегация тромбоцитов с АДФ уже не отличается от таковой у взрослых;
- сниженной реакцией высвобождения внутритромбоцитарных факторов: снижением содержания эндогенных агонистов агрегации в гранулах, незрелостью и низким количеством мембранных α_2-адренорецепторов (50% от числа у взрослых), образованием меньшего количества простагландинов, тромбоксана A_2, вследствие более низкого уровня циклооксигеназы в тромбоцитах;
- ретракцей кровяного сгустка у плодов и новорожденных, не отличающейся от показателей у взрослых;
- более коротким временем кровотечения (наиболее объективный тест, отражающий взаимодействие тромбоцитов и сосудистой стенки *in vivo*).

Биологический смысл гипофункции тромбоцитов у новорожденных, сочетающийся с гипокоагуляцией, на сегодняшний день не ясен. Но наличие снижения функциональной активности тромбоцитов следует учитывать при развитии у новорожденных тромбоцитопении любого генеза, так как порог критического снижения тромбоцитов у них значительно выше, чем у детей старшего возраста. В силу этого тяжелый геморрагический синдром (вплоть до внутричерепных кровоизлияний, желудочно-кишечных кровотечений) у новорожденных развивается при количестве тромбоцитов 40-50-60 × 10^9/л, в то время как у детей старшего возраста, имеющих такой уровень тромбоцитов, геморрагический синдром практически не возникает. Помимо этого, при назначении терапии следует учитывать, что применение витамин К-зависимых факторов, приводит к усугублению гипофункции тромбоцитов.

Коагуляционное звено гемостаза у плода и новорожденного. Белки системы гемостаза синтезируются организмом плода *de novo*, так как они не проникают через плацентарный барьер. Концентрация большинства плазменных белков гемостаза становится измеряемой после 10 недель гестации и постепенно повышается по мере созревания плода. Активность витамин К-зависимых факторов, фактора XI и факторов контактной системы у плодов более низкая, чем у взрослых. Следствием этого является более продолжительное активированное частичное тромбопластиновое время. У плода активность ФВ и фактора VIII снижена на ранних сроках гестации и повышается до нормы взрослого человека к моменту рождения. Некоторые коагуляционные белки (факторы XII и VII, прекалликреин, фибриноген) имеют фетальную форму. Особенностью фетального фибриногена является повышенное содержание сиаловой кислоты относительно его зрелой формы. Концентрация фибриногена у плодов значительно ниже, чем у взрослых, и повышается постепенно. Здоровые дети рождаются с уровнем фибриногена, близким к его нормальному содержанию у взрослых, однако он может повышаться в течение первой недели жизни. Генерация тромбина у плодов и новорожденных замедлена и снижена, что напрямую связано с концентрацией протромбина и других прокоагулянтов.

Свертывающая система в неонатальном периоде характеризуется наличием количественных и качественных сдвигов, регистрируемых на всех уровнях коагуляции **(табл. 1)**.

При этом отмечается тенденция к гиперкоагуляции цельной крови (укорочены протромбиновое и тромбиновое время, регистрируется повышенное количество в крови 1, 2 фрагментов протромбина; пептида, активирующего протеин С; энзимов, ингибирующих комплекс антитромбин III (АТ III) – тромбин; продуктов деградации фибриногена и фибрина [ПДФ]) и гипокоагуляции плазмы (низкий уровень плазменных факторов). Эта тенденция развивается на фоне:

- низкого уровня (в среднем 50-60% от содержания в плазме у взрослых и детей старше одного месяца жизни) как прокоагулянтов (II, VII, IX, X факторов), факторов контакта (XI, XII, прекалликреина и высокомолекулярного кининогена – 20-50-70% от содержания у детей одного года жизни), так и многих антикоагулянтов (АТ III, протеинов С, HS);
- нормального уровня V, XIII и I факторов. Как отмечалось, фибриноген при рождении представлен фетальным его вариантом, который, помимо повышенного количества сиаловых кислот, обладает меньшей активностью и потенцирует удлинение тромбинового времени (хотя полностью значение фетального фибриногена не расшифровано);
- повышенного уровня VIII фактора и ФВ, концентрация которых в плазме при рождении даже выше, чем у взрослых.

Уровни содержания факторов свертывания крови у новорожденных и сроки их возрастания до уровней содержания у взрослых представлены в **таблице 2**.

Исследование пуповинной крови подтверждает тромбогенную направленность гемостаза при рождении. При этом регистрируются:

- высокие концентрации V, VIII, XII факторов, свидетельствующие об активации внутреннего пути коагуляции;

Book_1(8)_2011.indb 28 21.02.2011 14:32:02

Таблица 1. Параметры гемостаза у здоровых доношенных новорожденных первой недели жизни (M ± m) (Н.П. Шабалов с соавт., 2008)

Показатели	При рождении (пуповинная кровь)	3 день	5-6 дни	Взрослые доноры
АЧТВ (с)	45,0 ± 10,0 (более 42,9 в 1 с)***	–	51,6 ± 0,2	33,5 ± 3,7
ПТВ (с)	19, 0 ± 2, 1 (более 13, 0 в 1 с)***	–	16,8 ± 2,5	12,0 ± 1,0
ТВ (с)	23,1 ± 5,7 (более 23,5 в 1 с)***	–	17,2 ± 1,2	17,0 ± 2,2
Фибриноген (г/л)				
а) коагуляц. метод			2,0 ± 0,05	2,9 ± 1,4
б) иммунол. метод	2,9 ± 0,3	4,7 ± 0,2*	4,7 ± 0,3	
II ф (%)	67,0 ± 4,0	71,2 ± 2,8	86,8± 1,7*,**	–
Y ф (%)	92,9 ± 3,4	86,8 ± 1,0	80,6 ± 0,9*	–
YII ф (%)	71,9 ± 1,2	75,6 ± 2,8	67,6 ± 1,3	98,0 ± 13,2
YIII ф (%)	101,8 ± 4,1	84,7 ± 7,8*	81,0 ± 1,1*	106,0 ± 21,0
IX ф (%)	–	86,8 ± 3,8	85,4 ± 1,6	102,0 ± 8,5
X ф (%)	61,9 ± 1,5	63,5 ± 2,3	60,3 ± 2,2	–
XI ф (%)	79,3 ± 3,3	83,6 ± 2,3	89,3 ± 2,1*,**	–
XII ф (%)	94,8 ± 2,4	96,2 ± 8,1	89,1 ± 1,1*,**	–
ФН (%)	0,12 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,16 ± 0,01*	–
ФВ (%)	160,0 ± 35,6	86,0 ± 20,8*	121,8 ± 15,2*,**	–
ВМК (%)	–	89,7 ± 1,6	100,8 ± 1,1*,**	–
ПГ (мкг/л)	53,0 ± 0,3	49,0 ± 1,0	45,0 ± 3,0	–
ПДФ (мкг/л)	8,9 ± 1,1	10,1 ± 2,6	13,2 ± 2,6	–
СРБ (% детей с ++)	8,3	35,7	16,6*	–
α-ФП (мкг/л)	54,1 ± 9,6	39,3 ± 1,9*	41,4 ± 1,7*	–
ОМ (г/л)	0,19 ± 0,03	0,45 ± 0,01*	0,42 ± 0,0*	–

Примечания:
* p < 0,05 по сравнению с пуповинной кровью;
** p < 0,05 по сравнению с показателями на 3 сутки;
*** показатели венозной крови в 1 сутки жизни.
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время;
ПТВ – протромбиновое время; ТВ – тромбиновое время; ф – фактор; ФН – фибронектин;
ФВ – фактор Виллебранда; ВМК – высокомолекулярный кининоген; ПГ – плазминоген;
ПДФ – продукты деградации фибриногена и фибрина; СРБ – С-реактивный белок;
α-ФП – α-фетопротеин; ОМ – орозомукоид.

- высокая ристоцетин-индуцируемая агрегация тромбоцитов, сохраняющаяся в течение всей первой недели жизни ребенка;
- повышенная агрегация тромбоцитов пуповинной крови, индуцированная АДФ, коллагеном, тромбином и арахидоновой кислотой, однако она варьирует и имеет тенденцию к более низким показателям относительно норм взрослых людей (так, в венозной крови, уже через несколько часов после рождения она оказывается в 6 раз более низкой);
- присутствие именно в пуповинной крови больших агрегатов при использовании коллагена и адреналина, в то время как в венозной крови в течение всей первой недели жизни они вообще не определяются из-за меньшей доступности α-адренергических рецепторов;
- высокий (160%) уровень ФВ, обеспечивающего прежде всего, адгезию к субэндотелию, микрофибриллам и коллагену в месте травмы сосудов, активированных первичными индукторами тромбоцитов. Его уровень адекватен высокой ристоцетин-агрегации. Концентрация и относительное содержание активных высокомолекулярных мультимеров ФВ в пуповинной крови выше, чем в крови детей старшего возраста и взрослых. Состав ФВ в пуповинной крови сходен с составом ФВ в пуле хранения эндотелия. Эта особенность, видимо, является причиной положительного теста агрегации тромбоцитов из пуповинной крови с малыми дозами ристоцетина и вносит вклад в укороченное время кровотечения у новорожденных.

Активация свертывающей системы приводит к парадоксальным изменениям в лабораторных тестах: с одной стороны, выявляется удлинение времени свертывания в одностадийном исследовании, с другой стороны, время свертывания цельной крови, исследованное различными методами, укорочено по сравнению с нормальным у взрослых людей. Все эти данные свидетельствуют о том, что активация гемостаза в родах носит ограниченный и строго регулируемый характер.

Противосвертывающая система. Из трех важнейших ингибиторов тромбина – АТ III, кофактора гепарина II, α_2-макроглобулина – последний играет бо́льшую роль у новорожденных, чем у взрослых, так как концентрация других ингибиторов относительно снижена. Антикоагулянтная активность крови у доношенного новорожденного **(табл. 2, 3)** представлена низким (55-60% от уровня у взрослого) содержанием АТ III (его уровень достигает значений у взрослого к 6-месячному возрасту), существенным снижением содержания про-

Book_1(8)_2011.indb 29 21.02.2011 14:32:02

Таблица 2. Уровни содержания факторов свертывания крови у новорожденных и сроки их возрастания до уровней содержания у взрослых (А.В. Мазурин, И.М. Воронцов, 1985)

Наименование факторов	Уровень содержания фактора		
	При рождении	У детей старше 1 года	Сроки нормализации
I – Фибриноген (г/л)	1,5-2,0	2,5-3,0	Через 2-4 дня
II – Протромбин (%)*	24-65	80-100	Через 10 дней
V – Проакцелерин (%)*	70-170	75-100	До рождения
VII – Проконвертин (%)*	20-50	75-100	Через 2-12 месяцев
VIII – Антигемофильный глобулин А (%)*	70-150	60-250	До рождения
IX – Антигемофильный глобулин В (%)*	15-60	50-150	Через 3-9 месяцев
X – фактор Стюарта – Прауэр (%)*	20-55	100	Через 2-12 месяцев
XI – фактор Розенталя (%)*	15-70	100	Через 1-2 месяца
XII – фактор Хагемана (%)*	25-55	100	Через 9-14 месяцев
XIII – Фибринстабилизирующий (%)*	100	100	До рождения
Антикоагулянты и фибринолитическая система			
Антитромбин II (%)*	60-80	75-125	Через 10 дней
Антитромбин III (%)*	55-75	70-125	Через 3-6 месяцев
Гепарин (с)	7	4-5	Через 10-30 дней
Плазминоген (%)*	20-45	100	Через 3-6 месяцев

Примечание: * % от нормального содержания у взрослых.

Таблица 3. Содержание физиологических антикоагулянтов в динамике первой недели жизни здоровых новорожденных (M ± m) (Н.П. Шабалов с соавт., 2008)

Показатели	При рождении (пуповинная кровь)	3 день жизни	5-6 дни жизни
АТ-III (г /л)	0,15 ± 0,01	0,13 ± 0,01*	0,17 ± 0,002**
α_1-Антитрипсин (г/л)	1,6 ± 0,12	1,84 ± 0,04	1,8 ± 0,02
α_2-Макроглобулин (г/л)	3,35 ± 0,26	3,0 ± 0,005	3,07± 0,24
Протеин С (%)	50,1 ± 1,6	69,0 ± 1,9*	71,3 ± 0,5*
С1-нгибитор (г/л)	0,15 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,18 ± 0,01*

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с пуповинной кровью; ** $p < 0,05$ по сравнению с показателями на 3 сутки.

теинов С и S на фоне повышенного в первые 10 дней жизни ребенка уровня гепарина.

Выраженная депрессия противосвертывающих механизмов четко демонстрирует склонность к тромбозам. Однако в первый день жизни у новорожденных отмечается повышенная антикоагулянтная активность.

Помимо этого, при исследовании пуповинной крови находят циркулирующий фетальный антикоагулянт. Предполагают, что фетальный антикоагулянт потенцирует активность кофактора гепарина II. Видимо, он поступает в кровь плода из крови матери и (или) синтезируется в плаценте. Длительность циркуляции фетального антикоагулянта в крови новорожденного неизвестна, однако он в течение недели обнаруживается в крови недоношенных детей, больных респираторным дистресс-синдромом, у которых часто причиной патологии является недоразвитие сурфактанта. За исключением этих особенностей, активность ингибирования тромбина остается более низкой у новорожденных детей по сравнению со взрослыми.

Плазменная концентрация протеина С в неонатальном периоде значительно ниже, чем у взрослых, и остается сниженной в течение первого полугодия жизни. Концентрация общего протеина S у новорожденных также снижена, однако функционально это практически несущественно, потому что большая его часть находится в свободной форме. Уровень C_4-связывающего протеина у новорожденных также низкий. В раннем детстве плазменная концентрация тромбомодулина повышена, в последующем (после десяти лет) она постепенно снижается до значений у взрослых. Существующая разница плазменных концентраций различных белков гемостаза у плодов и новорожденных объясняется сниженной продукцией и ускорением клиренса. Проведенные исследования показали, что у здоровых новорожденных имеет место ускоренный клиренс фибриногена по сравнению со взрослыми, а также меньший период полувыведения антитромбина. В то же время ускоренный в целом метаболизм новорожденных и детей раннего возраста вносит вклад в относительно быстрое выведение коагуляционных белков. Активация системы коагуляции в момент рождения не влечет за собой значимого потребления факторов свертывания крови и не является причиной низкой активности ряда компонентов гемостаза, а представляет собой жестко контролируемый, ограниченный процесс.

Фибринолитическая система крови. В неонатальном периоде концентрация плазминогена и α_2-антиплазмина

Book_1(8)_2011.indb 30 21.02.2011 14:32:03

достоверно ниже, чем у взрослых, в то время как уровень α_2-макроглобулина – выше. Концентрация тканевого активатора плазминогена (t-PA) и ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) у плодов снижена, но после рождения ребенка происходит значительное нарастание их активности в крови. Начиная с 1-х суток жизни, их концентрация достоверно превышает нормальную для взрослых людей. Плазминоген, как и фибриноген, имеет фетальную форму, содержащую большее количество маннозы и сиаловой кислоты. Ферментная активность фетального плазминогена и его способность связываться с фибрином/фибриногеном ниже, чем у зрелой формы. В целом активность фибринолитической системы у новорожденных имеет разнонаправленные тенденции. Однако у здоровых новорожденных она сбалансирована, но качественно иным путем, чем у взрослых. Это происходит за счет активации фибринолиза по внешнему пути в результате воздействия клеточных киназ, в том числе и за счет их освобождения при гемолизе и цитолизе. В период родов происходит активация фибринолиза, свидетельством чего является укороченное время лизиса эуглобулинового сгустка и повышение уровня продуктов фибринолиза в плазме новорожденных. Транзиторно (в пределах первого часа жизни) регистрируется резко повышенная активность фибринолиза (за счет высокого уровня активаторов плазминогена при низком уровне их ингибиторов и тканевых активаторов плазминогена), большое количество гепарина, ПДФ в крови. В то же время способность плазмы генерировать плазмин в ответ на воздействие различных активаторов фибринолиза снижена, что является следствием относительно низкого содержания плазминогена (50-60% от уровня у детей старше одного месяца жизни и у взрослых). Этот показатель повышается до нормального к 6-месячному возрасту.

Выраженное влияние на активацию этой системы оказывает время перевязки пуповины. Так, при ее перевязке через 3-5 минут после рождения активация фибринолитической системы отмечается у 80% новорожденных, в то время как при ранней перевязке – лишь у 3%. Однако не все звенья этой системы активированы. Так, например, XIIa-калликреин-зависимый фибринолиз существенно снижен.

Таким образом, при рождении имеют место:

- во-первых, существенные различия по протромбиновому времени и агрегации тромбоцитов между показателями пуповинной и венозной крови в первые сутки жизни, что, вероятно, отражает особенности механизмов поддержания баланса местного гемостаза и влияние плацентарных факторов;
- во-вторых, разнонаправленность тромбоцитарного и плазменного компонентов гемостаза, сочетающаяся с повышенной свертываемостью цельной крови.

У здоровых доношенных детей, развивавшихся внутриутробно при неосложненном течении беременности у соматически здоровых матерей, описанные особенности гемостаза не сопровождаются какими-либо проявлениями склонности к кровоточивости и в дальнейшем в течение нескольких недель постепенно нивелируются.

Баланс в системе гемостаза сразу после рождения поддерживается несколькими механизмами. Тромбогенная направленность тромбоцитарного гемостаза уравновешивается:

- низкой прокоагулянтной активностью (главным образом за счет печеночных факторов);
- низкой адреналин-индуцированной агрегацией (ее связывают со снижением или блокадой адренорецепторов на тромбоцитах, что при гиперкатехоламинемии препятствует развитию тромбозов);
- низким содержанием плазминогена, возможно, связанным с его потреблением в ходе активного фибринолиза;
- низким уровнем фактора адгезии – фибронектина;
- повышенным содержанием ПДФ, выступающих в качестве антикоагулянта и антиагреганта.

Обращает на себя внимание относительно узкий диапазон колебаний ключевого фактора каталитического каскада – X фактора, что свидетельствует о напряженности и одновременно эффективности адаптации в коагуляционном звене.

Тромботическим осложнениям также препятствуют транзиторная гипокальциемия, отмечаемая в эти же сроки, задержка воды вследствие повышенной продукции вазопрессина и альдостерона, повышенное кровоснабжение легких, стимулирующее их метаболическую активность с общей фибринолитической направленностью регионарного гемостаза.

Переход к внеутробной жизни сопровождается развитием так называемых переходных состояний. В последующие вторые-третьи сутки жизни новорожденного возникают новые факторы, влияющие на гемостаз и требующие дополнительных механизмов поддержания гемореологии и транспорта кислорода. Среди них: транзиторная потеря массы тела и гипогидратация, окончательное функциональное закрытие Боталлова протока при сохранении возможности бидиректорального шунта, что гемодинамически влияет на состояние клеток крови и, следовательно, их вклад в гемостаз, максимально низкое давление в легочной артерии и транзиторная гипервентиляция, влияющая на газовый состав крови и усиленную работу дыхательных мышц, выраженная миграция лейкоцитов в ткани, транзиторный катар кишечника и начало всасывания молока, а следовательно, усиление мезентериального (портального) кровообращения, возможный мочекислый инфаркт (а следовательно, нарушение продукции урокиназы, обладающей эффектом неферментного фибринолиза), начало полового криза – отсутствие эстрогенов, обладающих антигемостатическими свойствами, транзиторный гипотиреоидизм (тиреоидные гормоны обладают антикоагуляционным эффектом), минимальные концентрации кортизола, инволюция фетальной коры надпочечников, продуцировавшей андрогены – стимуляторы гемостаза, катаболическая направленность обмена, сопровождающаяся на 4-й день жизни новорожденного максимальным уровнем жирных кислот в крови. Преобладающая часть перечисленных факторов вызывает повышенную напряженность всей гемостатической системы.

Book_1(8)_2011.indb 31 21.02.2011 14:32:03

В связи с вышеперечисленным *третьи сутки жизни* **ребенка характеризуются соответствующей сменой ситуации, в том числе и в системе гемостаза. В этот период система гемостаза новорожденного характеризуется признаками гипокоагуляции. Это касается как плазменного, так и клеточного звена данной системы.**

В этот период выявляется:

- максимальный разброс уровней VII, VIII, IX, XII факторов, высокомолекулярного кининогена, АТ-III, протеина С, ПДФ, α_2-макроглобулина. При этом усиливается общая гипоагрегационная и гипокоагуляционная тенденции: снижаются уровни V и VIII факторов;
- снижение уровня факторов протромбинового комплекса (витамин-К-зависимых прокоагулянтов крови – II, VII, IX, X факторов) в плазме крови до 30-40% от уровня взрослых из-за сравнительно низкой белковосинтетической функции печени и дефицита витамина К на 2-3-й день жизни у большинства детей (с максимальным снижением на 3-6 день жизни). К 8 дню жизни уровень этих факторов достигает значений первого дня жизни. Т. е. указанные факторы хорошо синтезируются печенью новорожденных уже с первых дней жизни, однако этот процесс является незавершенным из-за недостатка выработки витамина К и недостаточного их карбоксилирования. И хотя в последующем отмечается повышение витамин К-зависимых прокоагулянтов, но даже к 6 месяцам жизни малыша уровень большинства из них ниже, чем у взрослых;
- снижение способности к генерации тромбина плазмы новорожденных до 50% от уровня взрослого, но и к 6 месяцам жизни она на 20% ниже в сравнении с показателями взрослых;
- максимально низкий уровень АТ III на 3-и сутки жизни, что, вероятно, обусловлено наибольшей напряженностью механизмов адаптации, в том числе и механизмов гемостаза, в эти сроки. Однако, несмотря на то, что уровень АТ III у новорожденных снижен, общая антитромбиновая активность плазмы у новорожденных не отличается от таковой у взрослых, вероятно, за счет содержания других антикоагулянтов;
- изменение профиля ингибиторов: вместо АТ-III повышается уровень содержания протеина С, α_1-антитрипсина и C_1-ингибитора. Возможно, это отражает реакцию на предшествующую активацию фибринолиза, ингибитором которого является C_1-ингибитор;
- резкое падение активности фибринолиза уже через один час жизни ребенка, с сохранением на протяжении первых двух суток дефицита фибринолиза (особенно выраженного у недоношенных). Плазминоген сразу после рождения (так же, как и фибриноген) – фетальный и имеет пониженную энзиматическую активность, а также в меньшей степени связывается с рецепторами плазминогена;
- увеличение адгезивно-агрегационной способности тромбоцитов: она становится такой же, как у взрослых, по отношению к различным агрегантам, в разные отрезки жизни новорожденного, но считается, что это происходит на 3-4-е сутки его жизни. Причем адгезия обеспечивается возрастанием содержания фибронектина при одновременном снижении уровня ФВ.

Наличие гипокоагуляционной направленности гемостаза на 3-5-е сутки жизни ребенка является биологически целесообразным явлением, так как обеспечивает микроциркуляцию в условиях гемодинамической адаптации. Этому соответствует и транзиторная гипокальциемия. Повышенное содержание острофазовых белков сочетается со снижением содержания иммунодепрессанта α-фетопротеина. В то же время наличие физиологической желтухи на разных сроках выполняет и регуляторную миссию, так как непрямой билирубин, содержание которого существенно повышено в крови в данный период, тормозит агрегацию тромбоцитов. Помимо этого, билирубин обладает и антиоксидантным эффектом, а, как отмечалось ранее, у новорожденных регистрируется активация процессов перекисного окисления липидов.

По мере роста новорожденного происходит существенное изменение гормональной ситуации. К концу первой недели жизни ребенка происходит постепенное выведение плацентарных и материнских гормонов и активное функционирование собственных гипофиза и щитовидной железы, осуществляется смена уровня катехоламинов и глюкокортикоидов, снижается уровень перекисного окисления липидов. Помимо этого, в этот же период жизни за счет асептического воспаления продолжается облитерация (анатомическое закрытие) сосудов пуповины, артериального и венозного протоков. Однако при этом сохраняется вероятность функционирования Аранциева протока, что создает возможность попадания части крови, оттекающей от кишечника, непосредственно в большой круг кровообращения (без ее прохождения через печень), что совпадает с так называемой фазой «нарастающего инфицирования кишечника», т. е. заселения кишечника нормальной микрофлорой.

В системе гемостаза в эти сроки отмечается повышение содержания II, XI факторов, ФВ, высокомолекулярного фибриногена при сохранении стабильного уровня X фактора, снижении концентрации V и VIII, XII факторов и белков острой фазы. Отмечается повышение уровней ведущих ингибиторов тромбина – АТ-III и протеина С, а также C_1-ингибитора. Считается, что активация последнего способствует стабилизации гемодинамических и гемостатических процессов, а также индуцирует завершение воспалительного процесса в пупочной ранке. В то же время отмечается тенденция к снижению исходно повышенного уровня ПДФ (в сравнении с третьим днем жизни), однако у большинства новорожденных он остается повышенным, что подтверждает наличие у большинства здоровых новорожденных латентно текущего рассеянного свертывания.

Нельзя оставить без внимания и такой вопрос, как состояние гемостаза у новорожденных, получавших и не получавших викасол в качестве профилактики геморрагической болезни, так как в гемостатических

Book_1(8)_2011.indb 32 21.02.2011 14:32:04

параметрах этих групп регистрируются некоторые различия. Так, у детей, у которых не проводилась профилактика геморрагической болезни новорожденных, на 3-и сутки жизни отмечается значительное удлинение активированного частичного тромбопластинового времени и протромбинового времени, что указывает на склонность детей к гипокоагуляции. Обращает на себя внимание и более широкий диапазон колебаний параметров коагуляции у детей, не получавших викасол. Это еще раз демонстрирует необходимость введения препаратов витамина К всем детям в родильном зале с целью профилактики геморрагического синдрома. Помимо этого, у новорожденных, не получавших викасол, отмечается также снижение адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов, что указывает на снижение функциональной активности тромбоцитов в этот возрастной период.

Следует помнить, что значительное влияние на содержание витамина К в крови оказывают сроки перевязки пуповины и время первого прикладывания к груди. Ранняя перевязка пуповины до перекачивания крови из сосудов плаценты в кровоток ребенка приводит к значительному снижению уровня витамин К-зависимых факторов. Прикладывание к груди в первые 2 часа после рождения также значительно уменьшает послеродовый дефицит факторов свертывания крови по сравнению с теми же показателями через 6-8 часов.

Исходя из вышеизложенного, следует отметить, что наибольшей напряженностью системы гемостаза характеризуются третьи сутки жизни ребенка, в то время как ее различные параметры имеют максимальную вариабельность на разных сроках. Однако ряд факторов все же сохраняют стабильность в течение всей первой недели жизни ребенка.

Максимальная вариабельность или широкий размах колебаний параметров (функциональной активности тромбоцитов, прокоагулянтов и антикоагулянтов) у одного и того же ребенка в процессе общей адаптации рассматривается как показатель активного участия и наличия резервных возможностей системы гемостаза, которая оперативно реагирует на быстро меняющиеся метаболические, гормональные, гемодинамические, иммунологические и другие изменения, происходящие в организме ребенка в раннем неонатальном периоде. Выраженный колебательный характер большинства гемостатических параметров у одного и того же здорового доношенного новорожденного в раннем неонатальном периоде является физиологическим явлением, позволяющим всем системам адаптироваться к внеутробной жизни.

Свидетельством этого является то, что:

- у здорового новорожденного отсутствует клинические проявления тромбозов и геморрагического синдрома, несмотря на гиперкатехоламинемию, активацию фибринолиза, низкую активность АТ III и колебания агрегации тромбоцитов;
- при отсутствии таких колебаний у новорожденного имеет место ограничение возможности его приспособления к дополнительным агрессивным воздействиям (охлаждению, катетеризации, оперативному вмешательству и др.), что проявляется путем развития геморрагических проявлений;
- вариации комбинаций концентраций про- и антикоагулянтов в сочетании с разнообразием ответов тромбоцитов на отдельные агрегаты у одного и того же новорожденного в разные временные отрезки его жизни без клиники тромбогеморрагических осложнений (т. е. индивидуальный гемостаз) подтверждают тесную связь гемостаза с процессами гомеостатической адаптации;
- выявлены механизмы поддержания баланса на различных этапах адаптации, которые касаются как особенностей адаптации внутри отдельных звеньев системы гемостаза, так и между компонентами системы: коагуляционным, тромбоцитарным и сосудистым.

Таким образом, переходные состояния новорожденного представляют собой динамичные перестройки всех функциональных систем и сопровождаются у здорового новорожденного адекватными изменениями в системе гемостаза, обеспечивающими адаптационные процессы. Динамика общего гемостатического потенциала может не отражать особенностей регионарного гемостаза. Различия показателей пуповинной и венозной крови подтверждает наличие ауторегуляции регионарного гемостаза.

В то же время у детей, родившихся преждевременно, особенно с очень малой массой при рождении, а также новорожденных, развивавшихся внутриутробно на фоне хронической гипоксии, при рождении отмечаются следующие выраженные тенденции:

- более низкие величины (в сравнении со здоровыми доношенными детьми) концентрации витамина К, витамин К-зависимых факторов свертывания крови (до 36-40%), факторов контакта (XII, прекалликреина, высокомолекулярных кининогенов), агрегационных свойств тромбоцитов;
- более активный транзиторный фибринолиз в первый час жизни с последующим более глубоким его угнетением при очень низком уровне плазминогена и антикоагулянтов;
- большая проницаемость и хрупкость сосудистой стенки.

Эти дети склонны к кровоточивости еще внутриутробно, а также в период родов и сразу же после рождения, причем эта тенденция продолжает нарастать в первый день жизни ребенка в отличие от доношенных, у которых она регистрируется на 3-6 сутки жизни. Это связано со снижением синтеза факторов свертывания в печени. Ситуация усугубляется тем, что у таких новорожденных, как правило, развиваются различные патологические состояния, обусловленные перенесенной перинатальной гипоксией. Помимо этого, у недоношенных новорожденных отмечается более выраженная депрессия физиологических антикоагулянтов (уровень АТ III составляет 10-50%, протеина С – 20-60%), фактора Хагемана, а также компонентов фибринолитической и калликреин-кининовой системы. Эти особенности обусловливают меньшую устойчивость системы гемостаза, большую частоту развития как кровоточивости, так и тромбозов в этой группе новорожденных.

Book_1(8)_2011.indb 33 21.02.2011 14:32:04

Практически любая патология, развивающаяся у недоношенных детей, может осложниться кровоточивостью или развитием декомпенсированного ДВС-синдрома.

У детей, родившихся от матерей с сахарным диабетом, тяжелыми гестозами, с острой интранатальной асфиксией, полицитемией, усугубленными постановкой сосудистых катетеров, из-за сгущения крови, ее гипервязкости и гиперкоагуляции, повышенной агрегационной активности тромбоцитов и нарушения свойств эндотелия сосудов имеется тенденция к формированию микросгустков и развитию тромбозов. По данным П.Н. Шабалова с соавт. (1998), частота обнаружения тромбозов при вскрытии у детей, умерших в первые часы и дни жизни, бо́льшая, чем в любой другой период жизни человека. У каждого 3-4-го умершего новорожденного при вскрытии находят распространенные геморрагии, хотя большая часть их, безусловно, носит вторичный характер, обусловленный основным заболеванием, осложнившимся геморрагическим синдромом. Сочетание тромбозов и кровоточивости типично для декомпенсированного синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, к которому и предрасположены новорожденные вследствие рассмотренных ранее особенностей системы гемостаза.

Таким образом, в раннем неонатальном периоде (особенно в первый день жизни) дети склонны как к тромботическим, так и геморрагическим осложнениям. На протяжении первого полугодия жизни система гемостаза изменяется в соответствии с изменившимися условиями существования и к 6 месяцам жизни ребенка достигает того же статуса, как в зрелом организме. Поэтому коррекция нарушений гемостаза у плодов и детей первых шести месяцев жизни часто требует отличного от взрослых подхода.

NB Важно знать, что:

1. В первые минуты и часы жизни ребенка преобладают прокоагулянтные и проагрегантные влияния.

2. В раннем неонатальном периоде (и, прежде всего, в первый день жизни ребенка) новорожденные склонны как к тромботическим, так и к геморрагическим осложнениям.

3. Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза у здоровых доношенных характеризуется повышенной проницаемостью и хрупкостью сосудистой стенки, нормальным количеством тромбоцитов и их активацией при рождении, с последующим (к концу первых суток жизни) снижением их количества и функциональной активности.

4. Коагуляционное звено гемостаза характеризуется тенденцией к гиперкоагуляции при наличии транзиторной (в пределах первого часа жизни) резко повышенной активности фибринолиза, существенными различиями между показателями пуповинной и венозной крови в первые сутки жизни, разнонаправленностью тромбоцитарного и плазменного компонентов гемостаза, сочетающихся с повышенной свертываемостью цельной крови.

5. Вариабельность большинства гемостатических параметров у одного и того же здорового доношенного новорожденного в раннем неонатальном периоде является физиологическим явлением, обеспечивающим адаптацию всех систем к внеутробной жизни. Выход их за известные пределы колебаний, т. е. физиологические границы, повышает риск как тромботических, так и геморрагических осложнений, в связи с чем однократное определение любого из показателей гемостаза не является диагностически значимым, так как может отражать компенсаторный механизм, в связи с чем необходимо проводить комплексное, динамическое наблюдение с учетом периода адаптации.

6. Наибольшей напряженностью системы гемостаза с выраженной склонностью к гипокоагуляции (как плазменного, так и клеточного звена) характеризуются третьи сутки жизни ребенка, что является биологически целесообразным явлением, так как обеспечивает микроциркуляцию в условиях гемодинамической адаптации.

7. Переходные состояния у здорового новорожденного сопровождаются адекватными изменениями в системе гемостаза, которые обеспечивают адаптационные процессы, при этом динамика общего гемостатического потенциала может не отражать особенностей регионарного гемостаза. Наличие различий показателей пуповинной и венозной крови свидетельствует об ауторегуляции регионарного гемостаза.

8. Недоношенные новорожденные склонны к кровоточивости как во внутриутробном, так и в интранатальном периодах, причем эта тенденция продолжает нарастать сразу же после рождения ребенка и первые дни его жизни, с усугублением на фоне различных патологических состояний, развивающихся у этих новорожденных в результате действия перинатальной гипоксии. При этом у части таких детей из-за низкой активности фибринолиза и антикоагулянтов, а также развития декомпенсированного ДВС-синдрома возможно сочетание ковоточивости с тромбозами.

9. У детей, родившихся от матерей с сахарным диабетом, тяжелыми гестозами, с острой интранатальной асфиксией, полицитемией, усугубленными постановкой сосудистых катетеров, из-за сгущения крови, ее гипервязкости и гиперкоагуляции, повышенной агрегационной активности тромбоцитов и нарушения свойств эндотелия сосудов выражена тенденция к развитию тромбозов.

10. Склонность новорожденных к гипокоагуляции, широкий диапазон колебаний параметров коагуляции у детей, не получавших викасол, демонстрирует необходимость введения препаратов витамина К всем детям в родильном зале с целью профилактики геморрагического синдрома.

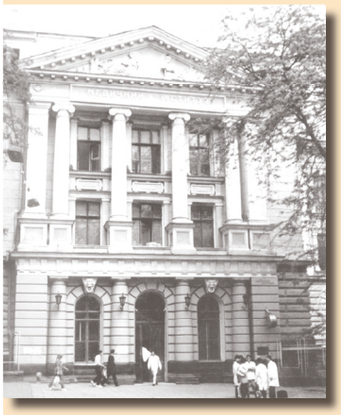
Список литературы находится в редакции

Book_1(8)_2011.indb 34 21.02.2011 14:32:05

Міністерство охорони здоров'я України
Одеський державний медичний університет

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», присвячена пам'яті академіка АМН України Б.Я. Резника

7–8 квітня 2011 року
м. Одеса



Вельмишановні колеги!

Запрошуємо до участі в конференції педіатрів, неонатологів, сімейних лікарів та інших спеціалістів. Конференція буде проходити у вигляді пленарних, секційних засідань, сателітних симпозіумів і стендових доповідей.

Робоча мова конференції: українська, російська. Запланована кількість учасників – 250.

Програма конференції містить такі питання:

1. Новітні технології у діагностиці та лікуванні.
2. Антибактеріальна терапія в педіатрії.
3. Актуальні питання дитячої нутриціології.
4. Алергічні захворювання у дітей.
5. Пробіотики у педіатричній практиці.
6. Імунодефіцитні стани у дітей та шляхи імунореабілітації.
7. Інтегративна медицина.

Усі включені до програми конференції доповіді будуть опубліковані в журналі «Перинатология и педиатрия» видавництва «Эксперт».

Тези доповідей будуть опубліковані на сайті http://reznik.weebly.com.

Для участі в роботі конференції необхідно до 1 березня 2011 року заповнити реєстраційну карту учасника на сайті http://reznik.weebly.com та вислати на електронну адресу (romankozh@gmail.com) текст статті й відомості про авторів відповідно до правил оформлення публікацій. Супровідну документацію й паперовий варіант статті необхідно вислати на офіційну адресу оргкомітету конференції до 20 березня 2011 року.

Співголова організаційного комітету:
Член-кореспондент АМН України, д.м.н., професор Аряєв Микола Леонідович.

Контактні дані оргкомітету конференції:
Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082,
Одеський державний медичний університет,
Кафедра педіатрії №1 та неонатології.
Завідувач кафедри – член-кореспондент АМН України, д.м.н., професор Аряєв Микола Леонідович.

З питань участі у конференції звертатися до члена оргкомітету **Кожевіна Романа Володимировича:**
тел.: (048) 720-24-04; (067) 985-68-17,
e-mail: romankozh@gmail.com.

Місце проведення конференції та розміщення учасників:
Курортний комплекс готель «Курортний». Курортний пров., 2, м. Одеса.
Тел.: 048-784-76-00, e-mail: www.inkurort.ua

Більш докладну інформацію про конференцію розміщено на сайті журналу «Дитячий лікар» (http://d-l.com.ua)

Інформаційний спонсор – журнал «Дитячий лікар»

Book_1(8)_2011.indb 35 21.02.2011 14:32:05

Аквадетрим®

Сонце у краплях!

- Профілактика та лікування дефіциту вітаміну D
- Профілактика та лікування рахіту
- Оптимальне дозування – 500 МО в 1 краплі
- Дітям з 4 тижня життя

Р.П. МОЗ України №UA/4583/01/01 від 14.06.2006. Виробник. Медана Фарма АТ, Польща. Заявник. Медана Фарма АТ, Польща.
Р.П. МОЗ України №UA/9205/01/01 від 23.01.2009. Виробник. Медана Фарма АТ, Польща. Заявник. Медана Фарма АТ, Польща.
Повна інформація щодо застосування препарату міститься в інструкції-вкладиші.
Склад. 1 мл розчину містить: холекальциферолу 15 000 МО. **Лікарська форма.** Розчин водний для перорального застосування, 15000 МО/мл. **Правила відпуску.** За рецептом. **Представництво ЗФ «ПОЛФАРМА» С.А в Україні та Молдові:** вул. Тургенєвська, 15, оф. 802, м. Київ, 01054.
Тел. (044) 461-90-07, факс (044) 461-93-87, e-mail: office@polpharma.ua, www.polpharma.ua

medana polpharma

Вітамін D як профілактика захворювання на сезонний грип А у школярів

Відомо, що для такого захворювання, як грип, характерні сезонність, швидке поширення епідемії та раптове її припинення. Нещодавно було висунуто гіпотезу, згідно з якою сезонні коливання концентрації вітаміну D (який стимулює неспецифічний імунітет) можуть впливати на епідемічний характер грипу. Організм отримує вітамін D головним чином завдяки синтезу під впливом сонячного проміння, отже його концентрація в крові може залежати від пори року. В дослідженнях було показано, що рівень вітаміну D у крові взимку (час, коли найчастіше хворіють на грип) знижується майже вдвічі в порівнянні з рівнем улітку.

Під час проведення аналізу post hoc, який стосувався оцінки побічних реакцій в рандомізованих контрольованих дослідженнях з вивчення здатності вітаміну D запобігати остеопорозу, було виявлено, що симптоми застуди і грипу спостерігалися в 3 рази рідше у групі вітаміну D, ніж у групі плацебо. Однак результати додаткового рандомізованого дослідження з залученням 162 дорослих здорових осіб не показали сприятливого впливу вітаміну D на профілактику інфекцій верхній дихальних шляхів.

З другого боку, достовірний негативний зв'язок між концентрацією вітаміну D у сироватці крові та недавно перенесеними інфекціями верхніх дихальних шляхів був показаний в третій Національній програмі вивчення здоров'я і харчування. Разом з тим ретельних клінічних досліджень взаємозв'язку між вітаміном D та грипом не проводилось.

M. Urashima et al. (відділення молекулярної епідеміології та відділення педіатрії, медичний факультет при Університеті Jikei, Токіо, Японія) провели рандомізоване подвійне сліпе дослідження, метою якого було вивчення, чи прийом вітаміну D_3 в під час зимового і раннього весняного періоду може знизити частоту захворюваності на сезонний грип А.

Пацієнти та методи дослідження

Дизайн дослідження

Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване з паралельними групами дослідження проведено в 12 лікарнях та за участі 8 приватних лікарів в Японії. Тривалість дослідження становила 4 міс.: з 1 грудня 2008 р. по 31 березня 2009 р. Етичні комітети усіх лікарень-учасниць здійснили оцінку протоколу та затвердили його. Створення дизайну і протоколу дослідження, моніторинг даних та оцінку результатів проводили виключно науковці. Центром моніторингу даних було відділення молекулярної епідеміології медичного факультету університету Jikei. До ради з оцінки безпеки лікування увійшли 2 лікарі з Університету Jikei, які не були співавторами дослідження.

Досліджувана популяція, критерії включення та виключення

Школярі віком 6-15 років з супутніми захворюваннями або без них вважались такими, що відповідають критеріям включення. Їх запрошували до участі в дослідженні педіатри під час амбулаторного прийому. Збір даних проводили впродовж періоду з 1 листопада по 15 грудня 2008 р. Пацієнтів інформували, що прийом ліків слід розпочати протягом періоду між 1 і 15 грудня 2008 р. та вживати їх до 31 березня 2009 р.

Дітей не включали до дослідження, якщо: 1) в анамнезі зазначено наявність конкрементів у сечовивідній системі або захворювання, пов'язані з метаболізмом кальцію чи обміном речовин у кістковій тканині; 2) діти вже приймали вітамін D_3 або активований вітамін D як лікування супутнього захворювання; 3) в анамнезі зазначено алергічні реакції на будь-який з компонентів, які входили до складу таблеток; 4) у дітей були труднощі з проковтуванням таблетки; 5) минулого року пацієнти отримували імуносупресивну терапію, включаючи пероральні глюкокортикостероїди, або хіміотерапію; 6) педіатр під час амбулаторного прийому ствердив, що дитина не підходить для участі в дослідженні.

Діти та їх батьки давали письмову поінформовану згоду після того, як педіатр надавав інформацію про участь у дослідженні.

Рандомізація, сліпий метод та схема прийому

З допомогою централізованої комп'ютеризованої процедури дітей рандомізували на прийом вітаміну D_3 або плацебо. Пацієнтам давали 8 пронумерованих пляшечок по 90 таблеток у кожній. Одна таблетка містила 200 МО вітаміну D_3 або плацебо. Вітаміни та плацебо були ідентичні за виглядом. Схема прийому передбачала прийом двічі на добу 3 таблеток вітаміну D_3 (таким чином, добова доза становила 1200 МО) або плацебо. Застосовуючи принцип сліпого методу, на пляшечках не позначали їх вміст. Після того, як всі пляшечки було пронумеровано, співробітники центру моніторингу даних отримували код рандомізації. Співробітники центру не мали жодних контактів з пацієнтами.

Процедура спостереження та встановлення результатів

Одразу після рандомізації дітей їх батьки заповнювали опитувальники, які містили питання про: 1) стать, вік, вагу та зріст дитини; 2) склад сім'ї; 3) медичний анамнез, включаючи відомості про атопічний дерматит, гострий середній отит, синусит, бронхіальну астму (БА)

Book_1(8)_2011.indb 37 21.02.2011 14:32:12

у віці 3 роки і старшому та інші захворювання; 4) шкірні реакції на сонячне опромінення (наприклад, ступінь сонячних опіків).

З метою поліпшення комплаєнсу, батьків просили приносити пляшечки з собою на прийом, щоб лікар міг проконтролювати, чи діти дотримуються схеми прийому вітаміну D_3 (одна пляшечка розрахована на 15 діб). Батьки також заповнювали опитувальники протягом періоду дослідження і віддавали їх медичному персоналу після 31 березня. За даними цих опитувальників оцінювали: 1) діагнози та клінічний перебіг захворювань, які виявляв педіатр (первинні та вторинні результати дослідження), 2) прихильність до прийому досліджуваного препарату, 3) частоту фізичних навантажень на свіжому повітрі на тиждень, 4) середню частоту споживання протягом тижня дієтичних продуктів, включаючи висушені на сонці або свіжі гриби шиїтаке, лосось, сардину, скумбрію, тунець, яєчні жовтки; 5) кількість днів пропуску занять у школі. До спеціального журналу щоденно вносили інформацію щодо: прихильності до прийому досліджуваного препарату, кількості днів пропуску занять у школі, частоти відвідувань поліклініки або лікарні, госпіталізації, випадків грипу, лихоманки, нападів БА та гастроентериту (нудоти, блювання і діареї).

Під час дослідження використовували ідентифікаційні номери, а імена дітей та інша приватна інформація була недоступна співробітникам центру моніторингу даних.

Використовуючи ідентифікаційні номери, лікарі, які здійснювали амбулаторний прийом дітей, на початку дослідження надсилали основну інформацію про пацієнтів (вік, стать, зріст, вага та наявні захворювання) до центру моніторингу даних. Первинним результатом дослідження був діагноз грипу А, який встановлював лікар під час амбулаторного прийому за результатами швидкого діагностичного тесту на визначення грипу (відповідно до інструкції виробника) з використанням мазків із носоглотки. Діагноз грипу В на основі тестування мазків із носоглотки вважали вторинним результатом дослідження. До грипоподібних захворювань зараховували усі випадки, в яких існувала підозра на грип (були наявні такі клінічні симптоми, як лихоманка, головний біль, біль у суглобах, нежить і/або кашель, чи дитина перебувала у близькому контакті з хворим на грип), але результати швидкого тесту були негативними.

До вторинних результатів також зараховували діагностовані/зазначені лікарем: 1) напади БА, включаючи епізоди свистячого дихання, вираженість яких зменшувалась після прийому β-агоністів у пацієнтів з раніше виявленою БА; 2) інфекційні захворювання, які супроводжувались лихоманкою (≥ 38,5 °С, принаймні один епізод), але не викликали підозри на грип і не вимагали проведення швидкого діагностичного тесту; 3) гастроентерит, у випадку якого були наявні ≥ 2 з 3 симптомів (нудота/блювання, діарея чи лихоманка [≥ 37,0 °С]); 4) пневмонію на основі результатів рентгенологічного дослідження; 5) госпіталізацію з будь-якого приводу. Слід зазначити, що пацієнти відвідували лікаря у кожному випадку виникнення лихоманки.

Після встановлення будь-якого з перерахованих вище діагнозів або у разі виникнення побічних ефектів, включаючи конкременти в сечовивідній системі та інші серйозні побічні реакції, педіатр відправляв факсом відповідну інформацію до центру моніторингу даних. Якщо під час аналізу даних співробітники центру виявляли інформацію про діагноз грипу А тільки в опитувальниках, вони безпосередньо зв'язувалися з педіатром і з'ясовували це питання, використовуючи при цьому ідентифікаційний код пацієнта.

Статистичний аналіз

Ефективність застосування вітаміну D_3 оцінювали за допомогою аналізу відповідно до початково призначеного лікування.

Для порівняння неперервних змінних застосовували критерій суми рангів Вілкоксона, категоріальні дані оцінювали з використанням критерію хі-квадрат. У всіх випадках вважали достовірним показник $p < 0,05$.

Результати

Характеристика досліджуваної популяції

Загалом у дослідженні погодились взяти участь (за згодою батьків) 430 школярів, які відповідали критеріям включення. Досліджувані групи були порівнянними за віком; статтю; вагою; зростом; кількістю членів родини; кількістю братів/сестер; віком, у якому діти пішли до дитячого садка; реакціями на сонячне опромінення; наявними захворюваннями, включаючи атопічний дерматит у віці 3 роки і старшому, гострий середній отит, синусит та астму (інформацію про які було взято з опитувальників). Середній вік учасників досягав 10,2 роки; 56% становили особи жіночої статі. Середня кількість членів родини пацієнтів дорівнювала 4,5. У 23% дітей були брати/сестри. Дитячий садок почали відвідувати у віці 3 років і старшому 65% дітей. Загалом у 27% учасників дослідження педіатри виявили різні захворювання, у 26% спостерігали БА. Атопічний дерматит та БА, які проявилися у віці від 3 років, виявлено загалом у 53% та 23% дітей відповідно. Застосовуючи критерії Вілкоксона та хі-квадрат, було показано, що групи статистично не відрізняються за вихідними показниками.

Прихильність до прийому

Із 430 дітей до кінця дослідження спостереження проводили за 334. У ході дослідження для подальшого спостереження не з'явилось 50 дітей з групи вітаміну D_3та 46 дітей з групи плацебо ($P = 0,72$). Комплаєнс оцінювали за даними заповнюваного журналу. Було показано, що 96% дітей дотримувались схеми прийому (вітамін D_3 або плацебо двічі на добу). Комплаєнс достовірно не відрізнявся між групами ($P = 0,23$). Дітей, які вже приймали вітамін D_3 або активований вітамін D, не включали в дослідження. Однак деякі з дітей почали в процесі дослідження приймати вітамін D додатково до призначеного, оскільки це не було заборонено.

Первинні результаті

Грип А було виявлено у 49 дітей. Перший випадок зареєстровано 15 грудня 2008 р. Частота захворюваності на грип А, пік якої спостерігався з середини до кінця січня, серед дітей, які приймали вітамін D_3, становила 10,8% (18 з 167), а у групі плацебо – 18,6% (31 з 167) (відношення ризиків [ВР] 0,58; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,34-0,99; $P = 0,04$) **(табл 1)**.

Book_1(8)_2011.indb 38 21.02.2011 14:32:12

Таблиця 1. Частота грипу А (первинний результат) у дітей, які отримували вітамін D_3 або плацебо

	Групи дітей		Відносний ризик	95% ДІ	*P**	*P***
	Вітамін D_3	Плацебо				
	Кількість випадків/загальна кількість дітей (%)					
Частота випадків грипу А	18/167 (10,8)	31/167 (18,6)	0,58	0,34-0,99	0,04	
Додатковий прийом вітаміну D***						0,04
Не здійснювався	8/140 (6)	22/140 (16,5)	0,36	0,17-0,79	0,006	
Принаймні раз на тиждень****	10/34 (29,4)	9/34 (26,5)	1,11	0,52-2,39	0,79	
Вік початку відвідування дитсадка						0,04
До 3 років	10/59 (16,9)	7/49 (14,3)	1,!9	0,49-2,88	0,71	
З 3 років	8/107 (7,5)	24/117 (20,5)	0,36	0,17-0,78	0,005	

Примітки. ДІ – довірчий інтервал.
*Між групою вітаміну та плацебо, **між підгрупами.
***Інша, ніж призначена в дослідженні, добавка вітаміну D_3.
****200-400 МО/ тижд. (n = 7), 600-800 МО/тижд. (n = 7), 1000-1200 МО/тижд. (n = 46), близько 1400 МО/тижд. (n = 8).

Крім того, було досліджено залежність частоти захворюваності на грип А (а саме – часу появи симптомів захворювання) від тривалості прийому вітаміну D_3. Протягом періоду від 1 до 30 дня частота грипу А достовірно не відрізнялася між групою вітаміну D_3 (2/167; 1,2%) та плацебо (4/167; 2,4%). Упродовж періоду з 31 по 60 день діти достовірно рідше хворіли на грип у групі вітаміну D_3 (9/167; 5,4%) у порівнянні з плацебо (22/167; 13,2%) (ВР 0,41; 95% ДІ 0,19-0,86; $P = 0,014$). З 61 дня і до кінця дослідження захворюваність на грип А достовірно не відрізнялася між групою вітаміну D_3 7/167; 4,2%) і групою плацебо (5/167; 3,0%).

Також проведено аналіз окремих підгруп, в які були розподілені пацієнти залежно від того чи іншого фактору. Більш виражений вплив на зниження частоти грипу А спостерігали у групі дітей, які не приймали додатково вітамін D, окрім призначеного у дослідженні (ВР 0,36; 95% ДІ 0,17-0,79; $P = 0,006$), та у групі дітей, які почали відвідувати дитячий садок у віці 3 роки або старшому (ВР 0,36; 95% ДІ 0,17-0,78; $P = 0,005$). Разом з тим не спостерігалось різниці між підгрупами, в які діти були розподілені за такими критеріями: стать, вік (до 10 років та 10 років і старші), наявністю братів/сестер (немає та є принаймні 1), медичний заклад, у якому спостерігали за дітьми (лікарні при медичних університетах та приватні клініки), місце проживання (місто та сільська місцевість).

Вторинні результати

Вторинні результати дослідження наведені у **таблиці 2.** Частота грипу В та грипоподібного захворювання (негативні результати тесту на грип) достовірно не відрізнялась між групами D_3 і плацебо. Серед дітей з БА її напади зареєстровано у 2 дітей, які отримували вітамін D_3, у порівнянні з 12 дітьми, яким призначено плацебо (ВР 0,17; 95% ДІ 0,04-0,73; $P = 0,006$). Щодо інших вторинних результатів не виявлено відмінностей між групами. Побічних реакцій не спостерігалось.

Обговорення

У рандомізованому клінічному дослідженні, проведеному M. Urashima et al., щоденний прийом 1200 МО вітаміну D протягом періоду грудень-березень достовірно запобігав захворюваності на грип А серед дітей шкільного віку, у той же час не мав достовірного впливу на грип В. За даними літератури, 10-денний курс профілактичного прийому занамівіру або озельтамівіру у разі контакту з інфекцією знижував тільки на 8% частоту випадків симптоматичного грипу (M. Shun-Shin et al., 2009). У той же час щоденний прийом пробіотиків виявився безпечним та ефективним методом зниження частоти лихоманки та інших симптомів у маленьких дітей (G.J. Leyer et al., 2009). Крім того, виявлено профілактичну дію проти інфекцій респіраторного тракту таких засобів, як ехінацея, прополіс та вітамін С (H.A. Cohen et al., 2004).

Існує декілька механізмів, що можуть пояснити, яким чином вітамін D знижує ризик грипу А. Вітамін D підвищує продукцію антимікробних пептидів, таких як дефенсин, в моноцитах та епітеліальних клітинах (T.T. Wang et al., 2009). Дефенсин, у свою чергу, інгібує дію вірусу грипу шляхом блокування його приєднання до мембрани клітини-господаря, опосередкованого вірусним гемаглютиніном (E. Leikina et al., 2005; M. Doss et al., 2009; K.T. Chong et al., 2008). Отже, цілком імовірно, що у дослідженні M. Urashima et al. прийом вітаміну D посилював неспецифічну імунну відповідь завдяки підвищенню експресії антимікробних пептидів, включаючи дефенсин, та запобігав інфікуванню вірусом грипу А. Також відомо, що вітамін D, впливаючи на регуляцію цитокінів, зменшує інтенсивність запалення (K. Bahar-Shany et al., 2010; S. Hansdottir et al., 2010; J.R. Stubbs et al., 2010; L.E. Jeffery et al., 2009). Таким чином, вітамін D може послаблювати клінічні симптоми грипу, зменшуючи продукцію прозапальних цитокінів. У дослідженні M. Urashima et al. вітамін D зменшував частоту захворюваності на грип А, але не В. Спектр цитокінів, секреція яких відбувається після інфікування, може різнитися між випадками грипу А і В (M. Sato et al., 2009), тому і превентивний ефект вітаміну D щодо цих типів грипу може бути різним.

Оскільки прийом вітаміну D_3 протягом 1 року у дозі від 200 до 2000 МО виявився безпечним у дітей шкільного віку (J. Maalouf et al., 2008), M. Urashima et al. обрали для свого дослідження дозу 1200 МО. Під час спостереження не було виявлено жодних побічних ефектів. Як показали дослідження R. Vieth et al. (2001), стабільну

Book_1(8)_2011.indb 39
21.02.2011 14:32:13

Таблиця 2. Вторинні результати у дітей, які отримували вітамін D_3 або плацебо

	Групи дітей		Відносний ризик	95% ДІ	P
	Вітамін D_3	Плацебо			
	Кількість випадків/загальна кількість дітей (%)				
Частота грипу В	39/167 (23,3)	28/167 (16,8)	1,39	0,90-2,15	0,13
Грипоподібне захворювання*	8/167 (4,8)	9/167 (5,4)	0,89	0,35-2,25	0,80
Неспецифічне лихоманкове захворювання	4/167 (2,4)	5/167 (3,0)	0,80	0,22-2,93	0,74
Напад бронхіальної астми	2/167 (1,2)	12/167 (7,2)	0,17	0,04-0,73	0,006
Гастроентерит	11/167 (6,6)	15/166 (9,0)	0,73	0,35-1,54	0,41
Пневмонія	2/167 (1,2)	2/167 (1,2)	1,00	0,14-7,01	1,00
Госпіталізація	1/167 (0,5)	3/167 (1,8)	0,33	0,04-3,17	0,31
Дні пропуску занять у школі (n)					0,39
0	86	96			
1-5	66	54			
≥ 6	15	17			

*Результати швидкого тесту на грип негативні.

концентрацію вітаміну D унаслідок його прийому було досягнуто до кінця 3 місяця. Можна припустити, що розпочинати прийом добавок вітаміну D у грудні – це занадто пізно. Тим не менше, вітамін D_3 достовірно знижував частоту захворюваності на грип А протягом 60 днів у дослідженні M. Urashima et al.

У окремих підгрупах виявлено більш виразний профілактичний ефект прийому вітаміну D_3. Зокрема, він спостерігався у групі дітей, які не приймали додатково вітамін D, крім призначеного у дослідженні, що наводить на думку про можливі впливи на результати дослідження додаткових факторів. Також більш виразний профілактичний ефект виявлено у групі дітей, які почали відвідувати дитячий садок у віці 3 роки або старшому, що можна пояснити тим, що діти, які пішли до дитсадка у віці до 3 років, мали більшу імовірність контактів з інфекцією і, відповідно, набуття імунітету, ніж діти, які почали відвідувати дошкільний заклад у віці від 3 років.

Серед дітей без БА частота захворюваності на грип А зменшувалась унаслідок прийому вітаміну D_3. Такого впливу не спостерігалось у дітей з БА, що може бути пов'язано з тим, що ці діти є більш схильними до грипу (A. Gordon et al., 2009). У дослідженні D.A. Gentile (1999) було показано, що унаслідок експериментального інфікування вірусом грипу А продукція інтерлейкіну-10 була значно нижчою у осіб з алергією, ніж у осіб без алергічних захворювань. У метаболізм вітаміну D_3 залучено багато генів, у тому числі й інтерлейкіну-10, який відіграє роль і в розвитку алергічних захворювань (Y. Bosse et al., 2009).

У той же час частота нападів БА достовірно зменшувалася унаслідок прийому вітаміну D_3. Усі зареєстровані випадки нападів були у дітей, у яких діагноз БА поставлено в минулому, тобто під час дослідження вперше виявлених випадків захворювання не спостерігалося. P.N. Black і R. Scragg (2005) показали, що у міру підвищення концентрації вітаміну D у сироватці крові збільшується об'єм форсованого видиху за 1 с. C.A. Camargo et al. (2007) продемонстрували, що діти жінок, у яких під час вагітності спостерігався дефіцит вітаміну D і які мешкали в центральній частині міста, мали підвищений ризик обструктивних захворювань. Недостатність вітаміну D відносно часто спостерігається у дітей з БА, які мешкають в екваторіальній зоні. У цих дітей виявлено взаємозв'язок низької концентрації вітаміну D з підвищеним рівнем маркерів алергії і тяжкості БА (J.M. Brehm, 2009). Описані результати узгоджуються з даними, отриманими M. Urashima et al. За даними G. Damera et al. (2009), активований вітамін D знижував ріст гладком'язових клітин дихальних шляхів *in vitro*. Що стосується впливу вітаміну D на запобігання нападам БА, такі дослідження раніше не проводили.

У дослідженні M. Urashima et al. були такі обмеження: 1) мала вибірка дітей; 2) відсутність даних щодо концентрації сироваткового 25-гідроксивітаміну D_3; 3) брак даних стосовно рівня кальцію в сечі; 4) відсутність інформації щодо наявності чи утворення антитіл до грипу А. Попередні дані M. Urashima et al. наводять на думку про необхідність проведення рандомізованого дослідження з залученням великої кількості дітей без супутніх захворювань із метою визначення оптимального дозування і тривалості прийому вітаміну D за допомогою визначення концентрації 25-гідроксивітаміну D у крові, рівня кальцію в крові та сечі, титрів антитіл до вірусу грипу.

Таким чином, результати дослідження M. Urashima et al. дають змогу припустити, що прийом вітаміну D_3 під час зимового періоду може знижувати частоту захворюваності на грип А. Цей вплив був більш виражений в окремих підгрупах дітей. Крім того, прийом вітаміну D_3 запобігав нападам бронхіальної астми.

Реферативний огляд підготувала Наталія Ткаченко за матеріалами M. Urashima, T. Segawa, M. Okazaki, et al. «Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren». (Am J Clin Nutr. 2010; 91 (5): 1255-60)

Book_1(8)_2011.indb 40 21.02.2011 14:32:13

Ентеральне харчування недоношених дітей

Коментар Комітету з питань харчування при Європейському товаристві педіатричної гастроентерології, гепатології та нутриціології[1] (2010 р.)

Метою цього коментаря є надання рекомендацій щодо кількості та якості харчових речовин, які необхідні недоношеним дітям для досягнення темпів росту, подібного до такого у плоду, та задовільного функціонального розвитку. У рекомендаціях висвітлений діапазон кількості низки нутрієнтів для ентерального харчування недоношених дітей зі стабільним ростом і масою тіла до ≈ 1800 г, оскільки більшість наявних даних стосується саме цієї категорії дітей. На цей час неможливо дати рекомендації для дітей з масою тіла до 1000 г, оскільки дані щодо більшості харчових речовин, за виключенням білка, для цієї категорії дітей відсутні. Потреби дітей, які мають певні захворювання (наприклад, бронхолегеневу дисплазію, вроджені вади серця, синдром короткого кишечника) і які отримують парентеральне харчування, обговорені в окремих рекомендаціях[2] і не розглядаються в цьому документі.

Комітет підтримує використання грудного молока у недоношених дітей як стандартну практику, з урахуванням того, що за потреби грудне молоко має бути збагачене додатковими нутрієнтами. Батьки та медичні працівники повинні мати на увазі, що склад грудного молока може варіювати залежно від тривалості лактації, а також протягом дня та навіть під час одного зціджування. Крім того, на склад молока після зціджування можуть впливати умови зберігання, пастеризація тощо. Як альтернативу грудному молоку можна використовувати суміші для недоношених дітей. Цей коментар зосереджений на рекомендаціях стосовно адекватного забезпечення харчовими речовинами під час використання збагаченого грудного молока або сумішей.

Готуючи цей коментар, експерти брали до уваги масштабні огляди з досліджуваної теми і рекомендації щодо забезпечення нутрієнтами доношених дітей. У базі MEDLINE здійснили пошук публікацій, у яких висвітлена тема харчування недоношених дітей. Стосовно деяких харчових речовин недостатньо даних, на основі яких можна визначити нижню та верхню межу кількості для споживання. У разі відсутності достатніх даних брали до уваги споживання нутрієнтів, що забезпечує грудне молоко, доступні збагачувачі грудного молока та суміші для передчасно народжених дітей.

Рекомендовані кількісні межі для споживання харчових речовин вважаються доцільними, однак у цьому питанні залишається певна невизначеність. Тому використання кількості нутрієнтів поза рекомендованими межами не забороняється, якщо це має ґрунтовні причини. Слід, однак, зазначити, що використання харчових елементів із доступних на ринку продуктів у кількості, в якій вони при вживанні не спричинюють очевидних проблем, як основи для створення рекомендацій є менш ніж задовільним, оскільки певні «приховані» побічні ефекти не можуть бути виявлені без проведення адекватних рандомізованих контрольованих досліджень. Необхідність таких досліджень обґрунтована також потребою наявності даних про придатність та безпеку вживання нутрієнтів у кількості, яка виходить поза встановлені межі.

У **таблиці** наведено рекомендації щодо всіх нутрієнтів, включаючи ті, які окремо не обговорювались у цьому коментарі.

Рідина

До сьогодні не проводили рандомізовані контрольовані дослідження щодо вивчення ентерального введення рідини недоношеним дітям та щодо порівняння введення різних об'ємів рідини з ідентичним складом харчових елементів. Згідно з даними досліджень комбінованих режимів (парентеральне/ентеральне введення), за умови повного всмоктування з кишечника обсязі рідини між 96 і 200 мл/кг/добу буде переноситися добре, а зазначені показники можуть слугувати як нижня та верхня межі. Було показано, що прийом рідини в об'ємі, значення якого знаходилися у нижніх межах діапазону, мінімізував ризик віддаленої захворюваності на такі патології, як бронхолегенева дисплазія і відкрита артеріальна протока. Важливо наголосити на тому, що об'єм рідини, необхідний для ентерального введення, залежить від осмолярності та екскреторного навантаження на нирки і не є тотожний дійсній потребі у воді.

Експерти, які розробляли ці рекомендації, вважають, що 135 мл/кг/добу є мінімальним об'ємом рідини, а 200 мл/кг/добу – доцільною верхньою межею. Під час звичайного харчування, із застосуванням стандартних сумішей або збагаченого грудного молока, споживання 150-180 мл/кг/добу харчових елементів, очевидно, задовольняє потребу в нутрієнтах. Деякі діти можуть мати потребу в більшому об'ємі рідини для достатнього забезпечення іншими, ніж рідина, елементами.

Енергія

Рекомендації щодо забезпечення енергією базуються на припущенні, що адекватним буде ріст та засвоєння харчо-

[1] European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN).

[2] Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41(Suppl 2):S1–87.

Book_1(8)_2011.indb 41 21.02.2011 14:32:14

Таблиця. Рекомендовані рівні споживання макро- та мікроелементів

Мікро- та макроелементи	На кг/добу*	На 100 ккал*
	Мін-макс	
Рідина, мл	135-200	
Енергетичне забезпечення, ккал	110-135	
Білок для дітей з масою тіла < 1 кг, г	4,0-4,5	3,6-4,1
Білок для дітей з масою тіла 1-1,8 кг, г	3,5-4,0	3,2-3,6
Ліпіди (з яких середньоланцюгові тріацилгліцероли становлять < 40%), г	4,8-6,6	4,4-6,0
Лінолева кислота, мг**	385-1540	350-1400
α-Ліноленова кислота, мг	> 55 (0,9% від усіх жирних кислот)	> 50
Докозагексаєнова, мг	12-30	11-27
Арахідонова кислота, мг***	18-42	16-39
Вуглеводи, г	11,6-13,2	10,5-12
Натрій, мг	69-115	63-105
Калій, мг	66-132	60-120
Хлор, мг	105-177	95-161
Солі кальцію, мг	120-140	110-130
Фосфати, мг	60-90	55-80
Магній, мг	8-15	7,5-13,6
Залізо, мг	2-3	1,8-2,7
Цинк, мг****	1,1-2,0	1,0-1,8
Мідь, мкг	100-132	90-120
Селен, мкг	5-10	4,5-9
Марганець, мкг	≤ 27,5	6,3-25
Фториди, мкг	1,5-60	1,4-55
Йод, мкг	11-55	10-50
Хром, нг	30-1230	27-1120
Молібден, мкг	0,3-5	0,27-4,5
Тіамін, мкг	140-300	125-275
Рибофлавін, мкг	200-400	180-365
Ніацин, мкг	380-5500	345-5000
Пантотенова кислота, мг	0,33-2,1	0,3-1,9
Піридоксин, мкг	45-300	41-273
Кобаламін, мкг	0,1-0,77	0,08-0,7
Фолієва кислота, мкг	35-100	32-90
L-Аскорбінова кислота, мг	11-46	10-42
Біотин, мкг	1,7-16,5	1,5-15
Вітамін А, мкг ретинолового еквіваленту, 1мкг ≈ 3,33 МО	400-1000	360-740
Вітамін D, МО на добу	800-1000	
Вітамін Е (еквіваленти α-токоферолу), мг	2,2-11	2-10
Вітамін K_1, мг	4,4-28	4-25
Нуклеотиди, мг		≤ 5
Холін, мг	8-55	7-50
Інозитол, мг	4,4-53	4-48

Примітки. Обчислення діапазону нутрієнтів на 100 ккал базується на припущенні, що мінімальне добове споживання енергії становить110 ккал/кг. Слід брати до уваги, що за споживання більшої кількості енергії кількість харчових елементів не повинна перевищувати максимальний рівень.

*Якщо не зазначено інше.
**Масове відношення лінолевої кислоти до ліноленової становить 5-15:1.
***Масове відношення арахідонової кислоти до докозагексаєнової кислоти повинно бути в межах 1-2:1. Вміст ейкозопентаєнової кислоти (20:5n-3) не повинен перевищувати 30% від вмісту докозагексаєнової кислоти.
****Коефіцієнт молярного відношення цинку до міді у дитячий сумішах не повинен перевищувати 20.

Book_1(8)_2011.indb 42 21.02.2011 14:32:14

вих речовин у такій же мірі, як під час внутрішньоутробного розвитку. Однак необхідно врахувати інше навколишнє середовище і відмінності в метаболізмі та забезпеченні нутрієнтами під час позаутробного розвитку (наприклад, плід отримує тільки невелику частку енергії у вигляді жирів). Використання показників внутрішньоутробного росту як стандарту передбачає орієнтування не тільки на досягнення відповідної маси тіла, але і композиційного складу, хоча для забезпечення температурного і механічного захисту під час позаутробного розвитку може бути необхідне відкладення більших жирових запасів.

За даними досліджень відстрочених ефектів, швидке збільшення маси тіла у дітей, народжених в строк, може бути пов'язане з побічними ефектами, що також не дає змоги точно визначити оптимальне забезпечення енергією передчасно народжених дітей. Рівень енергії для здорових недоношених дітей залежить від постконцепційного віку (вік плода з моменту запліднення + постнатальний вік дитини; вищий на кг маси тіла на 24 тижні, ніж на 36), накопиченого дефіциту харчових елементів (пре- та постнатальне відставання за ростом), порушень у композиційному складі тканин і різниці у витраті енергії в стані спокою. Синтез нової тканини є енергомістким процесом, який залежить від споживання білків та інших харчових речовин. Таким чином, досягнення адекватного співвідношення енергії та білка настільки ж важливе, як і забезпечення адекватного споживання енергії.

За даними клінічних досліджень, споживання енергії менше або еквівалентне 100 ккал/кг/добу не забезпечить потреб деяких недоношених дітей перед виписуванням. Якщо відношення білки/енергія у суміші, яка містить нутрієнти, що добре всмоктуються, адекватне (> 3-3,6 г/100 ккал), то зазвичай прийнятним є споживання енергії > 100 ккал/кг/добу. В результаті можливо досягнути індексу жирової маси, який наближається до показників як у плода, так і у вчасно народженої дитини. Діти з низькою масою тіла для гестаційного віку можуть потребувати більшої кількості енергії, ніж діти, маса тіла яких відповідає гестаційному віку. Проте, можливо, більш доречним є акцент на досягненні оптимального приросту безжирової маси, ніж відповідного індексу жирової маси. Хоча споживання більшої кількості енергії (140-150 ккал/кг/добу) є зазвичай безпечним у короткостроковій перспективі, невідомо, чи це має позитивний вплив на лінійний ріст (як показник приросту безжирової маси); крім того, за таких умов приріст жирової маси є надмірним.

Доцільний діапазон кількості енергії для споживання у здорових недоношений дітей, які отримують адекватну кількість білка, становить 110-135 ккал/кг/добу. Споживання енергії у великій кількості може бути недоречним у дітей, показники росту яких є неадекватними (без ознак жирової мальабсорбції) через обмежене споживання інших, ніж жири, харчових елементів (наприклад, білок).

Білки

Немає результатів рандомізованих контрольованих досліджень щодо відстрочених ефектів прийому різних білків, але деякі дані свідчать, що нижчий за оптимальний рівень споживання енергії, білків та інших харчових елементів призводить до гірших показників когнітивного розвитку.

Композиційний аналіз тканин плоду надав цінні дані для розуміння харчових потреб плоду та, за аналогією, недоношених дітей. Приріст вмісту білка оцінюють приблизно як 1,7 г/кг/добу у плоду протягом другої половини періоду внутрішньоутробного розвитку, наприкінці гестації він є дещо нижчим. Щоденна втрата білка становить щонайменше 0,7 г/кг, але цей показник може виявитись і вищим за можливості вимірювання втрати азоту зі шкіри та у процесі дихання. Тим не менше, наведений вище показник близький до такого, який потрібен для досягнення азотної рівноваги. У клінічній практиці, однак, постійно спостерігається недостатнє забезпечення білками у порівнянні зі встановленою потребою протягом перших тижнів життя, особливо у більш незрілих недоношених дітей, залежно від характеру харчування, переносимості та захворювань.

Якість білків може впливати на рекомендовану кількість, оскільки немовлята потребують не білка, а специфічних амінокислот. Про оптимальну для споживання кількість специфічних амінокислот відомо небагато. Відмінність у складі білків може змінювати необхідну для споживання кількість білка.

Спираючись на потребу в білках та утилізацію азоту, кількість споживаного білка має становити щонайменше 3,0 г/кг/добу. Згідно з емпіричними даними, збільшення маси тіла, наближеного до такого під час внутрішньоутробного розвитку, можна досягнути унаслідок прийому близько 3 г/кг/добу, а інтенсивність збільшення маси тіла лінійно пов'язана з прийомом білка у кількості до 4,5 г/кг/добу. Збільшення маси тіла, подібного до внутрішньоутробного, можна досягнути унаслідок прийому білка у кількості від < 3 до 3,5 г/кг/добу на тлі споживання великої кількості енергії, але відсоток жирової клітковини тоді буде набагато більшим за такий, що спостерігається у плода.

Споживання білка з метою компенсації накопиченого його дефіциту, який спостерігається майже у всіх недоношених дітей з низькою масою тіла, можна збільшити максимально до 4,5 г/кг/добу, залежно від виразності дефіциту. Показано, що внаслідок прийому білка у межах 3-4,5 г/кг/добу досягнуто прийнятних концентрацій альбуміну і транстиретину в плазмі. Деякий надлишок споживання білка понад потребу не спричинює небажаних ефектів у недоношених дітей, однак невеликий його дефіцит призводить до порушень у розвитку. Тому автори цього коментаря рекомендують споживати 4-4,5 г/кг/добу білка немовлятам до 1000 г та 3,5-4 г немовлятам від 1000 до 1800 г, що забезпечить потребу в білку у більшості недоношених дітей. Кількість білка для споживання може бути зменшена перед випискою, якщо параметри росту дитини дають змогу це здійснити. Таким чином, рекомендований діапазон споживання білків становить 3,5-4,5 г/кг/добу, або 3,2-4,1 г/ккал.

Ліпіди

Харчові ліпіди забезпечують недоношену дитину значною кількістю потрібної їй енергії, незамінними поліненасиченими жирними кислотами і ліпідорозчинними

Book_1(8)_2011.indb 43 21.02.2011 14:32:14

вітамінами. Кількість та склад харчових ліпідів впливають на показники росту та склад тканин організму. Наявність та метаболізм довголанцюгових поліненасичених жирних кислот мають пряму причетність до функціонування клітинних мембран та до утворення біоактивних ейкозаноїдів. Сіра речовина мозку та сітківка особливо багаті на довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти, а складні функції нейронів залежать від енергетичного забезпечення та складу харчових жирних кислот.

Якщо внутрішньоутробне відкладення жиру щодня становить 3 г/кг, 10-40% втрачаються при поганому усмоктуванні жирів, 15% – унаслідок неминучого окислення, а усмоктувані тригліцериди відкладаються у тканині, мінімальний показник споживання жирів для забезпечення основних потреб визначений як 3,8-4,8 г/кг/добу. На основі цього запропоновано мінімальну добову норму 4,8 г/кг.

Комітет з питань харчування ESPGHAN та комітет експертів, скликаний Управлінням біомедичних досліджень США (US Life Science Research Office), рекомендують верхній граничний показник для споживання жирів відповідно 6,0 г/100 ккал (54% енергії) і 5,7 г/100 ккал (51% енергії), що є близьким до верхньої межі, яка зазвичай спостерігається у зразках грудного молока. Деякі немовлята з обмеженим споживанням рідини та їжі можуть потребувати більшої кількості жирів для забезпечення енергетичних потреб, однак для більшості передчасно народжених дітей доцільний діапазон кількості жирів становить 4,8-6,6 г/кг/добу, або 4,4-6,0 г/100 ккал (40-55% енергії). Якщо у суміші для недоношених дітей додають тригліцериди з середньою довжиною ланцюга, то вони повинні бути в межах до 40% від загального вмісту жирів.

Незамінні жирні кислоти

Немає даних щодо наслідків дефіциту лінолевої кислоти або побічних ефектів у результаті споживання її у великій кількості у недоношених дітей, які отримували наявні на сьогодні суміші. Прийнятним вважається споживання лінолевої кислоти у межах 385-1540 мг/кг/добу, або 350-1400 мг/100 ккал (3,2-12,6% енергії).

Згідно з сучасними уявленнями, незамінна жирна кислота, α-ліноленова, є необхідним попередником для синтезу ейкозопентаєнової і докозагексаєнової кислот. Вважається, що доцільний мінімум α-ліноленової кислоти для недоношених дітей – 55 мг/кг/добу, або 50 мг/100 ккал (0,45 % енергії), – є еквівалентним приблизно 0,9% від загальної кількості жирних кислот.

У клінічних дослідженнях показано, що вигодовування недоношених дітей сумішами, що містили арахідонову та докозагексаєнову кислоти, мало сприятливий ефект на розвиток зорової системи і показники когнітивного розвитку протягом першого року життя, а також на імунні фенотипи. Не виявлено побічних ефектів, включаючи такі щодо росту, у дітей, які отримували суміші з умістом до 0,5% докозагексаєнової і 0,7% арахідонової кислот від загальної кількості жирних кислот. Ейкозопентаєнова кислота конкурує з арахідоновою, і рівень ейкозопентаєнової кислоти низький у грудному молоці. На основі цього було зроблено висновок, що обидві кислоти, арахідонова і докозагексаєнова, повинні бути включені у суміші для передчасно народжених дітей, а олій, які містять значну кількість ейкозопентаєнової кислоти, слід уникати. Рекомендовано споживати 12-30 мг/кг/добу, або 11-27 мг/100 ккал, докозагексаєнової кислоти (22:6n-3) і 18-42 мг/кг/добу, або 16-39 мг/100 ккал, арахідонової кислоти (20:4n-6). Масове відношення арахідонової до докозагексаєнової кислоти має бути в межах 1-2:1, а вміст ейкозопентаєнової кислоти (20:5n-3) не повинен перевищувати 30% від вмісту докозагексаєнової кислоти.

Вуглеводи

Вуглеводи є головним джерелом енергії. Глюкоза – центральний елемент у метаболізмі вуглеводів і основне джерело енергії для мозку. Глюкоза також є важливим вуглеводним джерелом для синтезу *de novo* жирних кислот та декількох замінних амінокислот. Верхня межа для споживання вуглеводів була обчислена як глюкозний еквівалент загального споживання енергії мінус кількість енергії, отриманої з білків і жирів, споживання яких відповідає мінімальній потребі. Рекомендований максимальний вміст вуглеводів (ди-, оліго- та полісахарадів у перерахунку на еквівалент глюкози або харчовий еквівалент) у сумішах для недоношених дітей становить 12 г/100 ккал. Нижня межа для споживання вуглеводів визначена на основі енергетичної потреби мозку та інших глюкозозалежних органів, з урахуванням мінімізації незворотної втрати протеїнів та азоту через обмеження глюконеогенезу та запобігання надлишковому утворенню кетонових тіл. Рекомендований мінімальний вміст вуглеводів (ди-, оліго- та полісахарадів у перерахунку на еквівалент глюкози або харчовий еквівалент) у сумішах для недоношених дітей становить 10,5 г/100 ккал.

Кальцій

Було проведено ряд досліджень з вивчення мінерального балансу в недоношених дітей, які знаходились на грудному або штучному вигодовуванні. Разом ці дослідження показали, що всмоктування кальцію залежить від споживання кальцію і вітаміну D, а засвоєння кальцію додатково залежить від всмоктуваного фосфору. Збереження кальцію в організмі у кількості 60-90 мг/кг/добу знижує ризик переломів, остеопенії і забезпечує відповідний рівень мінералізації у немовлят з дуже низькою масою тіла. Отже, при рівні всмоктування кальцію 50-65% засвоєння 60-90 мг/кг/добу цього мікроелементу буде досягнуто, якщо споживати його у кількості 120-140 мг/кг/добу.

Фосфор та відношення кальцію до фосфору

Відношення кальцію до фосфору може бути важливим фактором, який впливає на всмоктування та засвоєння кальцію. У грудному молоці масове відношення кальцію до фосфору приблизно становить 2, а молярне – 1,5. У недоношених дітей накопичення фосфору пов'язане із засвоєнням кальцію та азоту, але їх відношення у кістках менше, порівнюючи з таким у плоду. Всмоктування фосфору ефективне (± 90%) у немовлят, які знаходяться на грудному або штучному вигодовуванні. Однак споживання погано всмоктуваних солей кальцію, напри-

Book_1(8)_2011.indb 44 21.02.2011 14:32:15

клад, кальцію трифосфату, призводить до значного зниження всмоктування фосфору. Згідно з чинними рекомендаціями щодо сумішей для недоношених дітей, відношення кальцію до фосфору має бути близьким до 2:1. Але в ідеалі для визначення співвідношення слід брати до уваги засвоєння азоту, а також біодоступність солі кальцію. Враховуючи, що азот засвоюється в кількості 350-450 мг/кг/добу, а кальцій – 60-90 мг/кг/добу, адекватний рівень споживання фосфору з джерела, яке забезпечує високій ступінь всмоктування (90%), становить 65-90 мг/кг/добу, а відношення кальцію до фосфору – 1,5-2. Нові знання про фізіологію кістки наводять на думку про доцільність перегляду чинних рекомендацій щодо мінерального складу сумішей для недоношених дітей, що, відповідно, буде сприяти використанню джерел кальцію з кращим показником усмоктування, а також механічної стимуляції скелету протягом неонатального періоду. Беручи до уваги, що засвоєння кальцію у межах 60-90 мг/кг/добу забезпечує адекватну мінералізацію та знижує ризик переломів, рекомендовано споживати 120-140 мг/кг/добу (110-130 мг/100 ккал) кальцію з кальцієвої солі, яка має високу біодоступність, та 60-90 мг/кг/добу (55-80 мг/100 ккал) фосфору. Індивідуальні потреби можна визначити, проводячи оцінку виділення кальцію та фосфору із застосуванням випадкових зразків сечі, метою якої є потенційне виявлення низького рівня екскреції.

Вітамін D

Вітамін D є важливим для цілої низки фізіологічних процесів, таких як нейром'язова функція та мінералізація кістки. Рецептор-залежна дія кальцитріолу [$1,25(OH)_2D$] в кишечнику є критичним фактором оптимального рівня всмоктування кальцію. Відомо, що механізми всмоктування вітаміну D та його метаболізму у дітей з гестаційним віком меншим ніж 28 тижнів працюють повноцінно. Тим не менше, вимоги для оптимального розвитку немовлят з дуже низькою та надзвичайно низькою масою тіла все ще є предметом дискусій. Згідно з дослідженнями, які проводились у дорослих, рекомендований вміст в їжі вітаміну D становить 1000-2000 МО на добу, а цільовий рівень циркулюючого 25(OH)D – щонайменше 75 нмоль (30 нг/мл).

У низці досліджень оцінили зв'язок між споживанням вітаміну D_3 та середньою концентрацією 25(OH)D. Спираючись на отримані дані, було досягнуто консенсусу стосовно того, що у недоношених дітей, народжених від матерів з дефіцитом вітаміну D, для досягнення концентрації циркулюючого 25(OH)D вище 75 нмоль/л необхідне щоденне споживання 800-1500 МО вітаміну D.

F. Bronner et al. показали, що усмоктування кальцію у дітей з низькою масою тіла прямо пропорційне щоденному споживанню кальцію у межах 40-142 мг/кг і не залежить від щоденного прийому вітаміну D у дозах до 2000 МО. На основі цих даних припустили, що усмоктування кальцію у недоношених дітей відбувається шляхом пасивної дифузії і що регульовані вітаміном D механізми включаються в ранньому дитячому віці. Однак слід підкреслити, що первинною метою дослідження не була оцінка впливу вітаміну D на рівень всмоктування кальцію.

Є дані, що на 20 тижні внутрішньоутробного розвитку людський плід має у кишечнику функціональні кальцитріолові рецептори, які регулюють експресію кальцієзв'язувального білка та кальцидіол-24-гідроксилази. На відміну від результатів F. Bronner et al., J. Senterre et al., здійснивши оцінку 3-денного балансу метаболічних процесів, продемонстрували, що у недоношених дітей, маса тіла яких відповідала гестаційному віку і становила менше ніж 1500 г та які отримували донорське грудне молоко згідно з їх віковими вимогами, всмоктування кальцію збільшувалось з 50 до 71% унаслідок додавання до молока 30 мкг холекальциферолу на добу (1200 МО) без збагачення його додатково кальцієм. У дослідженні, в якому взяли участь 28 недоношених дітей на вигодовуванні донорським грудним молоком, J. Senterre і B. Salle показали подібні результати. Отже, ці два дослідження продемонстрували, що вітамін D дійсно впливає на рівень всмоктування кальцію.

Досягнуто спільного консенсусу щодо збільшення референтних значень та граничного рівня циркулюючого вітаміну D у немовлят, як і у дорослих, при цьому за цільовий рівень узято 25(OH)D > 80 нмоль/л. Враховуючи часті випадки дефіциту вітаміну D у вагітних, для швидкої корекції низького рівня вітаміну D у крові може знадобитися його прийом у більш високих дозах. Рекомендовано прийом вітаміну D у дозі 800-1000 МО на добу (не на кілограм) протягом перших місяців життя. При цьому слід мати на увазі, що потрібно використовувати суміш, яка забезпечує основні потреби, і до неї додавати вітамін D (наприклад, приблизно 100-350 МО/100 ккал), уникаючи споживання загальної високої токсичної дози вітаміну. Прийом 800-1000 МО на добу поліпшить концентрацію 25(OH)D в сироватці крові і $1,25(OH)_2D$ в плазмі, а також, відповідно, рівень усмоктування кальцію, що дасть змогу зменшити високий вміст кальцію у деяких сумішах. Ці положення стосуються недоношених дітей, які знаходяться як на грудному, так і на штучному вигодовуванні.

Залізо

Залізо є необхідним елементом для розвитку мозку, тому важливо запобігати дефіциту заліза. У багатьох дослідженнях-спостереженнях було виявлено взаємозв'язок між залізодефіцитною анемією та поганим розвитком нервової системи у немовлят. Однак, на відміну від більшості нутрієнтів, у заліза немає механізму регуляції його виведення з організму. Надмірний прийом заліза у немовлят може збільшити ризик інфекції, а також перешкоджати нормальному розвитку дитини, всмоктуванню та метаболізму інших мінералів. Крім того, залізо – це потужний прооксидант, і вважають, що залізо, зв'язане з речовинами небілкової природи, спричиняє утворення вільних кисневих радикалів та збільшує ризик ретинопатії у недоношених дітей, особливо коли його отримують у високих дозах під час переливання крові або як додаткову терапію під час прийому еритропоетину. Отже, слід запобігати не тільки недостатності заліза, але і надмірному його прийому.

У дослідженні J.K. Friel et al. недоношені діти з середньою масою тіла при народженні 1,46 кг були розподілені на групи, які відповідно отримували на момент

Book_1(8)_2011.indb 45 21.02.2011 14:32:15

виписки 5,9 *vs* 3,0 мг/кг/добу заліза та близько 3 *vs* 2 мг/кг/добу з 3 по 9 місяць. За частотою анемії чи показниками розвитку нервової системи у віці 12 місяців групи не відрізнялись. Однак у групі, в якій діти отримували залізо у високих дозах, виявлено вищу концентрацію глутатіонпероксидази (маркера окислювального стресу), нижчі рівні цинку та міді в плазмі та більш високу частоту інфекцій респіраторного тракту, що, можливо, є побічними ефектами прийому високих доз. A.R. Franz et al. рандомізували 204 немовлят з середньою масою тіла при народженні 0,87 кг на групу раннього (2-4 мг/кг/добу заліза приблизно з 2 тижня життя) та пізнього (не отримували добавки до 2 місяця життя) початку прийому добавок заліза. Групи не відрізнялися за показниками сироваткового феритину та гематокриту у дітей віком 2 міс., але немовлята у групі пізнього початку прийому заліза отримали більше переливань крові.

Прийом заліза < 2 мг/кг/добу призводить, очевидно, до дефіциту заліза у недоношених дітей, принаймні у тих, чия маса при народженні становила менш ніж 1800 г. Оскільки ентеральний прийом високих доз заліза пов'язаний з ризиком побічних реакцій, рекомендовано застосовувати 2-3 мг/кг/добу, що відповідає 1,8-2,7 мг/100 ккал. Профілактичний ентеральний прийом заліза (яке застосовується як окрема добавка, в суміші для недоношених або у збагаченому грудному молоці) слід розпочинати у віці 2-6 тижнів (2-4 тижнів у випадку немовлят з надзвичайно низькою масою тіла). Немовлята, які отримують еритропоетин або мали значущу некомпенсовану втрату крові, можуть початково потребувати вищих доз заліза, що передбачає застосування окремої добавки додатково до суміші для недоношених або збагаченого грудного молока. У недоношених дітей необхідно уникати ентерального прийому заліза у дозі > 5 мг/кг/добу у зв'язку з можливим ризиком ретинопатії недоношених. Не слід поспішати призначати добавки заліза немовлятам, які отримали багаторазові переливання крові і мають високу концентрацію сироваткового феритину. Діти повинні отримувати добавки заліза і після виписки, принаймні до віку 6-12 років залежно від дієти.

Пре- та пробіотики

Пребіотики

Грудне молоко містить більше ніж 130 різних олігосахаридів, які частково ферментуються в товстій кишці немовляти. Їх концентрація змінюється впродовж періоду лактації: найбільша, 20-23 г/л – в молозиві, близько 20 г/л – на 4 день лактації, 9 г/л – на 120 день лактації. Показано, що у недоношених дітей неперетравлені олігосахариди грудного молока деякою мірою всмоктуються, але здебільшого не перетравлюються у тонкому кишечнику і зазнають ферментації в товстій кишці.

Склад олігосахаридів грудного молока генетично детермінований, тому в популяції спостерігається його варіабельність. Через це важко визначити точний склад олігосахаридів грудного молока. У передчасно та вчасно народжених дітей систематично досліджували дитяче харчування, яке містило переважно 1 тип суміші олігосахаридів (ГосФос). ГосФос не є олігосахаридами, присутніми у грудному молоці, а представляють собою коротко- та довголанцюгові їх фрагменти. Тобто, ГосФос – це суміш, 90% якої становлять коротколанцюгові галактоолігосахариди і 10% – довголанцюгові фруктоолігосахариди. У недоношених дітей проведено тільки 2 рандомізованих дослідження, в яких до стандартної суміші для недоношених додавали ГосФос у концентрації відповідно 8 г/л та 9 г/л. Було показано, що ГосФос збільшують кількість біфідобактерій у випорожненнях, знижують pH і в'язкість випорожнень та прискорюють транзит у шлунково-кишковому тракті. Було припущено, що ГосФос можуть прискорювати темп збільшення об'єму харчування, знижувати ризик ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту, таких як некротизуючий ентероколіт, поліпшувати імунологічні функції, знижувати частоту госпітальних інфекцій та поліпшувати віддалений результат, але на сьогодні немає результатів досліджень, які могли б підтвердити ці положення. Подальші дослідження безпеки ГосФос повинні бути спрямовані на вивчення біодоступності нутрієнтів, газоутворення в кишечнику, втрати води через кишечник, кишкової флори і можливої взаємодії з іншими речовинами, що зазнають ферментації.

Пробіотики

У нещодавно проведених систематичних оглядах показано достовірне зниження частоти некротизуючого ентероколіту унаслідок введення різних штамів і доз пробіотиків. Крім того, час досягнення повного обсягу ентерального харчування був меншим у групі пробіотиків. Найбільш ефективні пробіотики або їх комбінації, дози та час прийому не встановлені. Ефект також може залежати від типу харчування. Хоча у проведених дослідженнях не повідомляли про будь-які побічні ефекти, експерти, що розробляли ці коментарі, рекомендують бути вкрай обережними при застосуванні будь-яких потенційно інфекційних агентів у імунологічно незрілих дітей з дуже низькою масою тіла. Незважаючи на те, що потрібно зважувати потенційні користь і шкоду, безпека не може бути визначена як стан без абсолютного ризику. У подальших рандомізованих дослідженнях слід також вивчити ризик трансформації пробіотиків *in vivo*, інфікування пробіотиками, перенесення антибіотикорезистентності та відстрочені ефекти пробіотиків на мікрофлору кишечника. Кожен штам пробіотиків та їх комбінації повинні бути окремо охарактеризовані.

Таким чином, немає достатніх даних для твердження, що використання пробіотиків або пребіотиків є безпечним у недоношених дітей. Ефективність та безпеку слід встановлювати для кожного продукту. Автори цих коментарів доходять до висновку, що наявні на сьогодні дані не дають можливості рекомендувати планове використання пребіотиків і пробіотиків як харчових добавок у недоношених дітей.

Реферативний огляд підготувала Наталія Ткаченко за матеріалами C. Agostoni, G. Buonocore, V.P. Carnielli, et al. «Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition» (J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 50: 1-9)

Book_1(8)_2011.indb 46 21.02.2011 14:32:16

Фрісо - завжди знайдеться відповідний вибір!

Фрісопре - сучасний підхід до виходжування недоношених дітей

Фрісо постійно вдосконалює свої продукти, базуючись на останніх наукових даних та рекомендаціях. Бездоганна якість інгредієнтів і стабільність складу є найкращою гарантією переносимості продуктів Фрісо.

Фрісопре містить ключові інгредієнти для росту і розвитку недоношених дітей і дітей з низькою масою тіла:

- **Білковий компонент з унікальним амінокислотним складом** (глутамін, аргінін, триптофан) - для підтримки розвитку мозку і покращення обмінних процесів;
- **ДЦПНЖК (DHA/ARA) і підвищений рівень інозитолу** - для захисту зорового апарату і підтримання гостроти зору - профілактика розвитку ретинопатій недоношених;
- **Пребіотики-галактоолігосахариди і нуклеотиди** - для стимуляції росту корисної кишкової мікрофлори і більш швидкого соматичного росту недоношених дітей.

Суміш Фрісопре ідеально підходить для зондового харчування.

При переході на ентеральне харчування збагачування грудного молока є золотим стандартом вигодовування дітей, які народились з масою менше 1800 грамів в терміні гестації до 34 тижнів, а особливо для глибоко недоношених дітей з масою при народженні менше 1500 грамів і терміном гестації до 32 тижнів.

Єдиний збагачувач грудного молока в Україні - це Збагачувач грудного молока Friso BMF (FrieslandCampina).

Використання збагачувача грудного молока Фрісо у вигодовуванні недоношених дітей:
- запобігає розвитку постнатальної гіпотрофії у недоношеної дитини;
- служить профілактикою остеопенії недоношених і рахіту;
- сприяє росту середньодобового збільшення маси тіла;
- сприяє розумовому і фізичному розвитку недоношених дітей.

Використання збагачувача грудного молока є важливою складовою догляду, спрямованого на розвиток.

Товар сертифіковано

Гаряча лінія Friso:

0 800 300 313

Ексклюзивний дистриб'ютор в Україні
ТОВ «Аніка Днепр»
www.friso.com.ua

Пізнаємо світ разом

Інформація для медичних працівників

ДАЙДЖЕСТ

Обстеження дитини з мікроцефалією

Рекомендації Американської академії неврології та Товариства дитячої неврології

Підкомітет з питань стандартів якості при Американській академії неврології та консультативний комітет при Товаристві дитячої неврології підготували рекомендації, основані на доказових даних, щодо обстеження дітей з мікроцефалією. З цією метою було проведено огляд відповідної літератури. Представлені рекомендації класифіковано за 4 рівнями доказовості (від найсильнішого до найслабшого, відповідно – A, B, C, U).

Мікроцефалію зазвичай визначають як зменшення показника окружності черепа більш ніж на два стандартні відхилення у порівнянні з нормальним показником для дітей відповідного віку і статі. У США щорічно мікроцефалію виявляють у близько 25 000 немовлят. Ця патологія може супроводжуватися найрізноманітнішими генетичними синдромами.

Яку роль відіграють діагностичні тести у дітей з мікроцефалією?

Нейровізуалізація

Дані 6 досліджень класу III (2 передбачали проведення комп'ютерної томографії, 2 – магнітно-резонансної томографії, 2 – застосування обох цих методів), які загалом включали 292 дітей з мікроцефалією, показали діагностичну цінність застосовуваних тестів у межах від 43 до 80%. Згідно з результатами 2 досліджень, імовірність відхилень показників у дітей з тяжкою мікроцефалією (показники окружності черепа зменшені більш ніж на три стандартні відхилення) вища (наприклад, 75-80%), ніж у дітей з помірною мікроцефалією. Зазвичай з допомогою магнітно-резонансної томографії можна визначити аномалії мозку, виявлення яких знаходиться поза межами чутливості комп'ютерної томографії.

Рекомендація: під час обстеження дитини з мікроцефалією нейровізуалізація може бути корисним підходом для визначення структурних причин (рівень доказовості C).

Генетичні тести

Генетична етіологія у дітей із мікроцефалією спостерігається з частотою від 15,5% (дослідження класу II, n = 58) до 53,3% (дослідження класу III, n = 30). Магнітно-резонансна томографія може виявити специфічні аномалії, які асоційовані з добре відомими генетичними патологіями.

Рекомендація: під час обстеження дитини з мікроцефалією можна розглянути доцільність генетичних тестів, спрямованих на виявлення певної генетичної аномалії, з метою визначення конкретної етіології захворювання (рівень доказовості C).

Метаболічні тести

Частота метаболічних порушень серед дітей з мікроцефалією невідома. За даними попереднього аналізу досліджень дітей із загальною затримкою розвитку, вона, імовірно, становить від 1 до 5%.

Рекомендація: недостатньо даних для того, щоб рекомендувати або спростувати доцільність проведення у плановому порядку метаболічних тестів у новонароджених або немовлят (рівень доказовості U).

Які неврологічні розлади асоційовані з мікроцефалією?

Епілепсія

Діти з мікроцефалією мають вищий ризик розвитку епілепсії, особливо такої, яка тяжко піддається лікуванню. Певні синдроми мікроцефалії асоційовані з набагато вищою частотою епілепсії. Систематичних досліджень, у яких би порівнювали результати ЕЕГ у дітей з мікроцефалією та без неї, не проводилось.

Рекомендації:

1. Оскільки у дітей з мікроцефалією існує ризик епілепсії, лікарі можуть розглянути доцільність проведення навчання серед осіб, які опікуються такими дітьми, щодо того, як розпізнавати епілептичні напади (рівень доказовості C).

2. Недостатньо даних для того, щоб рекомендувати або спростувати доцільність проведення у плановому порядку ЕЕГ у дітей з мікроцефалією (рівень доказовості U).

Церебральний параліч

Церебральний параліч поширений серед дітей з мікроцефалією. Мікроцефалія, особливо постнатальна і з визначеною етіологією, спостерігається частіше у дітей з церебральним паралічем.

Рекомендації:

1. Оскільки діти з мікроцефалією мають ризик церебрального паралічу, лікарі можуть розглянути доцільність моніторингу на предмет ранніх симптомів з метою призначення підтримувального лікування (рівень доказовості C).

2. У дітей з церебральним паралічем є ризик розвитку набутої мікроцефалії, тому слід періодично здійснювати вимірювання окружності черепа (рівень доказовості A).

Розумова відсталість

Мікроцефалію зазвичай виявляють у дітей, які відстають за фізичним та когнітивним розвитком. Діти з мікроцефалією мають вищий ризик розумової відсталості. Відмічено кореляцію між ступенем мікроцефалії та тяжкістю когнітивних порушень.

Рекомендація: оскільки у дітей з мікроцефалією є ризик порушень розвитку, лікарі повинні періодично оцінювати фізичний розвиток та успішність у навчанні дитини з метою визначення, чи потрібні подальші обстеження та реабілітаційні заходи (рівень доказовості A).

Book_1(8)_2011.indb 48 21.02.2011 14:32:20

Хвороби очей та вух

Хвороби очей дуже поширені серед дітей з мікроцефалією, однак їх частота, природа та тяжкість не вивчалися. Про частоту хвороб вух у дітей з мікроцефалією у літературі не повідомлялося.

Рекомендація: можна розглянути доцільність скринінгу з метою виявлення захворювання очей у дітей з мікроцефалією (рівень доказовості С).

Мікроцефалія може бути вроджена або постнатальна. Діагностичні підходи до кожного з цих типів мікроцефалії наведено відповідно на рисунку 1 і 2.

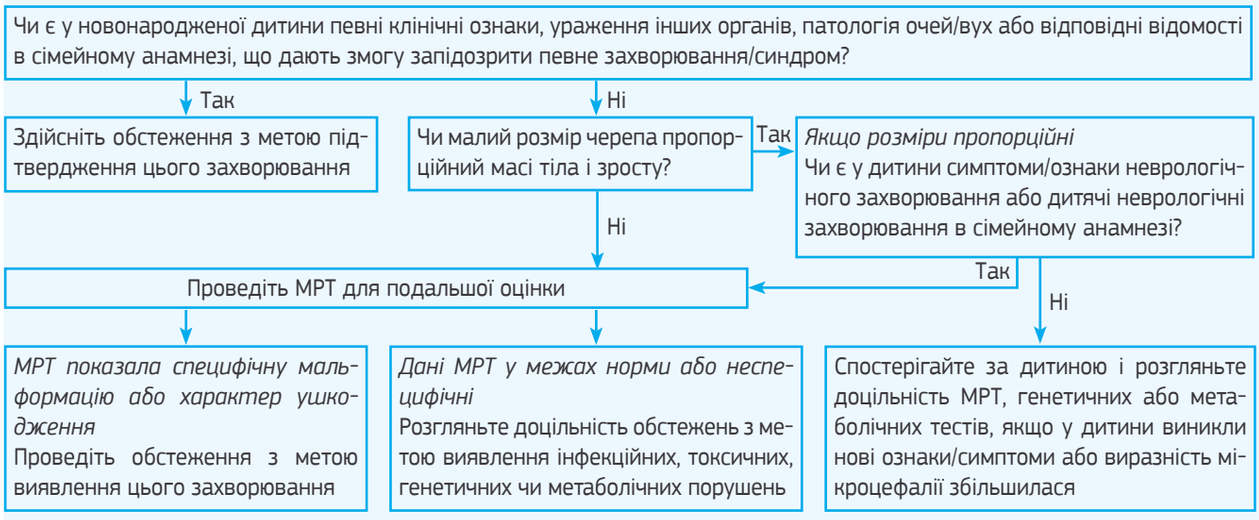


Рисунок 1. Обстеження дитини з вродженою мікроцефалією

Рисунок 2. Обстеження дитини з постнатальною мікроцефалією

Ashwal S., Michelson D., Plawner L., Dobyns W.B.; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review). Neurology. 2009; 73 (11): 887-97

Book_1(8)_2011.indb 49 21.02.2011 14:32:20

Жовтяниця в новонароджених

Рекомендації NICE[1] (травень 2010 р.)

Ключові положення

Інформація та підтримка для батьків і опікунів

- Необхідно надати батькам/опікунам інформацію про жовтяницю новонароджених з урахуванням їхніх потреб і висловлюваної заклопотаності. Обговорення слід підкріплювати письмовою інформацією. Слід проявляти обережність, щоб не викликати зайвого занепокоєння у батьків/опікунів. Така інформація повинна включати наступне:
  - чинники, що впливають на розвиток значної гіпербілірубінемії;
  - як перевірити дитину на наявність жовтяниці;
  - що робити за підозри на жовтяницю;
  - наскільки важливо розпізнати жовтяницю в перші 24 години й терміново отримати консультацію лікаря;
  - чому важливо перевіряти підгузки дитини для виявлення темного кольору сечі або блідих крейдоподібних випорожнень;
  - відомості про те, що жовтяниця новонароджених є звичайним явищем, і підтвердження того, що вона, як правило, є минущою і нешкідливою;
  - запевнення щодо того, що грудне вигодовування, як правило, можна продовжувати.
- Слід заохочувати матерів немовлят із жовтяницею годувати грудьми часто і в разі потреби будити дитину для годування.
- Матерям дітей із видимою жовтяницею, які годують грудьми, необхідно забезпечити підтримку в питанні лактації/годування.

Спостереження за всіма немовлятами

- Вважається, що немовлята більш схильні до розвитку значної гіпербілірубінемії за наявності будь-якого з наступних факторів:
  - гестаційний вік при народженні менше 38 тижнів;
  - наявність жовтяниці новонароджених, що потребувала фототерапії, у сибсів (рідних братів/сестер);
  - намір матері годувати дитину виключно грудьми;
  - видима жовтяниця в перші 24 години життя.
- У всіх немовлят слід:
  - перевіряти наявність чинників, пов'язаних із підвищенням імовірності розвитку значної гіпербілірубінемії незабаром після народження;
  - проводити огляд із метою виявлення жовтяниці при кожному зручному випадку, особливо в перші 72 години.
- При перевірці на наявність жовтяниці (візуальному огляді) необхідно:
  - оглянути повністю роздягнену дитину при яскравому і бажано природному освітленні;
  - оцінити колір склер, ясен і блідих ділянок шкіри, що є доцільним за будь-якого відтінку шкіри.

Додатковий догляд

- Необхідно забезпечити додатковий огляд дитини медпрацівником протягом перших 48 годин життя за наявності факторів, пов'язаних із підвищеною ймовірністю розвитку значної гіпербілірубінемії.

Визначення вмісту білірубіну в усіх немовлят із жовтяницею

- Оцінюючи рівень білірубіну в немовляти з жовтяницею, не слід покладатися лише на візуальний огляд.

Як визначити рівень білірубіну

- При визначенні рівня білірубіну:
  - слід використовувати транскутанний білірубінометр у немовлят із гестаційним віком при народженні 35 тижнів і більше та післяпологовим віком більше 24 годин;
  - якщо транскутанний білірубінометр недоступний, необхідно визначати вміст білірубіну в сироватці крові;
  - якщо при використанні транскутанного білірубінометру визначений рівень білірубіну перевищує 250 мкмоль/л, слід перевірити результат визначенням вмісту білірубіну в сироватці крові;
  - завжди необхідно вимірювати вміст білірубіну в сироватці крові для визначення його рівня в новонароджених із жовтяницею, що розвинулася в перші 24 години життя;

[1]National Institute for Health and Clinical Excellence – Національний інститут здоров'я і якості медичної допомоги (Велика Британія). (Офіційний сайт – www.nice.org.uk)
[2]Видима жовтяниця – така, що виявляється при візуальному огляді.

Book_1(8)_2011.indb 50 21.02.2011 14:32:21

– завжди необхідно вимірювати вміст білірубіну в сироватці крові для визначення його рівня в немовлят із гестаційним віком при народженні менше 35 тижнів;
– слід завжди визначати вміст білірубіну в сироватці крові немовлят, у яких його рівень відповідає граничному значенню (або перевищує його) для їх постнатального віку;
– не слід використовувати іктерометр[3].

Як лікувати немовлят із гіпербілірубінемією

- Спосіб лікування гіпербілірубінемії у всіх немовлят слід визначати, керуючись рівнем вмісту білірубіну (таблиця).

Таблиця. Визначені на основі консенсусу рівні білірубіну, за яких слід розпочинати лікування гіпербілірубінемії у немовлят із гестаційним віком при народженні 38 тижнів і більше

Вік (години)	Вміст білірубіну (мкмоль/л)			
0	–	–	> 100	> 100
6	> 100	> 112	> 125	> 150
12	> 100	> 125	> 150	> 200
18	> 100	> 137	> 175	> 250
24	> 100	> 150	> 200	> 300
30	> 112	> 162	> 212	> 350
36	> 125	> 175	> 225	> 400
42	> 137	> 187	> 237	> 450
48	> 150	> 200	> 250	> 450
54	> 162	> 212	> 262	> 450
60	> 175	> 225	> 275	> 450
66	> 187	> 237	> 287	> 450
72	> 200	> 250	> 300	> 450
78	–	> 262	> 312	> 450
84	–	> 275	> 325	> 450
90	–	> 287	> 337	> 450
96+	–	> 300	> 350	> 450
	↓	↓	↓	↓
Дії	Повторно визначити вміст білірубіну через 6-12 год	Розглянути доцільність фототерапії та повторно визначити вміст білірубіну через 6 год	Розпочати фототерапію	Провести замінне переливання крові, якщо вміст білірубіну не знизиться нижче порогового значення під час підготовки до переливання

Лікування дітей із тривалою жовтяницею[4]

- Дотримуйтесь висновків експертів щодо лікування немовлят із рівнем кон'югованого білірубіну вище 25 мкмоль/л, оскільки це може вказувати на серйозні захворювання печінки.

Обстеження

Алгоритм проведення обстеження та лікування див. на стор. 52-53.

Огляд з метою виявлення жовтяниці

- Батьки, опікуни та працівники охорони здоров'я повинні проводити візуальний огляд з метою виявлення жовтяниці:
  – оглядати повністю роздягнену дитину при яскравому і бажано природному освітленні;
  – оцінювати стан склери, ясен і блідих ділянок шкіри, що доцільно за будь-якого відтінку шкіри.
- Оцінюючи рівень білірубіну в немовляти з жовтяницею, не слід покладатися лише на візуальний огляд.
- Не слід використовувати будь-який з наступних показників для прогнозування значної гіпербілірубінемії:
  – рівень білірубіну в крові пупкового канатика;
  – вміст окису вуглецю в повітрі, що видихається;
  – результат прямого антиглобулінового тесту (ПАТ)[5] для крові пупкового канатика.

[3]Пристрій для визначення ступеня жовтяниці – пластина зі смужками жовтого кольору різних тонів, розділених прозорими ділянками, яка при притисканні до шкіри дозволяє визначити ступінь жовтяниці за номером смужки з найбільш близьким колірним тоном, а за інтенсивністю жовтизни грубо оцінити вміст білірубіну в підшкірних тканинах, тісно пов'язаний із його вмістом в крові (*прим. перекладача*).
[4]Тривала жовтяниця – жовтяниця, що триває більше 14 діб у доношених (гестаційний вік при народженні ≥ 37 тижнів) і більше 21 у недоношених (гестаційний вік при народженні < 37 тижнів) немовлят.
[5]Прямий антіглобуліновой тест (direct antiglobulin test – DAT) також відомий як прямий тест Кумбса; цей тест використовується для виявлення антитіл або білків комплементу, зв'язаних із поверхнею еритроцитів.

Book_1(8)_2011.indb 51 21.02.2011 14:32:22

Алгоритм проведення обстеження та лікування новонароджених із жовтяницею

Спостереження за всіма немовлятами

Надати батькам/опікунам дитини інформацію щодо жовтяниці новонароджених (див. стор. 50)

Забезпечити адекватну підтримку всім жінкам, які мають намір годувати виключно грудьми

Проводити огляд з метою виявлення жовтяниці при кожній нагоді, особливо в перші 72 години після народження дитини

Спосіб лікування гіпербілірубінемії у всіх немовлят слід визначати, керуючись рівнем вмісту білірубіну (таблиця).

Вважається, що немовлята більш схильні до розвитку значної гіпербілірубінемії за наявності будь-якого з таких факторів:
- гестаційний вік при народженні менше 38 тижнів;
- наявність жовтяниці новонароджених, що потребувала фототерапії, у сибсів (рідних братів/сестер);
- намір матері годувати дитину виключно грудьми;
- видима жовтяниця в перші 24 години життя.

↓

Чи є підозра на наявність жовтяниці або помітна жовтяниця в перші 24 години життя дитини?

↓ Ні

Чи наявні якісь інші фактори?
- гестаційний вік при народженні менше 38 тижнів
- жовтяниця новонароджених, що потребувала фототерапії, у сибсів (рідних братів/сестер)
- намір матері годувати дитину виключно грудьми

↓ Ні

Проводити огляд з метою виявлення жовтяниці при кожній нагоді, особливо в перші 72 години після народження дитини

↓

Чи є в дитини видима жовтяниця?

↓ Ні

Звичайний догляд

Лікувати дитину з гіпербілірубінемією.
Інтерпретувати результати з використанням таблиці порогових значень вмісту білірубіну

↓

Контролювати рівень вмісту білірубіну

Застосувати фототерапію

↓

Перейти до алгоритму проведення фототерапії (стор. 55)

Book_1(8)_2011.indb 52 21.02.2011 14:32:22

Лікування немовлят з ознаками гострої білірубінової енцефалопатії

Перевірити наявність у дитини ознак гострої білірубінової енцефалопатії → Перейти до алгоритму замінного переливання крові (стор. 56)

Терміново вжити додаткових заходів щодо дітей із жовтяницею в перші 24 години життя

Так → Визначити рівень білірубіну в сироватці крові у період до 2 годин і зафіксувати дані

Продовжувати вимірювати рівень білірубіну в сироватці крові кожні 6 годин, доки рівень:
- не досягне значення нижче за порогове (тобто за таке, при якому слід розпочинати лікування) та
- не стабілізується і/або почне знижуватися.

Забезпечити все необхідне для невідкладного проведення медичного огляду (щонайшвидше, не пізніше ніж протягом 6 годин), щоб виключити патологічні причини жовтяниці

Додаткове спостереження за немовлятами, які, ймовірно, схильні до розвитку гіпербілірубінемії

Так → Забезпечити проведення додаткового огляду дитини медпрацівником у період до 48 годин

Чи є в дитини видима жовтяниця?

Так → Визначити рівень білірубіну в сироватці крові у період до 6 годин і зафіксувати дані

Лікувати дитину з гіпербілірубінемією.
Інтерпретувати результати з використанням таблиці порогових значень вмісту білірубіну

Застосувати замінне переливання крові

Перейти до алгоритму замінного переливання крові (стор. 56)

Book_1(8)_2011.indb 53 21.02.2011 14:32:23

Як визначити рівень білірубіну

- При визначенні рівня білірубіну слід:
  - використовувати транскутанний білірубінометр у немовлят із гестаційним віком при народженні 35 тижнів і більше та післяпологовим віком більше 24 годин;
  - якщо транскутанний білірубінометр недоступний, визначати вміст білірубіну в сироватці крові;
  - якщо рівень білірубіну, визначений з допомогою транскутанного білірубінометра, перевищує 250 мкмоль/л, перевірити результат визначенням вмісту білірубіну в сироватці крові;
  - завжди вимірювати вміст білірубіну в сироватці крові для визначення рівня білірубіну у новонароджених:
    - ♦ із жовтяницею, що виникла в перші 24 години життя;
    - ♦ із гестаційним віком при народженні менше 35 тижнів.
  - завжди визначати вміст білірубіну в сироватці крові немовлят, у яких його рівень відповідає граничному значенню (або перевищує його) для їх постнатального віку;
  - не використовувати іктерометр.
- Не визначати рівень білірубіну в плановому порядку в дітей без видимої жовтяниці.

Використовувати таблицю порогових значень вмісту білірубіну при лікуванні немовлят із гіпербілірубінемією.

Фототерапія

Див. алгоритм проведення фототерапії на стор. 55.

Інформація для батьків/опікунів щодо фототерапії

- Слід надати батькам або опікунам усну та письмову інформацію щодо фототерапії, в тому числі з таких питань:
  - чому в даний час розглядається застосування фототерапії;
  - чому фототерапія може бути необхідною для лікування значної гіпербілірубінемії;
  - очікувана тривалість лікування;
  - можливі несприятливі наслідки фототерапії, в тому числі потенційні довготривалі несприятливі наслідки;
  - необхідність захисту очей і щоденного догляду за ними;
  - підтвердження того, що короткі перерви для годування, зміни пелюшок і обіймання дитини будуть заохочуватися;
  - якими можуть бути наслідки, якщо не вдатися до фототерапії;
  - поновлення симптомів жовтяниці;
  - потенційний вплив на грудне вигодовування і можливість звести цей вплив до мінімуму.

Загальні вимоги під час проведення фототерапії

- Дитина повинна перебувати в лежачому положенні, якщо інші клінічні стани не перешкоджають цьому.
- Слід захищати очі дитини і забезпечити щоденний догляд за ними.
- Слід використовувати тоновані наголівники (headboxes) в якості альтернативного захисту очей під час проведення стандартної фототерапії «синім світлом».
- Необхідно переконатися, що лікування застосовується до максимальної площини шкіри.
- Слід контролювати температуру тіла дитини і забезпечити їй перебування в термонейтральному навколишньому середовищі.
- Слід контролювати гідратацію дитини, щоденно зважуючи її і оцінюючи мокрі пелюшки.
- Необхідно надавати підтримку батькам/опікунам і заохочувати їх до взаємодії з дитиною.

Початок фототерапії

- Визначивши вміст білірубіну в сироватці крові, порівняйте його з пороговим значенням для початку лікування (таблиця) і розгляньте доцільність використання фототерапії.
- У дітей із гестаційним віком при народженні 38 тижнів і більше, рівень білірубіну в яких відповідає категорії «Повторно визначити вміст білірубіну» в таблиці, повторіть визначення рівня білірубіну через 6-12 годин.
- У дітей із гестаційним віком при народженні 38 тижнів і більше рівень білірубіну в яких відповідає категорії «Розглянути доцільність фототерапії» в таблиці, повторіть визначення рівня білірубіну через 6 годин незалежно від того, буде згодом розпочато фототерапію чи ні.
- Не використовуйте фототерапію в немовлят, уміст білірубіну в яких не перевищує порогових табличних значень.

Обладнання для фототерапії

- Переконайтеся, що все обладнання для фототерапії утримується і використовується відповідно до рекомендацій виробників.
- Використовуйте інкубатори або дитячі ліжечка відповідно до клінічної потреби та придатності.
- При проведенні фототерапії не є обов'язковим використання білих фіранок.

Book_1(8)_2011.indb 54 21.02.2011 14:32:23

Алгоритм проведення фототерапії

Надати батькам і опікунам інформацію щодо фототерапії (стор. 54)

Якщо рівень білірубіну в сироватці крові:
- швидко зростає (більш ніж на 8,5 мкмоль/л/год) **та/або**
- приблизно на 50 мкмоль/л нижчий за порогове значення, для якого показане замінне переливання крові після 72 годин (таблиця)

Ні

Виконати стандартне дослідження:
- провести клінічне обстеження
- визначити вміст білірубіну в сироватці крові
- визначити гематокрит
- визначити групи крові матері і дитини
- провести ПАТ для крові з пупкового канатику

Розглянути необхідність проведення:
- загального аналізу крові та дослідження мазка крові
- визначення вмісту глюкозо-6-фосфату в крові
- мікробіологічного дослідження культур крові, сечі і спинномозкової рідини

Розпочати застосування стандартної фототерапії[6]
- З урахуванням клінічної оцінки заохочувати короткі перерви для годування, зміни пелюшок і обіймання дитини
- Продовжити підтримку лактації/годування грудьми
- Не давати дитині додаткової рідини та їжі в плановому порядку
- Контролювати гідратацію, щоденно зважуючи дитину і оцінюючи мокрі пелюшки

Перевіряти рівень білірубіну в сироватці крові:
- через 4-6 годин після початку фототерапії
- кожні 6-12 годин, якщо рівень білірубіну є стабільним або знижується

Чи є рівень білірубіну в сироватці крові стабільним або знижується?

Так → Чи є рівень білірубіну в сироватці крові щонайменше на 50 мкмоль/л нижчим за порогове значення, для якого показана фототерапія?

- **Так** → Припинити фототерапію. Перевірити вміст білірубіну в сироватці через 12-18 годин для запобігання поновленню симптомів
- **Ні** → Перейти до блоку «Лікувати дитину з гіпербілірубінемією» в Алгоритмі проведення обстеження та лікування новонароджених із жовтяницею (стор. 52-53)

Ні → Перейти до стандартної фототерапії

Так

Розпочати безперервну множинну фототерапію[7]
- Не робити перерв для годування
- Продовжувати призначене внутрішньовенне/ентеральне харчування
- Продовжити підтримку лактації/годування грудьми
- Контролювати гідратацію, щоденно зважуючи дитину і оцінюючи мокрі пелюшки

Перевіряти рівень білірубіну в сироватці крові:
- через 4-6 годин після початку фототерапії
- кожні 6-12 годин, якщо рівень білірубіну є стабільним або знижується

Чи є рівень білірубіну в сироватці крові стабільним або знижується?

- **Так** → Чи є рівень білірубіну в сироватці приблизно на 50 мкмоль/л нижчим за порогове значення, для якого показане замінне переливання крові?
  - **Так** → Перейти до блоку «Лікувати дитину з гіпербілірубінемією» в Алгоритмі проведення обстеження та лікування новонароджених із жовтяницею (стор. 52-53)
  - **Ні** → Продовжити множинну фототерапію та перевіряти рівень білірубіну в сироватці крові кожні 6-12 годин
- **Ні** → Продовжити множинну фототерапію та перевіряти рівень білірубіну в сироватці крові кожні 6-12 годин

---

[6]У доношених (гестаційний вік при народженні 37 тижнів і більше) немовлят – стандартної фототерапії «синім світлом» (з використанням одного джерела світла [не волоконно-оптичного], розташованого над дитиною); у недоношених (гестаційний вік при народженні менше 37 тижнів) немовлят – фототерапії на основі волоконно-оптичної технології (з використанням джерела, яке включає генератор світла, волоконно-оптичний кабель, що проводить світло, та гнучкий і легкий матрац, на який кладуть дитину чи в який загортають її) або стандартної фототерапії «синім світлом».

[7]Фототерапія, яка проводиться з використанням більш ніж одного джерела світла одночасно, наприклад, двох чи більше звичайних джерел світла або комбінації звичайних та волоконно-оптичних джерел.

Book_1(8)_2011.indb 55 21.02.2011 14:32:24

Алгоритм проведення замінного переливання крові

Надати батькам і опікунам інформацію щодо замінного переливання крові та внутрішньовенного введення імуноглобуліну (ВВІГ), включаючи такі моменти:

- чому на даний час розглядається можливість лікування
- очікувана тривалість лікування
- можливі несприятливі наслідки
- коли буде можливо побачити дитину і потримати її на руках
- необхідність поміщення дитини у відділення інтенсивної терапії для замінного переливання крові (за необхідності)

Під час проведення замінного переливання крові не слід:

- зупиняти безперервну множинну фототерапію
- виконувати замінне переливання крові з одноразовим заміщенням об'єму циркулюючої крові
- застосовувати праймінг[8] альбуміном
- у плановому порядку призначати кальцій внутрішньовенно

Підготувати дитину до замінного переливання крові

- Почати/підтримувати безперервну множинну фототерапію
- Застосувати ВВІГ (500 мг/кг протягом 4 годин) для дітей із гемолітичною хворобою (резус- або АВО-конфлікт), якщо рівень білірубіну в сироватці крові підвищується більш ніж на 8,5 мкмоль/л/год

Рівень білірубіну в сироватці крові знижується нижче за порогове значення, тобто за таке, при якому призначається замінне переливання крові

У дитини:

- рівень білірубіну залишається вищим за пороговий, тобто за такий, при якому призначається замінне переливання крові **і/або**
- наявні клінічні ознаки гострої білірубінової енцефалопатії

Продовжити множинну фототерапію та провести замінне переливання крові

Продовжити множинну фототерапію, визначити рівень білірубіну не пізніше ніж через 2 години після замінного переливання крові та провести лікування відповідно до таблиці порогових значень.

Перейти до блоку «Лікувати дитину з гіпербілірубінемією» в Алгоритмі проведення дослідження (стор. 52-53)

[8]Праймінг – первинна імунізація (сенсибілізація), створення імунологічної пам'яті (*прим. перекладача*)

Book_1(8)_2011.indb 56 21.02.2011 14:32:24

Додаткові питання щодо лікування та ведення дитини з гіпербілірубінемією

Ведення дітей з гіпербілірубінемією

- При прийнятті рішень щодо лікування гіпербілірубінемії:
  - не використовуйте відношення альбумін/білірубін
  - не віднімайте вміст кон'югованого білірубіну від загального вмісту білірубіну в сироватці крові.

Інші види терапії

- Не використовуйте нічого з наведеного нижче для лікування гіпербілірубінемії:
  - сонячне світло
  - агар
  - альбумін
  - барбітурати
  - активоване вугілля
  - холестирамін
  - клофібрат
  - D-пеніциламін
  - гліцерин
  - лепешняк[9]
  - металопорфірини
  - рибофлавін
  - традиційна китайська медицина
  - акупунктура
  - гомеопатія.

Фактори, що впливають на ризик розвитку ядерної жовтяниці (білірубінової енцефалопатії)

- Вважається, що діти з гіпербілірубінемією мають підвищений ризик розвитку ядерної жовтяниці за наявності в них:
  - рівня білірубіну в сироватці крові вище 340 мкмоль/л у доношених немовлят
  - швидко зростаючого рівня білірубіну (більше ніж на 8,5 мкмоль/л за годину)
  - клінічних ознак гострої білірубінової енцефалопатії.

Догляд за немовлятами з тривалою жовтяницею

- У недоношених і доношених дітей із тривалою жовтяницею слід:
  - відслідковувати наявність блідих крейдоподібних випорожнень або плям темної сечі на підгузках
  - визначати вміст кон'югованого білірубіну
  - проводити загальний аналіз крові, визначення групи крові, ПАТ і бактеріологічного дослідження посіву сечі
  - обов'язково проводити стандартний метаболічний скринінг.
- Дотримуйтеся порад експертів щодо лікування немовлят із рівнем кон'югованого білірубіну вище 25 мкмоль/л.

Реферативний огляд підготувала Наталія Купко на основі матеріалів «Neonatal jaundice. NICE clinical guideline 98» (www.nice.org.uk)

[9]Лікарська рослина (рос. манник; лат. *Glyceria* R. Br.) – *прим. перекладача*

Book_1(8)_2011.indb 57 21.02.2011 14:32:25

Пробиотики и предупреждение аллергии

Saskia van Hemert, Laetitia Niers, Ger Rijkers

Экзема является наиболее распространенным воспалительным заболеванием кожи в детстве, оно поражает 5-20% детей разного возраста и 2% взрослых [1]. Заболевание вызывается сочетанием факторов генетического и экологического характера. Экзема может служить отправной точкой для так называемого «аллергического марша» – процесса естественной эскалации во времени аллергических нарушений, который начинается с экземы и пищевых аллергий и переходит в астму и, наконец, в аллергический ринит [2].

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека является наиболее важным очагом микробной экспозиции. Микроорганизмы ЖКТ принимают участие в процессах пищеварения в человеческом организме, его защиты от заболеваний, а также формирования иммунной системы и поддержания ее гомеостаза. Колонизация ЖКТ начинается в процессе рождения ребенка. Развитие кишечной микробиоты новорожденных протекает в значительной степени индивидуально и зависит от таких факторов, как наследственность, время и тип родов, состояние окружающей среды, микробная экспозиция и питание [5, 6]. К первому году жизни новорожденного кишечная микробиота развивается до уровня взрослого человека, при этом явно отличаясь от микробиоты детей младшего возраста [5].

Комменсальный (симбиотический) микробиоценоз способен играть определенную роль в развитии экземы. Продемонстрированы различия, возникающие еще до появления каких-либо клинических признаков экземы, в составе кишечного микробиоценоза новорожденных с этой патологией и тех, у кого она впоследствии развилась [7, 8]. Кроме того, существуют различия в составе кишечной микробиоты у страдающих экземой и тех, кто не имеет данной патологии. Эти различия обнаруживаются уже на этапе проявившегося заболевания [9, 10]. Дети, страдающие экземой, имеют меньше бифидобактерий и больше клостридий по сравнению с детьми без этой патологии.

Роль пробиотиков в предупреждении и лечении экземы

Пробиотики благоприятно влияют на состав желудочно-кишечного микробиоценоза человека. Наиболее широко применяемыми пробиотиками являются штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Под пробиотиками подразумевают живые микроорганизмы, которые при назначении в необходимых количествах улучшают состояние здоровья организма-хозяина. Клеточные поверхности пробиотических бактерий и метаболических продуктов взаимодействуют с клетками организма-хозяина [11]. Пробиотики способны предотвращать развитие экземы на трех различных уровнях: 1) микробиотическая модуляция в результате микроб-микробного взаимодействия, 2) укрепление функции эпителиального барьера и 3) модулирование иммунной системы.

Пробиотические бактерии способны изменять микробиоценоз при переваривании компонентов пищи, обеспечивая таким образом комменсальные бактерии питательными веществами. Они также могут способствовать колонизации комменсальными бактериями и одновременно препятствовать колонизации и росту патогенных бактерий [12], благодаря чему в кишечнике повышается число бифидобактерий и снижается популяция клостридий. А это, в свою очередь, предотвращает развитие экземы.

Патогенез экземы связан с нарушением функции барьера кишечной слизистой, а пробиотики способны укреплять этот барьер [14].

Клинические исследования

Влияние пробиотиков на профилактику экземы изучалось в ходе нескольких рандомизированных контролируемых исследований, результаты которых представлены в итоговой **таблице**.

Результаты первого исследования по профилактике экземы с помощью пробиотиков свидетельствуют о снижении уровня заболеваемости экземой на 50% у детей, получавших пробиотики, по сравнению с контрольной группой (дети 2-летнего возраста), получавшей плацебо [16]. Данные одного из последних исследований PANDA [22] подтвердили снижение риска развития заболевания на 58% у младенцев трехмесячного возраста. Остальные исследования продемонстрировали перспективные, хотя и неоднородные результаты. Это можно объяснить такими причинами: различия в применяющихся пробиотических продуктах, дозировке и, наконец, планировании и дизайне исследований.

Эффективный штамм (сочетание штаммов) пробиотических бактерий с высокой вероятностью должен выжить в пищеварительной системе организма-хозяина. Однако не все исследования подтвердили успешность колонизации кишечника пробиотическими бактериями. Исследования, показавшие позитивные результаты (например, снижение количества заболеваний экземой после назначения пробиотиков), в ходе которых дополнительно исследовалась фекальная микробиота, продемонстрировали повышение преимущественной распространенности и количества содержащихся в пробиотиках штаммов [17, 21, 22].

С другой стороны, проведенное Taylor et al. исследование эффективности применения *L. acidophilus* не дало ожидаемого профилактического эффекта в отношении развития экземы и показало небольшие различия в количестве младенцев с достаточным уровнем *Lactobacillus* (36% в группе, получавшей пробиотики, против 21,6% в группе, получавшей плацебо) [19]. Однако высокое содержание пробиотических бактерий как таковых не является достаточным для предотвращения развития экземы, что и продемонстрировало исследование Soh et al. [23].

Поскольку эффект применения пробиотиков является штамм-специфичным, не все пробиотические штаммы могут считаться хорошими для профилактики развития экземы. В частности, получены данные о значительных расхождениях в иммуномодуляционной эффективности видов, а также о различиях в эффективности отдельных штаммов одного вида [15, 25]. До сегодняшнего дня пробиотические штаммы, специально отобранные для профилактики аллергий на основе их противовоспалительных свойств [15, 26], использовались лишь в одном исследовании PANDA, проведенном Niers et al. [22].

В данном исследовании был использован селективный пробиотик Lactomun™ (Ecologic® PANDA), который содержит комбинацию микроорганизмов, специально разработанную для предупреждения аллергии у беременных и детей раннего возраста.

Большинство исследований, проведенных с использованием многовидовых культур пробиотиков, показали результативность применения пробиотических продуктов для предупреждения развития экземы. Исключением является исследование Soh et al., в котором использовалась относительно малая дозировка бактерий (3×10^8 КОЕ/сутки) без введения пробиотических препаратов во время беременности [23]. Большое значение имеет и период назначения таких препаратов: профилактический эффект был достигнут лишь в ходе исследований, предусматривавших назначение пробиотиков в период беременности. Назначение указанных пробиотиков при беременности способно влиять на развитие кишечного микробиоценоза ребенка и, кроме того, может оказывать модулирующее воздействие на иммунологические факторы грудного молока и пуповинной крови, хотя данные выводы пока что детально не изучались.

Предупреждение других аллергических заболеваний

Концепция, согласно которой раннее предупреждение экземы может предотвратить развитие других аллергических заболе-

Book_1(8)_2011.indb 58 21.02.2011 14:32:25

Таблица. Рандомизированные контролируемые исследования эффективности применения пробиотиков для профилактики развития экземы

Ссылка	Штамм(ы)	№	Продолжительность назначения добавки		Результаты
			в дородовом периоде	в послеродовом периоде	
Kalliomki et al., 2001 [16]	*L. rhamnosus* GG (ATCC53103)	159	2-4 нед.	6 мес.	↓ частота заболеваемости экземой
Kukonen et al., 207 [17]	*L. rhamnosus* GG (ATCC53103) *L. rhamnosus* LC705 *B. breve* Bb99 *P. freudeneichii*	1223	2-4 нед.	6 мес.	↓ частота заболеваемости экземой
Abrahamsson et al., 2007 [19]	*L. reuteri* (ATCC55730)	232	4 нед.	12 мес.	↓ частота заболеваемости IgE-ассоциированной экземой
Taylor et al., 2007 [19]	*L. acidophilus* (LAVRI-A1)	226	–	6 мес.	Влияния на частоту заболеваемости экземой не обнаружено
Kopp et al., 2008 [20]	*L. rhamnosus* GG (ATCC53103)	105	4-6 нед.	6 мес.	Влияния на частоту заболеваемости экземой не обнаружено
Wickens et al., 2008 [21]	*L. rhamnosus* HN001 *B. animalis subsp lactis* HN019	474	5 нед.	24 мес.	↓ частота заболеваемости экземой
Niers et al., 2009 [22]	*B. bifidum* W23 *B. lactis* W52 *Lc. lactis* W58	156	6 нед.	12 мес.	↓ частота заболеваемости экземой
Soh et al., 2009 [23]	*B. longum* BL999 *L. rhamnosus* LPR	253	–	6 мес.	Влияния на частоту заболеваемости экземой не обнаружено
Kim et al., 2009 [24]	*B. bifidum* BGN4 *B. lactis* AD011 *L. acidophilus* AD031	112	8 нед.	6 мес.	↓ частота заболеваемости экземой

ваний (таких как астма и аллергический ринит), все еще требует наглядного подтверждения. Ни в одном исследовании методов предупреждения экземы не показано благоприятного воздействия пробиотиков на уровень чувствительности, измеряемый с помощью метода инъекционных кожных проб. В результате одного исследования выявлено повышение уровня чувствительности среди представителей группы, получавших *L. acidophilus* по сравнению с группой плацебо [19]. Вместе с тем недавнее исследование продемонстрировало защитный эффект смеси пробиотика и пребиотика при развитии IgE-ассоциированной аллергии у детей пятилетнего возраста, родившихся в результате кесарева сечения [27].

До настоящего момента большинство исследований проводились у детей в возрасте до 1-2 лет, поэтому была необходимость изучить развитие других (кроме экземы) аллергических заболеваний на протяжении более длительных контрольных периодов.

Через 7 лет после изучения эффективности *L. rhamnosus* GG проведено последующее наблюдение. Показано снижение количества случаев заболеваемости экземой через 2 года на 50% [16]. При этом частота других аллергических заболеваний не снизилась и наблюдалась тенденция к развитию аллергического ринита и астмы среди получавших лечение [28]. Однако в этом исследовании проверялись лишь медикаментозные назначения в связи с астмой без результатов обследования физического состояния пациента.

На сегодняшний день результаты исследования PANDA (дети 2-летнего возраста) указывают на снижение уровня заболеваемости экземой к 3-му месяцу исследования на 58%, причем этот эффект сохраняется к 1-му году жизни.

Выводы и перспективы на будущее

Клинические исследования по предупреждению развития экземы с помощью пробиотических продуктов показали неоднородные результаты. Важными факторами, объясняющими эту ситуацию, являются видовые и штаммовые различия между пробиотическими бактериями. К благоприятным штамм-специфическим факторам пробиотических штаммов, влияющим на предупреждение развития аллергий, относятся: модуляция микробиоценоза, укрепление эпителиального барьера, увеличение Т-супрессоров и угнетение активации Т-хелперов 2-го типа. Факторами, способствующими успешности клинических результатов, являются высокие уровни колонизации пробиотическими бактериями и начало приема пробиотических продуктов на последнем этапе беременности. Проведенное Niers et al. [22] исследование PANDA на сегодняшний день является единственным исследованием пробиотического продукта Lactomun™ (Ecologic® PANDA), специально разработанного для предупреждения риска развития экземы с учетом всех вышеупомянутых факторов. Lactomun™ состоит из 3-х селективных пробиотических штаммов *Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus lactis, Bifidobacterium infantis* и применяется в форме саше, что обеспечивает высокую выживаемость микроорганизмов в агрессивной среде желудочно-кишечного тракта. В данный момент планируется проведение контрольного исследования участников по достижению ими 5-6-летнего возраста, в ходе которого будет изучено влияние пробиотиков на предотвращение развития других (кроме экземы) аллергических заболеваний.

Сейчас неизвестно, будут ли пробиотики, благоприятно влияющие на предотвращение развития аллергии, столь же эффективными при лечении уже существующих аллергий. Проведено незначительное количество исследований, в нескольких из которых получены обнадеживающие результаты [29, 30].

Положительные результаты применения селективного пробиотика Lactomun™ (Ecologic® PANDA) для предупреждения развития экземы, полученные в ходе исследования PANDA, послужили основанием для планирования последующего исследования, в котором мы будем использовать аналогичный подход для изучения возможностей лечения аллергических заболеваний. В настоящий момент продолжается селекция бактериальных штаммов для лечения первичных проявлений экземы у детей.

Статья впервые опубликована в журнале «Перинатология и педиатрия» (2010; № 1 (41)). Печатается с разрешения редакции, в сокращении

Book_1(8)_2011.indb 59
21.02.2011 14:32:26

Діагностика й профілактика дефіциту заліза і залізодефіцитної анемії у немовлят і дітей переддошкільного віку

Рекомендації Американської академії педіатрії[1] (2010 р.)

Дефіцит заліза (ДЗ) та залізодефіцитна анемія (ЗДА) продовжують викликати стурбованість у всьому світі. Серед дітей у країнах, що розвиваються, ДЗ є найпоширенішою недостатністю окремої поживної речовини. У промислово розвинених країнах, незважаючи на очевидне зниження частоти випадків ЗДА, вона залишається поширеною причиною анемії у дітей раннього віку. Однак навіть більш важливими, ніж наявність самої анемії, є дані про те, що більш поширений ДЗ без анемії також може негативно впливати на розвиток нервової системи і поведінку, призводячи до віддалених наслідків, деякі з яких можуть бути незворотними. Оскільки ці наслідки мають важливе значення для педіатрів і їх пацієнтів, дані рекомендації містять огляд відповідної інформації і висновки щодо неї. Рекомендації являють собою переглянуту й доповнену програмну заяву, опубліковану в 1999 р., в якій розглядалося питання збагачення залізом молочних сумішей. Вони також включають інформацію з діагностики та профілактики ДЗ і ЗДА у дітей раннього віку (як на грудному вигодовуванні, так і на молочних сумішах) і малюків віком від 1 до 3 років.

Визначення

Анемія. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, Дитячого фонду Організації Об'єднаних Націй та Університету Організації Об'єднаних Націй, анемія – це зниження концентрації гемоглобіну (Гб) принаймні на два стандартні відхилення від середньої концентрації Гб для нормальної популяції з подібною статевою і віковою структурою. На основі результатів дослідження National Health and Nutrition Examination в США (1999-2002), анемія визначається як концентрація гемоглобіну < 11,0 г/дл для дітей віком від 12 до 35 міс. незалежно від статі. Для певних груп населення (наприклад, таких, які проживають на значній висоті над рівнем моря) може бути необхідною корекція цих значень.

Достатній рівень заліза – стан, за якого вміст заліза є достатнім для підтримування нормальних фізіологічних функцій.

Дефіцит заліза – стан, за якого вміст заліза недостатній для підтримки нормальних фізіологічних функцій. ДЗ є результатом недостатнього всмоктування заліза для задоволення підвищених потреб, пов'язаних із ростом, або є результатом тривалого негативного балансу заліза. Будь-яка з цих ситуацій призводить до зменшення запасів заліза, яке визначається при вимірюванні концентрації феритину в сироватці крові (SF) або вмісту заліза в кістковому мозку. ДЗ може супроводжуватися ЗДА, але не обов'язково.

Залізодефіцитна анемія – анемія (як це визначено вище), що є результатом ДЗ.

Перевантаження залізом – накопичення надлишкового заліза в тканинах організму. Перевантаження залізом зазвичай відбувається в результаті генетичної схильності до поглинаня і зберігання заліза в надмірній кількості, найбільш поширеною формою чого є спадковий гемохроматоз. Перевантаження залізом також може виникати як ускладнення інших гематологічних захворювань, які супроводжуються тривалою трансфузійною терапією, багаторазовими парентеральними введеннями заліза або надмірним пероральним прийомом заліза.

Рекомендована доза заліза – середній вміст заліза, споживаний із добовим раціоном, що є достатнім для задоволення потреби в даній поживній речовині майже всіх (97-98%) людей відповідного віку і статі.

Адекватне споживання заліза. Цей термін використовується, коли недостатньо інформації, щоб встановити рекомендовану для певної популяції дозу (наприклад, для доношених новонароджених віком 0-6 міс.). Адекватне споживання визначається на основі оцінки середнього споживання речовини в групі (або групах) здорових людей.

Потреба в залізі у немовлят (віком до 12 повних міс.)

Із заліза, наявного в організмі новонародженого, 80% накопичується протягом третього триместру вагітності. Немовлята, народжені передчасно, втрачають цей період швидкого приросту і мають дефіцит загального вмісту заліза в організмі. Низка умов материнського організму, таких як анемія, гіпертонія з обмеженням внутрішньоматкового розвитку або діабет під час вагітності, можуть також призвести до зниження фетальних запасів заліза як у доношених, так і в недоношених немовлят.

Недоношені діти

Дефіцит загального заліза в організмі у недоношених немовлят тим більший, чим менший гестаційний вік. Він посилюється при швидкому постнатальному рості,

[1]American Academy of Pediatrics (AAP)

Book_1(8)_2011.indb 60 21.02.2011 14:32:26

що спостерігається у багатьох дітей, і при частих флеботоміях без адекватної заміни крові. З іншого боку, хворі недоношені діти, які отримують багаторазові переливання крові, мають небезпеку перевантаження залізом. Використання рекомбінантного людського еритропоетину для запобігання проведенню трансфузійної терапії у недоношених дітей також зменшуватиме запаси заліза, якщо воно не вводиться додатково. Високомінливий статус недоношених дітей щодо вмісту заліза, а також ризики розвитку в них ДЗ і токсичності виключають визначення точних вимог щодо потреби у залізі, але вона може бути оцінена як 2-4 мг/кг на добу перорально.

Доношені діти (від народження до 12 повних міс. життя)

Фахівці Інституту медицини Національної академії наук США[2] на основі середнього вмісту заліза в грудному молоці визначили, що адекватне споживання заліза для доношених дітей від народження до повних 6 міс. становить 0,27 мг/добу. Середній вміст заліза в грудному молоці був визначений як 0,35 мг/л, а середнє споживання молока дитиною, що знаходиться на виключно грудному вигодовуванні, як 0,78 л/добу. Показник адекватного споживання заліза – 0,27 мг/добу для доношених дітей від народження до 6 міс. – визначений у звіті IOM як результат помноження цих двох чисел. Там також зроблений висновок про пряму кореляцію між розміром малюка й кількістю споживаного молока, що робить зайвою будь-яку корекцію щодо маси тіла дитини. Слід зазначити, однак, що, хоча більш крупні діти споживають більше молока, грудне молоко може суттєво відрізнятися за концентрацією заліза, тому немає жодної гарантії, що вміст заліза в материнському молоці відповідає потребам дитини.

Відповідно до рекомендацій IOM, для дітей від 7 до 12 повних міс. рекомендована доза заліза, яка отримується з їжею, визначена за допомогою факторіального підходу, становить 11 мг/добу. Кількість заліза, яке втрачається в основному зі злущеними епітеліальними клітинами шкіри, кишечника і сечових шляхів, була додана до кількості заліза, необхідної для збільшеного об'єму крові і маси тканин, а також депонування заліза в цей період життя. Було відмічено, що потреба в залізі у дітей не збільшується раптово з 0,27 до 11 мг/добу в 6-місячному віці; цей «стрибок» є результатом використання різних методів визначення цих значень. Однак зрозуміло, що здорова доношена новонароджена дитина потребує дуже мало заліза в ранньому віці у порівнянні зі значною кількістю заліза, необхідною після 6-місячного віку.

Потреба в залізі у дітей переддошкільного віку (1-3 років)

Використання факторіального підходу, аналогічного описаному для дітей 7-12 міс., дозволило фахівцям IOM встановити, що рекомендована доза заліза в харчовому раціоні для дітей від 1 до 3 років становить 7 мг/добу.

Поширеність ДЗ і ЗДА

На разі немає національної статистики щодо поширеності ДЗ і ЗДА у дітей віком до 12 повних міс. У 2004 р. були опубліковані дані норвезького дослідження групи з 284 доношених немовлят. Використовуючи визначення IOM, автори оцінили поширеність ДЗ у 6-місячних малюків як 4%, а по досягненні ними 12 міс. цей показник збільшився до 12%.

Дані щодо поширеності ДЗ і ЗДА в дітей переддошкільного віку в США **(табл. 1)** були отримані в дослідженні National Health and Nutrition Examination Survey (1999-2002). Загальна поширеність анемії і, можливо, ДЗ і ЗДА у немовлят і дітей переддошкільного віку знизилася з 1970-х років. Хоча й відсутні прямі докази, це зниження було зумовлене використанням збагачених залізом молочних сумішей і продуктів дитячого харчування, що з'явилися завдяки проведенню програми WIC (Special Supplemental Program for Women, Infants, and Children) на початку 1970-х, і зменшенням використання цільного коров'ячого молока для вигодовування немовлят. Однак ДЗ залишається відносно поширеним і трапляється з частотою від 6,6 до 15,2% у дітей переддошкільного віку, залежно від етнічної приналежності і соціально-економічного статусу. Поширеність ЗДА є у межах від 0,9 до 4,4%, знову ж таки, залежно від раси/етнічної приналежності та соціально-економічного статусу, але становить лише близько 40% від загальної кількості анемій у дітей раннього віку **(табл. 1)**. Ці цифри порівнянні з даними, зібраними в інших промислово розвинених країнах.

Близькою до проблеми ДЗ/ЗДА є взаємодія заліза і свинцю. Результати дослідження як тварин, так і людей підтвердили, що при ЗДА збільшується кишкова абсорбція свинцю. Був установлений епідеміологічний зв'язок між ЗДА і збільшенням концентрації свинцю. Таким чином, первинна профілактика ЗДА може також слугувати в якості первинної профілактики отруєння свинцем. Така можливість стає все більш привабливою, тому що свинець, як повідомляється, викликає нейротоксичність уже за дуже низької концентрації в крові. Крім того, наявна ЗДА знижує ефективність хелатної терапії отруєння свинцем, а додавання препаратів заліза коригує цей ефект. Однак прийом препаратів заліза у дитини із ЗДА, яка також має отруєння свинцем, без хелатної терапії, судячи з усього, веде до збільшення концентрації свинцю в крові та зниження базальної екскреції свинцю. Вплив заліза на концентрацію свинцю в крові дітей, які мають перевантаження залізом, з або без свинцевого отруєння, не відомий. Отже, теоретично, саме селективний, а не універсальний прийом препаратів заліза дасть більше шансів зменшити отруєння свинцем і його потенційні шкідливі наслідки у дітей.

ДЗ і розвиток нервової системи

Можливий зв'язок між ДЗ/ЗДА та нейроповедінковим розвитком у дітей є предметом численних повідомлень. Результати переважної більшості досліджень показали зв'язок між ЗДА в ранньому дитинстві і подальшим розвитком когнітивного дефіциту. Виявлено когнітивні дефіцити на 1-2-му десятиріччі життя дітей, що були наслідком дефіциту заліза в ранньому дитинстві. Однак було важко встановити причинно-наслідковий зв'язок через наявність декількох змішаних змінних і труднощі

[2]Institute of Medicine (IOM)

Book_1(8)_2011.indb 61 21.02.2011 14:32:27

Таблиця 1. Поширеність ДЗ, ЗДА і анемії у дітей від 12 до 35 міс. у 1999-2002 рр., згідно з даними дослідження National Health and Nutrition Examination Survey

Досліджувана популяція (кількість дітей)	Діти переддошкільного віку, % (СП)	Діти із ДЗ, % (СП)	Діти із ЗДА, % (СП)	Діти із анемією, % (СП)
Загальна популяція США (672)		9,2 (1,3)	2,1 (0,6)	5,1 (0,8)
Вище межі бідності (355)*	66,4 (2,9)	8,9 (1,7)	2,2 (0,8)**	4,6 (1,1)
Нижче межі бідності (268)*	33,6 (2,9)	8,6 (1,6)	2,3 (1,2)**	6,2 (1,3)
Включені в програму WIC (360)***	44,4 (3,2)	10,7 (2,1)	3,1 (1,2)**	6,6 (1,4)
Білі, не латиноамериканці (196)	58,0 (3,8)	7,3 (1,9)	2,0 (0,8)**	4,6 (1,2)
Темношкірі, не латиноамериканці (173)	14,1 (2,1)	6,6 (1,8)	1,6 (0,9)**	8,3 (1,9)
Американці мексиканського походження (231)	15,0 (2,2)	13,9 (3,1)	0,9 (0,7)**	3,2 (1,2)**
Особи з інших етнічних груп (72)	13,0 (2,7)	15,2 (4,7)**	4,4 (2,7)**	5,5 (2,7)**

Примітки: показані незважені кількості, зважена частота (у відсотках) і стандартні похибки (СП) для всіх дітей із повними даними щодо вмісту гемоглобіну (Гб), феритину в сироватці (SF), насичення трансферином і вмісту цинк-протопорфірину. Анемія була визначена як концентрація Гб < 11,0 г/дл; ДЗ був визначений як аномальні значення принаймні 2 з 3 показників: концентрації SF (аномальна гранична концентрація < 10 мкг/дл), цинк-протопорфірину (> 1,42 мкмоль/л еритроцитів) і насичення трансферином (< 10%); ЗДА був визначений як анемія плюс ДЗ.
У другій колонці наведена частка дескриптора рядка всіх дітей в аналітичному зразку (n = 672).
*Діти з даними про доходи (n = 623).
**Оцінка є статистично недостовірною. Відносна СП (СП оцінки/оцінка × 100) ≥ 30%.
***Будь-який член сім'ї, який отримав користь від WIC в попередні 12 місяців: діти з даними харчової безпеки (n = 668).

в розробці та реалізації великих рандомізованих контрольованих досліджень, необхідних для виділення невеликих потенційних розбіжностей. Автори Кокранівского систематичного огляду бази даних, в якому було розглянуто питання про те, чи поліпшує лікування ЗДА психомоторний розвиток, заявили, що остаточне рішення не було прийняте, але достовірні (хоч і недостатні – тільки 2 рандомізовані контрольовані дослідження) докази демонструють поліпшення у разі, якщо лікування триває більше 30 днів. У 2007 р. були отримані докази причинно-наслідкового зв'язку між ДЗ/ЗДА і дефіцитом когнітивної та поведінкової функцій. Автори прийшли до висновку, що для ЗДА є принаймні деякі дані на підтримку причинності, але оскільки специфічність як причини, так і наслідків не була встановлена однозначно, передчасно робити висновок про існування причинно-наслідкового зв'язку між ЗДА і когнітивними та поведінковими проявами. Для ДЗ існують деякі дані щодо причинності, але їх менше, ніж для ЗДА.

Відомо, що залізо необхідне для нормального розвитку нервової системи, як показано в низці моделей на тваринах. ДЗ впливає на енергетичний метаболізм нейронів, метаболізм нейромедіаторів, мієлінізацію і функцію пам'яті. Ці дані можуть пояснити результати щодо впливу ДЗ на поведінку немовлят. Тому, беручи до уваги, що ДЗ є найбільш поширеним у світі дефіцитом однієї поживної речовини, важливо звести до мінімуму частоту ЗДА і ДЗ серед немовлят і дітей переддошкільного віку, навіть якщо однозначний зв'язок між ЗДА/ДЗ і результатами розвитку нервової системи досі не встановлений.

Діагноз

Статус за вмістом заліза має характер континууму. На одному кінці спектра знаходиться ЗДА, на іншому – перевантаження залізом. ДЗ і ЗДА свідчать про дисбаланс між потребою в залізі та його наявністю, що призводить до дефіциту запасів заліза, які можуть бути мобілізовані, і супроводжується змінами результатів лабораторних вимірювань, котрі включають концентрацію Гб, середній вміст Гб на еритроцит, середній об'єм еритроцита, вміст Гб в ретикулоцитах (CHr), загальну здатність до зв'язування заліза, насичення трансферином, концентрацію цинк-протопорфірину, SF і рецептора до трансферину сироватки 1 (TfR1). Показники, які використовуються для опису статусу за вмістом заліза, наведені в **таблиці 2**.

У дитини з ДЗ за наявності зниження концентрації гемоглобіну на 2 стандартних відхилення у порівнянні із середнім значенням для певного віку і статі за визначенням присутня ЗДА; для дітей віком 12 міс. це становить 11,0 мг/дл. Коли ЗДА реєструється в більшості випадків анемії у дітей, «анемія» і «ЗДА» є приблизно синонімами, і простого вимірювання концентрації гемоглобіну достатньо, щоб припустити наявність анемії, зумовленої ДЗ. Зокрема, в промислово розвинених країнах поширеність ДЗ і ЗДА знизилася, і частота анемій, зумовлених іншими причинами (таких як гемолітичні або викликані хронічними захворюваннями й дефіцитом інших живильних речовин), стала пропорційно більшою.

На разі не існує жодного одиночного вимірювання, що буде характеризувати статус дитини щодо вмісту заліза. Обмеженням використання концентрації Гб як міри статусу вмісту заліза є відсутність чутливості і специфічності даного тесту. Фактори, що обмежують еритропоез або призводять до хронічного гемолізу (наприклад, генетичні порушення та хронічні інфекції), можуть знижувати концентрацію Гб. Дефіцит вітаміну B_{12} або фолієвої кислоти, хоча рідко трапляється в педіа-

Book_1(8)_2011.indb 62 21.02.2011 14:32:27

Таблиця 2. Спектр статусу за вмістом заліза

Параметр	ДЗ без анемії	ЗДА	Перевантаження залізом
SF*	↓	↓↓	↑
Насичення трансферином	↓	↓	↑↑
TfR1	↑↑	↑↑↑	↓
CHr	↓	↓	Норма
Гб	Норма	↓	Норма
Середній об'єм еритроцита	Норма	↓	Норма

Примітки: Гб – гемоглобін; SF – концентрація феритину в сироватці крові; TfR1 – концентрація рецептора до трансферину сироватки 1; CHr – вміст Гб в ретикулоцитах.
*Порушується за наявності запалення. Якщо концентрація SF нормальна або підвищена і рівень СРБ нормальний, ДЗ відсутній. Якщо SF знижена, то ДЗ присутній незалежно від рівня СРБ. Якщо концентрація SF нормальна або підвищена і рівень СРБ підвищений, то наявність ДЗ не може бути визначена.

тричній популяції, також може призвести до низької концентрації Гб. Недостатня чутливість в основному зумовлена значним перекриванням концентрації Гб між популяціями з достатнім вмістом заліза і з ДЗ. Таким чином, для визначення ДЗ або ЗДА дані щодо концентрації Гб слід інтерпретувати з урахуванням інших показників статусу щодо вмісту заліза. Проте після встановлення діагнозу ЗДА результати вимірювання концентрації Гб в подальшому є хорошим показником відповіді на лікування.

При визначенні статусу за вмістом заліза бажано використовувати найменшу кількість тестів, які будуть точно його відображати. Будь-яка низка тестів повинна включати вимірювання концентрації Гб, тому що вона визначає адекватність маси циркулюючих еритроцитів і наявність чи відсутність анемії. Для постановки діагнозу ДЗ або ЗДА до визначення концентрації гемоглобіну слід додати один або кілька тестів. Трьома параметрами, які надають підсумкову інформацію про статус щодо вмісту заліза, є концентрації SF, CHr та TfR1.

SF є чутливим показником для оцінки запасів заліза у здорових осіб; значення SF 1 мкг/л відповідає 8-10 мг доступного запасу заліза. Вимірювання концентрації SF широко використовується в клінічній практиці і є легкодоступним. Після комплексного обстеження населення в США концентрація SF < 12 мкг/л обрана як діагностична для ДЗ. Таким чином, граничне значення 12 мкг/л широко використовується для дорослих і свідчить про виснаження запасу заліза. У дітей було запропоноване граничне значення 10 мкг/л. Оскільки SF є показником гострої фази, концентрація SF може бути підвищеною за наявності хронічного запалення, інфекції, злоякісної пухлини або хвороби печінки, і необхідним є одночасне вимірювання вмісту С-реактивного білка (СРБ) для виключення запалення. Хоча деякі автори вважають, що концентрація SF є менш точним показником, ніж концентрація CHr чи TfR1, для встановлення статусу за вмістом заліза у дітей, вимірювання концентрації SF у поєднанні з визначенням вмісту СРБ на разі є більш доступним для оцінки запасів заліза і являє собою надійний скринінг-тест, доки рівень СРБ не підвищений **(табл. 2)**.

Концентрація CHr і TfR1 не залежить від наявності запалення (інфекції), злоякісної пухлини або анемії внаслідок хронічних захворювань, тож було б краще використовувати саме їх в якості біомаркерів для визначення статусу за вмістом заліза. На сьогодні тільки визначення вмісту CHr є доступним для використання у дітей. Затверджено методи вимірювання вмісту CHr у дітей, визначено також стандартні значення цього показника. Дослідження CHr дає змогу визначити кількість заліза, доступного для клітин, нещодавно вивільнених із кісткового мозку. Вміст CHr може бути виміряний з допомогою проточної цитометрії, і 2 з 4 автоматичних гематологічних аналізаторів, що широко використовуються в США, можуть бути застосовані для визначення цього показника. Було показано, що низька концентрація CHr є найбільш сильним предиктором ДЗ у дітей, досить перспективним для діагностики ДЗ за умови, що проведення дослідження стане більш доступним.

Концентрація TfR1 є мірою статусу за вмістом заліза, що виявляє ДЗ на клітинному рівні. TfR1 знаходиться на клітинних мембранах і полегшує перенесення заліза в клітину. Коли споживання заліза є недостатнім, кількість рецепторів збільшується, щоб клітини могли більш ефективно конкурувати за залізо, і, відповідно, вміст циркулюючих TfR1 в сироватці крові підвищується. Збільшення концентрації TfR1 в сироватці спостерігається у хворих із ДЗ або ЗДА, хоча у дорослих воно не відбувається, доки запаси заліза повністю не вичерпаються. Однак дослідження вмісту TfR1 не є широко доступним, а стандартні значення для немовлят і дітей досі не встановлені.

Таким чином, для встановлення діагнозу ЗДА на разі можуть бути використані такі набори тестів (у поєднанні з визначенням концентрації Гб < 11 г/дл): вимірювання вмісту SF і СРБ або вимірювання вмісту CHr. Для діагностики ДЗ без анемії також слід проводити вимірювання вмісту SF і СРБ або CHr.

Іншим підходом до постановки діагнозу ЗДА у клінічно стабільної дитини з помірною анемією (концентрація Гб 10-11 г/дл) є моніторинг відповіді на терапію препаратами заліза, особливо якщо відомо, що дієта, ймовірно, не задовольняє потреби організму в залізі. Вважається, що збільшення концентрації Гб на 1 г/дл через 1 місяць прийому терапевтичних добавок свідчить про ЗДА. Цей підхід вимагає, щоб добавки заліза були належної якості, відбувалося адекватне засвоєння заліза, а пацієнт дотримувався схеми прийому і спостерігався лікарем. Однак оскільки лише 40% випадків анемії, визначеної у віці 12 місяців, є вторинними по відношенню до ЗДА **(див. табл. 1)**, слід приділити серйозну увагу розгляду питання про встановлення діагнозу ЗДА за допомогою скринінгових тестів, описаних вище.

Запобігання ДЗ і ЗДА

Недоношені немовлята

Недоношені немовлята (гестаційний вік < 37 тижнів), які вживають грудне молоко, повинні отримувати добавку елементарного заліза в дозі 2 мг/кг на добу, по-

Book_1(8)_2011.indb 63 21.02.2011 14:32:28

чинаючи з 1 міс. життя і до 12 міс. Це можуть бути препарати заліза або збагачений залізом прикорм. Недоношені діти, яких годують стандартною сумішшю для недоношених (вміст заліза 14,6 мг/л) або стандартною сумішшю для доношених немовлят (вміст заліза 12,0 мг/л), будуть отримувати приблизно 1,8-2,2 мг/кг заліза на добу, якщо припустити, що вони споживають 150 мл суміші на кг маси тіла на добу. Незважаючи на використання залізовмісних молочних сумішей, у 14% недоношених немовлят між 4 і 8 міс. розвивається ДЗ. Тобто деякі недоношені діти, яких вигодовують штучними сумішами, можливо, потребують додаткового прийому заліза, хоча на разі недостатньо доказів, щоб зробити це загальною рекомендацією. Виняток з практики призначення добавок заліза слід зробити для недоношених немовлят, яким було проведено кілька переливань крові під час госпіталізації; вони, ймовірно, не потребують додаткового прийому заліза.

Доношені немовлята на грудному вигодовуванні

Немовлята, які народилися в строк, як правило, мають достатній запас заліза до віку 4-6 міс. Такі діти мають високу концентрацію Гб і значний (відносно маси тіла) об'єм крові. Протягом перших кількох місяців життя в них відбувається фізіологічне зниження як об'єму крові, так і концентрації Гб. На основі цих фактів було зроблено припущення, що немовлята на грудному вигодовуванні потребують дуже мало заліза. Вважається, що невелика кількість заліза в молоці є достатньою для малюків, яких вигодовують виключно грудьми. Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує виключно грудне вигодовування протягом 6 міс., а AAP – виключно грудне вигодовування протягом принаймні 4 міс., але бажано – 6 міс. Виключно грудне вигодовування протягом більш ніж 6 міс. пов'язане з підвищеним ризиком ЗДА в 9-місячному віці. Рекомендації щодо винятково грудного вигодовування протягом 6 місяців не беруть до уваги дітей, які народжуються з більш низьким, ніж зазвичай, запасом заліза (діти із низькою масою тіла при народженні або народжені матерями з діабетом) – станом, що також пов'язаний зі зниженою концентрацією SF у віці 9 міс. У 2003 р. у подвійному сліпому дослідженні було показано, що немовлята, які від 1 до 6 міс. були на виключно грудному вигодовуванні, доповненому препаратами заліза, мали більш високі показники концентрації гемоглобіну і середнього об'єму еритроцита у 6-місячному віці у порівнянні з їх ровесниками, які не отримували добавок. Діти, які отримували добавки, також мали більш гострий зір і більш високий показник за шкалою психомоторного розвитку Бейлі у віці 13 міс. Отже, доношеним немовлятам на виключно грудному вигодовуванні рекомендується прийом препаратів заліза в дозі 1 мг/кг на добу, починаючи з 4-місячного віку і до введення прикорму з належним вмістом заліза **(табл. 3 та 4)**. Для немовлят на частково грудному вигодовуванні співвідношення грудного молока й молочної суміші невідоме, тому починаючи з 4-місячного віку діти, які отримують більше половини свого щоденного раціону у вигляді грудного молока і не вживають залізовмісного прикорму, також повинні додатково одержувати залізо в дозі 1 мг/кг на добу.

Доношені немовлята на вигодовуванні молочними сумішами

Для доношених немовлят на штучному вигодовуванні рівень заліза для збагачення суміші з метою запобігання ДЗ залишається дискусійним. Вже більше 25 років у США, у відповідності з керівними принципами WIC (вміст заліза в суміші не менше 10 мг/л), стандартний рівень вмісту заліза в молочній суміші становить 12 мг/л, що створює природний експеримент. Рівень 12 мг/л визначається шляхом підрахунку загальної потреби дитини віком від 0 до 12 міс. у залізі, якщо орієнтуватися на середню вагу при народженні та середній приріст ваги протягом першого року. При розрахунку передбачається також, що суміш є єдиним джерелом заліза в цей період. Існують рекомендації щодо більш низького вмісту заліза в дитячому харчуванні; проводилися дослідження з метою вивчення рівня збагачення залізом < 12 мг/л. Однак AAP дійшла висновку, що дитяче харчування, яке містить елементарне залізо у дозі 12 мг/л, є безпечним для використання за призначенням. Хоча існувала певна стурбованість з приводу лінійного росту дітей, організм яких перевантажений залізом унаслідок прийому лікарських препаратів заліза, переконливих підтверджень зниження лінійного росту в таких дітей не було отримано. Недостатньо також фактичних даних, щоб асоціювати вживання молочних сумішей, які містять залізо у дозі 12 мг/л, із шлунково-кишковими симптомами. Принаймні 4 дослідження не виявили побічних реакцій на вживання таких сумішей. Існують суперечливі повідомлення про можливий зв'язок збагачення залізом із підвищеним ризиком інфекції, оскільки повідомлялося і про зниження захворюваності, і про збільшення захворюваності, і про відсутність змін щодо кількості інфекцій. Автори систематичного огляду (2002) зробили висновок, що «залізо не чинить явного шкідливого впливу на загальну захворюваність на інфекційні хвороби у дітей, хоча воно трохи збільшує ризик розвитку діареї». Нарешті, автори, які досліджували дітей, що приймали молочну суміш із вмістом заліза 12 мг/л (2000), були «не в змозі визначити несприятливі наслідки для здоров'я більш старших немовлят і дітей переддошкільного віку, які споживали суміші з високим вмістом заліза». Вони не виявили жодної різниці між групами контролю і лікування щодо поширеності інфекцій, шлунково-кишкових проблем або загальної захворюваності.

Діти переддошкільного віку (1-3 років)

Малюки віком 1-3 років потебують 7 мг заліза на добу. В ідеалі запобігання ДЗ/ЗДА і задоволення потреби в залізі повинно здійснюватися за рахунок природних, багатих на залізо продуктів, а не добавок заліза. Ці продукти є джерелами як гемового (червоне м'ясо), так і негемового заліза (боби, збагачені залізом зернові) **(див. табл. 3)**. Перелік продуктів, що містять вітамін С (аскорбінову кислоту), який полегшує абсорбцію заліза, наведений в **таблиці 4**. Продукти, які містять фітати (виділені з сої), зменшують всмоктування заліза. Завдяки просвіті та зміні практики годування кількість заліза, доступного для немовлят та дітей переддошкільного віку при звичайній дієті може бути максимальною **(див. табл. 3)**.

Book_1(8)_2011.indb 64 21.02.2011 14:32:28

Таблиця 3. Продукти, що сприяють підвищенню вміста заліза та його абсорбції

	Елементарне залізо, мг
Комерційне дитяче харчування*, гемова форма заліза	
М'ясо	
Дитяче харчування, ягнятина, юніор, 1 банка (2,5 унції)	1,2
Дитяче харчування, куряче м'ясо протерте, 1 банка (2,5 унції)	1,0
Дитяче харчування, ягнятина протерта, 1 банка (2,5 унції)	0,8
Дитяче харчування, яловичина, юніор, 1 банка (2,5 унції)	0,7
Дитяче харчування, яловичина протерта, 1 банка (2,5 унції)	0,7
Дитяче харчування, курка, юніор, 1 банка (2,5 унції)	0,7
Дитяче харчування, свинина протерта, 1 банка (2,5 унції)	0,7
Дитяче харчування, шинка протерта, 1 банка (2,5 унції)	0,7
Дитяче харчування, шинка, юніор, 1 банка (2,5 унції)	0,7
Дитяче харчування, м'ясо індички протерте, 1 банка (2,5 унції)	0,5
Дитяче харчування, телятина протерта, 1 банка (2,5 унції)	0,5
Комерційне дитяче харчування, негемова форма заліза	
Овочі	
Дитяче харчування, зелена квасоля, юніор, 1 банка (6 унцій)	1,8
Дитяче харчування, горох протертий, 1 банка (3,4 унції)	0,9
Дитяче харчування, зелена квасоля протерта, 1 банка (4 унції)	0,8
Дитяче харчування, шпинат, вершки, протерте, 1 банка (4 унції)	0,7
Дитяче харчування, солодка картопля, юніор (6 унцій)	0,7
Злаки	
Дитяче харчування, каша з коричневого рису, суха, розчинна, 1 ст. ложка	1,8
Дитяче харчування, вівсяна каша, суха, 1 столова ложка	1,6
Дитяче харчування, рисова каша, суха, 1 столова ложка	1,2
Дитяче харчування, ячмінна каша, суха, 1 столова ложка	1,1
Звичайні продукти харчування, гемова форма заліза	
Молюски, консерви, суха речовина, 3 унції	23,8
Куряча печінка, варена, тушкована, 3 унції	9,9
Устриці віргінські, консерви, 3 унції	5,7
Яловича печінка, варена, тушкована, 3 унції	5,6
Креветки, приготовані з допомогою вологого жару, 3 унції	2,6
Яловичина, суміш шматочків (тільки пісних, усіх сортів), варена, 3 унції	2,5
Сардини атлантичні, консерви в олії, суха речовина з кісткою, 3 унції	2,5
Індичка, всі сорти, темне м'ясо, печене, 3 унції	2,0
Ягня домашнє, суміш подрібнених шматочків (вибірково тільки пісних, відбірних), варене, 3 унції	1,7
Риба, тунець світлий, консервований у воді, суха речовина, 3 унції	1,3
Курча, бройлер або для смаження, темне м'ясо, печене, 3 унції	1,1
Індичка, всі сорти, біле м'ясо, печене, 3 унції	1,1
Телятина, суміш шматочків, тільки пісна, варена, 3 унції	1,0
Курча, бройлер або для смаження, грудка, печене, 3 унції	0,9
Свинина, суміш шматочків (ніжки, філе, лопаткова частина), тільки пісна, варена, 3 унції	0,9
Риба, лосось рожевий, варений, 3 унції	0,8
Звичайні продукти харчування, негемова форма заліза	
Вівсянка миттєвого приготування, збагачена, приготована, 1 чашка	14,0
Патока темна густа (особливий різновид)**, 2 столові ложки	7,4
Тофу, сирий, звичайний, 1/2 чашки	6,7

Book_1(8)_2011.indb 65 21.02.2011 14:32:29

Продовження таблиці 3

	Елементарне залізо, мг
Зародки пшениці, підсмажені, 1/2 чашки	5,1
Готові до вживання зернові, збагачені різною мірою, 1 чашка	~4,5 до 18
Соєві боби, зрілі насінини, варені, 1/2 чашки	4,4
Абрикоси сушені (з низьким вмістом вологи), сирі, 1/2 чашки	3,8
Насіння соняшнику, сушене, 1/2 чашки	3,7
Сочевиця, зрілі насінини, варена, 1/2 чашки	3,3
Шпинат, варений, сушений, 1/2 чашки	3,2
Нут (турецький горох), зрілі насінини, варені, 1/2 чашки	2,4
Чорнослив, сушений (з низьким вмістом вологи), сирий, 1/2 чашки	2,3
Квасоля Ліма, великі зрілі насінини, варена, 1/2 чашки	2,2
Квасоля звичайна, зрілі насінини, варена, 1/2 чашки	2,2
Квасоля червона чилійська всіх сортів, зрілі насінини, варена, 1/2 чашки	2,0
Патока, 2 столові ложки	1.9
Квасоля пінто, зрілі насінини, варена, 1/2 чашки	1,8
Родзинки без кісточок, фасовані, 1/2 чашки	1,6
Чорнослив, сушений (низька вологість), тушкований, 1/2 чашки	1,6
Сливовий сік, консервований, 4 рідких унції	1,5
Зелений горошок, варений, обсушений, 1/2 чашки	1,2
Збагачений білий рис, довгозерновий, звичайний, варений, 1/2 чашки	1,0
Ціле яйце, термічно оброблене (смажене або варене), 1 велике яйце	0,9
Збагачені спагетті, приготовані, 1/2 чашки	0,9
Білий хліб комерційного виробництва, 1 скибочка	0,9
Цільнозерновий пшеничний хліб комерційного виробництва, 1 скибочка	0,7
Спагетті або макарони, цільна пшениця, приготовані, 1/2 чашки	0,7
Арахісове масло, однорідне, 2 ст. ложки	0,6
Коричневий рис, зерна середнього розміру, варений, 1/2 чашки	0,5

Примітки: Всі цифри округлені.
*Визначення цінності дитячого харчування, як правило, проводиться для баночок генеричних, а не фірмових продуктів; 3 унції м'ясного продукту = 85 г; 2,5 унції дитячого баночного харчування = 71 г (важко очікувати, щоб немовля могло з'їсти 3 унції [порція розміром приблизно з колоду карт] м'ясного пюре за один прийом їжі).
**Джерелом інформації про вміст заліза є виробник даного типу патоки.
Унція – 28,35 г; рідка унція – 29,57 мл *(примітка перекл.)*.

Таблиця 4. Деякі продукти, багаті на вітамін С, який поліпшує всмоктування заліза

Фрукти	Овочі
Цитрусові фрукти (наприклад, апельсин, мандарин, грейпфрут)	Зелений, червоний і жовтий перець
Ананаси	Броколі
Фруктові соки з вітаміном С	Томати
Полуниця	Капуста
Канталупа (підвид дині)	Картопля
Ківі	Листові зелені овочі
Малина	Цвітна капуста

Book_1(8)_2011.indb 66 21.02.2011 14:32:29

У країнах, що розвиваються, потреби в залізі немовлят і дітей переддошкільного віку задовольняють за рахунок збагачення залізом різних харчових продуктів, включаючи кукурудзяне борошно, соєвий соус, рибний соус і рис. Однак є багато технічних і практичних перешкод для успішного впровадження програми збагачення продуктів для малюків. Не остання з них пов'язана з визначенням того, які саме продукти слід збагачувати залізом. У США за рахунок збагачення залізом сумішей та каш для немовлят та дітей переддошкільного віку було зменшено поширеність ЗДА. Однак малята в США, як правило, не вживають достатню кількість будь-якої іншої їжі, щоб вона могла слугувати засобом для збагачення залізом. Універсальне збагачення залізом продуктів харчування для людей різного віку є проблематичним, враховуючи можливі негативні наслідки вживання заліза у деяких підгруп дітей старшого віку і дорослих.

Як альтернатива для малюків, які не отримують достатню кількість залізовмісних продуктів харчування **(див. табл. 3)**, доступні добавки заліза у вигляді крапель сульфату заліза і жувальних таблеток із залізом або як компонент рідких чи жувальних форм мультивітамінних препаратів. У Канаді використовують обсипання харчових продуктів спеціальним порошком заліза з або без додаткового вмісту цинку. Бар'єрами на шляху адекватного впровадження добавок заліза є:

1) відсутність освіти для медпрацівників і пацієнтів;

2) недотримання режиму прийому, ситуація погіршується за наявності побічних ефектів (нудоти, блювання, закрепів, розладів шлунка, забарвлення зубів);

3) вартість препаратів;

4) відсутність федеральних програм із збагачення продуктів харчування залізом;

5) ризик перевантаження залізом.

Скринінг ДЗ і ЗДА

Фахівці AAP дійшли висновку, що універсальний скринінг на анемію слід проводити з визначенням концентрації Гб приблизно у віці 1 року. Універсальний скринінг буде також включати оцінку факторів ризику, пов'язаних з ДЗ/ЗДА:

- недоношеність або низька вага при народженні;
- вплив свинцю;
- виключно грудне вигодовування після 4-місячного віку без додаткового споживання заліза і перехід на вживання цільного молока або прикорму, які не включають збагачені залізом каші або продукти, природно багаті на залізо **(див. табл. 3)**.

Як було визначено в рамках проведення дослідження National Health and Nutrition Examination, додаткові фактори ризику, а саме проблеми з вигодовуванням, повільний ріст і недостатнє харчування, зазвичай притаманні дітям із потребами в особливому медичному догляді, а також із низьким соціально-економічним статусом, особливо американцям мексиканського походження **(див. табл. 1)**. Селективний скринінг може бути виконаний в будь-якому віці, коли виявлено чинники ризику для ДЗ і ЗДА, в тому числі ризик недостатнього споживання заліза за даними про раціон.

Було визнано, що скринінг на анемію з визначенням вмісту Гб не дає змогу ні виявити дітей з ДЗ, ні конкретно визначити, чи наявна в них ЗДА. У США 60% випадків анемії не пов'язані з ДЗ, а більшість малюків з ДЗ не мають анемії **(див. табл. 2)**. Відомо також, що подальше тестування здійснюється у недостатній мірі, а документація не свідчить про належний контроль концентрації Гб. У одному з досліджень 14% дітей мали позитивний результат скринінгу на анемію. Однак лише у 18,3% з дітей із позитивним результатом скринінгу було проведене подальше тестування, а з цієї групи лише 11,6% отримали документально підтверджену корекцію низького вмісту Гб. Тому немовлятам, у яких встановлена концентрація Гб < 11,0 мг/дл або для яких існує значний ризик ДЗ або ЗДА, як описано раніше, слід виміряти концентрації SF і СРБ або CHr на додаток до концентрації Гб із метою збільшення чутливості і специфічності діагностики. Крім того, AAP, Всесвітня організація охорони здоров'я та Європейське товариство педіатричної гастроентерології, гепатології та харчування також підтримують використання вимірювання концентрації TfR1 як скринінг-тесту, оскільки цей метод був схвалений і були встановлені нормальні значення для немовлят і малюків.

Ще одним кроком до поліпшення існуючої системи скринінгу є використання розроблених на основі нових технологій нагадувань для скринінгу і подальшого спостереження немовлят і дітей переддошкільного віку з діагнозом ДЗ/ЗДА. Нагадування можуть бути включені в електронні медичні картки, і має бути задокументовано, що концентрація Гб досягла нормального рівня. Ефективність будь-якої програми з мінімізації частоти ДЗ і ЗДА повинна відстежуватися і оцінюватися науковцями з допомогою спланованих належним чином програм спостереження.

Висновки

Враховуючи, що недостатність заліза є найбільш поширеним у світі дефіцитом однієї поживної речовини і існують дані про несприятливі наслідки як ДЗ, так і ЗДА для когнітивного й поведінкового розвитку, важливо звести до мінімуму прояви ДЗ і ЗДА у немовлят і дітей переддошкільного віку, не чекаючи безсумнівних доказів залізодефіциту. Залишаються суперечності щодо термінів і методів, використовуваних для скринінгу на ДЗ/ЗДА, а також щодо використання препаратів заліза для запобігання ДЗ/ЗДА. Хоча необхідні подальші дослідження з метою отримання більш високого рівня доказів для вирішення протиріч, наявні на сьогодні дані підтверджують такі рекомендації:

1. Доношені здорові малюки мають достатній вміст заліза, принаймні в перші 4 міс. життя. У грудному молоці міститься дуже мало заліза. Виключно грудне вигодовування немовлят підвищує ризик ДЗ після 4 повних місяців життя. Таким чином, грудне вигодовування немовлят повинно бути доповнене пероральним прийомом препаратів заліза в дозі 1 мг/кг на добу з 4-місячного віку до часу, коли дитина отримуватиме прикорм із відповідним вмістом заліза (у тому числі збагачені залізом каші) **(див. табл. 3)**. При частково грудному вигодовуванні співвідношення грудного молока й суміші визначити важко, тому починаючи з 4-місячного віку немовлята на частково грудному вигодовуванні (більше половини раціону становить грудне молоко), які не отримують залізовмісного прикорму,

Book_1(8)_2011.indb 67 21.02.2011 14:32:30

повинні також додатково отримувати препарати заліза в дозі 1 мг/кг на добу.

2. Для немовлят на штучному вигодовуванні потребу в залізі протягом перших 12 міс. життя можна задовольнити вживанням стандартної дитячої суміші (вміст заліза 10-12 мг/л) і введенням залізовмісного прикорму після 4-6 міс., у тому числі збагачених залізом каш **(див. табл. 3)**. Незбиране молоко не варто використовувати до 12 повних міс.

3. Споживання заліза від 6 до 12 міс. повинно становити 11 мг на добу. Якщо немовлята отримують прикорм, слід рано вводити червоне м'ясо й овочі з високим умістом заліза **(див. табл. 3)**. Якщо потреби в залізі не задовольняються вживанням молочної суміші та прикорму, доцільно збільшити вживання заліза за рахунок прийому рідких добавок заліза.

4. Малюки від 1 до 3 років повинні споживати залізо в дозі 7 мг на добу. Найкраще цього досягнути, додаючи в раціон червоне м'ясо, збагачені залізом каші, овочі, що містять залізо, і фрукти, багаті на вітамін С, який посилює всмоктування заліза **(див. табл. 3 та 4)**. Діти переддошкільного віку, які не отримують заліза з таких джерел, можуть приймати рідкі добавки заліза (для дітей 12-36 міс.) і жувальні форми мультивітамінів (для дітей від 3 років і старших).

5. Усі недоношені діти повинні споживати залізо в дозі не менше 2 мг/кг на добу до 12-місячного віку включно (саме така кількість заліза отримується при вживанні збагачених залізом молочних сумішей). Недоношені діти, яких вигодовують грудним молоком, повинні отримувати добавки заліза в дозі 2 мг/кг на добу не пізніше ніж з 1-місячного віку і доти, доки немовля буде переведене на вигодовування молочною сумішшю, збагаченою залізом, або почне отримувати прикорм, який забезпечить вживання заліза в дозі 2 мг/кг. Виняток слід зробити для немовлят, які отримали навантаження залізом внаслідок декількох переливань еритроцитарної маси.

6. Універсальний скринінг на анемію з визначенням концентрації Гб та оцінкою факторів ризику, пов'язаних з ДЗ/ЗДА, слід провести приблизно у віці 12 міс. Ці фактори ризику включають низький соціально-економічний статус (особливо стосується американських дітей мексиканського походження **[див. табл. 1]**); недоношеність або низьку вагу при народженні в анамнезі; вплив свинцю; виключно грудне вигодовування після 4-місячного віку без додаткового вживання заліза і переведення з грудного вигодовування на вживання незбираного молока або прикорму, який не включає збагачених залізом каш або продуктів, природно багатих на залізо **(табл. 3)**. Додатковими факторами ризику є проблеми з вигодовуванням, повільний ріст і недостатнє харчування, які зазвичай притаманні дітям із потребами в особливому медичному догляді. Для немовлят і дітей переддошкільного віку (1-3 років) додатковий скринінг може бути проведений в будь-який час, якщо є ризик ДЗ/ЗДА, в тому числі у зв'язку з недостатнім споживанням заліза з раціоном.

7. Якщо рівень Гб < 11,0 мг/дл у віці 12 міс., то слід провести подальшу оцінку наявності ЗДА і встановити, чи є це причиною анемії. Якщо існує високий ризик харчового ДЗ, як описано вище в пункті 6, слід провести додаткові тести для підтвердження ДЗ з огляду на його потенційний несприятливий вплив на розвиток нервової системи. Додаткові скринінг-тести на ДЗ або ЗДА повинні включати вимірювання:

- концентрації SF і рівня СРБ або
- концентрації CHr.

8. Якщо у дитини є помірна анемія (вміст Гб на рівні 10-11 мг/дл) і є можливість здійснювати пильний контроль, може бути застосований альтернативний метод діагностики – задокументоване збільшення концентрації Гб в плазмі на 1 г/дл через 1 місяць відповідної залізозамінної терапії, особливо за наявності даних щодо недостатнього отримання заліза з раціоном, свідчитиме про наявність ЗДА.

9. Використання тесту на вміст TfR1 є перспективним для скринінгу ДЗ, і AAP підтримує розвиток нормативів для використання цього аналізу у немовлят і дітей.

10. Якщо діагноз ЗДА (чи будь-якої анемії) або ДЗ був підтверджений даними анамнезу і лабораторних досліджень, дітей із діагнозом ДЗ/ЗДА слід ретельно відстежувати і надалі спостерігати за ними. Електронні записи про стан здоров'я можуть бути використані не тільки для створення нагадувань про скринінг на ЗДА і ДЗ у віці 12 місяців, але й для документального підтвердження того, що діти із ЗДА і ДЗ отримали адекватне лікування після постановки діагнозу.

Підготувала Наталія Купко на основі матеріалів R.D.Baker, F.R. Greer; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics «Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age)» (Pediatrics. 2010 Nov; 126 (5): 1040-50)

Book_1(8)_2011.indb 68 21.02.2011 14:32:30

ДАЙДЖЕСТ

Застосування кортикостероїдних препаратів у постнатальний період для запобігання бронхолегеневій дисплазії та її лікування

Рекомендації Американської академії педіатрії[1]

Хронічне захворювання легень у передчасно народжених дітей, на яке часто страждають глибоко недоношені немовлята (також відоме як бронхолегенева дисплазія – БЛД), надзвичайно резистентне до терапевтичних втручань і має негативні наслідки для розвитку нервової системи. На основі переглянутої і допрацьованої програмної заяви, доповненої оглядом нових даних, створені рекомендації щодо застосування глюкокортикоїдних препаратів для терапії БЛД у постнатальний період.

- Захворюваність на БЛД залишається значною серед глибоко недоношених дітей. БЛД асоціюється із несприятливими ефектами, що призводять до віддалених наслідків, зокрема для розвитку нервової системи. Для оптимізації терапії і поліпшення її результатів у таких немовлят необхідне проведення додаткових рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) застосування глюкокортикоїдів у постнатальний період. При розробці дизайну таких досліджень у майбутньому слід намагатися зводити до мінімуму використання немаскованих глюкокортикоїдів, яке утруднювало аналіз результатів більшості попередніх досліджень. Необхідно також оцінювати віддалені наслідки для розвитку легенів і нервової системи.
- Установлено, що терапія дексаметазоном у високих дозах (приблизно 0,5 мг/кг на добу) зменшує прояви БЛД, але пов'язана із численними несприятливими наслідками (як такими, що виникають у найближчий час, так і віддаленими). Серед них вказуються й порушення розвитку нервової системи. На сьогодні немає підстав стверджувати, що терапія високими дозами забезпечує додаткові терапевтичні переваги у порівнянні з лікуванням більш низькими дозами.

Рекомендація: за відсутності даних рандомізованих досліджень, які свідчили б про поліпшення найближчих і віддалених результатів, терапія дексаметазоном у високих дозах не може бути рекомендованою.

- Терапія дексаметазоном у низьких дозах (< 0,2 мг/кг на добу) може полегшувати екстубацію та сприяти зменшенню кількості коротко- та довготривалих несприятливих ефектів, що спостерігаються при застосуванні високих доз дексаметазону. Необхідне проведення додаткових РКД, достатньо потужних для оцінки впливу терапії дексаметазоном в низьких дозах на частоту виживання без БЛД, а також інших наслідків (як таких, що виникали у найближчий час, так і віддалених).

Рекомендація: немає достатньої кількості доказів для створення рекомендації щодо терапії дексаметазоном у низьких дозах.

- Застосування терапії гідрокортизоном у низьких дозах (1 мг/кг на добу) протягом перших 2 тижнів життя може збільшити частоту виживання без БЛД, не призводячи до шкідливих наслідків для розвитку нервової системи, особливо в дітей, які народилися за наявності внутрішньоутробного запалення. Клініцисти мають знати про можливе підвищення ризику ізольованої перфорації кишечника, пов'язаної з раннім супутнім лікуванням інгібіторами синтезу простагландинів. Необхідне проведення додаткових РКД, орієнтованих на пацієнтів, які можуть отримати максимальну вигоду, для виявлення впливу на розвиток нервової системи. Також слід розробляти стратегії лікування, спрямовані на зменшення кількості випадків ізольованої перфорації кишечника.

Рекомендація: рання терапія гідрокортизоном може бути корисною для конкретної популяції пацієнтів, однак недостатньо доказів, щоб рекомендувати її для всіх дітей із ризиком розвитку БЛД.

- У жодному РКД не було показано, що призначення більш високих доз гідрокортизону (3-6 мг/кг на добу) після першого тижня постнатального віку поліпшує частоту виживання без БЛД. Необхідне проведення РКД для оцінки впливу цієї терапії як на наслідки, що виникають у найближчий час, так і на віддалені результати.

Рекомендація: наявних даних недостатньо, щоб створити рекомендацію щодо терапії гідрокортизоном у високих дозах.

Watterberg K.L.; American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Policy statement – postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics. 2010; 126 (4): 800-8

Book_1(8)_2011.indb 69 21.02.2011 14:32:30

АНКЕТА ЧИТАЧА

Шановні читачі!

Нас цікавить ваша думка щодо інформаційного наповнення журналу «Дитячий лікар». Ми будемо вдячні, якщо ви відповісте на поставлені питання. Це допоможе нам зробити журнал цікавішим і кориснішим!

П.І.Б ----------
Спеціальність ----------
Посада, вчене звання ----------
Місце роботи (назва медичного закладу і відділення)

Оцініть за 5-бальною шкалою наповнення журналу й аргументуйте свою оцінку

☐ Необхідність у повсякденній практиці ----------
☐ Інформативність ----------
☐ Форма подачі ----------
☐ Дизайн ----------

Ваш коментар (за можливості вкажіть переваги й недоліки журналу) ----------
---

Назвіть три найкращі статті з цього номера, оцініть їх за 5-бальною шкалою

1. ----------
2. ----------
3. ----------

Які теми ви хотіли би побачити в наступних номерах?

Теми:

Якому формату подачі матеріалу ви віддаєте перевагу?

☐ Рекомендації спеціалізованих товариств
☐ Оцінка експерта
☐ Результати клінічних досліджень
☐ Огляд
☐ Майстер-клас
☐ Інший (укажіть, який саме)----------

*Я добровільно передаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Здоров'я України». Також даю згоду на їх використання для отримання від компанії (осіб пов'язаних з нею, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на внесення моїх персональних даних в базу компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис ----------

Book_1(8)_2011.indb Sec1:70 21.02.2011 14:32:31

ДАЙДЖЕСТ

Премедикація при проведенні ендотрахеальної інтубації у новонароджених в умовах планового лікування

Рекомендації Американської академії педіатрії

Ендотрахеальна інтубація широко застосовується при лікуванні новонароджених. Метою клінічного звіту є огляд наявних на сьогодні даних про використання премедикації при проведенні інтубації, виявлення прогалин у знаннях і забезпечення рекомендацій, керуючись якими слід приймати рішення щодо використання премедикації.

Клінічні аспекти

- Для проведення ендотрахеальної інтубації необхідне відповідне обладнання, а саме джерело кисню, дихальні мішки відповідного розміру, маски, ендотрахеальні трубки, зонд, ларингоскоп і аспіратор.
- Увесь допоміжний персонал, який асистує при проведенні процедури, повинен мати чіткі визначені наперед обов'язки.
- При проведенні інтубації у немовлят в умовах планового лікування слід здійснювати кардіореспіраторний моніторинг, контроль насичення киснем і неінвазивний моніторинг артеріального тиску; також слід мати можливість слідкувати за вмістом двоокису вуглецю наприкінці видиху. Слід забезпечити декомпресію шлунка і бажано – внутрішньовенний доступ.
- Весь персонал, який бере участь в інтубуванні новонароджених, повинен оволодіти навичками використання ларингеального маскового повітропроводу (ларингеальної маски, laryngeal mask airway [LMA]), оскільки цей пристрій може виявитися ефективним для проведення інтубації в деяких випадках, коли штучна вентиляція легень дихальним мішком не є адекватною. LMA відповідного розміру повинні бути наявними при проведенні всіх інтубацій, особливо якщо передбачаються будь-які труднощі. LMA були успішно використані в немовлят із малим ступенем недоношеності та доношених новонароджених вагою понад 2,5 кг.
- Фахівці, які проводять інтубації, повинні мати досвід з використання штучної вентиляції легень дихальним мішком і бути обізнаними з наслідками процедури ларингоскопії та інтубації, а також ризики та переваги проведення премедикації. Відразу після інтубації за даними аускультації і моніторингу вмісту двоокису вуглецю наприкінці видиху слід переконатися у тому, що ендотрахеальну трубку встановлено відповідним чином.
- Премедикацію слід використовувати при проведенні всіх ендотрахеальних інтубацій у новонароджених, за винятком екстреної інтубації під час реанімації в пологовому залі або після різкого погіршення чи критичного захворювання в більш пізньому віці. Перевагу слід надавати препаратам із швидким початком дії та її короткою тривалістю.
  - Слід застосовувати снодійні засоби в дозах, у яких вони чинять анальгетичну/анестетичну дію.
  - Слід розглядати можливість застосування ваголітичних препаратів і швидкодіючих міорелаксантів.
  - Необхідно уникати використання самих лише седативних препаратів, таких як бензодіазепіни, без додавання анальгетиків.
  - Не слід використовувати міорелаксанти без болезаспокійливих препаратів.
- У кожному відділенні слід розробляти протоколи і списки препаратів, застосуванню яких надається перевага, з метою поліпшення дотримання вимог і зведення до мінімуму лікарських помилок і побічних ефектів.
- У випадку відсутності внутрішньовенного доступу можуть бути розглянуті альтернативні шляхи введення препаратів, наприклад внутрішньом'язовий.

Kumar P., Denson S.E., Mancuso T.J. Clinical report – premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate. Pediatrics. 2010; 125 (3): 608-615

Book_1(8)_2011.indb 71 21.02.2011 14:32:31

Ефективність та безпека ібупрофену та парацетамолу у дітей та дорослих

З метою порівняльної оцінки знеболювальної, жарознижувальної ефективності, а також безпеки ібупрофену й парацетамолу в дітей та дорослих C.A. Pierce і B. Voss (США) здійснили метааналіз разом з якісним оглядом літератури.

Пошук англомовних статей проводили у базах PubMed/MEDLINE (протягом серпня 2009 р.) і EMBASE (протягом січня 2008 р.). Під час пошуку в базах PubMed/MEDLINE використовували такі ключові слова: ібупрофен, ацетамінофен, парацетамол, клінічні дослідження, рандомізовані клінічні дослідження. Під час пошуку в базі EMBASE ключовими словами були: ібупрофен і ацетамінофен; при цьому пошук обмежували таким критерієм, як дослідження у людей/клінічні дослідження.

Уся знайдена в зазначених базах англомовна література була опрацьована. Оглядові статті аналізували на предмет наявності джерел, які стосуються теми дослідження, у результаті чого отримано додаткові матеріали. В остаточний аналіз включені тільки ті статті, у яких безпосередньо порівнювали ібупрофен і парацетамол.

Отже, було відібрано 85 статей, у яких безпосередньо порівнювали ібупрофен і парацетамол, 54 з них стосувалися знеболювальної ефективності, 35 – жарознижувального впливу, а 66 – безпеки застосування (у деяких статтях висвітлено більше 1 із зазначених пунктів).

Якісний огляд літератури показав, що здебільшого ібупрофен був ефективнішим за парацетамол у лікуванні болю та лихоманки, як у дітей, так і у дорослих, а безпека цих двох препаратів була порівнянною.

Дані метааналізу статей, які описували рандомізовані клінічні дослідження і у яких було достатньо якісної інформації для обчислення відношення шансів (стосовно побічних реакцій) або стандартизованої різниці середніх (СРС) (щодо болю та лихоманки), підтвердили якісні результати, які стосувалися впливу на біль у дорослих (СРС 0,69; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,57-0,81) та дітей (СРС 0,28; 95% ДІ 0,10-0,46) через 2 год після прийому препарату та на лихоманку у дітей (СРС 0,26; 95% ДІ 0,10-0,41) через 4 год після прийому препарату. Стосовно жарознижувальної ефективності у дорослих було неможливо зробити висновки у зв'язку з відсутністю даних для проведення належної оцінки. Комбіноване відношення шансів у дорослих, у яких спостерігалась принаймні 1 побічна реакція, свідчило на користь ібупрофену, однак різниця не була статистично достовірною (1,12; 95% ДІ 1,00-1,25). У дітей не спостерігалося різниці між препаратами за частотою побічних реакцій (0,82; 95% ДІ 0,60-1,12).

Таким чином, результати метааналізу продемонстрували, що ібупрофен має таку ж саму або вищу ефективність стосовно парацетамолу в лікуванні болю та лихоманки у дорослих та дітей. За безпекою ці два препарати є порівнянними.

Pierce C.A., Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. Ann Pharmacother. 2010; 44 (3): 489-506

Вплив ібупрофену на післяопераційні кровотечі у дітей, яким провели тонзилектомію

Метою дослідження H. Yaman et al. (відділення оториноларингології, медичний факультет Університету Дюздже, Туреччина) було з'ясувати, як впливає ібупрофен на кровотечі у дітей, яким було видалено мигдалики. Автори опрацювали усі медичні карти дітей, які зазнали тонзилектомії з аденоїдектомією або без неї. Вік дітей на момент операції становив від 3 до 16 років (середній вік – 7,55 ± 3,01). Дітей розподілили в групи залежно від препарату, який вони отримували для полегшення післяопераційного болю. До групи парацетамолу ввійшло 109 дітей, а до групи ібупрофену – 62 дитини.

Кровотечі після проведення тонзилектомії спостерігалися у 7 (4,1%) дітей, при цьому первинні кровотечі відмічено у 5 осіб, а вторинні – у 2. Післяопераційні кровотечі спостерігалися у 3 дітей з групи ібупрофену (4,8%) і у 4 – з групи парацетамолу (3,7%). Статистично достовірної різниці між групами не було.

Таким чином, прийом ібупрофену не пов'язаний із підвищеним ризиком кровотеч. Цей препарат є безпечним для використання з метою полегшення болю після проведення тонзилектомії.

Yaman H., Belada A., Yilmaz S. The effect of ibuprofen on postoperative hemorrhage following tonsillectomy in children. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2010