

Зміст

Погляд фахівця

Добовий моніторинг артеріального тиску – сучасний метод контролю артеріальної гіпертензії у дітей
Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак 5

Лекція

Пурпура Шенлейна – Геноха у дітей: клініко-діагностическіе підходи
О.С. Третьякова 8

Школа педіатра

Дискуссионные вопросы методики оценки аускультации легких у детей
А.В. Катилев, С.В. Зайков, Д.В. Дмитриев 19

Огляд

Роль оксиду азоту в перебігу муковісцидозу в дітей
Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова 27

Рахіт: діагностика, лікування та профілактика 33

Ефективність і безпечність використання ібупрофену в педіатричній практиці 55

Інформація для батьків

Ювенільний ревматоїдний артрит: що треба знати
Я. Є. Бойко 39

Актуальна тема

Безпека лікарських засобів у дітей 53

Клінічні дослідження

Застосування цефуроксиму в лікуванні гострого середнього отиту в дітей 63

Профілактика та лікування ГРВІ у дітей шкільного віку з використанням ентерального рекомбінантного ліпосомального α -2b інтерферону
І.Л. Височина, О.Є. Абатуров 66

Клінічні особливості перебігу, діагностики та лікування грипу у дітей в умовах епідеміологічного спалаху у Вінницькій області
І.І. Незгода, О.В. Нікульченко, О.М. Гузовата 73

Рекомендації

Серцево-легенева реанімація та невідкладна допомога при серцево-судинних захворюваннях новонароджених
Рекомендації Американської кардіологічної асоціації (листопад 2010 р.) 78



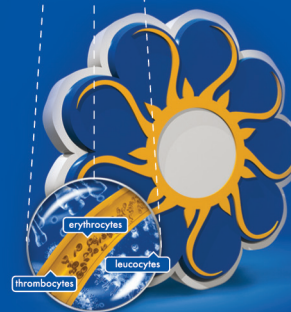
СІНЕВО[®]
медична лабораторія
synevo

ЄВРОПЕЙСЬКА МЕРЕЖА МЕДИЧНИХ ЛАБОРАТОРІЙ В УКРАЇНІ

додає цінність діагнозу



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



Всеукраїнська служба інформації:

0 (800) 50-70-30

(безкоштовно зі стаціонарних)

Виклик медичної сестри додому в м. Києві:

(098) 764-64-63
(099) 764-64-63

Ліцензія МОЗ АВ№394484 від 09.02.08, Свідоцтво про атестацію №ПТТ-453/08 від 31.12.08
Свідоцтво про атестацію бактеріологічної лабораторії №ПТТ-452/08 від 31.12.08

www.synevo.ua

Редакційна колегія

Антипкін Юрій Геннадійович

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

Бережний В'ячеслав Володимирович

д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 2
Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ –
координатор групи за спеціальністю педіатрія

Беш Леся Василівна

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

Волосовець Олександр Петрович

член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор,
завідувач кафедри педіатрії № 2 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

Коренів Микола Михайлович

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

Костроміна Вікторія Павлівна

д.м.н., професор, завідувач відділення дитячої пульмонології
та алергології Інституту фізіатрії 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

Кривоустов Сергій Петрович

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

Леженко Геннадій Олександрович

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

Марушко Юрій Володимирович

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

Омельченко Людмила Іванівна

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

Охотнікова Олена Миколаївна

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

Подольський Василь Васильович

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

Сенаторова Ганна Сергіївна

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

Третьякова Ольга Степанівна

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

Шадрін Олег Геннадійович

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

Галина Занько

Дизайн/верстка

Олександр Ждан

Начальник відділу реклами

Анастасія Чаплиженко

Менеджер з реклами

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

Відділ передплати та розповсюдження


(044) 585-61-21
Parubec@id-zu.com

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

Передплатний індекс 37812
Журнал видається 6 разів на рік.

Підписано до друку 24.10.2011 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 рекламода-
вець.

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

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

Добовий моніторинг артеріального тиску – сучасний метод контролю артеріальної гіпертензії у дітей

Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак,

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

На сьогодні добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) все частіше визнається необхідним для встановлення діагнозу і ведення хворих із артеріальною гіпертензією (АГ) (А.А. Александров, 1997–2008, И.В. Леонтьева, 2000–2007, Н.М. Коренев, Л.Ф. Богмат, 2011). Більше того, застосування ДМАТ у клінічних дослідженнях у дітей може бути навіть більш важливим, ніж у дорослих, що підтверджується дослідженнями останніх років (А. Zanchetti et al., 2009).

В останніх рекомендаціях Європейського товариства гіпертензії (2009 рік) наголошується на тому, що помірні підвищення артеріального тиску (АТ) у дітей та підлітків більш поширені, ніж вважалося раніше, і відхилення АТ від вікових меж у дітей часто переходять в АГ у дорослих. Саме в ці рекомендації вперше, на відміну від аналогічних рекомендацій 2003 і 2007 років, було включено розділ, присвячений гіпертензії в дитячому і підлітковому віці.

У дітей АГ часто перебігає безсимптомно, і підвищений АТ виявляють випадково під час профілактичних оглядів. На жаль, вимірювання АТ під час таких оглядів не завжди дає змогу виявити АГ на ранніх етапах її розвитку, коли захворювання має лабільний перебіг і артеріальний тиск нестабільний (В.Ю. Приходько, 2004, Н.М. Коренев с соавт., 2010).

Упровадження в практику дитячих кардіологів ДМАТ дає можливість більш точно встановити діагноз, визначити прогноз перебігу захворювання, проводити контроль лікування (G. Parati et al., 2008; G.S. Stergiou et al., 2008).

Переваги використання ДМАТ (ВООЗ¹/МТАГ², 1999 р.):

- дані ДМАТ точніше відображають рівень АТ в умовах звичайного життя пацієнтів;
- середні значення АТ, отримані при ДМАТ, тісніше пов'язані з ураженням органів-мішеней, ніж дані клінічних вимірювань;
- дані ДМАТ до початку лікування можуть мати прогностичне значення у розвитку серцево-судинних ускладнень;

- регрес ураження органів-мішеней тісніше пов'язаний зі зміною середньодобових значень АТ, ніж із рівнем клінічного АТ.

У дітей метод ДМАТ стали широко застосовувати відносно недавно. Так, у 1997 р. М. Soergel і співавт. (М. Soergel, М. Kirschstein, С. Busch et al., 1997) визначили нормативні середні значення АТ у дітей і підлітків за даними добового моніторування в результаті мультицентрового дослідження, що охоплювало 1141 дитину. Ці показники на сьогодні найчастіше застосовують як нормативні для оцінювання даних ДМАТ у дітей.

Необхідною умовою використання моніторування є відповідність двом міжнародним стандартам. Це Американський національний стандарт для електронних або автоматичних сфігмоманометрів, розроблений ААМІ³, і протокол, розроблений ВНС⁴ (Великобританія).

Показання до проведення ДМАТ

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства з артеріальної гіпертензії і Європейського товариства кардіологів (2007), показаннями до проведення ДМАТ у дітей є:

- встановлення діагнозу АГ;
- значні коливання АТ під час одного або декількох візитів;
- підозра на гіпертензію «білого халата» (white coat hypertension);
- поява симптомів, що дають змогу запідозрити наявність гіпотонічних епізодів;
- АГ, резистентна до медикаментозного лікування;
- перед початком медикаментозної терапії антигіпертензивними препаратами і в процесі лікування для оцінювання його ефективності.

Деякі автори рекомендують використовувати ДМАТ для обстеження осіб молодого віку, що мають несприятливу спадковість щодо АГ (Л.М. Беляева, В.Н. Ростовцев, И.И. Новик, 1991).

Велике значення має вивчення індивідуального добового ритму АТ при хронотерапевтичному режимі медикаментозного лікування (В.А. Таболин, Е.В. Неудачин, 1996).

¹Всесвітня організація охорони здоров'я.

²Міжнародне товариство з артеріальної гіпертензії.

³Association for the Advancement of Medical Instrumentation.

⁴British Hypertensive Society.

Неінвазивний метод ДМАТ є оптимальним для дитячого віку і не має протипоказань. Із відомих ускладнень ДМАТ слід відзначити: набряк передпліччя і кисті, петехіальні крововиливи, контактний дерматит. Із метою запобігання появі петехіальних крововиливів не слід проводити ДМАТ дітям із тромбоцитопенією, тромбоцитопатією та іншими порушеннями судинно-тромбоцитарного гомеостазу в період загострення. Для запобігання розвитку набряку дистальної частини кінцівки і контактного дерматиту манжети слід накладати не на оголене плече, а на рукав тонкої сорочки. Вихідну трубку приладу слід спрямувати вгору, щоб пацієнт за необхідності міг надягти поверх манжети інший одяг.

Згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів із профілактики і лікування АГ (2008), денним артеріальним тиском вважається тиск у період з ранку до нічного сну (як правило, з 7.00 до 22.00), нічним – у період нічного сну (найчастіше з 22.00 до 7.00). Удень тиск вимірюють кожні 15-30 хвилин, уночі – кожні 30-60 хвилин.

АТ реєструють на «неробочій» руці пацієнта, однак при асиметрії більше 10 мм рт. ст. – на руці з більшим значенням АТ. Манжету фіксують на плечі на 2 см вище ліктьового згину, щоб вона не зісковзувала. Відповідно до рекомендацій ВООЗ (1993), стандартна манжета для дорослих повинна мати внутрішню камеру шириною від 13 до 15 см і довжиною 30-35 см із обхватом не менше 80% окружності плеча.

У дітей рекомендовано застосовувати манжету менших розмірів. Більшість сучасних моніторів АТ мають у своїй комплектації манжети трьох розмірів: дитячу (малу) – до 24 см, нормальну (середню) – 24-32 см, велику – 32-42 см.

Необхідно враховувати, що тиск у плечовій артерії збільшується на 5 мм рт. ст. при переміщенні руки із горизонтального положення у вертикальне. Для виключення цього феномена пацієнту необхідно пояснити, що під час вимірювання тиску апаратом рука повинна бути повністю нерухома, а м'язи – максимально розслаблені. Пацієнту необхідно вести щоденник, в якому він буде відображати розклад дня, емоційне і розумове навантаження, зміни в самопочутті, час прийняття ліків і процедур.

У дослідженнях, проведених у великих популяціях, виявлено, що значення АТ у здорових осіб при традиційних вимірюваннях перевищують значення, отримані при ДМАТ. У пацієнтів із м'якою та помірною формами АГ середні значення систолічного АТ (САТ) на 4-5 мм рт. ст., а діастолічного (ДАТ) на 3-9 мм рт. ст. нижчі за величини, виявлені при одноразових вимірюваннях у стаціонарі. Тому дані ДМАТ і традиційних клінічних вимірювань АТ повинні розглядатися як взаємодоповнюючі.

Оцінювання даних моніторування

При аналізі даних, отриманих під час ДМАТ, найбільш інформативними є такі групи параметрів:

- середні значення АТ (систолічного, діастолічного, пульсового і середнього гемодинамічного) за добу, день та ніч;
- максимальні та мінімальні значення АТ в різні періоди доби;
- показники «навантаження тиском» (індекс часу гіпертензії, індекс площі гіпертензії) за добу, день та ніч;
- варіабельність АТ;
- добовий індекс (ступінь нічного зниження АТ);
- вранішній підйом АТ (величина і швидкість вранішнього підйому АТ);
- тривалість гіпотонічних епізодів (індекс часу та індекс площі гіпотензії) у різні періоди доби.

Середні значення АТ (систолічного, діастолічного, середнього гемодинамічного, пульсового) дають уявлення про рівень АТ у хворого.

Артеріальною гіпертензією у дітей вважають значення АТ вище 95 перцентиля (див. **таблицю 1**).

Значення між 90 і 95 перцентилем слід розцінювати як «високий нормальний АТ». Виділення цього поняття, з одного боку, дає змогу запобігти гіпердіагностиці АГ і не завдає психічної травми дитині та її батькам, з іншого боку, передбачає виділення групи ризику розвитку АГ, що потребує профілактичних заходів і динамічного спостереження.

Із метою кількісної оцінки епізодів підвищеного АТ застосовуються показники «навантаження тиском». Вони більш точно, ніж середні значення АТ, характеризують гіпербаричне навантаження на органи-мішені. Навантаження тиском оцінюють за наведеними нижче показниками.

Індекс часу (ІЧ) гіпертензії або частка часу за добу, протягом якого АТ є підвищеним. Цей показник визна-

Таблиця 1. Показники артеріального тиску (в мм рт. ст.) за даними добового моніторування у дітей та підлітків залежно від зросту (50 і 95-й перцентилі) (M. Soergel et al., 1997)

Зріст, см	Протягом доби		Денний час		Нічний час	
Хлопчики						
120	105/65	113/72	112/73	123/85	95/55	104/63
130	105/65	117/75	113/73	125/85	96/55	107/65
140	107/65	121/77	114/73	127/85	97/55	110/67
150	109/66	124/78	115/73	129/85	99/56	113/67
160	112/66	126/78	118/73	132/85	102/56	116/67
170	115/67	128/77	121/73	135/85	104/56	119/67
180	120/67	130/77	124/73	137/85	107/55	122/67
Дівчатка						
120	103/65	113/73	111/72	120/84	96/55	107/66
130	105/66	117/75	112/72	124/84	97/55	109/66
140	108/66	120/76	114/72	127/84	98/55	111/66
150	110/66	122/76	115/73	129/84	99/55	112/66
160	111/66	124/76	116/73	131/84	100/55	113/66
170	112/66	124/76	118/74	131/84	101/55	113/66
180	113/66	124/76	120/74	131/84	103/55	114/66

чається за відсотком вимірювань, що перевищують або дорівнюють 95 перцентиліам.

ГЧ гіпертензії у здорових дітей та підлітків не повинен перевищувати 25%. При лабільній АГ ГЧ становить від 25 до 50%. Стабільна АГ діагностується за ГЧ не менше 50%.

При рівнях АТ, що значно відрізняються від норми, ГЧ наближується до 100%, втрачаючи при цьому свою інформативність. У таких випадках розраховують індекс площі (ІП) – показник «площі під кривою» ДМАТ (площа фігури, яка обмежена кривою підвищеного АТ і верхньою межею нормального АТ).

Визначення **варіабельності** передбачає оцінювання відхилень АТ від кривої добового ритму.

Показано, що для добового профілю АТ здорових підлітків характерні мінімальні значення о 2 годині ночі і два денних піки підвищення (об 11 і 19 годинах) (В.И. Петров, М.Я. Ледаев, 1999).

В алгоритмах сучасних систем для моніторингу АТ найчастіше розраховують стандартне відхилення від середнього АТ (СВ) за добу, денний і нічний періоди.

Для оцінювання варіабельності АТ також використовують коефіцієнт варіації (КВ), який визначається за формулою:

$$КВ = \frac{СВ}{Ср} \times 100,$$

де КВ – коефіцієнт варіації, СВ – стандартне відхилення, Ср – середнє значення параметра.

І.В. Леонтєва і співавт. (2000) провели дослідження КВ у 240 здорових підлітків 13-15 років (И.В. Леонтєва, Ю.М. Белозеров, Л.И. Агапитов и соавт., 2000) і отримали такі результати (табл. 2).

Таблиця 2. Нормативні значення коефіцієнта варіації (%) у здорових підлітків (И.В. Леонтєва с соавт., 2000)

День			Ніч		
САТ	ДАТ	АТ	САТ	ДАТ	АТ
Дівчатка					
11,3	16,3	12,3	10,6	14,4	12,1
Хлопчики					
11,2	14,5	12,1	11,2	14,7	12,7

Якщо у хворого підвищене хоча б одне із чотирьох значень КВ (КВ САТ день, КВ ДАТ день, КВ САТ ніч, КВ ДАТ ніч), його відносять до групи осіб із нестабільним АТ (В.Г. Майданник, В.Ф. Москаленко, 2007).

Підвищена варіабельність АТ асоціюється із ураженням органів-мішеней (гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, нефропатія та ін.) (В.Г. Майданник, В.Ф. Москаленко, 2007; И.В. Леонтєва, Л.И. Агапитов, 2000; R.V. Devereux, T.G. Pickering, 1991).

Ефективна антигіпертензивна терапія зазвичай призводить до зменшення варіабельності АТ. Якщо на тлі лікування спостерігається значне збільшення варіабельності АТ, результати лікування слід вважати незадовільними.

Добовий індекс (ДІ – ступінь нічного зниження АТ) показує різницю між середніми денними і нічними зна-

ченнями АТ у відсотках від денної середньої величини. Оптимальним є зниження нічного АТ на 10-20% щодо денних показників.

За величиною добового індексу виділяють чотири групи пацієнтів із:

1) нормальним (оптимальним) ступенем нічного зниження АТ (в англомовній літературі – «dippers») – ДІ 10-20%;

2) недостатнім ступенем нічного зниження АТ («non-dippers») – $0 < ДІ < 10\%$;

3) підвищеним ступенем нічного зниження АТ («over-dippers») – $ДІ > 20\%$;

4) стійким підвищенням нічного АТ («night-peakers») – $ДІ < 0$.

За даними Н.М. Коренева с соавт. (2010), у підлітків із первинною АГ визначена така структура типів добового профілю АТ: з адекватним нічним зниженням – у 31,64%; із недостатнім нічним зниженням – у 15,3%; із надлишковим нічним зниженням – у 2,04% обстежених.

Авторами встановлено, що у пацієнтів із недостатнім нічним зниженням АТ або його нічним підвищенням відбувається достовірне розширення порожнини лівого шлуночка, збільшення індексу маси міокарда лівого шлуночка. Тому добовий профіль АТ є незалежним фактором ризику формування ураження органів-мішеней.

Вранішній підйом АТ (величина і швидкість вранішнього підйому АТ)

Величина вранішнього підйому АТ оцінюється за різницею між максимальним і мінімальним АТ у період із 4.00 до 10.00 години ранку. Швидкість вранішнього підйому АТ оцінюється за співвідношенням величини і часу підйому АТ.

Показники ДМАТ, такі як підвищена варіабельність АТ, збільшення швидкості вранішнього підйому АТ, недостатнє його зниження в нічний період є найбільш інформативними предикторами формування первинної АГ (В.Г. Майданник, В.Ф. Москаленко, 2007).

Виявлено, що у дітей, як і в дорослих, існує тісна кореляція між показниками добового моніторингу АТ і змінами в серці. Відзначається позитивна кореляція між індексом маси міокарда лівого шлуночка і середнім систолічним АТ протягом доби (В. Chamontin, F. Begasse, P. Barthe et al., 1991). Показано зміни судин сітківки і ниркових артерій у дітей при персистуючому підвищенні АТ (R.M. Schieken, 1995).

Установлено прогностично несприятливе значення нічної АГ. Нічна артеріальна гіпертензія виявляється у 20% дітей із захворюваннями нирок при збереженій функції нирок (G.S. Reusz, M. Nybor, P. Tulassay et al., 1994) і є головним фактором ризику прогресування захворювання нирок (N. Lingens, M. Freund, T. Seeman et al., 1997; N. Lingens, E. Dobos, K. Witte et al., 1997).

Таким чином, метод ДМАТ продемонстрував свою значимість та ефективність для діагностики АГ як у дорослих, так і в дітей і може бути рекомендований для широкого застосування в дитячій кардіології.

Список літератури знаходиться в редакції

Пурпура Шенлейна – Геноха у дітей: клініко-діагностическі підходи



Д.м.н., професор
О.С. Третьякова

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

Пурпура (болезнь) Шенлейна – Геноха (геморрагический васкулит) относится к группе системных васкулитов и рассматривается как генерализованный микротромбоваскулит (J.T. Lie, 1994) неясной этиологии, в основе которого лежат асептическое воспаление и дезорганизация стенок микрососудов, поражающие сосуды кожи и внутренних органов в системе микроциркуляции. По своей сути пурпура Шенлейна – Геноха – это первичный системный васкулит, который в соответствии с классификацией системных васкулитов относится к группе васкулитов с преимущественным поражением сосудов мелкого калибра (Консенсус EULAR¹/PReS², 2006).

В Международной статистической классификации болезней X пересмотра (МКБ-X) пурпура Шенлейна – Геноха обозначена как *аллергическая пурпура* и имеет шифр Д 69.0. В странах бывшего СССР (исключения не составляет и Украина) широкое распространение получил термин «геморрагический васкулит», предложенный еще в 1959 году академиком В.А. Насоновой. Из других названий следует упомянуть следующие: анафилактикоидная пурпура, аллергический васкулит, геморрагический иммунный микротромбоваскулит, сосудистая нетромбоцитопеническая пурпура, геморрагическая идиопатическая пурпура, капилляротоксикоз и, наконец, пурпура (болезнь) Шенлейна – Геноха.

Первым заболевание, в настоящее время известное как пурпура Шенлейна – Геноха, описал Вильям Геберден (William Heberden) в Лондоне в своем труде «Commentarii de Marlbaun», вышедшем в 1801 г. В 1808 г. Роберт Виллан (Robert Willan) ввел термин «*purpura haemorrhagica*». Климент Оливье (Clement Ollivier) в 1827 году обратил внимание на сочетание пурпуры и болей в животе, однако это состояние как самостоятельная нозологическая форма не рассматривалось до 1837 года, пока Йоханн Лукас Шенлейн (Johann Lukas Schönlein) не назвал сочетание артралгий и артритов с макулярной сыпью *reliosis rheumatica* (ревматическое ливедо) или *purpura rheumatica*. В 1874 году Эдуард

Хайнрих Генох (Eduard Heinrich Henoch) описал четыре случая заболевания у детей, проявляющегося кровавой диареей, болями в животе и сыпью в сочетании с болезненными суставами (*purpura abdominalis*). Однако и терапевт Шенлейн, и педиатр Генох описывали сыпь скорее как макулярную, нежели как пурпуру. Геноху также принадлежит описание молниеносной формы – *purpura fulminans* (1887 г.), и именно он обратил внимание на то, что болезнь не всегда прекращается самостоятельно и может в действительности быть связана с поражением почек и смертью. В свою очередь, Уильям Ослер (William Osler), работавший в конце XIX – начале XX века в Балтиморе и Оксфорде, описал три варианта поражения почек при этом заболевании: первый – в виде острого, бурного развития быстро прогрессирующего нефрита со всеми его признаками и нередко с летальным исходом в ближайшее время, второй – по типу острого начала с постепенным снижением активности и полной ремиссией, третий (по-видимому, наиболее частый) – в виде хронического рецидивирующего гломерулонефрита, способного обусловить развитие терминальной почечной недостаточности в отдаленном периоде. До 1890 г. *purpura rheumatica*, *purpura abdominalis* и *purpura fulminans* рассматривались как самостоятельные заболевания. Объяснялось это разнообразием клинических проявлений, отсутствием обобщенного материала. Только в 1890 г. фон Душ и Гохе обобщили случаи этого заболевания и пришли к выводу, что это одно заболевание с различными клиническими симптомами, и назвали его болезнью Шенлейна – Геноха.

И хотя прошло более 200 лет (Heberden, 1801) после первого описания клинических проявлений этого заболевания, однако интерес исследователей к нему не ослабевает и в настоящее время. Последняя четверть XX столетия и начало XXI века отмечены ростом заболеваемости геморрагическим васкулитом (ГВ). Долгое время пурпура Шенлейна – Геноха, впервые наблюдавшаяся у детей, считалась болезнью детского возраста.

¹European League Against Rheumatism – Европейская Антиревматическая Лига.

²Paediatric Rheumatology European Society – Европейское общество детских ревматологов.

Однако в последние десятилетия показано, что, несмотря на наибольшую частоту геморрагического васкулита у детей, развитие болезни возможно в любом возрасте, в т. ч. у пожилых людей. Вместе с этим были выявлены различия в течении болезни у детей и взрослых. По мнению большинства авторов, пурпура Шенлейна – Геноха у детей имеет относительно доброкачественное течение с благоприятным исходом в большинстве случаев. В то же время у взрослых болезнь протекает более тяжело с длительным и резистентным к лечению поражением кожи и более частым исходом гломерулонефрита в хроническую почечную недостаточность.

Геморрагический васкулит регистрируется в 140 случаях на 1 миллион населения, заболеваемость у детей составляет 23–26 на 10 тыс. детского населения. Заболевание может начаться в любом возрасте, однако до 3 лет дети болеют редко. По данным различных источников, наиболее подвержены этому заболеванию дети в возрасте 3–8 и 7–11 лет. Более редкую заболеваемость детей в ясельном возрасте можно объяснить их низкой иммунологической реактивностью, а также еще не состоявшейся сенсибилизацией организма. Большая поражаемость детей школьного возраста связана с повышением уровня сенсибилизации и интенсивности аллергических реакций в этом возрастном периоде.

Заболеваемость геморрагическим васкулитом регистрируется в течение всего года, максимум ее приходится на зимне-весенний период. Заметный подъем числа случаев заболевания в этот период можно объяснить не столько влиянием метеорологических факторов, сколько интенсивными контактами детей в коллективах, повышенной заболеваемостью ОРВИ, в том числе и гриппом, обострениями хронических очагов инфекций, аллергической настроенностью организма. Этому способствует и снижение реактивности организма к исходу зимы.

Этиология

Вопрос о причинах и условиях, способствующих возникновению болезни Шенлейна – Геноха, до сих пор является неясным. Уровень современной науки позволяет познавать разнообразие клинических проявлений, уточнять патогенез, но этиологически значимый агент так и не выявлен. Тем не менее, можно выделить ряд факторов и условий, оказывающих прямое или косвенное влияние на возникновение этого заболевания. Принято выделять провоцирующие, «разрешающие» и опосредованные (стрессовые) факторы.

Провоцирующие факторы

- Инфекционные:
 - вирусы (цитомегаловирус, вирусы гепатитов В и С, ВИЧ и т. д.; персистенция вирусного антигена HBSAg, парвовируса В19, респираторных вирусов и др.);
 - бактерии (β-гемолитический стрептококк группы А, стафилококки, микоплазмы, клебсиелла, иерсиния, сальмонелла и т. д.); причем имеют значение не только острые заболевания, но и наличие очагов хронической инфекции (кариес, синусит, тонзиллит, аденоидит и т. д.);
 - паразитарные инвазии.
- Пищевые аллергены.

«Разрешающие» факторы

- профилактические прививки;
- введение иммуноглобулинов;
- другие лекарственные нагрузки.

Реализация действия этих факторов осуществляется путем сенсибилизации детского организма. Причем сочетание факторов атопии и инфекции создает высокий риск возникновения геморрагического васкулита.

Опосредованные (стрессовые) факторы

- охлаждение, перегревание;
- физические травмы;
- оперативные вмешательства и т. д.

Все эти неспецифические стрессоры, в том числе физическое и нервно-психическое перенапряжение, действуют как факторы, провоцирующие развитие парааллергических реакций.

Активно ведутся поиски генетических особенностей лиц, заболевающих геморрагическим васкулитом. Установлено, что семейная предрасположенность связана с наличием антигенов HLA В8, Вw35, А1, А2, А10, а также с дефицитом компонента компонента С7, а при развитии нефрита – компонента С3. Представляют интерес результаты исследователей из Китая, которые проанализировали варианты аллелей гена трансформирующего фактора роста β (TGF-β-509) у заболевших. Оказалось, что достоверно чаще по сравнению с контролем у больных с геморрагическим васкулитом выявлялся ТТ-генотип TGF-β-509. Причем у этих пациентов отмечалось и более тяжелое в прогностическом отношении течение почечного синдрома, чем при наличии у больного ТС+СС генотипов указанного гена.

Обобщая вышеизложенное, можно заключить, что в возникновении пурпуры Шенлейна – Геноха существенное значение принадлежит как эндогенным, так и экзогенным факторам. И в условиях сенсибилизации организма, и при наличии генетической предрасположенности любой этиологически значимый фактор может стать разрешающим в развитии геморрагического васкулита.

Патогенез

В основе патогенеза геморрагического васкулита лежит иммуноаллергическая реакция с отложением иммунных комплексов (ИК) преимущественно в сосудистой стенке микроциркуляторного русла (III тип реакции по Джеллу – Кумбсу). Помимо этого типа реакции имеют место:

- гиперергические реакции замедленного типа (феномен Артюса);
- аутоиммунные реакции;
- парааллергические реакции.

В упрощенном варианте патогенез выглядит следующим образом: в ответ на попадание в организм антигена происходит выработка антител (преимущественно IgA [80%] и IgG [20%]) с последующим образованием ИК. Патогенетическое значение IgA, а также причины его избыточной продукции до сих пор остаются неясными. Доказано, что неизменная молекула IgA обладает противовоспалительными свойствами и не способна активировать комплемент. Высказывается предположение о компенсаторном характере гиперпродукции

IgA в ответ на инфекционный процесс, возникающий в слизистых оболочках. Косвенным аргументом в пользу этой концепции является ассоциация пурпуры Шенлейна – Геноха с инфекциями респираторного и кишечного трактов. Тем не менее все попытки выявить специфический инфекционный возбудитель до настоящего времени не дали положительных результатов.

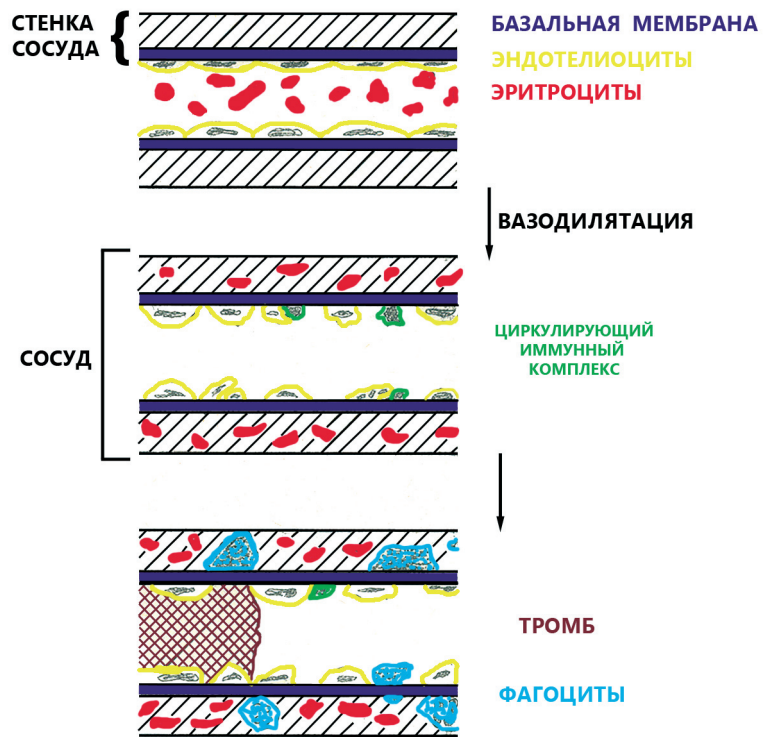
Как известно, образование циркулирующих ИК является физиологической реакцией человеческого организма на внедрение антигенов. Растворимые или циркулирующие ИК образуются при значительном количественном несоответствии антигена и антител. При преобладании антигена образуются низкомолекулярные комплексы, если же в избытке образуются антитела – высокомолекулярные ИК. Это имеет значение для клинической картины, так как величина молекул ИК определяет локализацию поражения, а, следовательно, и клинические проявления заболевания. Высокомолекулярные ИК вызывают изменения в сосудах, мелкодисперсные проникают через сосуды, вызывая тканевые повреждения. При болезни Шенлейна – Геноха образуются преимущественно низкомолекулярные ИК.

Судьба ИК в организме может быть различной. Они могут быть уничтожены, фагоцитированы макрофагами или нейтрофильными гранулоцитами (при эквимоллярном соотношении антиген-антитело) либо циркулировать в крови с последующим оседанием на стенке сосудов и ее повреждением.

Иммунная реакция сопровождается активацией системы комплемента, адсорбцией иммунных комплексов и иммуноглобулинов тромбоцитами, тучными клетками, базофилами. Это сопровождается выбросом вазоактивных аминов (гистамина, кининов и т. д.), вызывающих расширение сосудов и обнажение сосудистой стенки, а также гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 2, 4, 6 и фактора некроза опухоли α). Эти эффекты создают благоприятные условия для фиксации иммунных комплексов в стенке сосудов. Их отложение происходит на уровне микроциркуляторного русла (прекапилляров, капилляров, артериол, венул). Наиболее часто при этом заболевании поражаются микрососуды кожи, суставов, брыжейки и слизистой оболочки кишечника, почек.

В результате фиксации ИК в интиме сосудов и последующей вазодилатации происходит расхождение эндотелиальных клеток, нарушение сосудистой проницаемости при сохранении ее целостности, проникновение эритроцитов *per diapedesum* за пределы сосудов (рис. 1).

Поврежденная сосудистая стенка служит инициатором активации тромбоцитарного, а затем и коагуляционного звеньев системы гемостаза. Активация системы свертывания приводит к развитию микротромбозов. Характерен также тромбоз лимфатических сосудов с повышением их проницаемости, прекращением резорбции белка и жидкости из тканей и развитием



Различными цветами отображены вовлеченные в процесс эндотелий, эритроциты, фагоциты, циркулирующие иммунные комплексы, тромб.

Рисунок 1. Схема патогенеза геморрагического васкулита (А.И. Воробьев с соавт., 1979 с дополнениями)

острых отеков. Процесс во многом схож с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, но отличается от последнего:

- мелкоочаговостью поражения;
- пристеночным свертыванием крови;
- преобладанием на всех этапах гиперкоагуляционных сдвигов;
- повышенным (или же нормальным) уровнем фибриногена и других факторов свертывания крови в плазме;
- отсутствием тромбоцитопении потребления.

Отмечено, что при ГВ резерв антитромбиновой активности крови снижен за счет уменьшения физиологического антикоагулянта, являющегося кофактором гепарина – антитромбина III (АТ III). Его дефицит, вероятно, обусловлен интенсивным потреблением АТ III на начальных стадиях заболевания, так как он расходуется на блокирование активированных факторов свертывания крови. Кроме этого, наступает истощение резерва фибринолитической системы.

В результате реализации патогенетических механизмов при болезни Шенлейна – Геноха возникают следующие эффекты:

- увеличение проницаемости сосудистой стенки;
- гиперкоагуляция;
- ухудшение реологических свойств крови;
- истощение антикоагулянтного звена;
- стресс, обусловленный действием свободных радикалов;
- ишемия тканей.

NB Таким образом, в основе заболевания лежат гиперпродукция низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов, активация системы комплемента, повышение проницаемости сосудов, повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла с последующим вовлечением в процесс системы гемостаза, приводящим к активации тромбоцитов и гиперкоагуляции, то есть развитию системного микротромбоваскулита.

Классификация пурпуры Шенлейна – Геноха

Единой общепринятой классификации ГВ нет. Наиболее приемлемой, с практической точки зрения, представляется следующая:

Формы:

- кожная (простая) – *purpura simplex*;
- суставная (ревматоидная) – *purpura rheumatica*;
- абдоминальная – *purpura abdominalis*;
- почечная – *purpura renalis*;
- молниеносная – *purpura fulminans*;
- смешанная (сочетание двух и более форм).

Некоторые авторы выделяют редкие варианты (кардит, поражение ЦНС, легких и др.).

Течение:

- острое (до 2 мес.);
- затяжное (до 6 мес.);
- рецидивирующее (более 6 мес.).

Активность (тяжесть):

- I степень (легкая);
- II степень (средней тяжести);
- III степень (тяжелая).

Осложнения:

- инвагинация кишечника;
- желудочно-кишечное кровотечение;
- перфорация кишечника;
- перитонит;
- острая постгеморрагическая анемия;
- кровоизлияния в головной мозг и другие жизненно важные органы;
- хроническая почечная недостаточность.

Клиническая картина геморрагического васкулита

Началу ГВ предшествует продромальный период. Как правило, незадолго (за 1-4 недели) до этого больной переносит или заболевание (ОРВИ, ангину, обострение хронического очага инфекции и т. д.), или какое-либо аллергическое воздействие (прививки, прием медикаментов, обострение аллергического заболевания и т. д.). Этот период заболевания не специфичен и зачастую сопровождается повышением температуры, недомоганием, снижением аппетита, головной болью. Продромальный период длится от 4 до 14 дней.

Начало заболевания может быть острым либо развиваться исподволь, иногда первые симптомы пурпуры Шенлейна – Геноха возникают на фоне полного здоровья, при хорошем самочувствии больного. Заболевание может начинаться с любого симптома, но чаще всего в дебюте болезни Шенлейна – Геноха отмечается появление кожного геморрагического синдрома.

Кожная форма (синдром). Сыпь – один из основных симптомов геморрагического васкулита. Сроки появления сыпи колеблются между 1 и 5 днями от начала заболевания. Основной отличительной чертой кожных проявлений является папулезно-геморрагический характер сыпи. Однако в начале заболевания характер сыпи может быть самый разнообразный: мелкопятнистый, точечный, пятнисто-узелковый; гораздо реже – крупнопятнистый эритематозный, пузырьковый; в тяжелых случаях – буллезно-некротический. Сыпь крайне редко (лишь в тяжелых случаях) располагается на лице, груди, животе. Довольно часто дебют ГВ сопровождается крапивницей и другими вариантами аллергической сыпи.

Кожный геморрагический синдром при болезни Шенлейна – Геноха имеет свои особенности. Сыпь:

- имеет петехиальный и мелкопятнистый характер (размеры элементов 2-5 мм);
- симметрична;
- при надавливании не исчезает;
- выступает над поверхностью кожи;
- преимущественно локализуется на разгибательных поверхностях конечностей (рис. 2) с максимумом элементов вокруг суставов и на ягодицах (рис. 3);
- склонна к слиянию (см. рис. 2, 3) и рецидивированию;
- имеет большую пестроту элементов за счет соседства свежих, вновь образованных со старыми, находящимися на разных стадиях обратного развития.

В ранний период заболевания кожные элементы имеют красноватое окрашивание, однако быстро приобретают характерный синюшно-багровый цвет. Папулезно-геморрагическая сыпь в течение 3-5 дней подвергается обратному развитию, приобретая желтовато-коричневый оттенок. В ряде случаев могут появляться образования в виде кокарды, при этом вначале воз-



Рисунок 2. Больной А., 15 лет. Сыпь петехиального и мелкопятнистого характера (разгибательная поверхность рук)



Рисунок 3. Больной А., 15 лет. Петехиальная сыпь (местами сливная, на разных стадиях развития), располагающаяся на ягодицах и разгибательных поверхностях нижних конечностей



Рисунок 4. Больной А., 15 лет. Наличие некрозов в центре некоторых сливных элементов, гиперпигментация

никает папула, в центре которой вторично развивается точечное кровоизлияние. При тяжелом течении геморрагического васкулита и высокой активности процесса часть кожных элементов некротизируется (рис. 4), что связано с ишемией ткани вследствие микротромбоза.

Сыпь также может сопровождаться кожным зудом. Примерно у 30% пациентов после исчезновения сыпи наблюдается остаточная длительная пигментация (гемосидероз), на месте которой при частых рецидивах появляется шелушение.

Как уже отмечалось, для кожного синдрома при болезни Шенлейна – Геноха характерно волнообразное течение. Новые высыпания могут возникать после погрешности в диете, нарушения постельного режима. Число «волн» у пациентов может быть различным, но чаще отмечается 3–5 эпизодов. Нередко у выздоравливающих пациентов после расширения режима возникают единичные высыпания (петехии), не выступающие над поверхностью кожи. Эти элементы расцениваются как остаточные явления васкулита и не требуют специального лечения.

Крайне редко (в тяжелых случаях) высыпания возникают на видимых участках слизистых.

Достаточно частым проявлением кожного синдрома являются ангионевротические отеки различной локализации (чаще на лице, кистях, стопах). У мальчиков дошкольного возраста может быть отек мошонки. Пораженные ткани при этом пастозны, имеют синюшную окраску, которая сохраняется и после уменьшения отека.

Суставная форма (синдром). Поражение суставов является вторым по частоте после кожных проявлений симптомом болезни Шенлейна – Геноха. Часто возникает вместе с кожным синдромом или спустя несколько часов или дней после него. Большие затруднения представляет диагностика геморрагического васкулита в случаях, когда суставной синдром предшествует возникновению кожного. Развитие этого синдрома обусловлено нарушением сосудистой проницаемости, что приводит к отеку кожи и подкожно-жировой клетчатки в области крупных и средних суставов (чаще всего голеностопных, лучезапястных), реже – кровоизлияниям. Вовлечение в процесс мелких суставов (кисти, стопы) не характерно. Изменения в суставах проявляются увеличением их объема, болями и болезненностью при пальпации, локальной гиперемией, повышением местной температуры, ограничением движений. Возможно развитие болевых контрактур. Как правило, это сопровождается повышением температуры до фебрильных цифр. Изменения в суставах обычно держатся в пределах 2–5 дней, затем исчезают, не оставляя деформаций. Довольно часто суставной синдром сопровождается ангионевротическим отеком.

Абдоминальная форма (синдром). Встречается у 50–70% больных геморрагическим васкулитом и примерно у трети пациентов предшествует кожным проявлениям, что значительно затрудняет диагностику и зачастую является причиной необоснованного оперативного вмешательства. Ведущий признак – сильные боли схваткообразного характера в животе, без четкой локализации. Боли возникают внезапно и носят характер кишечных колик, локализуются чаще вокруг пупка, реже – в правой подвздошной или эпигастральной области, имитируя картину аппендицита или язвы желудка, панкреатита, острой кишечной непроходимости. Иногда боли настолько интенсивные, что больные кричат, мечутся в постели и занимают вынужденное положение. Боль обусловлена кровоизлияниями в стенку кишечника, геморрагиями в их субсерозный слой, брыжейку, в тяжелых случаях геморрагическим пропитыванием кишечной стенки и слизистой оболочки, что может привести к кровотечениям из нее и из участков некроза. На высоте боли возможны рвота с примесью крови, мелена или появление свежей крови в кале. Возможны ложные позывы с частым стулом или наоборот, с его задержкой.

Объективно отмечается вздутие живота, болезненность при его пальпации. Несмотря на выраженность болевого синдрома, живот доступен пальпации, что является важным дифференциальным признаком при решении вопроса о наличии острой хирургической патологии. Признаки раздражения брюшины обычно отсутствуют. Увеличение печени и селезенки не характерно.

Особенностью абдоминальной пурпуры является склонность к рецидивам, чаще всего спровоцированным погрешностью в диете. Длительность абдоминального синдрома крайне вариабельна, от нескольких приступов в течение 2–3 дней (в тяжелых случаях – и одного дня) до 8–10 «волн» на протяжении нескольких месяцев. Для этого синдрома характерно непостоянство, нестойкость симптомов. Обычно рецидив болей в животе сочетается с новой волной кожного синдрома.

Наряду с болями в животе у больных отмечается лихорадка, бледность, осунувшееся лицо, запавшие глаза, сухой язык. Абдоминальный синдром придает особую тяжесть и остроту процесса и требует назначения интенсивной терапии.

При обильных кровотечениях может развиваться коллапс, острая постгеморрагическая анемия. Грозными осложнениями абдоминальной формы могут быть инвагинация, непроходимость кишечника в связи со сдавливанием или закрытием его просвета гематомой (преимущественно у детей младше 2 лет), некроз кишечника, его перфорация, перитонит.

Почечная форма (синдром). Описана впервые Джонсоном в 1852 году. Эта форма развивается примерно у 1/3-1/2 больных. Цитируя академика Е.М. Тареева, следует отметить, что «ГВ лижет кожу и суставы, но кусает почки». Это единственный синдром геморрагического васкулита, который развивается после появления геморрагической сыпи. Почечный синдром присоединяется в разные временные периоды болезни Шенлейна – Геноха (не ранее 2-4 недель с момента появления первых признаков), наиболее часто он развивается на первом и втором месяцах заболевания. У единичных больных в дебюте заболевания может развиваться острая почечная недостаточность в результате блокады микроциркуляции в почках.

Поражение почек может протекать в виде двух клинических вариантов: транзиторного мочевого синдрома и более серьезного в прогностическом плане нефрита. Транзиторный мочевой синдром может протекать в виде микро- либо макрогематурии (последняя не имеет прогностического значения) или гематурии с умеренной протеинурией (менее 1 г/сут), цилиндрурией с волнообразным течением в сочетании с другими проявлениями заболевания. Нефрит Шенлейна – Геноха имеет преимущественно гематурическую форму, но возможна и нефротическая (с гематурией) или форма быстро прогрессирующего гломерулонефрита. Для гематурии при геморрагическом васкулите свойственна торпидность к лечению. Артериальная гипертензия при этой форме крайне редка.

Признаки нефрита (нефрита Шенлейна – Геноха, капилляротоксического нефрита) могут сохраняться несколько недель или месяцев, причем переход в хронический гломерулонефрит наступает в 21-50% случаев. Затяжное или хроническое (рецидивирующее) течение резко ухудшает прогноз, вплоть до развития хронической почечной недостаточности. Неблагоприятный прогноз связан с наличием нефротического синдрома, артериальной гипертензии.

В целом, поражение почек – потенциально опасное проявление ГВ, в связи с чем лечащий врач должен контролировать состав мочи и функцию почек на всем протяжении заболевания независимо от того, имеют место или нет какие-либо клинико-лабораторные проявления поражения почек.

Молниеносная форма. Встречается редко. Возникает у детей младшего возраста (до 5 лет). Крайне тяжелая форма, развитие которой связывают с гиперергическим типом реактивности организма по типу реакции Артюса или Шварцмана с развитием острого синдрома

диссеминированного внутрисосудистого свертывания и некротического тромбоза.

Напоминает по течению тяжелый септический процесс. Начало острое, резко ухудшается общее состояние, выражена интоксикация, лихорадка. Внезапно появляются обширные кровоизлияния, некрозы и мелкие цианотичные элементы на коже различных участков тела. Геморрагии обильные, склонны к слиянию. Могут возникать везикулы, наполненные геморрагическим содержимым, после вскрытия их образуются обширные эрозивные поверхности. Выражены суставной и абдоминальный синдромы. Могут присоединяться неврологические нарушения в виде судорог, потери сознания в результате кровоизлияния в вещество головного мозга. Возможен коллапс, кровоизлияние в надпочечники с развитием острой надпочечниковой недостаточности (синдрома Уотерхауса – Фридериксена). В крови – повышение фибрина и протромбинового времени, дефицит V, VII, X факторов свертывания, анемия, гиперлейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Прогноз серьезен. В отсутствие лечения летальный исход наступает в течение 1-3-дней.

Распространенность микротромбоза определяет более редкие поражения различных органов и систем. В частности, помимо описанных органов и систем, могут поражаться:

- **сердечно-сосудистая система:** описаны геморрагический перикардит, кровоизлияния в эндокард (как правило, эти изменения обратимы); чаще у детей на фоне среднетяжелого и тяжелого течения заболевания появляется систолический шум функционального характера в сердце, ослабленность 1 тона, тахикардия, реже брадикардия;
- **ЦНС:** в виде либо функциональных нарушений, либо органических поражений (менингеальный синдром, обусловленный геморрагиями в оболочке мозга, эпилептиформные припадки, судорожный синдром, преходящие гемипарезы, внутричерепные кровоизлияния); обычно развиваются при максимальном проявлении кожных изменений;
- **органы дыхания:** легочный синдром может возникнуть в виде кашля с небольшим количеством мокроты и прожилками крови, иногда одышкой;
- **печень:** гепатомегалия, нарушение функции;
- **яички:** поражение (нередко двухстороннее) в виде отека, болезненности, кровоизлияний в мошонку.

Как отмечалось ранее, в зависимости от активности процесса клинические проявления ГВ имеют различную тяжесть.

I степень активности (легкая степень): состояние удовлетворительное, температура тела нормальная или субфебрильная, кожные высыпания не обильные, отсутствуют признаки поражения других органов и систем, СОЭ ускорена до 20 мм/час.

II степень активности (средней тяжести): состояние средней тяжести, кожный синдром выражен, гипертермия свыше 38 °С (лихорадка), выраженный интоксикационный (головная боль, слабость, миалгии) и суставной синдромы, умеренно выражены абдоминальный и почечный синдромы. В крови – повышение количества лейко-

цитов, нейтрофилов, эозинофилов, повышение СОЭ до 20-40 мм/час, гипоальбуминемия, диспротеинемия.

III степень активности (тяжелая степень): состояние тяжелое, выражены симптомы интоксикации (высокая температура, головная боль, слабость, миалгии). Выражены кожный, суставной, абдоминальный (приступообразные боли в животе, рвота с примесью крови) и почечный синдромы, может быть поражение ЦНС и периферической нервной системы. В крови значительный лейкоцитоз, нейтрофилез, повышение СОЭ свыше 40 мм/час, возможны анемия, снижение количества тромбоцитов.

Диагностика

Лабораторные тесты. Изменения лабораторных показателей неспецифичны.

- **Общий анализ крови:** умеренная анемия (при кровопотерях), лейкоцитоз с нейтрофилезом, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, умеренное ускорение СОЭ. При выраженной активности процесса отмечается эозинопения, что связано с накоплением эозинофилов в тканях. При меньшей активности и в стадии выздоровления количество этих форменных элементов возрастает, что является благоприятным симптомом, так как свидетельствует об изменении качества аллергического процесса, т. е. его стихании.
- **Белковый спектр крови:** диспротеинемия со значительной гипопротеинемией, гипоальбуминемией, увеличением содержания преимущественно α_2 -фракции глобулинов.
- **Острофазовые показатели:** повышение концентрации гликопротеидов, серомукоидов, положительная реакция на С-реактивный протеин и др.
- **Параметры коагуляционного гемостаза:**
 - сокращение времени свертывания по Ли – Уайту, активированного частичного тромбопластинового времени, что свидетельствует о гиперкоагуляции;
 - гиперфибриногенемия;
 - сокращение времени рекальцификации плазмы, гепаринового времени, повышение толерантности плазмы к гепарину, снижение уровня АТ III (референсные значения 71-115%).
- **Иммунологические исследования:**
 - повышение уровня ЦИК (референсные значения 30-90 МЕ/мл);
 - снижение фагоцитарной активности нейтрофилов (референсные значения 70-80%);
 - снижение количества Т-лимфоцитов (референсные значения 54-56%);
 - повышение количества В-лимфоцитов (референсные значения 17-19%);
 - повышение уровней иммуноглобулинов (Ig) А, М, G, Е, причем, в острой фазе отмечается повышение содержания IgA, при смешанной форме с поражением почек – IgM, при волнообразном течении – IgE, при рецидивировании кожно-суставного синдрома – IgG;
 - при наличии у ребенка стрептококковой инфекции, являющейся пусковым фактором заболева-

ния, характерно повышение содержания в сыворотке крови антистрептококковых антител: антистрептолизина «О» (референсные значения до 250 ЕД), антистрептогалактуронидазы (референсные значения до 250 ЕД), антистрептокиназы (референсные значения до 200 ЕД).

- **Общий анализ мочи:** гематурия (микро-, макро-), протеинурия, цилиндрuria (при почечной форме).
- **Исследование кала** на скрытую кровь: положительная реакция Грегерсена (при абдоминальной форме).

Биопсия

- Иммуногистохимическое исследование биопсированного участка кожи выявляет периваскулярные лейкоцитарные (гранулоцитарные) инфильтраты и отложение IgA-, пропердин- и C₃-содержащих иммунных комплексов.
- В биоптатах почек обнаруживают признаки гломерулонефрита (от очагового пролиферативного до гломерулонефрита с полулуниями).

Инструментальные методы исследования

- **Ирригография:** могут быть обнаружены большие дефекты наполнения в стенке кишки, напоминающие картину при болезни Крона или опухоли.
- **Эндоскопическое исследование** при абдоминальном синдроме помогает выявить геморрагический или эрозивный дуоденит, эрозии в желудке, тонкой или толстой кишке.

Диагностические критерии ГВ у детей (Консенсус EULAR/PreS, 2006)

Главный критерий – пальпируемая пурпура при наличии или отсутствии следующих признаков:

- диффузная боль в животе;
- наличие депозитов IgA при любой биопсии;
- артрит (острый, любой сустав) или артралгия;
- вовлечение почек (любая гематурия и/или протеинурия).

Чувствительность 87,1%, специфичность 87,7%.

Дифференциальный диагноз

Диагноз пурпуры Шенлейна – Геноха не представляет трудностей в случаях, когда заболевание начинается с типичного кожного синдрома. Затруднения возникают при дебюте болезни с суставного, абдоминального или почечного синдромов.

Дифференциальная диагностика наиболее часто проводится с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, острой ревматической лихорадкой (ревматизмом), диффузными заболеваниями соединительной ткани, «острым животом» (острый аппендицит, инвагинация кишечника и др.). В зависимости от ведущего синдрома дифференциальный диагноз у каждого конкретного больного устанавливается индивидуально.

Острая ревматическая лихорадка. Суставной синдром требует проведения дифференциальной диагностики с острой ревматической лихорадкой: в отличие от геморрагического васкулита, сыпь при острой ревматической лихорадке бледно-розовая, по типу кольцевидной эритемы, не симметрична, не имеет преимущественной локализации. Сыпь быстро исчезает, не оставляя после себя пигментации. На первый план при

острой ревматической лихорадке выступает поражение сердца в виде кардита. Из лабораторных тестов наиболее значимы нарастание титра антистрептолизин-О, нормальное значение времени свертывания крови, в отличие от пурпуры Шенлейна – Геноха, при котором регистрируется гиперкоагуляция.

Системная красная волчанка. Геморрагическая сыпь может быть дебютом системной красной волчанки. Однако наличие таких признаков, как раннее поражение кожи в виде эритематозной экссудативной сыпи, гиперкератоз («бабочка») в сочетании с гипертермией, артралгиями, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, поражением сердца (эндокардит Либмана-Сакса), почек (люпус-нефрит) и других систем организма, прогрессирующая общая дистрофия в сочетании с лабораторными данными (лейкопения с нейтрофилезом, тромбоцитопения, резкое увеличение СОЭ, гиперпротеинемия, гипергаммаглобулинемия, обнаружение LE-клеток (lupus erythematosus cells), выявление антиядерных антител) позволяют снять диагноз ГВ.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Наличие петехий требует проведения дифференциального диагноза с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. В отличие от геморрагического васкулита, при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре геморрагии располагаются асимметрично, не имеют преимущественной локализации. Они представлены не только единичными петехиями, но прежде всего экхимозами. Геморрагический синдром, помимо сыпи, проявляется спонтанными, возникающими преимущественно ночью, кровотечениями из сосудов микроциркуляторного русла (носовые, десневые, кишечные и др.). Однако общее состояние больного при умеренной кровопотере практически не страдает. Отличительной чертой идиопатической тромбоцитопенической пурпуры является отсутствие суставного, болевого абдоминального и почечного синдромов. Основными диагностически значимыми лабораторными признаками являются тромбоцитопения, увеличение длительности кровотечения, нормальное время свертывания крови и активированное частичное тромбопластиновое время, резкое нарушение ретракции кровяного сгустка.

«Острый живот». Абдоминальный синдром нередко имитирует острые заболевания брюшной полости (инвагинацию, острый аппендицит, некроз и перфорацию кишечника с развитием перитонита), но в некоторых случаях может быть причиной их возникновения. Поэтому крайне важно адекватно оценить ситуацию. Следует помнить, что боли в животе при геморрагическом васкулите носят приступообразный характер и не имеют определенной локализации. После приступа дети активны. В то же время после приступа острого аппендицита боль стихает, но не исчезает совсем. Дети, как правило, могут ее локализовать. Отмечается прогрессивное сокращение временного промежутка между приступами. Положительны аппендикулярные симптомы.

Инвагинация кишечника сопровождается отсутствием перистальтики. При пальпации определяется подвижная, болезненная колбасовидная «опухоль» в брюшной полости. Немаловажным симптомом является неукротимая рвота, которая на поздних стадиях

заболевания носит «каловый» характер, в отличие от геморрагического васкулита, при котором рвота не обильная и характер ее иной – съеденной пищей. Объективизировать диагноз позволяют обзорная пневмоирригоскопия, рентгеноскопия с пероральным приемом бария. Обнаружение чаш Клойбера позволяет подтвердить инвагинацию кишечника.

Трудности дифференциальной диагностики абдоминальной формы при отсутствии в дебюте заболевания геморрагической сыпи приводят к тому, что часть больных пурпурой Шенлейна – Геноха подвергаются необоснованным хирургическим вмешательствам. Однако эта ошибка все же менее трагична, чем отказ от вмешательства при нераспознанных осложнениях абдоминальной формы геморрагического васкулита.

В ряде случаев необходимо проводить дифференциальный диагноз с *дизентерией*.

Следует помнить, что синдром геморрагического васкулита может сопровождать ряд других заболеваний: системные заболевания соединительной ткани, болезни печени, воспалительные (септический эндокардит и др.), инфекционные (менингококковый менингит, туберкулез и др.), онкологические, гематологические заболевания и др.

Исходы и прогноз

Прогнозировать характер течения заболевания в его дебюте весьма сложно. Как бы оно ни начиналось (с одного синдрома или нескольких), судить о том, какое течение примет заболевание, не представляется возможным. При остром течении на протяжении 2 месяцев отмечается обратное развитие всех симптомов. При затяжном – отдельные симптомы сохраняются до 6 месяцев, принимая волнообразное течение. При хроническом рецидивирующем течении заболевание продолжается неопределенно длительное время, иногда годами, рецидивируя одним (чаще кожным) или несколькими синдромами. При этом частота рецидивов в течение нескольких лет может колебаться от одного до ежемесячных. Со временем, как правило, заболевание приобретает характер моносиндромного: чаще в виде кожной пурпуры (реже – с суставным синдромом) или же хронического нефрита Шенлейна – Геноха, преимущественно в виде гематурической формы. При этом функция почек длительное время остается сохранной.

Несмотря на то, что особенностью современного течения ГВ является более частое вовлечение в патологический процесс почек, на фоне использования патогенетической терапии в последние десятилетия достигнут несомненный успех в лечении: уменьшилась в целом продолжительность болезни, снизились процент крайне тяжелых молниеносных форм, число осложнений и летальных исходов.

И хотя поражение внутренних органов обнаруживают не у всех пациентов, именно оно обуславливает тяжесть состояния и определяет прогноз болезни в целом. Ранний прогноз в большинстве случаев обусловлен осложнениями абдоминального синдрома, в то время как отдаленный прогноз заболевания связан с развитием хронической почечной недостаточности или осложнениями длительной иммуносупрессивной терапии.

В цілому, прогноз в 75% випадків сприятливий, більшою часткою захворювання закінчується одужанням хворого в середньому через 4-6 тижнів. Приблизно у 25% дітей з ураженням нирок в гострій фазі можлива хронізація ниркового процесу аж до розвитку хронічної ниркової недостаточності. І хоча результат в хронічну ниркову недостаточність спостерігається дуже рідко, він частіше всього виникає при сумішній формі гломерулонефриту або швидко прогресуючому його варіанті.

Летальний результат може виникнути в результаті ускладнень абдомінальної форми (інвагінація, перфорація кишечника, перитоніт), кровоизливання в життєво важливі органи (головний мозок, надпочечники і т. д.), а також хронічної ниркової недостаточності.

Список літератури знаходиться в редакції

АНОНС

Міжнародна науково-практична конференція «Невиношування вагітності і проблеми виходжування дітей з малою масою тіла»

10-11 листопада 2011 року,
м. Київ

Національна академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України інформують Вас про те, що згідно з Реєстром з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій 2011 року, 10-11 листопада 2011 р. у м. Києві у «Конгрес Холл» за адресою вул. Госпітальна, 12 відбудеться міжнародна науково-практична конференція «**Невиношування вагітності і проблеми виходжування дітей з малою масою тіла**».

У роботі конференції візьмуть участь лікарі неонатологи, педіатри, акушери-гінекологи та спеціалісти, зацікавлені в обговоренні вказаної проблеми.

Робочі мови конференції: українська, російська, англійська.

Наукова програма конференції:

- Сучасні погляди на причини та напрямки розвитку невиношування вагітності.
- Закономірності та розбіжності механізмів переривання вагітності у різні терміни (самовільні викидні, ранні та пізні передчасні пологи).
- Сучасні методи діагностики та лікування невиношування вагітності.
- Питання первинної реанімації та надання допомоги новонародженим із ММТ та ДММТ.
- Особливості сурфактантної терапії та респіраторної підтримки новонароджених із ММТ та ДММТ.
- Особливості інтенсивної терапії та метаболічної корекції у дітей, народжених достроково.
- Особливості догляду та вигодовування новонароджених із ММТ та ДММТ.
- Профілактика інфекцій у недоношених новонароджених.
- Абілітація та реабілітація дітей, народжених раніше фізіологічного терміну гестації.
- Проблеми психологічної підтримки сімей з дітьми, які народилися достроково.
- Епідконтроль у ВІІН.
- Організація та досвід диспансерного спостереження дітей з ММТ та ДММТ.

Оргкомітет:

Знаменська Тетяна Костянтинівна, д.м.н., професор, завідувача відділенням неонатології ДУ Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України.

Тел.: (067)403-81-20

Матеріали конференції будуть надруковані в журналі «Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина» (засновники: Асоціація неонатологів України, Буковинський державний медичний університет МОЗ України).

Жарознижувальна ефективність ібупрофену та парацетамолу в дітей

Питання ефективності та безпеки антипіретиків є дуже актуальним для педіатричної практики. Н. Wahba (Медичний центр Університету в Піттсбурзі, США) здійснив аналіз літературних даних, щоб з'ясувати, якому препарату слід віддавати перевагу під час лікування дітей із лихоманкою: ібупрофену чи парацетамолу.

Методи

Пошук літературних джерел, опублікованих у 1966-2000 роках, здійснювався у базах даних MEDLINE і Science Citation Index. Під час пошуку використовували різні ключові слова і не використовували обмеження за мовою.

Результати

Було знайдено 4132 статті щодо використання ібупрофену або парацетамолу. Відібравши серед них ті, які стосувалися застосування препаратів у дітей і які згадувалися в Science Citation Index, отримано 68 статей. Серед них 22 відповідали критеріям включення. Ці статті оцінили за їхнім дизайном, методами і провели аналіз ефективності та переносимості парацетамолу та ібупрофену.

Висновки

Ібупрофен і парацетамол за переносимістю були еквівалентні. Парацетамол призводив до більш вираженого зниження температури через 30 хв після його застосування. Ібупрофен забезпечував довший антипіретичний ефект, що було визначено під час оцінки показника температури через 4 год після застосування препаратів. Початкове зниження температури після застосування ібупрофену тривало довше.

Wahba N. The antipyretic effect of ibuprofen and acetaminophen in children. Pharmacotherapy 2004; 24 (2): 280-4.

Ведення дітей із лихоманкою: оцінка ефективності парацетамолу та ібупрофену

Ібупрофен і парацетамол є ефективними лікарськими засобами для зниження підвищеної температури у дітей та підлітків. Часто ці препарати призначають разом для швидкого зниження температури. Згідно з останніми рекомендаціями Національного інституту здоров'я та вдосконалення клінічної практики (NICE, Велика Британія), Американської академії педіатрів та інших товариств, у випадках лихоманки дітям слід призначати лише один із цих препаратів, оскільки немає доказових даних про те, що комбіноване їхнє призначення є більш ефективним за монотерапію. J. Crook провів оцінку даних рандомізованих контрольованих досліджень, що порівнювали, який із препаратів швидше знижує температуру. Як показали результати проведеного аналізу, ібупрофен перевершував невеликою мірою парацетамол. Проте слід зазначити, що максимальні дози парацетамолу не призначалися.

Crook J. Fever management: evaluating the use of ibuprofen and paracetamol. Paediatr Nurs. 2010; 22 (3): 22-6.

Діагностика та лікування функціональних закрепів

Функціональні закрепи в дітей трапляються з частотою 3% в Західній Європі та є, ймовірно, найбільш частою скаргою в дітей. Функціональні закрепи характеризуються нечастими болючими випорожненнями, мимовільним нетриманням калу (енкопрез) та абдомінальним болем. Тільки у 5% дітей із закрепами виявляється захворювання, яке є причиною згаданої патології. Останнім часом тільки дві європейські країни (Велика Британія та Нідерланди) розробили рекомендації щодо діагностики та лікування закрепів у дітей.

Для постановки діагнозу достатнім є ретельний збір анамнезу та повне фізикальне обстеження. Лабораторні та рентгенологічні дослідження слід проводити тільки у випадках сумнівів для виключення можливих патологій. Лікування дитини з функціональним закрепом передбачає такі кроки: 1) освітній момент; 2) вивільнення калових мас; 3) профілактика поновного скупчення калових мас у кишечнику; 4) спостереження.

Згідно з рекомендаціями Великої Британії, поліетиленгліколь з електролітами є терапією першого вибору в дітей усіх вікових категорій.

Відповідно до керівництва Нідерландів, для дітей до 1 року препаратом першого вибору є лактулоза, а для старших дітей препаратом вибору є лактулоза або поліетиленгліколь з або без електролітів.

Tabbers M.M., Boluyt N., Berger M.Y., Benninga M.A. Clinical practice : diagnosis and treatment of functional constipation. Eur J Pediatr. 2011; 170 (8): 955-63.

Ефективність лікування печінкової енцефалопатії лактулозою у дітей із цирозом

Печінкова енцефалопатія характеризується поганим прогнозом. Одним із засобів, який застосовують у клінічній практиці для лікування енцефалопатії у дітей із цирозом, є лактулоза.

Пацієнти і методи

Було проведено ретроспективний аналіз пацієнтів (< 18 років) із печінковою енцефалопатією. Діагноз цього захворювання ставився за критеріями West – Haven. Відповідь на лікування лактулозою оцінювалася як повна, якщо стан пацієнта цілком нормалізувався; як часткова, якщо стан пацієнта поліпшувався на 1-2 бали порівняно зі станом під час госпіталізації, але нормалізації не відбувалось; як відсутність відповіді, якщо у пацієнта не спостерігалось поліпшення стану або відбувалось погіршення навіть після 10 днів терапії.

Результати

Із діагнозом печінкова енцефалопатія було госпіталізовано 22 дитини. Серед них у 16 (73%) спостерігалася повна відповідь на лікування, у 3 (13,5%) – неповна, у 3 – відсутність відповіді на лікування. Порівнюючи вихідні дані пацієнтів, які мали повну відповідь на лікування, з даними хворих, у яких була неповна відповідь або її відсутність, було відзначено різницю в артеріальному тиску ($78,1 \pm 10,7$ vs $62,6 \pm 5,0$ мм рт.ст., $P = 0,003$), показниках сироваткових натрію ($131,3 \pm 3,2$ vs $126,5 \pm 5,2$, $P = 0,01$) і креатиніну ($0,78 \pm 0,3$ vs $1,1 \pm 0,3$ мг/дл, $P = 0,02$). Не виявлено різниці за шкалою Child – Turcotte – Pugh ($9,6 \pm 1,2$ vs $10,6 \pm 1,2$), шкалою MELD ($17,6 \pm 2,9$ vs $17,1 \pm 3,4$), ступенем тяжкості печінкової енцефалопатії ($2,5 \pm 0,6$ vs $2,6 \pm 0,5$) і провокуючими факторами ($P = 0,78$).

Висновки

Лікування лактулозою призводило до нормалізації стану щодо печінкової енцефалопатії у 73% дітей із цирозом.

Sharma P., Sharma B.C. Profile of hepatic encephalopathy in children with cirrhosis and response to lactulose. Saudi J Gastroenterol. 2011; 17 (2): 138-41.

Дискуссионные вопросы методики оценки аускультации легких у детей

А.В. Катилов^{1,4}, С.В. Зайков², Д.В. Дмитриев^{3,4},
кафедры педиатрии № 1,¹

²фтизиатрии с курсом клинической иммунологии и аллергологии;

³хирургии Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова;

⁴Винницкая областная детская клиническая больница



**К.м.н., ассистент
А.В. Катилов**



**Д.м.н., профессор
С.В. Зайков**



**Ассистент
Д.В. Дмитриев**

На протяжении почти 200 лет аускультация является основным методом диагностики заболеваний органов дыхания и, несмотря на развитие современных аппаратно-инструментальных технологий, сохраняет свое главенствующее значение в клинической практике. За все эти годы терминология, разработанная открывателем аускультации Лаэнеком, практически не претерпела изменений, невзирая на кардинальные изменения в подходах к этиологии, диагностике и лечению патологии респираторного тракта.

В настоящее время существуют две основные медицинские школы в отношении направлений методик клинического обследования пациента и интерпретации полученных данных – российская, последователем которой является украинская школа, и западная (европейско-американская). Различия в методологиях обследования, в частности аускультации легких, приводят к определенной путанице в интерпретации полученных данных. Одной из тенденций в мировой медицине является унификация данных и их упрощение для восприятия врача.

Анализ историй болезни пациентов и индивидуальных карт развития ребенка (более 1600) на предмет соответствия высказываний врачей и классификации клинических данных при заболеваниях органов дыхания позволил нам отметить интересные факты. Например, при описании дополнительных дыхательных шумов при бронхите только в 4% случаев мы нашли упоминания о сухих гудящих и жужжащих хрипах и, как правило, у молодых врачей. В остальных случаях они

описывались без градации, как сухие хрипы. С другой стороны, при обструктивном бронхите и бронхиальной астме сухие свистящие хрипы описывались практически всегда. Аналогичная тенденция наблюдается и при описании коллегами влажных хрипов. Они классифицируются в основном на две подгруппы: крупнопузырчатые (или влажные) и мелкопузырчатые. Термин «среднепузырчатые» хрипы применялся только в 6,4% случаев. Таким образом, деление сухих хрипов на гудящие и жужжащие на практике не применяется и имеет в основном академическое значение. Это указывает на то, что врачи подсознательно применяют принцип классификации сухих и влажных хрипов в соответствии с западной школой, которая разделяет их на две подгруппы. В своей работе мы представляем сравнительную характеристику в подходах к аускультации легких.

В основе аускультации легких лежит метод выслушивания звуков, формируемых в гортани, легких и передаваемых на поверхность грудной клетки. Основными механизмами возникновения дыхательных шумов являются проведение звука, возникшего в гортани, через трахеобронхиальное дерево и вибрация стенок воздухоносных путей. Последовательность проведения аускультации следующая: передняя → боковая → задняя поверхность грудной клетки [1, 3, 6].

Все дыхательные шумы, выслушиваемые при аускультации над легкими, в обеих школах делятся на две группы [5,6]:

- основные дыхательные шумы (типы дыхания);
- дополнительные дыхательные шумы.

Основные дыхательные шумы формируются в гортани при прохождении воздуха и в зависимости от состояния воздухоносных проводящих путей, легочной ткани и костно-мышечного каркаса грудной клетки в разной степени передаются на грудную клетку. В норме и при патологии у детей имеют место различные типы дыхания (**табл. 1, 2**) [11-15].

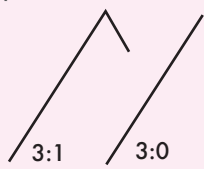
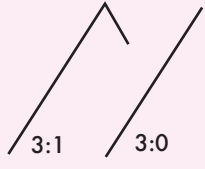
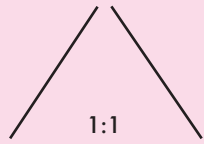

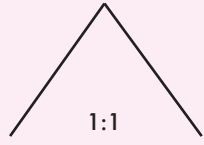
Везикулярное дыхание выслушивается над здоровыми легкими и объясняется в отечественной пропедевтике колебанием стенок альвеол при дыхании. В зарубежной литературе считается, что основной механизм возникновения везикулярного дыхания заключается в прохождении воздуха через терминальные бронхиолы и в меньшей степени в колебаниях стенок альвеол [1, 2, 3]. Основные диагностические признаки везикулярного дыхания:

- выслушивается над здоровой легочной тканью;
- аускультативный звук тихий, напоминает звук «ф»;
- имеет соотношение продолжительности вдоха и выдоха 3:1 или 3:0;
- выслушивается над обеими половинами грудной клетки;
- между вдохом и выдохом нет паузы;

Таблица 1. Типы дыхания (по данным отечественной литературы)

Типы дыхания в норме	Типы дыхания при патологии
Везикулярное	Ослабленное везикулярное
Бронхиальное (физиологическое)	Жесткое
Пуэрильное	Бронхиальное (патологическое)
	Амфорическое
	Саккадированное

Таблица 2. Варианты типов дыхания в норме

Типы дыхания в соответствии с отечественной литературой (схематическое представление)	Типы дыхания в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества
<p>Везикулярное</p> 	<p>Везикулярное</p> 
<p>Бронхиальное нормальное</p> 	<p>Трахеальное</p> 
<p>Пуэрильное</p> 	<p>Данный тип дыхания не выделяется</p>

– у детей в возрасте от 6 мес. до 5-7 лет может иметь место пуэрильное дыхание.

Разница в соотношении вдоха и выдоха 3:1 или 3:0 зависит от глубины дыхания и в большей степени от состояния структур грудной клетки. У детей старшего возраста, взрослых и при хорошем развитии костно-мышечного каркаса грудной клетки фаза выдоха может не выслушиваться (соотношение 3:0). У одного и того же пациента везикулярное дыхание в норме может несколько усиливаться при физической нагрузке, а у детей раннего возраста при плаче. Физиологическое ослабление везикулярного дыхания наблюдается во время сна.

Бронхиальный тип дыхания подразделяется на физиологическое и патологическое. Бронхиальное дыхание образуется при прохождении воздуха через глотку, гортанную щель и надгортанное пространство. Бронхиальное дыхание (физиологическое) выслушивается в норме у здоровых людей над гортанью, рукояткой грудины и сзади паравертебрально до уровня 3-4 грудных позвонков и имеет следующие характеристики:

- выслушивается только над гортанью и трахеей (см. выше);
- аускультативный звук громкий, напоминает звук «х»;
- соотношение продолжительности вдоха и выдоха 1:1;
- между фазой вдоха и выдоха обязательно есть беззвучная пауза.

Физиологическое бронхиальное дыхание в зарубежной медицине называют трахеальным и, что важно, оно не изменяется при заболеваниях легких. Патологическое бронхиальное дыхание имеет те же характеристики, что и физиологическое, за исключением несколько удлиненного выдоха: при физиологическом соотношении вдоха и выдоха 1:1, а при патологическом чаще – 1:1,5. Бронхиальное дыхание является патологическим, если оно выслушивается над любым участком грудной клетки, кроме установленных в норме. Бронхиальный тип

дыхания (патологический) является характерным для долевых пневмоний и реже фиброза легкого, когда звук, формируемый над гортанью и трахеей, передается через крупный бронх к плотной ткани соответствующей доли легкого.

Пуэрильное дыхание как один из типов нормального дыхания выделяют только в отечественной литературе у детей. Выделение данного типа дыхания обусловлено анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания у детей в определенном возрасте (относительная узость гортани, слабое развитие мышечной массы грудной клетки и выраженная ригидность костного каркаса за счет хрящевой ткани и др.). Его представляют как нормальный тип дыхания, имеющий переходные характеристики между везикулярным и бронхиальным дыханием в норме. Однако в большинстве стран мира пуэрильный тип дыхания не выделяют и рас-

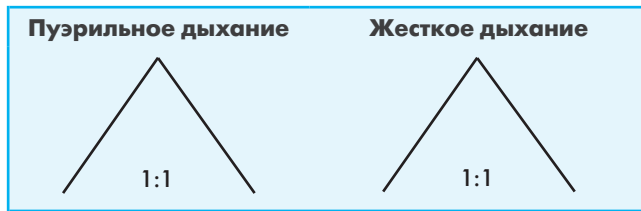


Рисунок 1. Отсутствие различий между схематическими представлениями пуэрильного и жесткого дыханий (по данным отечественной литературы)

ценивают как везикулярное дыхание, при котором несколько громче и длиннее слышен выдох. Вероятно, данная точка зрения более оправдана в связи с тем, что по своим характеристикам пуэрильное дыхание сходно с жестким типом дыхания. В большинстве наблюдаемых нами случаев терапевты и врачи других специальностей, редко сталкивающиеся в своей практике с детьми до 5-7 лет, при аускультации диагностируют у здоровых пациентов жесткий тип дыхания. В отечественной пропедевтике при описании пуэрильного дыхания фазы вдоха и выдоха указываются равными, т. е. имеют соотношение 1:1, как и при жестком (рис. 1). Таким образом, выделение данного типа дыхания не имеет практического применения. А если его и описывать, то характеристики могут быть следующими:

- выслушивается над здоровой легочной тканью только у детей в возрасте от 6 мес. до 5-7 лет;
- аускультативный звук, как и при везикулярном дыхании, напоминает звук «ф»;
- характерен более отчетливый вдох и относительно громкий и удлиненный выдох по сравнению с везикулярным дыханием (примерное соотношение 3:2);
- выслушивается над обеими половинами грудной клетки;
- не встречается у взрослых.

При патологии везикулярное дыхание изменяется в сторону усиления или ослабления. Большое диагностическое значение имеет ослабление везикулярного дыхания (табл. 3). Ослабленное везикулярное дыхание указывает на недостаточное поступление воздуха в выслушиваемый участок легких вследствие:

- местной гиповентиляции из-за наличия жидкости или воздуха в плевральной полости, пневмосклероза, обструкции бронхов (пневмония, экссудативный плеврит, бронхиальная астма, опухоли);
- общей гиповентиляции (эмфизема легких);
- недостаточности дыхательных движений (миозит, межреберная невралгия, сухой плеврит).

Усиленное везикулярное дыхание при патологии легких наблюдается редко, например, при компенсаторном усилении дыхания на здоровой стороне в случае локализации патологического процесса на другой, хотя это, скорее всего, только предположение. В зарубежной литературе данный тип дыхания вообще не рассматривается как патологический. *Жесткое дыхание* имеет следующие характеристики: более громкое по сравнению с везикулярным, имеет соотношение вдоха и выдоха 1:1, между вдохом и выдохом нет паузы. Жесткое дыхание возникает при уменьшении просвета бронхов

Таблица 3. Варианты патологических типов дыхания

Тип дыхания (схематическое представление)	Типичная патология
<p>везикулярное ослабленное везикулярное</p>	Пневмония очаговая, сегментарная
<p>Жесткое 1:1</p>	Бронхит
<p>Жесткое с удлиненным выдохом 3:4</p>	Обструктивный бронхит
<p>Бронхиальное патологическое 3:4</p>	Пневмония долевая
<p>Саккадированное</p>	Патология диафрагмы

за счет воспаления и наличия слизи в бронхиальном дереве и характерно для бронхитов. В случае поражения мелких бронхов (бронхиальная астма, обструктивный бронхит) разновидностью его является жесткое дыхание с удлиненным выдохом и соотношением вдоха и выдоха 3:4.

Амфорическое дыхание выслушивается над буллезными (при деструктивной пневмонии) и другими полостями в легких, связанными с бронхами, имеет дующий характер и напоминает звук, который получается, когда дуют над горлышком пустой бутылки. Амфорическое дыхание высокочастотное, громкое и хорошо резонирует. Для его возникновения обязательны два условия: наличие крупной воздушной полости и ее сообщение с крупным бронхом (по аналогии с амфорой). В настоящее время данный тип дыхания у детей встречается крайне редко.

Саккадированное дыхание характеризуется прерывистым вдохом, обусловлено неравномерным сокращением различных участков диафрагмы и встречается при патологии как самой диафрагмы, так и ее иннервации. Также саккадированное дыхание может наблюдаться при нарушениях сознания различной степени и терминальном состоянии.

В отечественной пропедевтике **дополнительные патологические шумы**, выслушиваемые при аускультации легких при патологии, подразделяют на [11-15]:

- хрипы (сухие, влажные);
- крепитацию;
- шум трения плевры.

Выделяют четыре основных механизма образования дополнительных дыхательных шумов над легкими [5]:

1. Разрыв пленок или пузырьков жидкости, которые образуются при прохождении воздуха через тонкий слой секрета, покрывающего крупные и средние дыхательные пути (механизм образования крупно- и среднепузырчатых хрипов, которые обычно наблюдаются при остром и хроническом бронхите).

2. Быстрое выравнивание давления внутри мелких воздушных путей при движении воздуха из-за сдавливания бронхиол вследствие накопления в интерстициальной ткани экссудата, плазмы или склерозирования интерстиция (механизм формирования влажных мелкопузырчатых хрипов и крепитации, возникающих при пневмоотеме, отеке легкого, фиброзирующем альвеолите и др.).

3. Вибрация стенок мелких воздушных путей при прохождении воздуха через суженный просвет бронхов в результате бронхоспазма или отека слизистой (механизм образования сухих свистящих хрипов, характерен для бронхиальной астмы, обструктивного бронхита и инородных тел бронхов).

4. Трение при контакте воспаленных париетального и висцерального листков плевры, покрытых фибрином, во время движения грудной клетки (шум трения плевры при сухом плеврите).

Хрипы (rales) – дополнительные дыхательные шумы, возникающие в трахее и бронхах при патологии. По механизму образования и звуковому восприятию хрипы подразделяют на *влажные* и *сухие*. Хрипы могут быть локальными, т. е. определяться над отдельным ограниченным участком; рассеянными – над несколькими отдельными участками одного или обоих легких и распространенными – над обширными участками грудной клетки в проекции нескольких долей. По количеству хрипы бывают единичные, множественные и обильные (**табл. 4**).

Таблица 4. Разновидности хрипов над легкими

Сухие	Влажные
Гудящие	Крупнопузырчатые
Жужжащие	Среднепузырчатые
Свистящие	Мелкопузырчатые

Традиционно по частотным характеристикам и музыкальности звучания сухие хрипы разделяют на подвиды, что на практике нерационально. Различия между гудящими и жужжащими сухими хрипами достаточно субъективны в связи с разным порогом звукового восприятия, поэтому в зарубежной медицине они объединены в одну группу и называются *сухие басовые*, т. е. громкие (rhonchi). Басовые хрипы на вдохе и выдохе выслушиваются в начальной стадии бронхита, далее трансформируются во влажные крупно- и среднепузырчатые (**рис. 2**).

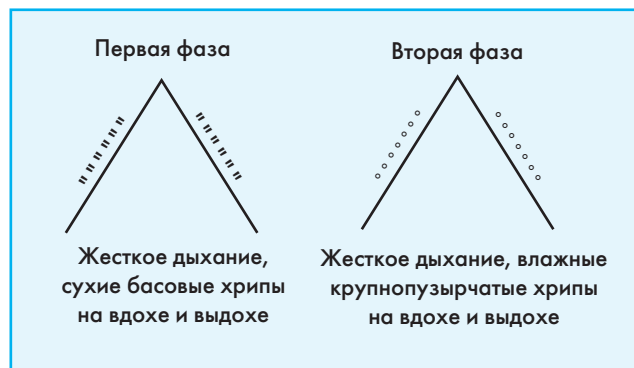


Рисунок 2. Схематическое представление аускультативной картины при остром необструктивном бронхите

Современная зарубежная классификация дополнительных дыхательных шумов при патологии легких по рекомендациям Американского торакального общества представлена в таблице 4 [2]. *Сухие свистящие хрипы* (wheezes), напоминающие писк при аускультации, легко дифференцируются от басовых. Распространенное мнение о том, что высота сухих свистящих хрипов определяется местом их возникновения, т. е. уровнем поражения бронхов, не достаточно корректно. Доказано, что уровень высоты звучания сухих свистящих хрипов зависит не от анатомической локализации, а от степени сужения бронха или просвета дыхательных путей [1, 2, 4]. Также нет доказательств корреляции между интенсивностью свистящих хрипов и тяжестью обструкции дыхательных путей. Наибольшее значение для клинической оценки степени обструкции дыхательных путей имеют частотные характеристики и продолжительность хрипов. О более выраженной обструкции свидетельствуют высокочастотные и длительные хрипы [2, 3].

Важное значение в клинической оценке сухих свистящих хрипов имеет их локализация по отношению к фазам вдоха и выдоха. Оценивая сухие свистящие хрипы, необходимо определить, являются они инспираторными или экспираторными, по аналогии со стридором. Среди внелегочных причин возникновения инспираторных свистящих хрипов наибольшее значение имеет патология верхних дыхательных путей (нарушение функции голосовых связок, аспирация инородных тел, сдавление или стеноз гортани, трахеи). Экспираторные сухие свистящие хрипы характерны для патологии мелких и средних бронхов (бронхиальная астма, хронический бронхит, бронхоэктазы, фиброзирующий альвеолит). При возникновении затруднения в дифференциации между инспираторными и экспираторными сухими свистящими хрипами рекомендуется проводить аускультацию над трахеей. Инспираторные хрипы значительно громче над областью шеи, чем над грудной клеткой [5]. Если сухие свистящие хрипы выслушиваются только на вдохе, то это, вероятно, стридор. Таким образом, сухие свистящие хрипы, связанные с патологией легких, определяются и на вдохе, и на выдохе и не бывают только инспираторными.

Преимущественная локализация сухих свистящих хрипов в конце выдоха в большей степени указывает на

бронхообструкцію в мелких бронхах и характерна для бронхиальной астмы (рис. 3). У детей выявление рецидивирующих двухсторонних экспираторных свистящих хрипов в первую очередь требует исключения бронхиальной астмы как наиболее частой причины данного аускультативного феномена. Бронхиальная астма со свистящими хрипами, выслушиваемыми только на выдохе, менее тяжелая, чем астма с wheezes в обеих дыхательных фазах (на вдохе и выдохе), что указывает на более выраженную обструкцию. При тяжелой бронхообструкции, наблюдаемой при астматическом статусе, сухие свистящие хрипы могут полностью отсутствовать, что обычно наблюдается при снижении объема форсированного выдоха за 1 с ниже 63% от должного показателя [1, 3].



Рисунок 3. Схематическое представление акустической картины при бронхиальной астме и обструктивном бронхите

Необходимо помнить, что сухие свистящие хрипы могут иметь место и у здоровых пациентов при глубоком вдохе и форсированном выдохе, возникновение их связано с гипермобильностью бронхов. При этом почти обязательным условием для возникновения свистящих хрипов у здоровых пациентов является форсированное дыхание через рот. У таких пациентов необходимо проводить аускультацию легких в момент дыхания через нос, что приводит к практически полному исчезновению хрипов (wheezes).

Влажные хрипы обусловлены скоплением жидкой мокроты в бронхах либо в сообщающихся с ними полостях. Во время вдоха воздух проходит через эту жидкость, образуя пузырьки, как бы вспенивая ее. Влажные хрипы выслушиваются преимущественно на вдохе и в меньшей степени на выдохе. Величина образующихся пузырьков воздуха зависит от калибра бронхов или размеров полости, поэтому влажные хрипы подразделяются на мелко-, средне- и крупнопузырчатые. Влажные хрипы, возникающие в бронхах крупного и среднего калибра, после

кашля могут уменьшаться в количестве, но никогда не исчезают полностью. Полное исчезновение влажных хрипов после кашля свидетельствует о нахождении мокроты в трахее и главных бронхах, так как полное удаление мокроты из всех нижерасположенных бронхов одновременно невозможно. Если же мокрота находится в мелких бронхах, то никакой кашель не в состоянии уменьшить количество влажных мелкопузырчатых хрипов. Крупно- и среднепузырчатые хрипы, выслушиваемые с обеих сторон грудной клетки или даже с одной, указывает на наличие бронхита. Мелкопузырчатые хрипы, выявляемые локально, с высокой долей вероятности свидетельствуют об очаговом поражении легочной ткани, что в большинстве случаев говорит о пневмонии. В то же время, двухсторонние и диффузные влажные мелкопузырчатые хрипы более характерны для бронхита или бронхоолита, так как столь массивное поражение обеих легких маловероятно для пневмонии. Считается, что более 80% негоспитальных пневмоний носят односторонний характер и только у детей раннего возраста двухсторонние пневмонии встречаются несколько чаще [1, 4, 6].

В классификации дополнительных дыхательных шумов Американского торакального общества крупно- и среднепузырчатые влажные хрипы определены в одну группу и называются *крупнопузырчатыми хрипами* (coarse crackles). Данный подход на практике более оправдан, поскольку опять же, нет четкой градации при слуховом восприятии между крупнопузырчатыми и среднепузырчатыми хрипами. Влажные *мелкопузырчатые хрипы* в данной классификации сохранены и называются *fine crackles* (табл. 5) [1-3, 6].

В большинстве отечественных руководств влажные мелкопузырчатые хрипы подразделяют на звучные и незвучные. Объясняется это тем, что незвучные влажные хрипы образуются при наличии жидкого секрета в просвете бронхов без уплотнения окружающей легочной ткани (бронхит, застой в малом круге кровообращения), а звучные хрипы выслушиваются при уплотнении легочной ткани (пневмония). Врачу невозможно аускультативно различить подобный звуковой

Таблица 5. Классификация дополнительных дыхательных шумов

Акустические свойства	Отечественные руководства	Рекомендации Американского торакального общества
Кратковременные прерывистые взрывные шумы, громкие и низкочастотные; продолжительность менее 250 мс	Крупнопузырчатые влажные хрипы	Coarse crackles
Кратковременные, прерывистые взрывные звуки; короче и тише, чем вышеприведенные шумы; продолжительность менее 250 мс	Мелкопузырчатые влажные хрипы; крепитация	Fine crackles
Длительные шумы продолжительностью более 250 мс, напоминают шипящий звук	Свистящие сухие хрипы	Wheezes
Длительные шумы продолжительностью более 250 мс, звук напоминает храп	Басовые сухие хрипы	Rhonchus

феномен. Данная дифференцировка мелкопузырчатых влажных хрипов ранее не рассматривалась ни в одном зарубежном руководстве, даже в первой классификации хрипов, описанной Лаэннеком в 1819 г.

Еще более остро в номенклатуре хрипов стоит вопрос об использовании термина **крепитация**. Согласно отечественным общепринятым представлениям, крепитация — это звуковой патологический феномен, возникающий при неполном накоплении экссудата или плазмы в альвеолах. В результате неполного заполнения альвеол происходит их разлипание на высоте вдоха. Крепитация является характерным признаком долевого и сегментарной пневмонии, в то же время при очаговой пневмонии выслушиваются локальные влажные мелкопузырчатые хрипы. Считается, что основными различиями между крепитацией и влажными мелкопузырчатыми хрипами являются неизменность крепитации после кашля и выслушивание ее на высоте вдоха.

В противоположность общепринятому мнению о различии между крепитацией и влажными мелкопузырчатыми хрипами можно провести следующую аналогию. И долевая, и сегментарная, и очаговая пневмонии имеют единый патогенетический механизм — накопление экссудата в альвеолах, чем и обусловлено уплотнение легочной ткани. В таком случае возникает вопрос, почему при долевым пневмониях выслушивается крепитация, а при очаговых — мелкопузырчатые влажные хрипы, ведь механизм их возникновения один и тот же [7]. Кроме того, частотные и звуковые характеристики вышеуказанных дополнительных шумов одинаковы (см. **табл. 5**). Поэтому логично предположить, что различие между крепитацией и влажными мелкопузырчатыми хрипами обусловлено исключительно объемом поражения альвеол (долевое, сегментарное или очаговое), просто при большом объеме инфильтрата мелкопузырчатые хрипы воспринимаются как крепитация.

Вторым, а возможно и основным спорным моментом является место возникновения крепитации. Напомним, что, согласно общепринятому у нас представлению, крепитация возникает в альвеолах. Этому противоречит следующий факт: для осуществления газообмена в альвеолах между воздухом и капиллярной сетью необходимо движение воздушного потока с минимальной скоростью. Поэтому скорость движения воздуха в альвеолах практически нулевая, и оно не сопровождается шумом независимо от того, есть там экссудат или нет

[1]. Таким образом, в зарубежной литературе причину крепитации и влажных мелкопузырчатых хрипов (fine crackles) связывают со сдавливанием альвеол и бронхиол интерстициальной тканью вследствие отека или склерозирования. В данном случае происходит разлипание сдавленных альвеол и бронхиол при прохождении воздуха. Для пневмоний характерны влажные мелкопузырчатые хрипы (fine crackles) или крепитация, выслушиваемая в конце вдоха (**рис. 4**). При интерстициальных заболеваниях легких данные феномены могут определяться в любую из фаз дыхания.

В целом, существует три типа движения воздуха, определяющиеся калибром воздушных путей: ламинарное, смешанное и турбулентное. Ламинарное движение воздуха медленное, упорядоченное и беззвучное, оно наблюдается в альвеолах. Смешанное движение воздуха, скорее, наблюдается в зонах разветвления воздушных путей. В этих зонах разделяются воздушные потоки и происходит вихревое движение воздуха, которое уже сопровождается шумом. Турбулентное движение воздуха имеется в трахее, крупных бронхах и создает наибольший шум при воздействии на стенки дыхательных путей.

Определенную этапность в аускультативной картине имеет долевая (крупозная пневмония). В начале заболевания происходит заполнение части альвеол экссудатом и клетками крови, при этом выслушивается ослабленное везикулярное дыхание и крепитация-indux (влажные мелкопузырчатые хрипы или fine crackles по классификации Американского торакального общества). Первая аускультативная фаза долевого пневмонии кратковременна (всего несколько часов) и обычно не диагностируется в связи с более поздним обращением пациента к врачу. В последующем инфицированные альвеолы все больше заполняются жидкостью и элементами крови, что приводит к консолидации доли легкого. В этот период заболевания аускультативно выявляется только бронхиальное дыхание, хрипы отсутствуют в связи с полным заполнением бронхиол и альвеол экссудатом. В доантибиотический период вторая фаза заболевания длилась до 10-12 дней, а при использовании антибиотиков продолжительность ее составляет около 3-5 дней. В последнюю фазу происходит уменьшение и полное рассасывание экссудата, в результате чего появляется крепитация-redux (fine crackles), вначале на фоне бронхиального дыхания, а затем — ослабленного везикулярного. Третья фаза длится до полного удаления экссудата из легочной ткани, в среднем от одной до трех недель.

Существует такое понятие, как физиологическая крепитация, которая может выслушиваться в нижних отделах легких у здоровых людей после длительного лежания в спокойном состоянии. Она объясняется тем, что при длительном горизонтальном положении нижние отделы легких не принимают активного участия в акте дыхания. Активный вдох приводит к раскрытию спавшихся альвеол и возникновению кратковременного шума. К общим характеристикам физиологической крепитации можно отнести:

- выслушивание после длительного горизонтального положения;
- зона локализации в нижних отделах легких по задней поверхности;

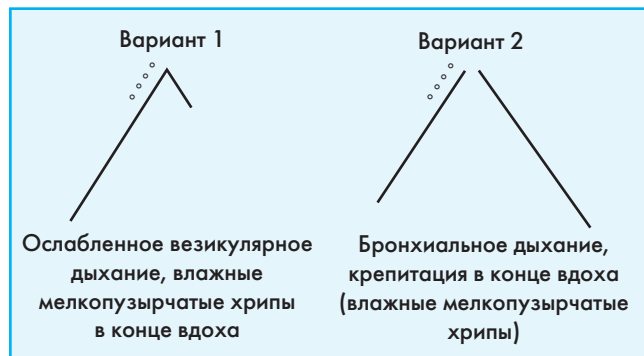


Рисунок 4. Схематическое представление аускультативной картины при пневмониях

Таблиця 6. Сравнительная характеристика аускультативной и перкуторной картин при основных заболеваниях легких у детей

Заболевания	Голосовое дрожание	Перкуторный звук	Тип дыхания	Дополнительные дыхательные шумы	Бронхофония
Здоровая легочная ткань	Не изменено	Ясный легочный	Везикулярное	Отсутствуют	Отсутствует
Очаговая пневмония	Не изменено	Ясный легочный	Жесткое	Локальные влажные мелкопузырчатые хрипы	Отсутствует
Сегментарная пневмония	Не изменено	Приглушенный	Ослабленное везикулярное	Крепитация (fine crackles)	Отсутствует или выявляется
Долевая пневмония	Усилено	Тупой	Бронхиальное	Крепитация (fine crackles)	Выявляется
Необструктивный бронхит	Не изменено	Ясный легочный	Жесткое	Сухие басовые хрипы (rhonchus), влажные крупнопузырчатые (coarse crackles)	Отсутствует
Бронхиальная астма	Ослаблено	Коробочный	Ослабленное везикулярное или жесткое с удлинённым выдохом	Сухие свистящие хрипы (wheezes), у детей младшего возраста могут быть влажные мелкопузырчатые с обеих сторон	Отсутствует
Экссудативный плеврит	Ослаблено или отсутствует	Приглушенный или тупой	Отсутствует над областью выпота	Отсутствуют	Может выявляться выше области выпота, отсутствует над зоной выпота
Ателектаз (бронхи проходимы)	Усилено	Тупой	Бронхиальное	Отсутствуют	Выявляется
Ателектаз (бронхи непроходимы)	Не изменено	Приглушенный или тупой	Отсутствует	Отсутствуют	Отсутствует

– исчезновение после нескольких глубоких вдохов.

Еще одним видом патологических шумов над легкими является **шум трения плевры**, образуемый в результате трения двух воспаленных листков плевры. Шум напоминает скрип и выслушивается в обе фазы дыхания (рис. 5). Инспираторный компонент шума трения плевры значительно громче экспираторного, последний может не выслушиваться. Основные аускультативные характеристики шума трения плевры следующие:

- чаще локализуется в нижнебоковых отделах грудной клетки;
- обычно наблюдается только на небольшом участке грудной клетки;
- выслушивается на вдохе и выдохе;
- кашель и глубокое дыхание не изменяют шума трения плевры;
- может определяться пальпаторно при глубоком дыхании.

Некоторые затруднения при аускультации возникают в случае выслушивания над одним и тем же участком грудной клетки шума трения плевры и крепитации (fine crackles). В диагностике помогает локализация дополнительных шумов, шум трения наблюдается в местах наибольшей экскурсии легких. При надавливании стетоскопом крепитация не изменяется, а шум трения плевры усиливается и становится слышен более отчетливо. Кроме того, при наклоне в здоровую сторону шум трения плевры усиливается.

В более редких случаях шум трения плевры приходится дифференцировать с шумом трения перикарда. С этой целью необходимо попросить пациента задержать дыхание, если при этом шум сохраняется, то он, вероятно, является перикардальным.

Шум трения плевры обычно наблюдается кратковременно до момента появления жидкости в плевральной полости, разделяющей листки плевры. В большинстве случаев у детей сухой плеврит возникает на фоне пневмонии и на рентгенограмме определяется инфильтрат. Шум трения плевры может сопровождаться нормальной рентгенологической картиной при заболеваниях соединительной ткани (серозит).

Одним из методов, облегчающих клиническую диагностику при заболеваниях легких, которые сопровождаются уплотнением легочной ткани, является бронхофония. Суть метода в том, что при аускультации легких пациента просят произнести ряд звуков (можно проговаривать цифры: 1, 2, 3, 4). В обычных условиях

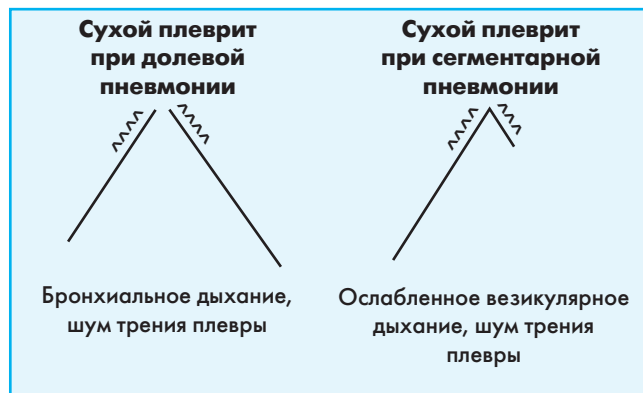


Рисунок 5. Схематическе представлення аускультативної картини при сухом плевриті

звук, сформований над гортанню, подавляється при проходженні по бронхіальному дереву, звучит слабо или не висулушується на грудній клітці, т. е. легкіє виконують роль високочастотного фільтра. При проходженні звука через щільну тканину он посилюється — посиленна бронхофонія, котра чаще набувається у дітей при долевій пневмонії. Інтересно помітити, що при ущільненні легочної тканини произнесенніє гласніє звуки, наприклад «и», «о», «у», висулушуються як «а», що називається феноменом «и-на-а» [8-10]. Обов'язальним умовим посиленої бронхофонії являється повна проходимість крупних бронхів. В слуцає закриття просвета бронхів или его значительного уменьшения, проведення звука на грудну клітку не-возможно. Клинічеської цінності ослаблена бронхофонія не має, так як данна ситуація являється нормою у здорових людей.

Данніє, даючіє цілостное представлення класичеської клінічеської картини, определяемої проведенієм перкуссії и аускультатії при різних патологіях легкіє, представлєні в **таблиці 6**.

К сожалєнію, отсутствіє єдиногo підхода к номенклатурє звукових феноменів, виявляємих при аускультатії, затрудняєт не тільки формованіє представлє-

ній о механізмах возникновєнія дыхательних шумів, но и проведенія діагностики захворювань респіраторного тракта в цілому. Представлєнний нами общій аналіз сравнительної характеристик підходів к применєнію аускультатії легкіє в отчєстєвенної и западної школах позволяєт нам надєяться на улущєніє взаімопоніманія мєжду коллєгами из різних стран.

Література

1. Baughman R.P, Loundon R.C. Quantitation of wheezing in acute asthma. Chest 1984; 86: 718-722.
2. American Thoracic Society Ad Hoc Committee on Pulmonary Nomenclature: Update nomenclature for membership reaction. ATC News 1977; 3: 5-6.
3. Cugell D.W. Lung sounds: Classification and controversies. Semin Respir Med 1985; 6: 210-219.
4. Pasterkamp H., Kraman S.S., Wodicka C.R.: Respiratory sounds. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 974-987.
5. Сальваторе Манджони. Секреты клинической диагностики. — Москва: «Бином», 2006. — С. 604.
6. Lynn S. Bickley. Pocket Guide to Physical Examination and history taking. 6th Ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2009, p. 452.
7. Гайтон А.К., Холл Д.Э. Медицинская физиология // М.: «Логосфера», — 2008. — С. 1256.
8. McKusick V.A., Jenkins J.T., Webb G.N. The acoustic basis of the chest examination: Studies by means of sound spectrography. Am Rev Tuberc. 1955; 72: 12-34.
9. Froshhens E., Stocket F.G.: Ueber ein neues Symptom bei Lungen- und Pleuraerkrankungen. Wien Klin Wochenschr. 1922; 35: 500.
10. Sapira J.D.: About egophony. Chest. 1995; 108: 865-867.
11. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. — СПб.: Фолиант, 2000. — 926 с.
12. Капитан Т.В. Пропедевтика детских болезней с уходом за детьми / Т.В.Капитан. — 5-е изд., доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 656 с.
13. Сушко Е.П. Пропедевтика детских болезней. — Минск: Высшая школа, 1996. — 448 с.
14. Пропедевтика детских болезней: Учебник / Под ред. акад. А.А. Баранова. — М.: Медицина, 1998. — 333 с.
15. Пропедевтика детских болезней: Учебник / Под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой. — Москва: ГЭОТАР-МЕДИА, 2009. — 464 с.

ДАЙДЖЕСТ

Ефективність скринінгу загрозливого для життя болю в грудях у дітей

У Дитячій лікарні м. Бостон провели аналіз даних 3700 дітей віком від 6 років зі скаргами на біль у грудях. Оцінювали демографічні, клінічні дані пацієнтів, використання ресурсів і передбачуваний діагноз. Аналізували також реєстр смертності. Медіана періоду спостереження становила 4,4 року. Біль у грудях під час навантаження спостерігався у 1222 випадках (33%), серед них 15 випадків супроводжувалися синкопальним станом.

Біль кардіологічного походження виявлено в 37 випадках. Решта 3663 (99%) випадки болю в грудях мали причини, пов'язані з розладами в скелетно-м'язовій системі (n = 1345), легенях (n = 242), шлунково-кишковому тракті (n = 108), тривожністю (n = 34), прийомом ліків (n = 4) або мали нез'ясовані причини (n = 1928). До відділення невідкладної допомоги звернулося 670 пацієнтів (18%), а 263 хворих (7%) спостерігалися у кардіолога у зв'язку з болем у грудях. Серед 3 зарєєстрованих смертельних випадків було 2 самогубства й 1 спонтанна ретроперитонеальна кровотеча.

Таким чином, біль у грудях є частою скаргою у дітей, проте рідко він має кардіологічне походження. Аналіз даних щодо відвідувань кардіолога протягом однієї декади (близько 18 000 пацієнто-років) показав, що жоден із пацієнтів, яких написали з лікарні, не помер унаслідок кардіологічної причини.

Saleeb S.F., Li W.Y., Warren S.Z., Lock J.E. Effectiveness of screening for life-threatening chest pain in children. Pediatrics. 2011. Published online October 10, 2011.

Роль оксиду азоту в перебігу муковісцидозу в дітей

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



Д.м.н., професор
Г.О. Леженко

Одним із значних досягнень останніх років стало відкриття біорегуляторних властивостей ендогенного оксиду азоту (NO). Це відкриття було революцією в біології та медицині, оскільки завдяки йому стало відомо про абсолютно новий тип передачі інформації в організмі. Величезний інтерес до біології оксиду азоту дав змогу редакції журналу «Science» ще в 1992 р. проголосити його молекулою року [1]. За цикл праць із вивчення ролі оксиду азоту «як сигнальної молекули серцево-судинної системи» американським дослідникам Феріду Мьюреду (Техаський університет у Х'юстоні), Роберту Ферчготту (Університет штату Нью-Йорк) і Луїсу Ігнарро (Каліфорнійський університет у Лос-Анджелесі) присуджено Нобелівську премію з фізіології та медицини за 1998 р. [2].

Перші відомості про синтез оксиду азоту клітинами ссавців і людини та про його фізіологічні й патофізіологічні властивості з'явилися у 80-ті роки ХХ сторіччя [3]. Після публікації повідомлення R.F. Furchgott і J.V. Zawadzki в 1980 році з'ясувалося, що оксид азоту є універсальним біологічним регулятором і міститься майже у всіх тканинах людського організму та відіграє важливу роль у регуляції діяльності всіх клітин, органів, систем та організму в цілому.

Оксид азоту регулює безліч процесів в організмі, впливаючи на тонус порожнистих органів черевної порожнини, стан бронхів і альвеол легенів, реологічні властивості крові, імунні процеси, нервово-м'язову передачу. На сьогодні встановлено, що оксид азоту бере участь у регуляції тонусу судин як антагоніст адренергічної нервової системи, гальмує агрегацію тромбоцитів і їхню адгезію на стінках судин [4]. Крім того, молекула оксиду азоту проявляє протизапальну і антипухлинну активність, впливає на репродуктивну систему, вищу нервову діяльність людини та інші процеси. У зв'язку з цим відкрилися можливості нових підходів у лікуванні величезної кількості захворювань людини, зокрема захворювань дихальної системи. Так, наприклад, інгаляції NO усувають легеневу вазоконстрикцію, пов'язану з гіпоксією, первинною легеневою гіпертензією, серцевими вадами, персистою гіпертонією новонароджених і респіраторним дистрес-синдромом [5]. Уже з 90-х років

минулого сторіччя почали застосовувати інгаляції оксиду азоту в лікуванні первинної легеневої гіпертензії, респіраторного дистрес-синдрому дорослих, персистою легеневою гіпертензією новонароджених, хронічної обструктивної хвороби легень, у серцево-судинній хірургії та при трансплантації легень і серця [6].

У нормі в здорової людини кількість оксиду азоту, що утворюється в цілому організмі, становить у середньому 1 ммоль/добу [7]. Проте сумарна швидкість синтезу оксиду азоту загалом організмі не завжди відображає швидкість синтезу оксиду азоту в кожному окремо взятому анатомічному локусі. Доведено, що оксид азоту може запасатися в двох різних клітинних депо у формі динітрозильних комплексів заліза і нітрозотіолів. Вивільнятися з них він може з різною кінетикою і у відповідь на різні стимули [8]. Стає очевидним, що вплив оксиду азоту неоднозначний і різноспрямований, а ефект дії визначається його концентрацією. Клітинними мішенями молекул оксиду азоту є залізовмісні ферменти і білки, такі як гуанілатциклаза, гемоглобін, мітохондріальні ферменти циклу Кребса, ферменти синтезу білка і ДНК. Взаємодія NO з цими мішенями відіграє важливу роль у цитотоксичній дії макрофагів, розслабленні м'язів судин і шлунково-кишкового тракту, перенесенні кисню, утворенні АТФ і формуванні довготривалої пам'яті [9, 10]. Оксид азоту є потужним каталізатором утворення дисульфідних містків. Завдяки взаємодії з білками, що містять SH-групи, він може регулювати біосинтез білка [11]. Ще однією мішенню оксиду азоту є активні форми кисню. Взаємодія NO з киснем призводить до утворення дуже токсичних сполук – пероксинітритів, які за своєю токсичністю значно перевершують оксид азоту [12]. Утворення пероксинітритів відіграє істотну роль у таких патологічних процесах, як септичний шок, ішемічні та виразкові пошкодження органів [8].

Утворення оксиду азоту відбувається внаслідок конверсії амінокислоти L-аргініну в L-цитрулін під контролем ферменту NO-синтази (NOS). На сьогодні відомо 3 ізоформи NOS: нейрональна або нервальна (nNOS), ендотеліальна (eNOS) та індукційна (iNOS). Типи nNOS і eNOS є конституціональними (cNOS) і забез-

печують синтез оксиду азоту в нормальних умовах; iNOS в нормальних умовах неактивні, їхній синтез збільшується у відповідь на дію патогенних стимулів. Активіація iNOS відбувається при хворобах імунної системи, серцево-судинній патології, злоякісних новоутвореннях, гострих і хронічних запаленнях [13].

До екзогенних інгібіторів активності синтезованих молекул NOS відносяться глюкокортикоїди, аміногуанідин, 7-нітроіндазол, похідні L-аргініну та ін. [14]. До ендогенних інгібіторів ферментної активності синтезованих молекул NOS відносяться кортизол, асиметричний диметиларгінін (конкурентний блокатор NOS), білки-кавеоліни [15, 16].

У респіраторному тракті представлено всі три типи NOS [17]. У легеневій циркуляції бере участь оксид азоту, який у нормі утворюється під впливом sNOS в ендотеліальних клітинах легеневої артерії та вени, в інгібіторних неадренергічних нехолінергічних нейронах, а також при активації iNOS в епітелії дихальних шляхів, макрофагах, нейтрофілах, опасистих клітинах, ендотеліальних, гладеньком'язових клітинах і, можливо, клітинах інших типів, наявних у легенях [18, 19]. Під дією NOS утворюється не тільки оксид азоту, але й нітрати, нітрити та пероксинітрити. Залежно від концентрації реагентів та стану окислювально-відновлювальних процесів ефекти оксиду азоту і супероксидних форм пероксинітриту можуть бути як захисними, так і токсичними для клітин [20]. При цьому метаболіти оксиду азоту є додатковими окислювальними продуктами, які можуть бути необхідними як резерв для біологічної дії NO в легенях.

Оксид азоту збільшує утворення циклічного ГМФ в гладеньких м'язках судин через активацію розчинної гуанілатциклази, яка у свою чергу активує Ca^{2+} АТФазу. Це сприяє зниженню вмісту внутрішньоклітинного Ca^{2+} і забезпечує релаксацію гладеньких м'язків, а отже, регуляцію тонуусу та структури легневих судин, бронходилатації. Крім того, оксид азоту виконує функції нейромедіатора, транслятора нервових імпульсів, бере участь у механізмах циліарного транспорту, запалення й імунного захисту [17].

У здорових дітей і дорослих в утворенні ендогенного оксиду азоту беруть участь переважно верхні дихальні шляхи. При цьому в порожнині носа утворюється більше 90% оксиду азоту, 50-70% якого аутоінгалюється і потрапляє в легені. Нижні дихальні шляхи також беруть участь в утворенні оксиду азоту, але в повітрі з нижніх дихальних шляхів кількість газу значно менша, ніж у повітрі, яке знаходиться в порожнині носа і рота [21]. Також встановлено, що оксид азоту може виступати в ролі нейротрансмітера за рахунок ефектів так званих неадренергічних-нехолінергічних нейронів (NANC-нейронів), які разом із холін- і норадренергічними провідниками автономної нервової системи можуть представляти третій тип нервової системи. Цей тип нейронів називають ще нітритергічними. Їх виявлено в серці, травній системі й дихальних шляхах, де вони іннервують як судинну, так і позасудинну гладеньку мускулатуру. Стимуляція NANC-нейронів призводить до біосинтезу і виділення ними NO, який за допомогою цГМФ викликає, наприклад, бронходилатацію, пере-

важно крупних бронхів. Встановлено, що порушення продукції або руйнування оксиду азоту має велике значення при виникненні гіперреактивності дихальних шляхів у патофізіології бронхіальної астми. Активні радикали азоту збільшують продукцію муцину й епітеліального слизу, підсилюючи активність підслизових залоз, прискорюють рухи війок війчастого епітелію, індукують активність апікальних аніонних і базолатеральних калієвих каналів епітеліоцитів, сприяючи механічній елімінації інфекційних агентів [22].

Як надлишковий, так і недостатній синтез оксиду азоту можуть бути значущими в патогенезі багатьох захворювань. Концентрація оксиду азоту зростає при запальних захворюваннях дихальних шляхів, таких як бронхіальна астма, бронхоектази, інфекції респіраторного тракту. Різка підвищення продукції оксиду азоту виникає у хворих у стані колапсу та шоку різної природи [23]. Підвищення рівня назального NO виявлено також при алергічному риніті, системному червоному вовчаку з ураженням легень, тоді як при артеріальній гіпертензії, системній склеродермії з легеневою гіпертензією, хронічній обструктивній хворобі легень, синдромі Картагенера та муковісцидозі спостерігається його зниження [6, 23]. Існують дані, які вказують на певну роль оксиду азоту в регуляції скоротливої функції міокарда, що, можливо, пов'язано з його впливом на вегетативну нервову систему [23].

Виявлено, що дефіцит оксиду азоту при муковісцидозі призводить до підвищення сприйнятливості до певних бактерійних інфекцій дихальних шляхів. У працях Ch. Keen (2007) показано, що низький рівень NO у хворих на муковісцидоз корелює з хронічною синьогнійною інфекцією [24]. Відомо, що *P. aeruginosa* здатна до анаеробного росту з використанням для свого дихання метаболітів оксиду азоту (NO_3 або NO_2) як термінальних електронних акцепторів [25] та утворенням надійної анаеробної біоплівки. При цьому за умови прогресування муковісцидозу *P. aeruginosa* стає домінуючим представником опортуністичної патогенної флори [26], стійкої до антибіотиків і фагоцитуючих нейтрофілів [27, 28], що призводить до хронізації процесу. Підвищення рівня оксиду азоту, навпаки, призводить до метаболічної загибелі цих бактерій [29].

Для вивчення ролі ендотелій-залежного утворення оксиду азоту в регуляції легеневого кровотоку було проведено декілька експериментів із гострою і хронічною гіпоксією та блокадою синтезу оксиду азоту. При цьому гостра блокада синтезу оксиду азоту призводила до посилення вазоконстрикції гіпоксії як у дослідях на ізольованих легенях, так і в умовах *in vivo* у собак і щурів [30]. В експерименті було показано, що судини малого кола кровообігу тварин, які знаходяться в умовах хронічної гіпоксії, втрачають здатність відповідати вазодилатацією на вплив ацетілхоліну і Ca^{2+} -іонофорів, на відміну від артерій тварин у нормальних умовах, через порушення NO-залежної релаксації [30].

Деякі спостереження підтверджують той факт, що недостатнє утворення і виділення оксиду азоту є переважним механізмом розвитку гіпертензії малого кола і втрати легневими судинами здатності відповідати вазодилатацією на ендотелій-залежні субстанції при хро-

нічній гіпоксії. Проведені гістохімічні та імунологічні дослідження довели зниження експресії cNOS під час легеневої гіпертензії внаслідок дії гіпоксії [30].

Крім того, хронічна гіпоксія може призводити до неадекватної вазоконстрикторної відповіді на різні стимули. Причиною цього може бути наявність рецепторів до таких вазоконстрикторних субстанцій, як серотонін й ендотелін в ендотеліальних і гладеньком'язових клітинах. Отже, їхня активація супроводжується одночасним зниженням продукції ендотеліальними клітинами оксиду азоту [30].

Окрім посиленої дії на вазоконстриктори, в умовах гіпоксії може спостерігатися і неадекватна судинна відповідь на такі нейротрансмітери, як ацетилхолін, субстанція P або кальцитонін-ген-рилізінг-пептид, вивільнення яких із холінергічних або сенсорних нервових закінчень в умовах нормоксії викликає вазодилатацію [30].

Розвиток і збільшення легеневої гіпертензії під час хронічної гіпоксії є результатом зростання судинного тону, поліцитемії і структуральних змін легневих артерій у вигляді проліферації гладеньких міоцитів. Постійні інгаляції оксиду азоту під час хронічної гіпоксії зменшують явища гіпертрофії правого шлуночка, викликані вказаними змінами [30]. До тепер залишається нез'ясованим, чи є порушення утворення оксиду азоту легневим ендотелієм первинним або вторинним, у результаті розвитку захворювань із явищами легеневої гіпертензії. Але, так чи інакше, прогресування легеневої гіпертензії знаходиться під впливом місцевої дії оксиду азоту [30].

На сьогодні відомо, що оксид азоту постійно утворюється в тканинах з L-аргініну і його аналогів під дією NOS: $L\text{-аргінін} + O_2 \rightarrow L\text{-цитрулін} + NO$ [31]. Синтез L-аргініну з L-цитруліну каталізується аргінінсукцинатсинтазою й аргінінсукцинатліазою [32]. Ендотеліальний механізм утворення оксиду азоту з L-аргініну активується при порушенні кровотоку і при дії ацетилхоліну, брадикініну, субстанції P, гістаміну і факторів агрегації тромбоцитів [30].

L-аргінін – умовно незамінна амінокислота, вперше виділена в 1886 р. E. Schulze і E. Steiger, а її структура встановлена E. Schulze і E. Winterstein у 1897 р. Аргінін (1-аміно-4-гуанідиновалеріанова кислота) – це діаміномонокарбонова амінокислота, в молекулі якої, окрім аміногрупи, є амідина група ($NH_2-C=NH$). Молярна маса аргініну становить 174,3 г/моль. Ця амінокислота має лужні властивості (ізоелектрична точка при $pH = 10,76$) і утворює безбарвні кристали, що розчиняються у воді. Аргінін міститься в багатьох рослинних і тваринних білках, а деякі прості білки клітинних ядер спермійв риб (протаміни) містять близько 80% аргініну. Вільна аргінінфосфорна кислота – продукт фосфорилування аргініну – міститься в м'язах безхребетних тварин. Аргінін розпадається на амінокислоту орнітин і сечовину під дією ферменту аргінази, а також при лужному гідролізі. Ця реакція відіграє важливу роль в утворенні сечовини в печінці ссавців. L-аргінін є попередником синтезу білків і багатьох біологічно активних молекул, таких як орнітин, пролін, поліаміни, креатин і агматин. Однак головна роль L-аргініну

в організмі людини – бути субстратом для синтезу оксиду азоту [33]. У дорослої і здорової людини аргінін виробляється організмом у достатній кількості. В той же час у дітей і підлітків у період інтенсивного зростання, у літніх людей, при деяких спадкових захворюваннях, стресових станах, пов'язаних з інтенсифікацією білкового та креатинін-креатинового обміну, інфекційних захворюваннях (зокрема септичних станах), відновленні після травм, загоєнні ран при хірургічних втручаннях та опіках рівень синтезу L-аргініну часто є недостатнім, у зв'язку з чим ця амінокислота в необхідних кількостях повинна потрапляти в організм іззовні [34].

В основному ендогенний аргінін утворюється в процесі обміну білка в організмі, однак ендогенний синтез аргініну не відіграє важливої ролі в регуляції гомеостазу здорових дорослих [35]. L-аргінін використовується в організмі як будівельний і енергетичний матеріал, а також функціонує як сигнальна молекула. Він містить позитивно заряджену R-групу й у великій кількості входить до складу основних білків. З аргініну як глюкогенної амінокислоти утворюється D-глюкоза і глікоген. Аргінін стимулює утворення цитокінів, вивільнення з гіпофіза гормону росту і пролактину, з підшлункової залози – глюкагону й інсуліну, а також активує вуглеводний і ліпідний обміни [35, 36].

Різномічна участь аргініну в метаболізмі визначає широкий спектр його терапевтичної дії. L-аргінін, а також багаті на нього пептиди і білки, знижують ріст патогенної мікрофлори, що пов'язано з великим позитивним зарядом його бічного ланцюга і негативним зарядом зовнішньої стінки бактерій. Ця амінокислота збільшує м'язову масу, зменшує об'єм жирової тканини, сприяє нормалізації стану сполучної тканини. Аргінін бере участь у комунікації між нервовими клітинами і поліпшує пам'ять, надає бадьорості, знижує прояви депресії, зміцнює імунітет, пришвидшує загоєння ран, підвищує резистентність до інфекційних захворювань і ранніх стадій канцерогенезу. Позитивний ефект інфузії аргініну спостерігається при сепсисі [34].

При цьому велика частина ефектів, що приписуються аргініну, зумовлена дією його метаболіту – оксиду азоту. В дослідженнях G. Eby et al. (2006) було показано, що L-аргінін перешкоджає розвитку аритмій шляхом стабілізації рівня оксиду азоту в синусовому вузлі [37]. Результати дослідження A. Siani et al. свідчили про значне зниження артеріального тиску в здорових добровольців, які були переведені на збагачену L-аргініном дієту [38]. Згідно з даними M. Kielar et al. (2004), регулярне призначення L-аргініну сприяло поліпшенню загального стану хворих на ішемічну хворобу серця [39]. Численні дослідження свідчать про те, що тривале призначення L-аргініну супроводжувалося пригніченням колаген-індукованої агрегації тромбоцитів, інгібуванням коагуляції і/або активацією фібринолізу, поліпшенням властивостей реології крові [40, 41].

У дослідженні A. Minin (2005) було показано, що L-аргінін прискорює регенерацію печінки при її токсичному ураженні. Крім того, ця амінокислота може застосовуватися для профілактики і лікування цирозу печінки та жирового гепатозу [42].

У дослідженнях О.М. Васильєвої і співавт. (1999) про- водилося вивчення впливу L-аргініну на АТФазну активність у дітей з астматичним бронхітом. При цьому в праці було показано, що L-аргінін у малих дозах викликає достовірне зниження активності Na/K-АТФази. Враховуючи, що цей ефект наставав швидко і не залежав від присутності іонів кальцію, вірогідніше припустити, що він пов'язаний з активацією ізоформи iNOS [43].

N. Nagaya et al. (2001) встановили позитивний ефект L-аргініну на гемодинаміку і здатність переносити фізичне навантаження у пацієнтів із прекапілярною легеневою гіпертензією, які приймали перорально L-аргінін у дозі 0,5 г/10 кг маси тіла 3 рази на добу в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні. При цьому було встановлено значне підвищення концентрації L-цитруліну в плазмі крові, що вказує на посилення продукції NO, зниження на 9% середнього легеневого артеріального тиску (з 53 ± 4 до 48 ± 4 мм рт. ст.; $p < 0,05$) і на 16% – резистентності легеневої судин (з $14,8 \pm 1,5$ до $12,4 \pm 1,4$ од. Вуда¹; $p < 0,05$), а також помірне зниження системного артеріального тиску (з 92 ± 4 до 87 ± 3 мм рт. ст.; $p < 0,05$). Застосування L-аргініну протягом 1 тижня призвело до незначного підвищення максимального споживання кисню (з 831 ± 88 до 896 ± 92 мл/хв; $p < 0,05$) і значного зниження нахилу кривої залежності хвилинної вентиляції від продукції вуглекислого газу (VE/VCO_2 slope) (з 43 ± 4 до 37 ± 3 ; $p < 0,05$) [44].

У працях H. Grasmann et al. (2006) було з'ясовано, що інгаляційне призначення L-аргініну при муковісцидозі призводило до швидкого тимчасового поліпшення функції легенів, пов'язаного з утворенням оксиду азоту [45].

За даними N. Nagaya et al. (2001), терапевтична ефективність L-аргініну зумовлена змінами проліферації та апоптозу клітин гладеньких м'язів легеневої артерії, які є точкою впливу L-аргініну в регуляції легеневої гіпертензії [46]. L-аргінін в умовах експериментальної гіпоксії здатен регулювати гіпоксичну легеневу гіпертензію, а також сприяє структурній ремодуляції васкулярних змін шляхом промоції продукції оксиду азоту і, як наслідок, інгібіції ендотеліну-1 [47]. У дослідженнях J.P. Yang et al. (2000) також показано, що структурне ремодулювання легеневої артерії та ендотелію при гіпоксії полягає у зниженні величини середнього тиску, а також нормалізації рівня ендотеліну-1 [48].

Останні дослідження показали, що в патогенезі різних легеневоїх розладів важливу роль відіграє аргіназа, що перетворює L-аргінін на L-орнітин і сечовину. При цьому збільшення активності цього ферменту у хворих на хронічну обструктивну хворобу легенів, бронхіальну астму, муковісцидоз може сприяти розвитку обструкції і гіперреактивності дихальних шляхів за рахунок зниження утворення оксиду азоту, який має бронхолітичну дію. Крім того, в результаті зниження рівня L-аргініну підвищується продукція пероксинітриду, що має про- контрактильну і прозапальну дію. Збільшення синтезу L-орнітину може також сприяти ремодулюванню дихальних шляхів при вищезгаданих захворюваннях.

L-орнітин є попередником поліамінів та L-проліну, які можуть сприяти проліферації клітин і колагену. Тривале підвищення вмісту аргінази може призводити і до інших фіброзних змін у легенях, зокрема до ідіопатичного фіброзуючого альвеоліту. Нарешті, збільшення активності аргінази пов'язане з первинними і вторинними формами легеневої гіпертензії в результаті зниження рівня оксиду азоту, який має судинорозширювальну дію [49].

Низькі концентрації L-аргініну можуть призвести не тільки до зниження рівня оксиду азоту або NO-синтази, але і до збільшення вмісту активних форм кисню, які викликають пошкодження тканин [50].

Було показано, що активність аргінази збільшується в мокротинні хворих на муковісцидоз [51]. Ці спостереження є додатковими доказами наявності порушення метаболізму L-аргініну при цьому захворюванні. За даними H. Grasmann et al. (2006), вміст аргінази в плазмі крові був значно підвищений при загостренні муковісцидозу порівняно з контрольною групою. При цьому високий вміст аргінази в крові пацієнтів із муковісцидозом може призвести до дефіциту L-аргініну і тим самим сприяти недостатньому утворенню оксиду азоту в дихальних шляхах і порушенню легеневої функції [50].

Доказом підвищеної системної активності аргінази при муковісцидозі є дослідження H. Grasmann et al. (2005), в яких було показано, що пероральне введення добавок із L-аргініном у разовій дозі 200 мг/кг маси тіла призводило до більш значного підвищення вмісту L-орнітину в плазмі крові хворих на муковісцидоз порівняно із здоровими [52]. Ці дані показують, що перетворення L-аргініну під дією аргінази посилюється при муковісцидозі, що може спричинити зниження доступності L-аргініну для синтезу оксиду азоту.

У дослідженнях *in vitro* було показано, що підвищення антибіотичної сприйнятливості *P. aeruginosa* в біоплівці пов'язане саме з дією L-аргініну через NO-опосередкований механізм [53]. У зв'язку з цим збільшення вироблення ендогенного оксиду азоту шляхом додаткового введення L-аргініну є одним із перспективних методів лікування хворих на муковісцидоз з метою підвищення захисту проти патогенної флори, зокрема *P. aeruginosa*. Крім того, за даними V.N. Izgut-Uysal et al. (2004), призначення L-аргініну суттєво збільшує фагоцитоз перитонеальними макрофагами [54].

Значення екзогенного введення L-аргініну полягає у можливості модуляції продукції оксиду азоту, з одного боку, та в досягненні його приблизної фізіологічної норми в організмі, з іншого [55].

Дані багатьох досліджень свідчать про можливість цілеспрямованого впливу на шлях перетворення L-аргініну в ендотелії судин організму людини до оксиду азоту. Цього можна досягти шляхом застосування різних форм L-аргініну, зокрема у вигляді добавок до їжі, пероральних, а також розчинних внутрішньовенних форм [56].

L-аргінін усмоктується в тонкому кишківнику й транспортується в печінку, де основна його кількість метаболізується в орнітиновому циклі. Частина L-аргініну, що не метаболізувалася в печінці, викорис-

¹ одиниця Вуда = 1 мм рт. ст. \times хв⁻¹ = 80 дин \cdot с \cdot см⁻⁵

товується як субстрат для продукції оксиду азоту. Слід зазначити, що значна кількість аргініну легко метаболізується мікрофлорою кишківника і не надходить до кров'яного руслу. Всмоктування аргініну з травного тракту особливо знижується при різних дисбактеріозах, що супроводжуються зменшенням рН. Тому останнім часом для перорального застосування аргініну пропонують різні його похідні, які майже повністю всмоктуються в кров'яне русло, проте найбільш ефективним шляхом доставки аргініну в організм залишається внутрішньовенна інфузія [34].

Власний досвід застосування L-аргініну у вигляді внутрішньовенної інфузії аргініну гідрохлориду в терапії 15 дітей, хворих на муковісцидоз, показав його позитивний вплив.

Було встановлено, що вміст оксиду азоту в дітей, хворих на муковісцидоз, був у 2 рази нижчим, ніж у здорових однолітків ($5,96 \pm 0,37$ проти $10,02 \pm 0,93$ мкмоль/л відповідно, $p < 0,05$). Водночас у пацієнтів із муковісцидозом рівень iNOS в 1,5 рази перевищував показники контрольної групи і становив $0,59 \pm 0,05$ проти $0,38 \pm 0,07$ нмоль/мг білка/хв відповідно ($p < 0,05$), що може бути наслідком напруженого функціонування ендогенної вазодилатувальної системи, оскільки відомо, що індукцйбельні ізоформи NO-синтази продукують у декілька разів більше оксид азоту, ніж його нормальний вміст. У результаті пригнічується активність функціонуючого у фізіологічних умовах eNOS, і як наслідок зменшується продукція ендотеліального оксиду азоту та поступово підвищується вміст вазоконстрикторних факторів [57]. Підтвердженням цього є виявлені показники високого рівня ендотеліну-1 у хворих на муковісцидоз. Так, якщо в контрольній групі рівень ендотеліну-1 становив $0,36 \pm 0,09$ нг/мл, то у пацієнтів, хворих на муковісцидоз, його вміст дорівнював $1,42 \pm 0,27$ нг/мл ($p < 0,05$). Крім того, незважаючи на підвищений рівень iNOS у хворих на муковісцидоз, співвідношення iNOS/ендотеліну-1 у цій групі спостереження було в 3,7 рази нижчим за такий у контрольній групі, що свідчило про неадекватну вазоконстрикторну відповідь у хворих на муковісцидоз і недостатню продукцію вазодилататорів.

Вважається, що недостатній рівень утворення й виділення оксиду азоту є основною причиною розвитку гіпертензії малого кола й втрати легеневици судинами здатності відповідати вазодилатацією на ендотелінозалежні субстанції при хронічній гіпоксії [58]. Проведене ехокардіо-доплерографічне кольорове картування виявило в групі пацієнтів, хворих на муковісцидоз, зміни трансрикуспідалного кровотоку, що виражались у помірній регургітації при середній швидкості близько $2,32 \pm 0,04$ проти $1,78 \pm 0,05$ см/с у групі контролю ($p < 0,05$). Це свідчило про підвищення тиску в системі легеневої артерії, яке в середньому в групі становило $39,2 \pm 2,3$ мм рт. ст. (норма – $17,4 \pm 0,6$ мм рт. ст., $p < 0,05$). При цьому встановлений тісний кореляційний зв'язок між рівнем тиску в легеневої артерії та вмістом оксиду азоту в крові обстежених хворих ($r = -0,55$).

Дослідження функції зовнішнього дихання показало, що для більшості хворих на муковісцидоз дітей

(85%) притаманний змішаний тип (за рестриктивно-обструктивним типом) вентиляційних порушень. Ураження легенів у дітей, хворих на муковісцидоз, визначало достовірно більш низькі показники функції зовнішнього дихання порівняно з контрольною групою. У дітей, хворих на муковісцидоз, на відміну від здорових дітей, відзначалося зниження (відносно нормативних значень) таких об'ємних показників, як життєва ємність легенів (ЖЄЛ) ($71,5 \pm 2,7$ проти $94,3 \pm 2,1\%$ відповідно, $p < 0,05$), форсована ЖЄЛ (ФЖЄЛ) ($72,4 \pm 3,2$ проти $85,1 \pm 2,3\%$, $p < 0,05$) та об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) ($70,4 \pm 1,3$ проти $84,4 \pm 1,4\%$ відповідно, $p < 0,05$). Крім того, серед пацієнтів цієї групи зареєстровано достовірне зниження порівняно з контрольною групою і швидкісних показників: середньої об'ємної швидкості потоку (СОШ25-75) – $74,1 \pm 4,5$ проти $101,7 \pm 1,8\%$ у контролі ($p < 0,05$), максимальної об'ємної швидкості в бронхах крупного та середнього калібру (МОШ25 й МОШ50) – $58,3 \pm 5,2$ і $60,2 \pm 4,6$ проти $95,8 \pm 2,3$ і $85,6 \pm 1,6\%$ у здорових дітей ($p < 0,05$), а також дрібних бронхах (МОШ75) – $92,3 \pm 3,0$ проти $111,2 \pm 6,7\%$ відповідно ($p < 0,05$).

Внутрішньовенна інфузія L-аргініну в дозі 5-10 мл/кг/добу протягом 7 днів у дітей, хворих на муковісцидоз, призводила насамперед до зменшення рівня тиску в легеневої артерії (з $39,2 \pm 2,3$ до $29,8 \pm 1,9$ мм рт. ст., $p < 0,05$). Також було відзначено поліпшення функції зовнішнього дихання, що виражалось в зменшенні проявів бронхообструктивного синдрому та підтверджувалося наявністю тенденції до зростання показників ФЖЄЛ до $76,6 \pm 2,4\%$ та ОФВ₁ до $74,3 \pm 2,5\%$ ($p > 0,05$). При цьому вказані зміни з боку дихальної та серцево-судинної систем відбувалися на тлі відновлення вмісту оксиду азоту (з $5,96 \pm 0,37$ до $8,71 \pm 0,47$ мкмоль/л, $p < 0,05$) та зниження концентрації iNOS у плазмі крові з $0,59 \pm 0,05$ до $0,42 \pm 0,06$ нмоль/мг білка/хв ($p < 0,05$). Слід підкреслити, що надмірного вазодилататорного ефекту за межами фізіологічного діапазону ми не спостерігали. Прийом L-аргініну не викликав розвитку надмірного гіпотензивного ефекту, ортостатичної дизрегуляції або рефлекторної тахікардії.

Таким чином, багатопланова роль L-аргініну в метаболізмі зумовлює широкий спектр його клінічної ефективності. L-аргінін є умовно незамінною амінокислотою, необхідною для забезпечення низки фізіологічних потреб, при патологічних станах забезпечує ефективне відновлення гомеостазу. Результати численних досліджень підтверджують користь застосування L-аргініну при легеневици розладах у хворих на муковісцидоз, зокрема в дитячому віці. Застосування препарату аргініну гідрохлориду у вигляді внутрішньовенної інфузії в терапії дітей, хворих на муковісцидоз, є патогенетично обґрунтованим і сприяє зростанню генерації метаболітів оксиду азоту, поліпшенню функції зовнішнього дихання та зменшенню проявів легеневої гіпертензії.

Список літератури знаходиться в редакції

**23-24
листопада
2011 року**

Будинок Офіцерів
м. Київ, вул. Грушевського 30/1
(метро Арсенальна)

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В.Громашевського НАМН України»
Головний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ»

**Науково-практична конференція
з міжнародною участю**

Актуальні інфекційні захворювання.

Клініка. Діагностика. Лікування

Основні науково-практичні напрями роботи:

- Вірусні інфекції
- Бактеріальні інфекції;
- Особливо небезпечні інфекції;
- Завезені інфекції;
- Протозойні інфекції, гельмінтози;
- Організація надання медичної допомоги інфекційним хворим та організаційно-штатна структура медичних підрозділів;
- Діагностика інфекційних захворювань;
- Профілактика інфекційних захворювань

Науковий спонсор



Інформаційні спонсори



Науково-практична конференція внесена до Реєстру з'їздів, симпозиумів та науково-практичних конференцій МОЗ України на 2011р.

Всі учасники конференції отримують СЕРТИФІКАТИ

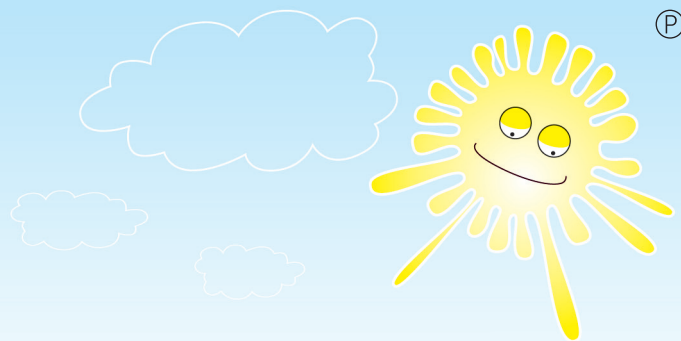
Додаткова інформація за тел. 097-3766583, E-mail conference_n@ukr.net

Рахіт: діагностика, лікування та профілактика

Джерелом вітаміну D під час внутрішньоутробного розвитку є плацента, у постнатальному періоді – молоко матері та синтез у шкірі під впливом сонячних променів. Концентрація вітаміну D у немовлят до 2 міс. корелює з його рівнем в їхніх матерів. У подальші місяці та роки життя визначальними факторами є харчування і вплив сонячних променів. З огляду на це, недостатність вітаміну D у матері, а також виключно грудне вигодовування без додавання вітаміну D є значущими факторами ризику рахіту в ранньому дитинстві.

У **таблиці 1** представлено найбільш поширені фактори рахіту в розвинених країнах. Слід відзначити, що одним із них є виключно грудне вигодовування. Материнське молоко, безперечно, є ідеальним харчуванням для немовляти, проте воно містить лише 15-10 МО/л вітаміну D. Щодо впливу сонячних променів, то для забезпечення нормального рівня вітаміну D повністю одягнена дитина повинна перебувати на вулиці 2 год щотижня, а у дітей із темною шкірою цей час може збільшуватися в 6-10 разів. Сонцезахисні креми та інші засоби з фільтром 15 зменшують синтез вітаміну D на ~ 98%. Американська академія педіатрів рекомендує берегти дітей до 6 міс. від прямих сонячних променів і використовувати захисний одяг та захисні косметичні засоби для запобігання сонячним опікам і зниження ризику раку шкіри. Це, знову ж таки, підвищує ризик недостатності вітаміну D.

Крім наведених у **таблиці 1**, причинами рахіту можуть бути низький вміст вітаміну в харчовому раціоні; відставання за зростом і розвитком; хронічні системні захворювання, які потенційно можуть впливати на метаболізм вітаміну D; тривалий прийом ліків (антикоагулянтів, глюкокортикостероїдів). Під час збирання анамнезу необхідно розглянути усі перераховані фактори як можливу причину рахіту. Анамнез також повинен включати дані про гестаційний вік, перебування на сонячному світлі та місцевість, у якій проживає дитина. Для здійснення диференційної діагностики слід з'ясувати наявність у сімейному анамнезі низького зросту, алопеції, зубних деформацій, ортопедичних аномалій та шлюбів між кровними родичами. Особливу увагу слід звернути на ортопедичні проблеми та симптоми, пов'язані з гіпоксією (м'язові судоми, парестезії, тетанію та конвульсію). У диференційній діагностиці пізніх неонатальних судом слід також зважити на гіпокальціємію, яка є наслідком недостатності вітаміну D у матері.



Аквадетрим®

Сонце у краплях!

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



Р.П. МОЗ України №UA/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 ґ-вкладиші. **Склад.** 1 мл розчину містить: холекальциферолу 15 000 МО. Лікарська форма. Розчин водний для перорального застосування, 15000 МО/мл. **Правила відпуску.** За рецептом. **Представництво ЗФ «ПОЛФАРМА» С.А в Україні та Молдові:** вул. Спаська, 30, 6 поверх, м. Київ, 04070. Тел. (044) 461-90-07, факс. (044) 461-93-87, e-mail: office@polpharma.ua, www.polpharma.ua

Фізикальне обстеження

Рахіт є захворюванням організму, який росте; тому деформації та клінічні ознаки більше проявляються з боку кісткової системи, що починає якраз активно рости. Ріст сповільнюється унаслідок недостатнього харчування і гіпотирозидизму, тому клінічні ознаки рахіту в таких випадках менш виражені. Клінічна картина рахіту залежить від стадії і, найбільш імовірно, від тривалості недостатності вітаміну D. На стадії I переважають симптоми гіпокальціємії. Деформації скелету стають очевидними на стадії II і посилюються на стадії III.

За підозри на рахіт слід провести обстеження фізичного стану і зубів, здійснити пальпацію кісток для виявлення можливої чутливості чи деформацій.

Прояви рахіту з боку кісткової системи включають краніотабес у немовлят віком від 2-3 міс., пізні закриття тім'ячка, збільшення зап'ястків, рахітичні «чотки», пізні прорізування зубів, карієс, гіпоплазію зубної емалі, деформацію ніг за типом O або X, кіфоз і вузький таз (що може утруднити пологи у майбутньому), деформацію грудної клітки (гаррісонова борозна і курячі груди), переломи ребер або нижніх кінцівок (особливо переломи за типом зеленої гілки), квадратну голову, виступаючі лобні бугри, остеокластому і біль у кінцівках. Деформації, спричинені остеомаліцією нижніх кінцівок (великих гомілкових або стегнових кісток), виникають одразу, як дитина починає ходити. Варусне коліно виникає, коли відстань між виростками стегнових кісток перевищує 5 см. Ця деформація є найбільш частою у немовлят із нелікованим рахітом. Вальгусне коліно та інші деформації кісток, як правило, з'являються в більш пізньому віці. Кіфосколіоз унаслідок рахіту спостерігається після 2 року життя. Рахітичні «чотки», які виникають у результаті гіпертрофії реберно-хрящових сполучень, чітко виявляються після 1 року.

Прояви рахіту з боку інших систем включають гіпокальціємічні конвульсії, гіпотонію, закріп, проксимальну міопатію, серцеву недостатність, анемію, панцитопенію, кардіоміопатію, доброякісну внутрішньочерепну гіпертензію, відставання за розвитком і зростом. У праці В.К. Bhakri et al. (2010) описано випадок мієлофіброзу, що асоціювався з рахітом і супроводжувався анемією і гепатоспленомегалією, у хлопчика віком 10 міс., який знаходився на грудному вигодовуванні. Лікування вітаміном D

Таблиця 1. Причини недостатності вітаміну D

Пов'язані з впливом на синтез вітаміну D
Посилена пігментація шкіри
Фізичні фактори, які блокують вплив УФ-променів
Сонцезахисні засоби (захисний фактор > 8)
Одяг, який перешкоджає впливу променів
Перебування в тіні
Особливості місцевості проживання, пора року
Географічна широта більше 40° (як на північ, так і на південь)
Забруднене повітря, часта хмарна погода, велика висота над рівнем моря
Зимовий сезон
Уникання сонячного світла через страх захворіти на рак
Недостатній прийом вітаміну D з їжею
Недостатність вітаміну D у матері та виключно грудне вигодовування, передчасне народження
Мальабсорбція
Целіакія
Муковісцидоз
Атрезія жовчних протоків
Знижена інтенсивність синтезу або підвищений рівень розпаду 25(OH)D
Хронічні захворювання печінки
Прийом ліків (рифампіцину, ізоніазиду, антиконвульсантів)
Генетичні фактори

зменшило розміри печінки і селезінки, вираженість рахіту та анемію, поліпшило параметри росту і розвитку. Рахіт також є важливим і таким, що піддається модифікації, фактором розвитку дилатаційної кардіоміопатії у дітей.

T.D. Thacher et al. (2002) провели дослідження, яке включало 738 дітей віком від 18 міс. із рахітом. Автори дійшли висновку, що серед усіх клінічних ознак збільшення зап'ястків разом із рахітичними «чотками» є найбільш чутливим параметром при фізикальному обстеженні. E. Oghan (2006) виявив, що рахітичні «чотки» (62,1%), краніотабес (49%), потилична алопеція (31,4%) і збільшення зап'ястків (27,1%) були найчастішими ознаками, що виявлялися під час фізикального обстеження у дітей віком 0-6 міс. У цьому дослід-

Таблиця 2. Лабораторні параметри при рахіті

	25(OH)D (нг/мл)	Кальцій	Фосфати	Лужна фосфатаза	Паратиреоїдний гормон	Клінічні прояви
Тяжкий дефіцит вітаміну D	< 5	↓↓	↓↓	↑↑↑	↑↑↑	Виражений рахіт
Дефіцит вітаміну D	< 15	↓→	↓	↑↑	↑↑	Рахіт
Недостатність вітаміну D	< 15-20	→	→	↓→	↓→	Низька мінеральна щільність кісток
Нормальний рівень вітаміну D	> 20-100	→	→	→	→	→
Токсичні рівні вітаміну D	> 150	↑	↑	↓	↓	Гіперостоз

женні позитивна прогностична цінність фізикального обстеження для діагностики рахіту в дітей 0-6 міс. становила 60,9%, а негативна прогностична цінність — 74,6%. Отже, діагностика рахіту в ранньому дитячому віці тільки на основі фізикального обстеження може дати хибні результати.

Лабораторні аналізи

У пацієнтів, щодо яких є підозра на рахіт на основі клінічної картини, діагноз слід підтвердити біохімічними і рентгенологічними даними. У **таблиці 2** наведено граничні значення вітаміну D за даними Товариства дитячої ендокринології Лоусона Вількінса (Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society). Згідно з визначенням товариства, тяжка недостатність вітаміну D визначається як рівень 25(OH)D, нижчий за 5 нг/мл. У дослідженні P.D. Robinson (2006) повідомлялося, що 86% дітей із рівнем 25(OH)D нижче 8 нг/мл мали клінічний рахіт, а 94% дітей із гіпокальціємією і недостатністю вітаміну D мали рівень нижче 8 нг/мл. До того, як недостатність вітаміну D проявиться клінічно і рентгенологічно рахітом, має пройти певний час. Протягом цього періоду можуть виявлятися гіпо/нормо/гіперкальціємія, високі рівні паратиреоїдного гормону, нормо/гіпофосфатемія, високі рівні алкалінової фосфатази, високі/нормальні/низькі рівні 1,25(OH)2D; субклінічний рахіт прогресує до клінічного (стадій I-III). У 60% випадків рахіту внаслідок дефіциту вітаміну D спостерігається гіпокальціємія, а активність лужної фосфатази є високою майже у всіх випадках. Рівні кальцію і фосфору є низькими, а рівні паратиреоїдного гормону і лужної фосфатази — високими, особливо на стадії III рахіту. Оскільки більшість випадків рахіту в ранньому дитинстві відповідають стадії I, клінічні і рентгенологічні дані не можуть бути очевидними. Крім того, хоча гіпокальціємія є основним лабораторним проявом у цих випадках, рівні сироваткового фосфору можуть бути нормальними або високими, а рівні лужної фосфатази можуть бути в нормальних межах.

Рентгенологічне дослідження

Ранні рентгенологічні прояви рахіту обмежуються дистальною ліктьовою ділянкою у немовлят та метафізами колінних суглобів у старших дітей. Спочатку спостерігається «просвітлена» лінія, яка є результатом утворення некальцифікованої ділянки між епіфізом і метафізом. У класичних випадках спостерігається збільшення метафізів, неправильність їхніх країв, шіткоподібний вигляд, угнутість та загальна остеопенія. З другого боку, певні рентгенологічні зміни можуть бути відсутні у ранньому дитинстві та підлітковому періоді.

Шкалу, розроблену Thacher, використовують для рентгенологічної оцінки тяжкості рахіту. Проте застосування цієї шкали у дітей раннього віку може не мати практичної доцільності. Викривлення, переломи трубчатих кісток, потовщення реберно-хрящових з'єднань (рахітичні «чотки») також виявляються на рентгенологічних знімках дітей із рахітом. Через 3-4 тижні після початку терапії можна провести рентгенографію: умовна лінія кальцифікації на кінцях метафізів буде свідчити про позитивну динаміку лікування.

Лікування

Головна мета терапії рахіту полягає в корекції клінічних, біохімічних і рентгенологічних змін та відновленні запасів вітаміну D. Для цього призначають неактивну форму вітаміну D (холекальциферол [вітамін D₃] або ергокальциферол [вітамін D₂]). Припускають, що вітамін D₃ у 3 рази потужніший за своєю дією, ніж вітамін D₂, тому перевагу слід віддавати вітаміну D₃.

Тривала терапія низькими дозами. Існують різні погляди на дозування і тривалість терапії вітаміном D. Зазвичай вітамін D призначають у дозі 1000-10 000 МО/добу залежно від віку протягом 2-4 міс. Наприклад, згідно з віком дитини, дозування може бути таким: 1000 МО/добу для немовлят до 1 міс., 1000-5000 МО/добу для дітей від 1 до 12 міс., 5000 МО/добу для дітей від 12 міс., 10 000 МО/добу для підлітків. Після нормалізації лабораторних показників рекомендовано курс підтримувальної терапії у дозі 400 МО/добу. Після такого лікування рівні кальцію і фосфору нормалізуються протягом 6-10 днів, а концентрація паратиреоїдного гормону досягає нормальних показників за 1-2 міс. Залежно від тяжкості захворювання нормалізація сироваткової лужної фосфатази та зникнення рентгенологічних ознак рахіту може зайняти 3 міс. Слід пам'ятати, що брак комплаєнсу є важливою причиною відсутності відповіді на лікування.

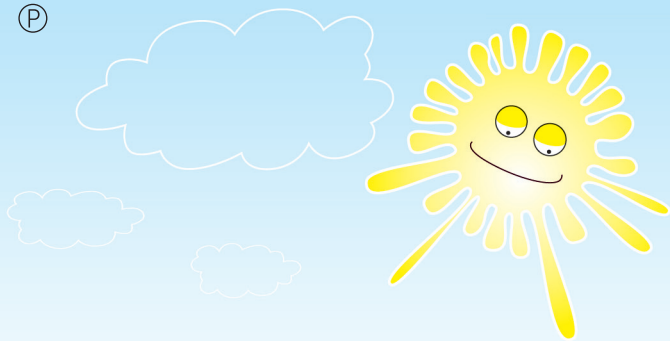
Короткострокова терапія високими дозами (stoss therapy). Пацієнтам після 1 року життя, щодо яких є підозри на поганий комплаєнс, високі дози (100 000-600 000 МО) вітаміну D перорально або внутрішньом'язово можуть бути призначені однократно або протягом 1-5 днів, за потреби через 3 міс. можна повторити

Таблиця 3. Уміст вітаміну D в різних продуктах

Харчовий продукт, обсяг	Вітамін D, МО
Жир із печінки риби, 10 г або 1 столова ложка	1360
Лосось приготований, 105 г	360
Тунець, 90 г	345
Сардина, 52,5 г	250
Яйце, 1 шт	20
Теляча печінка приготована, 105 г	15
Шведський сир, 30 г	12

Таблиця 4. Уміст кальцію в різних продуктах

Харчовий продукт, обсяг	Кальцій, мг
Материнське молоко, 480 мл	125
Суміші (на основі коров'ячого молока), 480 мл	265
Твердий сир типу Чеддер, 30 г	200
Коров'яче молоко, 230 мл (1 склянка)	250
Морозиво, 230 мл (1 склянка)	150
Йогурт, 120 мл	150
Піца, 1 шматок	145
Шпинат приготований, 150 мг (1 склянка)	150



Аквадетрим®

Сонце у краплях!

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



Р.П. МОЗ України №УА/4583/01/01 від 14.06.2006. Виробник. Медана Фарма АТ, Польща. Заявник. Медана Фарма АТ, Польща. Р.П. МОЗ України №УА/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-вкладці. **Склад.** 1 мл розчину містить: холекальциферолу 15 000 МО. Лікарська форма. Розчин водний для перорального застосування, 15000 МО/мл. **Правила відпуску.** За рецептом. **Представництво ЗФ «ПОЛФАРМА» С.А в Україні та Молдові:** вул. Спаська, 30, 6 поверх, м. Київ, 04070. Тел. (044) 461-90-07, факс. (044) 461-93-87, e-mail: office@polpharma.ua, www.polpharma.ua

прийом високої дози. Є повідомлення, що введення 600 000 одиниць вітаміну D немовлятам із рахітом спричинює гіперкальціємію. За даними Y. Cesur et al. (2003), 150 000-300 000 одиниць вітаміну D є безпечним і ефективним лікуванням. Також було виявлено, що внутрішньом'язове введення однократної дози 300 000 МО вітаміну D є ефективним у разі харчової недостатності з рахітом. Крім того, показана ефективність введення 100 000 МО вітаміну D кожні дві години протягом доби. Таке лікування викликало швидку клінічну відповідь, відновлення біохімічних показників через кілька днів і рентгенологічних через 10-15 днів.

Деякі автори рекомендують лікування кальцієм протягом 1-2 тижнів у пацієнтів без симптомів гіпокальцеїї для забезпечення елементарного кальцію, хоча доцільність такого підходу є суперечливою. Парентеральний кальцій зазвичай вводять у вигляді глюконату кальцію (1-2 мл/кг 10% глюконату кальцію, з розрахунку 10-20 мг/кг елементарного кальцію) внутрішньовенно повільно протягом 5-10 хв. Призначення кальцію необхідне, якщо є ознаки тетанії або судом. У таких випадках рівень кальцію має підтримуватися за допомогою пероральних препаратів.

Профілактика

Найбільш фізіологічним методом запобігання недостатності/дефіциту є просвіта суспільства, метою якої є усвідомлення того, що матері та немовлята повинні достатньо перебувати під сонячними променями і мати збалансований раціон харчування, багатий на вітамін D (табл. 3) і кальцій (табл. 4). Виявлення причин недостатності вітаміну D у матерів і вживання заходів для їхнього усунення є необхідними для запобігання рахіту в дитячому віці.

Раніше в США для запобігання рахіту рекомендованою була доза вітаміну D 100-200 МО/добу. В 1963 році Американська академія педіатрів видала протокол, згідно з яким для профілактики рахіту слід давати дитині вітамін D у дозі 400 МО/добу, починаючи з другого місяця життя. Останні рекомендації Американської академії педіатрів, затверджені 2008 року, є такими:

- Для профілактики недостатності вітаміну D і рахіту в немовлят, дітей і підлітків мінімальною є доза 400 МО/добу вітаміну D.
- Вітамін D у дозі 400 МО/добу слід додавати в раціон немовлятам, які знаходяться на виключно або частково грудному вигодовуванні до тих пір, поки вони не почнуть отримувати щонайменше 1 літр молочної суміші за добу.
- Вітамін у дозі 400 МО/добу слід давати всім немовлятам, які вживають менш ніж 1 літр молочної суміші за добу і не отримують материнське молоко. Оцінка вмісту вітаміну D в інших видах харчування, яке може отримувати дитина, повинна здійснюватись індивідуально.
- Вітамін D у дозі 400 МО/добу необхідно давати усім підліткам, які не отримують цієї дози з молока або інших продуктів, збагачених вітаміном D.
- Згідно з останніми даними, рівень сироваткового 25(OH)D повинен бути вищим за 20 нг/мл, особливо у немовлят і дітей.

- Вітамін D у дозі 400 МО/добу слід продовжувати давати дітям у випадках порушення всмоктування жиру, постійного прийому антиконвульсантів та інших станів, які можуть підвищувати ризик недостатності вітаміну D. У цих випадках може бути необхідний прийом вищих доз вітаміну D для підтримання нормального його рівня в сироватці крові.

У Канаді профілактична доза вітаміну D становить 800 МО/добу взимку і 400 МО/добу влітку, у Болгарії – 800 МО/добу цілий рік, у Румунії – 400 МО/добу. Міністерство охорони здоров'я Туреччини рекомендує прийом як мінімум 400 МО/добу вітаміну D, починаючи від народження (незалежно від типу вигодовування) до 1 року. Слід зазначити, що така доза вітаміну D перешкоджає виникненню клінічних ознак рахіту, проте не в змозі запобігти розвитку недостатності вітаміну D.

На сьогодні під профілактикою вітаміном D розуміють не тільки запобігання клінічному рахіту, але й підтримання оптимального сироваткового рівня 25(OH)D для уникнення недостатності вітаміну D. Нормальні значення 25(OH)D є необхідними для досягнення піко-

вої кісткової маси та запобігання небажаних наслідків недостатності вітаміну D, наприклад діабету та деяких онкологічних захворювань. Повідомляється, що профілактична доза вітаміну D, здатна забезпечити оптимальний рівень сироваткового 25(OH)D (28-32 нг/мл), повинна бути в межах від 400 до 1000 МО/добу. З метою запобігання рахіту в ранньому віці рекомендовано прийом вітаміну D у дозі 2000 МО/добу жінкам у третьому триместрі вагітності, які недостатньо перебувають під впливом сонячних променів або мають високий ризик недостатності вітаміну D. У багатьох дослідженнях показано, що добова доза вітаміну D 2000 МО не є токсичною ні у дорослих, ні у дітей.

Потреба організму дитини, яка росте, у вітаміні D точно не встановлена. Проте є очевидним, що діти потребують вищих доз вітаміну, ніж рекомендовані на сьогодні. Матері на свій розсуд вирішують, чи давати дитині більше збагачених кальцієм продуктів і більше гуляти з нею на сонці для отримання вітаміну D і кальцію природним шляхом.

Клінічний випадок

До медичного центру на обстеження потрапив хлопчик 6 міс., темношкірий (афроамериканець), мати якого поскаржилася на поганий ріст дитини. За словами матері пацієнт отримував адекватне харчування, що визначалося споживанням 4 унцій (≈ 115 г) зцідженого грудного молока кожні 2-3 год. Хлопчик мав зріст і вагу, невідповідні до його віку, хоча інші основні показники розвитку були в нормі. Дитина знаходилася виключно на грудному вигодовуванні, а прикорм ще не вводився.

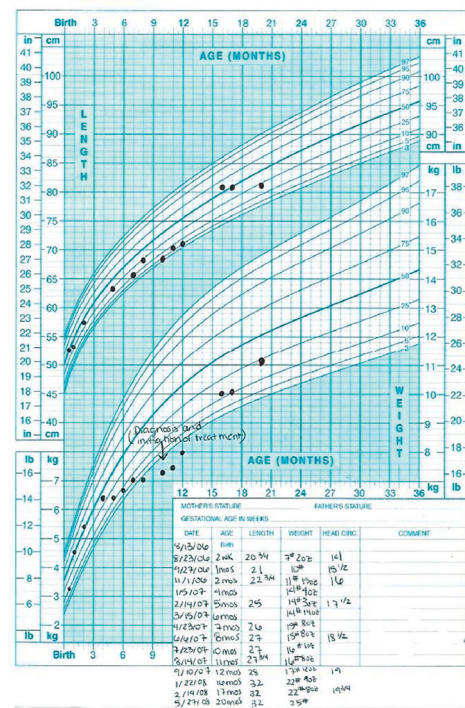
Хлопчик був доношеним, народженням спонтанно через родові шляхи; під час вагітності або пологів ускладнень не було. Під час візиту на 2 міс. життя показники росту і маси тіла відповідали 50-му перцентилю, а після цього знизилися до 3 перцентиля (рис. 1). Пацієнт не отримував медикаментозного лікування. У нього не було братів/сестер, у яких би спостерігалися проблеми зі зростом. Матір не мала післяродової депресії та не була залежна від яких-небудь субстанцій. Мати та батько мають нормальний зріст. У сімейному анамнезі відсутні випадки мальабсорбції.

У хлопчика не спостерігалися блювання, діарея, лихоманка, зміна апетиту, порушення ковтання, респіраторні симптоми, апное, повторні гострі захворювання або часті травми.

Під час візиту на планове обстеження у віці 4 міс. вага становила 6477 г, а зріст – 63,5 см. Ці показники збільшилися відповідно до 6761 г та 66 см у 6-місячному віці. Всі інші життєві показники були стабільними. Дитина була жвавою, грайливою, з нормальним розвитком, але була малою для свого віку. Обстеження голови/шиї, серцево-судинної, шлунково-кишкової, статево-сечової, скелетно-м'язової та нервової систем не виявило відхилень від норми.

Отже, пацієнту поставлено діагноз відставання у фізичному розвитку на основі відхилення від стандартних кривих росту. Потребу дитини в набиранні ваги було оцінено як 0,33 кг/міс. Повторне об-

BOYS: BIRTH TO 36 MONTHS



Криві зросту і ваги показують, що від народження до 20 міс. життя ріст не був нормальним. Після призначення відповідного лікування ці показники поліпшилися.

Рисунок 1. Карта фізичного розвитку пацієнта з рахітом

стеження було призначено через один міс. Протягом цього місяця дитина повинна була отримувати твердий прикорм та зціджене молоко з додаванням до нього молочної суміші для збільшення калорійності. Матері також порекомендували вести харчовий щоденник.

Незважаючи на прийом адекватної кількості калорій і додаткового вживання молочної суміші, потрібна прибавка маси тіла не була досягнута. Дитині було проведено такі лабораторні дослідження: метаболічний профіль, рівень тиреотропного гормону, свинцю, розгорнутий аналіз крові. Показники електролітів, функції нирок, білірубину, аспаратамінотрансферази, аланінамінотрансферази, білка, альбуміну, тиреотропного



а) рука/зап'ястя: зношування метафізу та увігнутість у дистальних ділянках променевої і ліктьових кісток та дистальних ділянках 2-5-ї п'ясних кісток; б) нижні кінцівки: зношування метафізу та увігнутість у дистальних ділянках стегнових кісток, проксимальних і дистальних ділянках великих і малих гомілкових кісток.

Рисунок 2. Рентгенологічні знімки пацієнта з рахітом

рахіту: зношування метафізу та увігнутість у дистальних ділянках стегнових кісток, проксимальних і дистальних ділянках великих, малих гомілкових кісток та плечових кісток, дистальних ділянках променевої і ліктьових кісток та дистальних ділянках 2-5 п'ясних кісток (рис. 2). Як свідчать дані літератури, при рахіті також може спостерігатися відокремлення окістя від діафізу внаслідок демінералізації кістки. Позитивні зміни на рентгеновському знімку повинні виявитися протягом 3 міс. після початку відповідного лікування. Якщо такі зміни відсутні, слід запідозрити синдром мальабсорбції або погану прихильність до лікування. Через місяць після розпочатої терапії призначають також лабораторні дослідження показників кальцію, фосфору, лужної фосфатази, а через 3 міс. – показників магнію, паратиреоїдного гормону і 25(OH)D.

Таким чином, хлопчику було встановлено діагноз рахіту. Пацієнту призначено 2000 МО вітаміну D і 1000 мг кальцію щодня. За порадою ендокринолога і дієтолога хлопчик також розпочав щоденний прийом сульфату заліза в дозі 22 мг і цинку в дозі 20 мг. У віці двох років маса тіла хлопчика відповідала 45 перцентилію вікових норм, а ріст – 30 перцентилію. Спостерігалось підвищення концентрації вітаміну D у крові до 29 нг/мл. Прийом вітаміну D був продовжений.

гормону, свинцю та розгорнутого аналізу крові були в межах норми. Активність лужної фосфатази була підвищена до 4280 (при повторному вимірюванні – до 6310). У нормі ж цей показник повинен бути меншим за 500 МО/л у новонароджених і 1000 МО/л у дітей до 9 років. Повторні лабораторні аналізи включали вимірювання глутамілтрансферази (яка була в межах норми, можливо через кісткову резорпцію), С-реактивного білка, трийодтироніну, вільного тироксину, фосфатів, паратиреоїдного гормону і 25(OH)D. Рівень фосфатів становив 2,9 (у нормі повинен бути 3-4,5), а вітаміну D – 11 (норма 45-50 нг/мл).

Рентгенологічне обстеження показало типові білатеральні зміни в кістках кінцівок, характерні для

Реферативний огляд підготувала Наталія Ткаченко за матеріалами В. Ozkan «Nutritional Rickets» (J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2010; 2(4): 137-43) та R.L. Stevens, C. Lyon «Nutritional vitamin D deficiency: a case report» (Cases J. 2009; 2: 7000)

Шановні читачі!

Безсумнівно, що спілкування з пацієнтами, а у випадку дітей також і з їхніми батьками, є важливою складовою успіху в роботі практичного лікаря. Розуміння перебігу хвороби, її причин, методів діагностики і лікування та необхідності застосування тих чи інших підходів протягом певного відрізка часу є обов'язковою умовою високого комплаєнсу пацієнтів. У рекомендаціях провідних медичних товариств зазначається, що під час спілкування з пацієнтами або їхніми батьками необхідно використовувати як вербальну (детальне усне пояснення), так і письмову інформацію (буклети, інформаційні листки тощо). Це значно поліпшує прихильність хворих до лікування, а отже його ефективність. Застосування друкованих матеріалів є важливим з огляду на те, що під час візиту пацієнта лікар має обмежений час і не може повною мірою висвітлити усі питання, пов'язані з хворобою і лікуванням. Надруковані матеріали забезпечують наочність, більш детальне викладення проблеми і є доступними для пацієнта у будь-який час.

Представляємо Вашій увазі нову рубрику журналу – інформація для батьків і пацієнтів як допоміжний інструмент у роботі практичного лікаря.

У цьому та в наступному номері журналу Ви можете ознайомитися з **порадником «Ювенільний ревматоїдний артрит: що треба знати. Інформація для батьків»**, підготованим Яриною Євгенівною Бойко – дитячим кардіоревматологом Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру, кандидатом медичних наук, доцентом кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, фахівцем із великим стажем з питань діагностики та лікування ювенільного ревматоїдного артриту.

ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ:

ЩО ТРЕБА ЗНАТИ

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ БАТЬКІВ



Бойко Ярина Євгенівна
дитячий кардіоревматолог
Західноукраїнського
спеціалізованого дитячого
медичного центру,
кандидат медичних наук,
доцент кафедри клінічної
імунології та алергології
Львівського національного
медичного університету
ім. Данила Галицького.
Впродовж 20 років вивчає
особливості діагностики
та лікування ювенільного
ревматоїдного артриту
у дітей.



ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ: ЩО ТРЕБА ЗНАТИ

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ БАТЬКІВ

ЗМІСТ

Вступне слово	5
Розділ 1. ДІАГНОСТИКА І ПЕРЕБІГ ХВОРОБИ	6
1.1. Що таке ревматичні захворювання?	6
1.2. Які причини розвитку ЮРА?	6
1.3. Як розпізнати ЮРА у маленької дитини?	7
1.4. Що відбувається у суглобі хворого на ЮРА?	7
1.5. Які клінічні форми ЮРА є у дітей?	8
1.6. Які лабораторні обстеження є важливими?	12
1.7. Чи може хвороба впливати на ріст хворого на ЮРА?	13
1.8. Чому потрібно регулярно обстежуватись в офтальмолога?	13
1.9. Який прогноз у дітей, що хворіють на ЮРА?	14
Розділ 2. МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ	15
2.1. Які ліки використовують для лікування ЮРА?	15
2.2. Що таке нестероїдні протизапальні препарати?	15
2.3. Що таке базові препарати й імунодепресанти (цитостатики)?	15
2.4. Які цитостатики застосовують при ЮРА?	16
2.5. Коли застосовують кортикостероїди?	16
2.6. Що таке біологічна терапія?	16
2.7. Коли припиняють застосування ліків?	17
2.8. Що приховано за «альтернативними» методами терапії?	17
Розділ 3. ЩОДЕННИЙ ДОГЛЯД І ХАРЧУВАННЯ	18
3.1. Які правила щоденного догляду треба знати?	18
3.2. Чи потребують діти з ЮРА особливої дієти?	18
Розділ 4. ЩЕПЛЕННЯ ХВОРИХ НА ЮРА	19
Розділ 5. ВІДПОЧИНОК І СПОРТ	20
Розділ 6. СІМ'Я ДИТИНИ З ЮРА: ПСИХОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ	21

Вступне слово

Дорогі батьки!

Якщо Вас зацікавила ця брошура, то, ймовірно, Ваші діти хворіють на ювенільний ревматоїдний артрит. Ця книжечка написана саме для Вас, для того, щоб Ви могли більше довідатися про ювенільний ревматоїдний артрит і краще зрозуміти діагностику та лікування цього рідкісного ревматичного захворювання. Разом із лікарем, якому Ви довіряєте, можна зробити найкращий вибір задля одужання Вашої дитини. Важливо зрозуміти, що ранній початок лікування допомагає досягти періоду стихання хвороби та запобігти серйозним змінам у суглобах.

Ювенільний ревматоїдний артрит іноді триває дуже довго, упродовж багатьох років. Періоди загострень хвороби чергуються з періодами її стихання, що у серцях батьків хворої дитини відображається надіями і розчаруваннями.

Ревматичне захворювання дитини створює проблеми для усієї сім'ї хворого. Не тільки дитина, яка хворіє на ЮРА, потребує допомоги фахівців. Ціла її родина має потребу у підтримці для отримання спільної перемоги над хворобою, для оптимістичного трактування ситуації та впевненості у майбутньому.

Ярина Бойко

Розділ 1

ДІАГНОСТИКА І ПЕРЕБІГ ХВОРОБИ

1.1. Що таке ревматичні захворювання?

Поняття ревматичного захворювання об'єднує групу хвороб, які супроводжуються болями і запаленням у суглобах, зв'язках, кістках, м'яких тканинах. Більшість ревматичних хвороб починаються у дорослому віці. Проте деякі з них можуть виникати і у дітей.

Скарги дітей на біль у суглобах є дуже частими. Близько 5-10% дітей шкільного віку висловлюють скарги з цього приводу. Проте в більшості випадків дитина не має ревматичного захворювання. Це так звані «болі росту», які спостерігаються у малих дітей і найчастіше проявляються болями у колінних суглобах. «Болі росту» можуть бути досить сильними і тривати довго – місяцями, тижнями, роками. Ці болі не є ознакою пошкоджень суглобів і минають без наслідків.

Ревматичні пошкодження суглобів у дітей мають запальний характер.

Головним проявом ревматичного захворювання у дитини є запалення суглоба (суглобів), тобто поява артриту. В середині «запаленого» суглоба нагромаджується рідина, яку називають випотом. Артрит проявляється припухлістю суглоба, відчуттям болю, обмеженням рухів у ньому. В результаті розвитку запалення в суглобах з'являються труднощі при рухах, а саме – при захопленні предметів, писанні, ходьбі. При запаленні багатьох суглобів може розвиватись обмеження загальної рухомості дитини.

Розрізняють дві великі групи захворювань, що проявляються запаленням суглобів, – гострі та хронічні артрити. Суттєва різниця між цими захворюваннями полягає в тому, що при гострому артриті запальний процес швидко минає, а структури суглоба залишаються неушкодженими. При хронічному запаленні суглоба є ризик серйозного його ушкодження, аж до повного руйнування.

Частіше розвиваються гострі ревматичні захворювання. Основною причиною їхнього розвитку переважно є вірусні інфекції, наприклад, вірус краснухи або такі бактерії, як стрептокок, ієрсинія, сальмонела. Гострі ревматичні захворювання мають доброякісний перебіг і тривають від декількох днів до декількох тижнів. Лікування у цьому випадку забезпечує повне видужання.

Хронічні ревматичні пошкодження можуть мати інфекційний провокуючий чинник, однак інфекція не є безпосередньою причиною артриту. У більшості випадків хронічне запалення суглобів починається через невідомі зовнішні причини. Іноді захворювання починається дуже приховано, розвивається поволі, що ускладнює його діагностику.

Найбільш поширеним хронічним ревматичним захворюванням суглобів у дитячому віці є ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА). Ювенільний ревматоїдний артрит – це хронічне захворювання, яке супроводжується постійним запаленням одного і більше суглобів нез'ясованої причини, що триває більше шести тижнів.

1.2. Які причини розвитку ЮРА?

Незважаючи на сучасні досягнення у медицині, нез'ясованими залишаються причини розвитку ЮРА. Дослідження останніх років свідчать про роль багатьох факторів у розвитку цього захворювання. Існують відомості щодо вродженої схильності до ревматичного (автоімунного) захворювання. Це підтверджено даними про частіші випадки такої хвороби в одній родині. Однак схильність до ревматичного захворювання не є пусковим механізмом і безпосередньою причиною його виникнення (рис. 1).

Багато людей є носіями генетичної схильності до ревматичних хвороб, однак ніколи не хворіють на них. Віруси і бактерії вважаються «провокаторами» розвитку ревматичних хвороб. Унаслідок неадекватної реакції імунної системи на ці збудники розвивається запальний процес у суглобах, зв'язках, а іноді у внутрішніх органах. Розвиваються так звані автоімунні

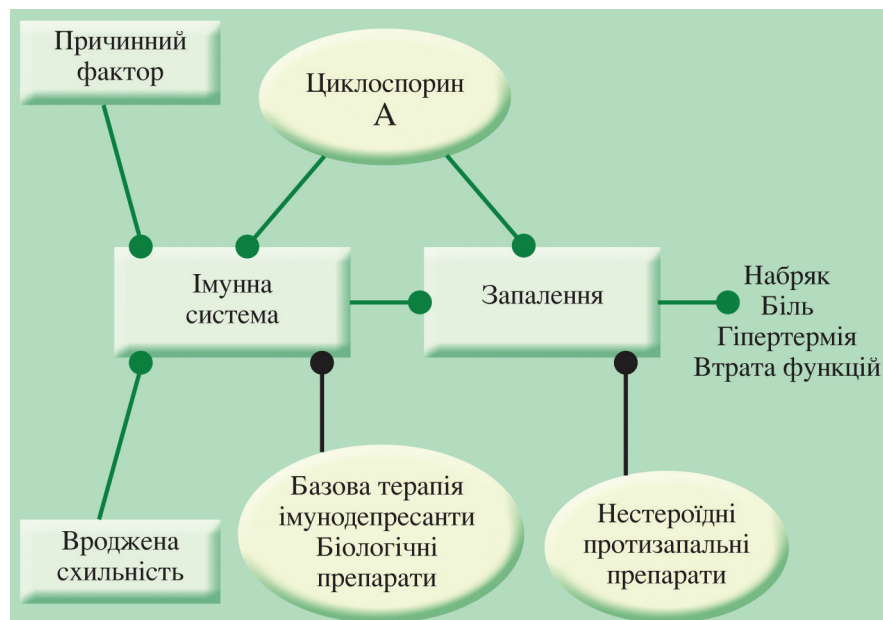


Рис. 1. Механізми розвитку ревматичних хвороб

хвороби, які виникають унаслідок агресивної дії імунної системи на власні органи через втрату здатності імунітету розрізняти «свої» та «чужі» клітини і тканини. Нерідко початок ревматичного захворювання спостерігають після перенесеної вірусної або бактерійної інфекції. Проте необхідно підкреслити, що ЮРА – неінфекційне захворювання, тому протинфекційне лікування у цьому випадку хворій дитині не допомагає.

Вчені вважають, що ЮРА є багатофакторним захворюванням, яке розвивається внаслідок поєднання генетичної схильності та впливу факторів зовнішнього середовища. Однак точні механізми розвитку ЮРА ще невідомі.

1.3. Як розпізнати ЮРА у маленької дитини?

Головним проявом ЮРА є артрит, який проявляється набряком одного або кількох суглобів, підвищеною температурою шкіри над суглобом, обмеженням рухів і болем у ньому. Типовою ознакою запалення у суглобі є ранкова скутість, яка виникає після тривалого відпочинку, особливо зранку. Для зменшення болю дитина надає кінцівці положення, у якому біль є найменшим, а це – середнє положення між зігнутою і розігнутою кінцівкою. Тривале перебування у цьому вимушеному положенні призводить до згинальних контрактур і м'язової атрофії кінцівки (фіксоване положення кінцівки).

У маленької дитини не завжди можна зауважити запалення у суглобі, оскільки воно проявляється лише легким набряком навколо суглоба. Навіть дуже уважні батьки можуть не звернути увагу на початок появи артриту. Іноді лише такі зміни, як кульгання, вимушене положення кінцівки з ураженим суглобом, обмеження рухів у суглобі, поява проблем при одяганні, письмі, малюванні, прийомі їжі, відмова від ігор можуть свідчити про початок захворювання суглоба та викликати підозру у батьків.

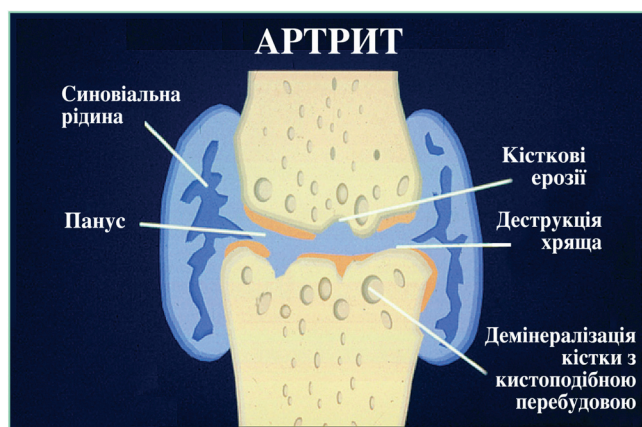


Рис. 2. Запалення суглоба у хворого на ЮРА

Найкраще можна виявити запалення, коли у розслабленому стані перевіряти об'єм рухів у суглобі. У цей час необхідно уважно спостерігати за реакцією дитини на рухи в суглобах. Поява болю при рухах у запаленому суглобі буде супроводжуватися плачем, негативною реакцією дитини, спротивом при рухах у ньому.

1.4. Що відбувається у суглобі хворого на ЮРА?

Суглоб формується із двох кістково-хрящових поверхонь, які вкриті з кожного боку синовіальною оболонкою. Для

руху в суглобі необхідна наявність синовіальної щілини між цими поверхнями. У ній є синовіальна рідина, що слугує змазкою для рухів у суглобі. При ЮРА розвивається запалення синовіальної оболонки суглоба. Постійний запальний процес у цій оболонці веде до набряку, а згодом – до ушкодження структур, які вона покриває, а саме суглобового хряща та кістки. Унаслідок хронічного запалення відбувається утворення кісткових ерозій, звуження міжсуглобового простору, аж до повного з'єднання двох суглобових поверхонь. Це стає причиною повного знерухомлення суглоба (рис. 2).

1.5. Які клінічні форми ЮРА є у дітей?

У світі користуються різними назвами ювенільного ревматоїдного артрити. В Україні застосовують термін ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА). З 1997 року у дитячій ревматології термін «ЮРА» змінено на новіший – ювенільний ідіопатичний артрит. Термін «ідіопатичний» означає, що причина захворювання є невідомою, а «ювенільний» – що захворювання починається у дитячому віці.

ЮРА об'єднує всі форми хронічного артрити невідомої причини у дітей при запереченні інших відомих захворювань суглобів дитячого віку. На сьогодні існує сім варіантів (видів, форм) перебігу ЮРА: системний, олігоартрит, поліартрит із від'ємним ревматоїдним фактором, поліартрит з позитивним ревматоїдним фактором, артрит, асоційований з ентезитом, псоріатичний артрит, інші артрити. Ці форми ЮРА розрізняють на підставі таких особливостей захворювання, як вік початку хвороби, стать, кількість і характер пошкодження суглобів у перші шість місяців хвороби, результатів проведених лабораторних досліджень.

Системний ЮРА

Це найважчий варіант перебігу ЮРА, який спостерігають у 10% хворих дітей. При системному ЮРА вражаються не тільки суглоби, але й інші органи: серце, легені, печінка, селезінка, лімфатичні залози. Системний ЮРА починається у дітей віком 2-5 років. Хлопчики і дівчатка хворіють з однаковою частотою. Основним проявом системного ЮРА є висока гарячка, що триває тижнями, а іноді й місяцями. Хвороба розпочинається з гарячки, яка супроводжується появою поширеного висипання на тілі у вигляді червоних плям (рис. 3).

Під час епізодів підйому температури дитина стає млявою та апатичною. Після нормалізації температури загальний стан дитини швидко нормалізується. У цих хворих виявляють збільшення лімфатичних вузлів, печінки, селезінки. У кожній третій дитини розвивається

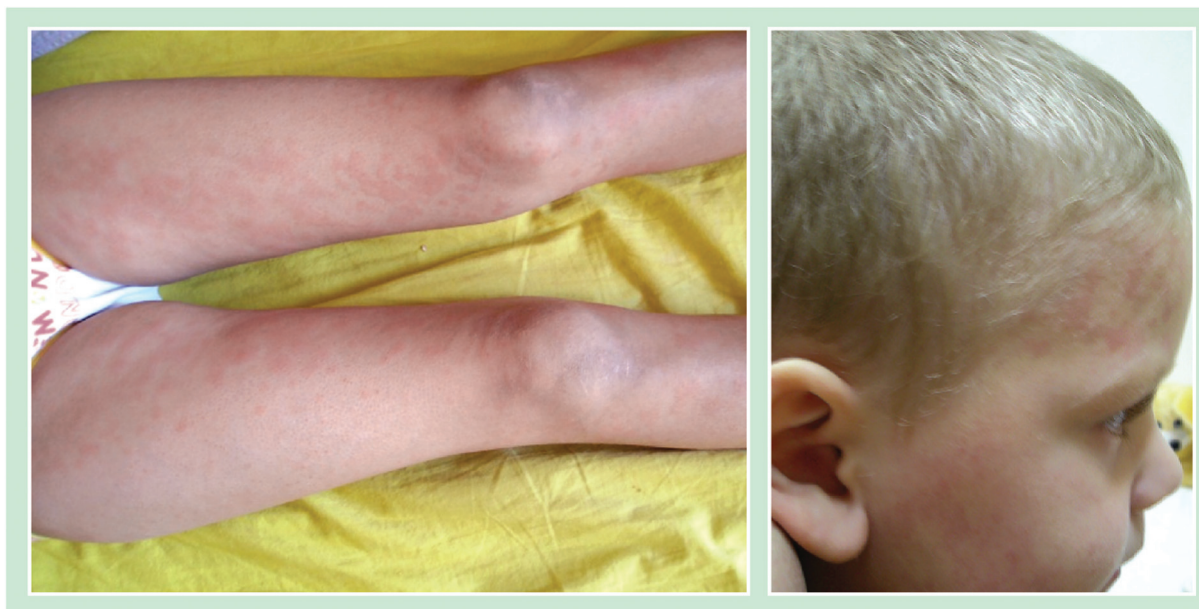


Рис. 3. Висипання у хворих на системний ЮРА

Системний ЮРА
• початок до шести років
• дівчатка = хлопчики
• висока гарячка > 2 тижнів
• висипання на шкірі
• збільшення печінки та селезінки
• запалення серцевої сумки, серцевого м'яза і легень
• артрит

суглобів. Унаслідок пошкодження суглобів шийного відділу хребта у дітей часто спостерігають болі в цьому відділі хребта. При тривалому перебігу хвороби можуть розвиватися важкі пошкодження кульшових суглобів.

Системний артрит, як правило, перебігає із періодами загострення і стихання (ремісії) хвороби. У половини хворих системні прояви можуть зникати, залишаються тільки прояви запалення суглобів.

Олігоартикулярний ЮРА (олігоартрит)

Олігоартикулярний ЮРА (від оліго – небагато) характеризується пошкодженням менше п'яти суглобів у перші шість місяців хвороби та відсутністю системних проявів. Олігоартрит становить 50% від усіх варіантів ЮРА та починається у дітей до шести років. У 70% випадків хворіють дівчатка.

У хворих з олігоартритом спостерігають несиметричне пошкодження великих суглобів. Дуже часто більш вираженим є пошкодження суглобів однієї сторони тіла.

Найчастіше пошкоджуються колінні та гомілково-ступневі суглоби. Артрити можуть розвиватись у ліктьових суглобах, променево-зап'ястних, суглобах кистей рук і стоп. У 40% хворих з олігоартикулярним ЮРА виявляють запалення лише одного суглоба (рис. 4).

При олігоартриті високим є ризик розвитку запалення очей – хронічного іридоцикліту. В деяких випадках ушкодження очей може перебігати приховано, тобто, без жодних скарг.



Рис. 4. Запалення лівого колінного суглоба у дворічної дівчинки з олігоартикулярним ЮРА

запалення оболонки серця (перикардит) чи легень (плеврит). Ці зміни можна виявити при ультразвуковому обстеженні серця та легень.

Діти скаржаться на болі у суглобах, м'язах. Часто запалення суглобів відсутнє на початку хвороби і розвивається пізніше, іноді через шість місяців – один рік від початку хвороби.

При системній формі ЮРА можуть бути пошкоджені декілька або багато великих і малих

Невчасно розпізнаний і нелікований іридоцикліт може викликати втрату зору. Тому важливими є регулярні огляди офтальмологом із застосуванням щілинної лампи.

У діагностиці цього виду ЮРА допомагають лабораторні обстеження з виявленням антинуклеарних антитіл (АНА), які є позитивними у 70% випадків. Виявлення АНА свідчить про важчий перебіг захворювання та більший ризик розвитку іридоцикліту. Однак відсутність АНА не заперечує діагнозу ЮРА.

Розрізняють олігоартрит персистуючий і поширений.

Олігоартрит персистуючий обмежується пошкодженням одних і тих самих суглобів через шість місяців від початку хвороби.

Олігоартикулярний ЮРА
• початок < шести років
• дівчатка > хлопчики
• асиметричні артрити (колінні, гомілково-ступневі)
• хронічний іридоцикліт
• антинуклеарні антитіла у 70-80% позитивні

Олігоартрит поширений характеризується захопленням (поширенням) захворювання на інші суглоби через шість місяців від початку захворювання.

Поліартикулярний ЮРА (поліартрит)



Рис. 5. Запалення дрібних суглобів кистей рук у семирічної дівчинки

Рис. 6. Запалення дрібних суглобів стоп у шестирічної дівчинки



Рис. 7. Запалення обох колінних суглобів у шестирічної дівчинки

Поліартикулярний ЮРА (від полі – багато) характеризується ушкодженням п'яти і більше суглобів впродовж перших шести місяців захворювання.

Розрізняють два підтипи поліартикулярного ЮРА: з негативним ревматоїдним фактором (РФ) і з позитивним РФ. Виділяють ці підтипи хвороби на підставі проведення лабораторних обстежень з виявленням певних аутоантитіл у крові, які називають ревматоїдним фактором.

Поліартрит, РФ негативний (поліартрит, серонегативний) розвивається у 15–20% хворих на ЮРА. Поліартрит із негативним РФ може починатися у будь-якому віці. Дівчатка хворіють частіше від хлопчиків. Основною його

ознакою є симетричне пошкодження великої кількості – близько 8-10 суглобів. Запальний процес виявляють у ліктьових, променево-зап'ястних, кульшових, колінних, гомілково-ступневих, плечових та дрібних суглобах кистей рук і стоп (рис. 5, 6, 7). Іноді у запальний процес втягуються суглоби шийного відділу хребта і суглоби щелепи. Можуть бути також пошкодженими сухожилля і зв'язки.

Через пошкодження великої кількості суглобів у цих хворих спостерігають загальне обмеження рухів, змінену ходу. Щоб зберегти нормальну рухомість суглобів у дитини, необхідно вчасно розпочати її лікування.

Ушкодження очей у хворих при серонегативному поліартриті виявляють нечасто. Але ці хворі також потребують спостереження в офтальмолога.

Загалом перебіг поліартрититу у дітей має доброякісний характер, на відміну від дорослих.

Поліартрит, ревматоїдний фактор – негативний

- початок – різний дитячий вік
- дівчатка > хлопчики
- симетричні артрити великих і малих суглобів
- ревматоїдний фактор негативний

Поліартрит, ревматоїдний фактор – позитивний

- початок > 10 років
- дівчатка > хлопчики
- симетричні артрити великих і малих суглобів
- ревматоїдний фактор позитивний
- антинуклеарні антитіла у 50% позитивні

Поліартрит, РФ позитивний трапляється у 5% хворих на ЮРА. Це дуже рідкісний варіант перебігу ЮРА, який вважають аналогом дорослого ревматоїдного артриту (РА), – так званий ранній початок дорослого ревматоїдного артриту у дітей зі симетричними пошкодженнями великих і малих суглобів. Разом із пошкодженням суглобів можуть розвиватися запалення сухожиль. На поліартрит із позитивним РФ частіше хворіють дівчатка підліткового віку (старші 10 років).

Дуже важливо вчасно розпізнати цю форму ЮРА, оскільки перебіг такої форми захворювання є дуже важким і вже через кілька місяців можуть розвинути серйозні ушкодження суглобів.

Артрит, асоційований з ентезитом

Артрит, асоційований з ентезитом, розвивається у хлопців шкільного віку та проявляється запаленням переважно одного або двох суглобів. Особливістю цієї форми ЮРА є запалення сухожиль у місці кріплення до кістки (ентезити).

Найчастіше пошкоджуються колінні та гомілково-ступневі суглоби. Нерідко розвивається запалення у кульшовому суглобі (рис. 8-10). Пошкодженими можуть бути суглоби окремих пальців рук або стоп, ліктеві, плечові, лопаткові суглоби.

Можна спостерігати запалення ахіллового сухожилля і сухожиль задньої та нижньої повертні стопи (рис. 11). Це пояснює скарги хворих на біль у п'ятках і стопах.

Другою особливістю цієї форми ЮРА є розвиток запалення очей (іридоцикліту), що проявляється різким болем в очах, почервонінням і слезотечею.



Рис. 8. Дактилїт п'ятого пальця лівої стопи



Рис. 9. Дактилїт першого і другого пальців правої кисті

Ентезит-асоційований артрит

- початок > 8 років
- хлопчики > дівчатка
- асиметричні артрити
- ентезити
- гострий іридоциклїт
- сакроїлеїт



Рис. 10. Дактилїт першого пальця правої стопи



Рис. 11. Ентезит ахіллового сухожилля зліва

Третя особливість ентезит-артриту – часте пошкодження суглобів хребта і тазу. Важкість захворювання визначає поява запалення клубово-крижового відділу хребта (сакроілеїту). Сакроілеїт може проявлятися болями у цій ділянці, що інколи поширюється у стегно.

Артрит, асоційований з ентезитом, може переходити в дорослому віці у хворобу Бехтерева (анкілозуючий спондиліт). Йдеться про хворобу із запаленням суглобів усього хребта і формуванням його загальної щтвності. Вважають, що у 80-90% випадків ентезит-асоційований артрит переходить у хворобу Бехтерева.

Ентезит-асоційований артрит характеризується чітко вираженою генетичною схильністю. Вважається, що в кожній третій родині хворого з цим варіантом ЮРА є родичі з подібними ревматичними захворюваннями. Ця генетична схильність характеризується наявністю позитивного HLA B27. HLA B27 – це вроджена генетична ознака, яку в Україні виявляють у 8-10% здорових людей. Ізольоване виявлення HLA B27 не підтверджує це ревматичне захворювання. Для його розвитку необхідні зовнішні впливи на організм. У 80-90% дітей з ентезит-артритом виявляють позитивний HLA B27.

Псоріатичний артрит

Псоріатичний артрит

- початок – різний дитячий вік
 - дівчатка > хлопчики
 - переважно асиметричний артрит
 - псоріаз шкіри
 - сімейний псоріаз
 - дактиліт
- пошкодження нігтів



Рис. 12. Дактилїт третього і четвертого пальців кисті



Рис. 13. Дактилїт першого і третього пальців стопи

Псоріатичне запалення суглобів розвивається приблизно у кожного третього хворого з псоріазом шкіри. У дітей, як правило, спочатку з'являється запалення суглобів, а псоріатичні зміни на шкірі – аж через кілька років. Запідозрити псоріатичний артрит можна тоді, коли у родині є випадки псоріазу. Псоріатичний артрит дитячого віку перебігає з несиметричним запаленням суглобів. Типовими є ураження одного пальця стопи чи руки. Такі запалення називають дактилітами (рис. 12-13). У деяких дітей розвивається запалення багатьох суглобів.

1.6. Які лабораторні обстеження є важливими?

Лабораторні обстеження допомагають у підтвердженні діагнозу та у проведенні динамічного спостереження за хворими з ЮРА. Важливо не перебільшувати значення результатів лабораторного обстеження для діагностики цього захворювання.

Для підтвердження діагнозу ЮРА використовують кілька лабораторних обстежень. На жаль, не існує універсального лабораторного дослідження, яке могло б поставити остаточний діагноз: підтвердити чи заперечити наявність захворювання. Серед важливих лабораторних обстежень для діагностики ЮРА є виявлення антинуклеарних антитіл (АНА), які найчастіше виявляють при олігоартриті. Підтвердити діагноз ентезит-артриту допомагає виявлення генетичного маркера HLA B27. Дослідження ревматоїдного фактора допомагає лише для підтвердження серопозитивного ЮРА, який у дитячому віці трапляється надзвичайно рідко.

Дослідження показників гострої фази запалення (які раніше називали «ревмопробами») допомагають визначити ступінь активності запального процесу та важкості хвороби при ЮРА. До цих обстежень належать визначення рівня швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), с-реактивного білку (СРБ). У хворих із проявами активного ревматичного захворювання в крові виявляють збільшення кількості лейкоцитів (білих кров'яних клітин), тромбоцитів (кров'яних пластинок), зниження рівня гемоглобіну (анемію). Причина розвитку анемії полягає у розвитку порушень в обміні заліза. На тлі нормалізації запального процесу при ЮРА відбувається підвищення рівня гемоглобіну.

1.7. Чи може хвороба впливати на ріст хворого на ЮРА?

Хронічні захворювання ведуть до затримки росту. Це стосується і ЮРА. Ступінь затримки росту залежить від важкості ЮРА.

Такі легкі форми ЮРА, як олігоартрит, не впливають на темпи росту. Найбільший вплив на зниження темпів росту має найважча форма ЮРА – системна. У такому випадку дитина виростає не більше ніж на 1-2 см на рік. Чим довше триває активний запальний процес, тим сильніше відстають у рості від своїх ровесників хворі на ЮРА. Після досягнення ремісії захворювання діти швидко відновлюють темпи росту, наздоганяючи своїх ровесників. Темпи росту хворого з ЮРА є показником важкості самого захворювання. Сповільнення темпів росту може зумовити лікування, зокрема застосування глюкокортикостероїдів. Важливим є зниження дози чи відміна цих медикаментів після досягнення періоду ремісії.

Крім оцінювання темпів загального росту, у хворого з ревматичними захворюваннями необхідно оцінювати темпи локального росту кісток. Зони росту в кістках розташовані біля суглоба, а при ЮРА тут злокалізований запальний процес, що має безпосередній вплив на ріст самої кістки. Спостерігають як сповільнення темпів росту окремих кісток, так і прискорення.

У старших дітей запалення дрібних суглобів кистей рук і стоп призводить до вкорочення кінцівки. Це зумовлено швидшим закриттям зон росту.

Існує зв'язок між ступенем фізичного навантаження і темпами росту кісток. Тобто щоденне навантаження на кисті рук і стоп стимулює нормальний ріст. Якщо такий зв'язок порушується і стопа чи кисть має недостатнє фізичне навантаження, то відбувається сповільнення росту. Наприклад, при ходьбі навантажується стопа. Однак при наявності запального процесу в кульшовому, колінному чи гомілково-ступневому суглобі хворий оберігає цю кінцівку від навантаження. Тому стопа починає відставати у темпах росту.

1.8. Чому потрібно регулярно обстежуватись в офтальмолога?

Хоча ЮРА є хворобою суглобів, однак можуть пошкоджуватися внутрішні органи й очі. Пошкодження очей може розвиватись як на початку захворювання, так і пізніше. Важливими є регулярні обстеження в офтальмолога.

Пошкодження очей у хворих на ЮРА має запальний характер і проявляється іридоциклітом або увеїтом. Запалення починається у передньому відділі ока, тому в передній камері ока з'являється рідина із запальними змінами (рис. 14). Запалення ока може спричинити появу спайок (зрощення) між райдужкою та кришталиком, які називають задніми синехіями. Ці зміни є причиною знерухомлення циліарного м'яза, а відповідно і зіниці – отвору в центрі райдужки. Циліарний м'яз у здоровому оці змінює положення райдужки залежно від кількості світла, що потрапляє на зіницю. У результаті появи синехій у хворого з іридоциклітом відбувається знерухомлення райдужки, внаслідок чого розвиваються нездатність реагувати на світло і втрата зору.

Пошкодження очей у хворих на ЮРА може проявлятися як дистрофія рогівки та помутніння кришталика, що теж стає причиною зниження зору.

Іридоцикліт у дітей, хворих на ЮРА, розвивається нечасто. Як правило, таке пошкодження очей з'являється у дітей з олігоартритом. Часто у дітей з ЮРА й іридоциклітом скарг немає. Тільки обстеження за допомогою щілинної лампи окулістом можуть виявити ці зміни. Рекомендують проводити обстеження очей раз на 3 місяці. Якщо іридоцикліт не розвинувся протягом перших 3-4 років, то контрольні обстеження можна проводити рідше.

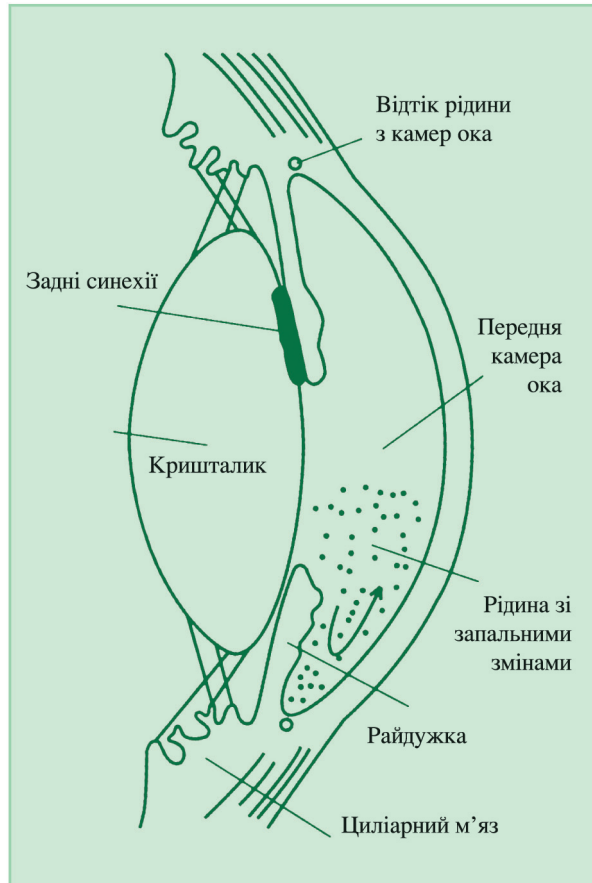


Рис. 14. Будова передньої частини ока із запальним процесом і формуванням синехій

Поява іридоцикліту при ентезит-асоційованому артриті супроводжується сльозотечею, почервонінням очей і різким болем в очах.

1.9. Який прогноз у дітей, що хворіють на ЮРА?

ЮРА розрізняють як за варіантами перебігу, так і за важкістю перебігу. Загалом прогноз ЮРА у дітей є сприятливішим порівняно з прогнозом для дорослих, які хворіють на ревматоїдний артрит. Лікування дає можливість більшості дітей із ЮРА досягти ремісії (затихання) хвороби. Прогноз ЮРА залежить від важкості й форми перебігу, а також від часу початку лікування. Чим раніше було розпочате лікування, тим кращим є прогноз хвороби. Йдеться про одночасний початок медикаментозного лікування і застосування лікувальної фізкультури. Якщо лікування було розпочате вчасно, то можна запобігти розвиткові хронічних пошкоджень і деформацій суглобів у більшості хворих.

Досягнення медициною протягом останніх десяти років суттєво покращили можливості лікування ревматичних хвороб, а відповідно, і прогноз для хворих на ЮРА.

Безпека лікарських засобів у дітей

Належне забезпечення лікарськими засобами дітей є усесвітньою глобальною проблемою. Для досягнення цілей у галузі охорони дітей, включаючи Цілі тисячоліття, висвітлених в Декларації Організації Об'єднаних Націй 2000 року (Ціль 4 – зниження дитячої смертності; Ціль 6 – боротьба з ВІЛ/СНІДом, малярією та іншими захворюваннями), необхідно забезпечити доступ дітей до ефективних і безпечних ліків.

10-12 жовтня 2011 року в Києві відбувся IV Національний з'їзд фармакологів України, в рамках якого було представлено надзвичайно цікаву доповідь «*Педіатрична фармакологія – ліки для половини людства*», підготовану співробітниками ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» – академіком НАМН України, професором Ю.І. Антипкіним і професором А.Г. Ципкуном. Доповідач, професор Анатолій Григорович Ципкун, охарактеризував особливості застосування лікарських засобів у дітей та представив деякі аспекти безпеки використання препаратів у осіб цієї вікової категорії.

Отже, для того, щоб фармакотерапія у дітей була безпечною, насамперед важливо враховувати **вікові особливості дитини**. Згідно з міжнародним документом «Реєстрація лікарських засобів для людини» (1998), є 5 основних періодів дитинства:

- недоношені новонароджені діти;
- доношені новонароджені діти (до 27 днів);
- діти від 28 дня до 23 міс. життя;
- діти віком від 2 до 11 років;
- підлітки від 12 до 18 років.

Якщо зупинитися на особливостях, характерних для кожної з цих груп, можна сказати таке. *Недоношені новонароджені* мають недосконалі механізми детоксикації у зв'язку з незрілістю печінки і нирок, підвищений рівень усмоктування лікарських та інших речовин через шкіру та невеликий об'єм циркулюючої крові (у дітей вагою 500 г він становить 40 мл). У таких дітей відбувається більш тривала евакуація шлункового вмісту, а чутливість до болю є вищою. *Доношені новонароджені діти* мають підвищену схильність до токсичної дії лікарських засобів, меншу чутливість до деяких антибіотиків (рідше спостерігається аміноглікозидна нефропатія) та піддаються більшою мірою ототоксичній дії аміноглікозидних антибіотиків. Крім того, у таких дітей обмежений прийом пероральних лікарських засобів. *Діти від 28 днів до 23 міс.* характеризуються прискореним ростом та інтенсивним формуванням усіх органів і систем. Під час проведення медикаментозного лікування перевагу слід віддавати пероральному шляху введення лікарських засобів. У віці 2 років виведення більшості лікарських засобів із організму може досягати показників дорослої людини (мг/кг). У *дітей віком від 2 до 11 років* більш сформовані шляхи виведення лікарських засобів через нирки і печінку. До кінця цього періоду діти вступають у препубертатний період. На фоні напруженого гормонального гомеостазу можуть спостерігатися зміни ферментних систем, які беруть участь у метаболізмі лікарських препаратів. У дівчаток пубертатного віку призначення глюкокортикостероїдів і окремих НПЗП може посилювати порушення водно-сольового балансу. Дітям цього віку не можна призначати препарати, які можуть негативно впливати на формування статевої зрілості та на зони росту кісток.

Фармакодинаміка лікарських засобів у дітей визначається онтогенетичними особливостями клітинних рецепторів, які відповідають за реагування на ліки. Наприклад, у новонароджених більш низький рівень катехоламінів у тканинах через низьку активність ферментів, які синтезують ці гормони, а також незрілість механізмів зворотного їх захоплення. Новонароджені також чутливі до адреноміметиків, на які при їхньому застосуванні може спостерігатися неадекватна відповідь через низьку активність окремих ферментів (моноамінооксидази і катехол-О-амінотрансферази).

Фармакокінетика лікарських препаратів у дітей, крім абсорбції лікарського засобу, має ще й особливості їхнього розподілу, метаболізму та виведення з організму. На розподіл лікарського засобу в організмі дитини впливає вміст рідини в організмі, здебільшого позаклітинної. Уміст жирних речовин у недоношених новонароджених значно знижений, практично відсутній, тому жиророзчинні лікарські засоби накопичуються в них у меншій кількості. Зв'язування лікарських препаратів з білками плазми у новонароджених також істотно нижче, оскільки вони мають знижений уміст білка загалом і альбуміну зокрема: відповідно 46-52 г/л і 23-28 г/л (у той час як в дорослих ці показники відповідно становлять 72-80 г/л і 45-52 г/л). Ще однією особливістю дітей раннього віку є більша проникність гематоенцефалічного бар'єру для лікарських речовин, що може бути причиною більш високої чутливості новонароджених до препаратів центральної дії (наприклад, опіоїдів, протигістамінних засобів).

Крім того, у новонароджених знижена активність низки ферментів, які беруть участь у біотрансформації лікарських речовин у печінці, порівняно з дорослими: наприклад, НАДФ · Н-цитохром С-редуктази – у 3 рази, цитохромоксидази Р-450 – у 1,5 разу. Знижена активність ферментів призводить до зниженої інтенсивності процесів окиснення, гідроксилування, гідролізу і деалкілювання – тобто до більш повільного перетворення лікарських речовин. Формування ферментних систем, які беруть участь у другій фазі біотрансформації ліків, відбувається до кінця першого року життя. Якщо порівняти період напіввиведення препаратів у новонароджених і дорослих, то, наприклад, він становить відповідно 2,2-5,0 і 1,9-2,2 год для парацетамолу, 25-100 і 40-50 год для діазепаму, 4,5-11 і 10-15 год для саліцилатів.

Доповідач підкреслив, що зазначені особливості всмоктування, розподілу, метаболізму та елімінації лікарських засобів у дітей повинні враховуватися не тільки спеціалістами медичної практики, але й експертами Державного експертного центру під час розгляду інструкцій для медичного застосування препаратів, у яких має бути інформація про можливе їхнє використання у дітей різних вікових груп.

Для забезпечення безпечної фармакотерапії у дітей надзвичайно важливою є **наявність дитячих лікарських форм препаратів**. На сьогодні в Україні із 18 тис. зареєстрованих препаратів для дітей затверджено 311 лікарських засобів у вигляді гранул, порошків, таблеток, сиропів і суспензій. Забезпечення ліками для дітей відносно достатнім є в пульмонології (178 препаратів), гастроентерології (44), оториноларингології (37) та алергології (15). Дещо обмеженим є асортимент знеболювальних і жарознижувальних (29), протигельмінтних (8), імуностимуляторів (13) і вітамінів (22). У переліку дитячих лікарських форм практично відсутні препарати, які впливають на серцево-судинну, сечостатеву та нервову системи. Асортимент ліків, які застосовуються для лікування запальних захворювань легень, шлунково-кишкового тракту, інфекцій, а також засобів метаболічної терапії й адаптогенів, потребує розширення. Слід додати, що лікарські форми для дітей в Україні представлені переважно зарубіжними виробниками.

Відсутність дитячих лікарських форм препаратів призводить до того, що дітям призначають препарати, приготовані на основі дорослих форм (наприклад, таблетки розділяють навпіл або подрібнюють). Дві третини дітей, які знаходяться на стаціонарному лікуванні, отримують ліки, які не пройшли відповідні дослідження. Потрібно відзначити, що у більшості розвинених країн заборонено використовувати тверді лікарські форми (таблетки, капсули, драже) у дітей до 3 років.

Отже, одним із завдань Державного експертного центру України і МОЗ України є забезпечення охорони здоров'я дитячими лікарськими формами. Це питання гостро стоїть не тільки в Україні, але й у світі. З серпня 2006 року ВОЗ, Дитячим фондом ООН і ЮНІСЕФ було розроблено план із розширення доступу до основних ліків для дітей. Європейський парламент ухвалив закон, який зобов'язує виробників ліків виготовляти дитячі лікарські форми.

Окремим аспектом є **наявність етилового спирту в рідких дитячих лікарських формах**. В Україні етиловий спирт містять 56% рідких форм препаратів вітчизняного виробництва і 42% – закордонного. Вплив етилового спирту на дитячий організм є надзвичайно шкідливим. Так, однократний прийом 10 мл чистого спирту може бути смертельною дозою для дітей молодшого віку, а 20 мл 40% розчину спирту призводять до токсичних ефектів. Наявність етилового спирту як стабілізатора і консерванта в препараті спричиняє пригнічення ЦНС, гідратацію мозкових оболонок і судоми, токсичну дію на міокард, артеріальну гіпотонію. 7-10% розчин етанолу подразнює слизові оболонки, підвищує секрецію шлункового соку, а 15% етанолу пригнічує як секрецію, так і моторику шлунка. Тривале застосування спиртвмісних лікарських препаратів у дітей дає сумарний ефект дії етанолу. Крім того, етанол може потенціювати токсичну дію парацетамолу, антибіотиків та інших лікарських засобів.

У Великій Британії, Данії, Австрії та країнах мусульманського світу жодна лікарська рідка форма не містить етиловий спирт. У США використання етилового спирту дозволено у таких межах: 0,5% розчин допускається в препаратах для дітей до 6 років, 5% розчин – для дітей 6-12 років, 10% розчин – для дітей від 12 років.

В Україні відсутній документ, який регламентує допустимість використання етилового спирту в низьких концентраціях у рідких лікарських формах для дітей. Тому, на жаль, ця ситуація є неконтрольованою. Провідні педіатри України дотримуються думки, що потрібно втілювати технології (які вже існують у світі), які передбачають відсутність етилового спирту в препаратах для дітей як на стадії їхньої розробки, так і в процесі виробництва.

Щоб використання лікарських препаратів у дітей було безпечним, необхідно також вирішити проблему підвищеного ризику **розвитку побічних реакцій, зокрема алергічних**. Діти, на відміну від дорослих, більш схильні до розвитку алергічних реакцій, у тому числі й на лікарські засоби. Причому ризик є найбільшим у дітей раннього віку. Так, частота виникнення алергічних реакцій у дітей віком 1-17 років становить 10,4%, у той час як у дітей до 1 року – 20,5%. За даними алергологічного кабінету Інституту педіатрії, акушерства і гінекології (2003 р.), у 72% дітей алергічні реакції при застосуванні лікарських засобів виникали на добавки (барвники, ароматизатори), які входили до їхнього складу.

Таким чином, для здійснення ефективної та безпечної фармакотерапії в дітей необхідно розв'язати деякі питання, зокрема щодо вивчення ефективності та безпеки лікарських засобів у дітей різного віку, а також розробки дитячих форм лікарських препаратів.

Ефективність і безпечність використання ібупрофену в педіатричній практиці

На сьогодні ібупрофен є одним із найбільш широко застосовуваних препаратів із знеболювальною, жарознижувальною та протизапальною дією. Він, напевне, є найбільш широко вживаним (після аспірину та парацетамолу) лікарським засобом, що відпускається без рецепта (over-the-counter – OTC), використовуваним для полегшення симптомів гострого болю, запалення і лихоманки, хоча характер використання цих анальгетиків значно відрізняється в різних країнах. З-поміж цих трьох анальгетиків ібупрофен, ймовірно, є найменш токсичним, оскільки рідко буває пов'язаний зі смертю від випадкового або навмисного прийому всередину або з серйозними побічними реакціями. Дійсно, він був описаний як «найм'якший нестероїдний протизапальний засіб (НПЗП) із найменшою кількістю побічних ефектів, який використовується в клінічній практиці протягом тривалого часу» (Довідник із загальної лікарської практики, <http://www.gpnotebook.co.uk>, станом на 12.11.2007 р.).

Ібупрофен був уперше введений у практику в 1969 р. у Великобританії, а потім протягом 1970-х років став поширюватися в усьому світі як препарат, що відпускається лише за рецептом, який було рекомендовано призначати в дозі до 2400 мг на добу (або в більш високій дозі в США) для лікування кістково-м'язового болю та запалення, а також інших станів, що супроводжуються болем. У 1970-ті роки його часто призначали або в якості НПЗП першої лінії, або для лікування артритів (замість аспірину, індометацину чи фенілбутазону) як ефективний засіб, який рідко викликає побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту. Спочатку препарат використовували в низьких дозах (400-1200 мг на добу), але завдяки розширенню досвіду лікарів дозу було поступово збільшено до рекомендованої на сьогодні (2400 мг на добу). Акцент на обережному застосуванні ібупрофену був однією з ознак його раннього успіху і зростаючої впевненості в тому, що цей засіб є безпечним.

Проблеми, пов'язані з використанням ібупрофену, виникали зокрема через заклопотаність щодо його безпеки, викликані появою як дуже рідкісних, але серйозних побічних реакцій (наприклад, синдрому Стівенса – Джонсона і Лайелла [токсичний епідермальний некроліз], ниркова або печінкова недостатність, некротичний фасцит), так і характерних загалом для класу НПЗП. Нещодавно було повідомлено про розвиток серцево-судинних



Ібуфен®

Якщо є температура –
під рукою Ібуфен!

- Подвійна жарознижувальна дія (центральна та периферійна)
- Знеболювальна, протизапальна дія
- Зі смаком апельсинового соку
- Дітям від 3 місяців



Р.П. МОЗ України №UA/9215/01/01 від 07.12.2009. Виробник: Медана Фарма АТ, Польща. Заявник: Медана Фарма АТ, Польща. Р.П. МОЗ України №UA/2485/01/01 від 07.12.2009. Виробник: Медана Фарма АТ, Польща. Заявник: Медана Фарма АТ, Польща. Повна інформація щодо застосування препарату міститься в інструкції-вкладці. Склад: 5 мл суспензії містять: ібупрофену 100 мг. Лікарська форма: Суспензія для перорального застосування, 100 мг/5 мл. Правила відпуску: Без рецепту. Представництво ЗФ «ПОЛФАРМА» С.А в Україні та Молдові: вул. Спаська, 30, 6 поверх, м. Київ, 04070. Тел. (044) 461-90-07, факс (044) 461-93-87, e-mail: office@polpharma.ua, www.polpharma.ua

захворювань, зокрема інфаркту міокарда та серцево-ниркових симптомів у пацієнтів, які приймають найбільш новий клас НПЗП, коксиби (рофекоксиб, вальдекоксиб і деякою мірою селекоксиб). Це спонукало регулюючі органи в усьому світі до вивчення потенційної здатності всіх НПЗП викликати вищезазначені симптоми.

Як не дивно, більше половини НПЗП, уведених у клінічну практику з 1970 р., були вилучені з використання здебільшого за рахунок неприйнятної і непередбачуваної токсичності. У певному сенсі ібупрофен «пережив» ці проблеми з точки зору як конкуренції з боку більш нових препаратів, так і неминучого негативного впливу «невдач» інших препаратів та пов'язаних із цим питань безпеки (як, наприклад, у випадку із серцево-судинним ризиком при прийомі коксибів).

Основним конкурентом ібупрофену вважається парацетамол (ацетамінофен). У педіатричній практиці обидва однаково ефективно використовуються в боротьбі з лихоманкою. Є дані на користь того, що комбінація цих двох препаратів може бути особливо корисною за важких гарячкових або хворобливих станів; ібупрофен та парацетамол мають різні способи дії, і тому цілком можливо, що вони можуть мати кумулятивний або навіть синергетичний ефекти. Проте ця думка є суперечливою і загалом не підтримується новими рекомендаціями щодо застосування антипіретиків у дітей.

Особливості фармакокінетики ібупрофену в дітей

Певні відмінності фармакокінетики ібупрофену в дітей зумовлені фізіологічними особливостями дитячого організму, що впливають на метаболізм та розподіл препаратів. Так, скажімо, в дітей від народження до 1-2 річного віку (а також у підлітків), порівняно з дітьми молодшого й середнього віку, зменшений загальний об'єм води в організмі, підвищений уміст внутрішньоклітинної води та знижений – позаклітинної. Уміст жиру в організмі також зростає від народження до 1 року життя, виходить на плато в середньому підлітковому віці, а потім поступово знижується приблизно до 25 років. Такі загальні тенденції до змін у складі організму, а також у концентрації білків плазми можуть помітно впливати на розподіл препаратів. Загальна концентрація білків плазми є зниженою в новонароджених і дітей молодшого віку порівняно з дітьми середнього віку. Є також низка факторів, які впливають на зв'язування білків із препаратами. Окрім того, доведено, що інтенсивність процесів біотрансформації в печінці, які фактично відсутні у новонароджених, поступово зростає, досягаючи у віці 6 місяців рівня дорослого організму.

Відомо, що параметри фармакокінетики ібупрофену в дітей порівнянні з такими в дорослих, окрім відмінності у співвідношенні енантіомерів. Було показано, що в плазмі дітей віком 6-18 місяців рівень S(+)-енантіомера (більш активного щодо інгібування синтезу простагландинів) нижчий, ніж у дорослих, що свідчить на користь застосування в них більш високих доз ібупрофену.

Іншою значною відмінністю, яку спостерігали в педіатричній популяції, є менші значення кліренсу та об'єму розподілу ібупрофену, а також подовжений майже вдвічі період напіввиведення препарату з плазми в дітей

< 5 років порівняно з більш старшими дітьми та дорослими. У недоношених дітей більший об'єм розподілу та триваліший період напіввиведення ібупрофену пояснюють низьким рівнем гломерулярної фільтрації.

Дослідження ефективності різних лікарських форм препарату показало, що біодоступність ібупрофену при застосуванні ректальних супозиторіїв становить приблизно 60% від такої при пероральному прийомі. Було також показано, що ректальне введення ібупрофену є легким і ефективним шляхом, який дає змогу досягти терапевтичної концентрації препарату в плазмі незалежно від віку дитини.

Серед найбільш частих показань до застосування препарату в дітей є лихоманка. Оскільки за умов підвищення температури тіла збільшується продукція прозапальних цитокінів (особливо інтерлейкіну-1 β і 6 та фактору некрозу пухлин α), що може призвести до змін в активності ферментів, задіяних у метаболізмі препарату, важливо зрозуміти, чи не змінюється за таких умов фармакокінетика жарознижувальних засобів у дітей. У оглядах, опублікованих раніше (наприклад, Walson і Mortensen, 1989), автори підкреслювали відсутність даних щодо фармакокінетики у дітей. В останні роки це питання докладно вивчено, хоча залишилися ще деякі прогалини в знаннях щодо дії жарознижувальних/знеболювальних препаратів, особливо у немовлят. Так, основною метою дослідження з участю 49 немовлят і дітей із лихоманкою (віком від 3 місяців до 10,4 року) було вивчення зв'язку між плазмовою концентрацією рацемічної форми препарату та жарознижувальною дією. Причини виникнення лихоманки були різними, включаючи пневмонію, запалення середнього вуха, інфекції верхніх дихальних шляхів, тонзиллофарингіт та інші. Доза ібупрофену становила 8 мг/кг. Було встановлено, що існує затримка в досягненні пікової концентрації ібупрофену і максимального зниження температури, а також зазначено, що терапевтичний ефект настає при досягненні пікової або оптимальної концентрації препарату в плазмі.

Кінетичний аналіз показав, що вік не впливає на фармакокінетичні властивості препарату, ібупрофен у вигляді пероральної суспензії швидко абсорбується з C_{\max} при $35,8 \pm 16,7$ мкг/мл через $0,7 \pm 0,5$ год. Час напіввиведення із плазми становив $1,6 \pm 0,7$ год, що відповідало діапазону, який спостерігався і в інших дослідженнях як у дітей, так і в дорослих.

Переваги ібупрофену як знеболювального препарату, зумовлені особливостями його фармакокінетики, було досліджено в трьох педіатричних групах: у тих, хто страждає на ювенільний ревматоїдний (ідіопатичний) артрит, у хворих із незарощенням Боталлової протоки (в/в введення) та в пацієнтів із кістозним фіброзом (високі дози).

До появи ібупрофену для лікування болю та симптомів при ювенільному артриті найчастіше використовували аспірин, але він спричинює найбільшу кількість побічних реакцій серед усіх НПЗП. Дозування ібупрофену при лікуванні цього захворювання (30-40 мг/кг) набагато перевищує застосовуване зазвичай у немовлят і дітей (5-10 мг/кг) і більше відповідає такому при лікуванні кістозного фіброзу. У ранніх дослідженнях були визначені концентрації рацемічної форми препарату в сироватці та сировальній рідині пацієнтів із ревматоїдним артритом віком

1,5-15 років, які отримували ібупрофен у дозі 40 мг/кг на день. Вражаючою особливістю дослідження стало те, що, незважаючи на високий ступінь різноманітності концентрацій, співвідношення концентрацій у синовіальній рідині/сироватці завжди було відносно високим. Швидкість абсорбції перорального ібупрофену була високою і відповідала такій у дорослих.

На користь безпечності та ефективності ібупрофену свідчать дані численних досліджень щодо розподілу препарату при високому дозуванні за умов вираженого легеневого (часто супроводжуваного інфекцією *Pseudomonas* чи іншого бактеріального збудника) та шлунково-кишкового запалення при кістозному фіброзі, а також системних проявів захворювання, деякі респіраторні запальні симптоми якого значно полегшені завдяки препарату.

Ефективність

Ефективність ібупрофену добре вивчена у дорослих і дітей при лікуванні різних больових і запальних станів, за яких його терапевтичний ефект порівняний з таким інших НПЗП, зокрема парацетамолу; за даними деяких досліджень ібупрофен трохи перевершує парацетамол, особливо за наявності вираженої запальної компоненти.

У дітей ібупрофен переважно використовується для контролю фебрильної реакції, що супроводжує інфекції і несильний біль. Щодо цих станів були проведені масштабні контрольовані клінічні випробування та обсерваційні дослідження. Загалом ібупрофен має порівнянну або більш виражену жарознижувальну та знеболювальну дію у дітей порівняно з парацетамолом. Ібупрофен дуже ефективно контролює лихоманку як у дітей, так і в дорослих та має переваги над іншими безрецептурними анальгетиками при лікуванні головного болю.

Гострі лихоманки в дітей

Загальні аспекти, що стосуються лікування лихоманки в дітей

Ібупрофен широко використовується для лікування лихоманки, посідаючи друге місце серед подібних препаратів протягом останніх 3-4 десятиліть. Парацетамол застосовується більш широко, є популярним і вважається безпечним та ефективним засобом для лікування більшості гарячкових станів. Проте за результатами деяких клінічних випробувань, ібупрофен, особливо в довгостроковій перспективі, може бути ефективнішим за парацетамол. Є також докази того, що чергування терапії парацетамолом та ібупрофеном або комбінація цих двох препаратів стають усе більш популярними, особливо серед педіатрів, лікарів невідкладної допомоги та в амбулаторних умовах. Проте корисність застосування комбінацій або чергування терапії парацетамолом та ібупрофеном є досить дискусійним питанням, зокрема з огляду на ризик гепато- та нефротоксичності. Для дітей із дуже тяжкими гарячковими станами, за яких цитокіни активують печінкові реакції, прийом парацетамолу може бути пов'язаний із певним ризиком. Монотерапія, як правило, є безпечнішою, а ібупрофен посідає ключове місце в лікуванні лихоманки у немовлят і дітей.

Незважаючи на очевидні переваги застосування жарознижувальних засобів для лікування лихоманки у немовлят і дітей, не обходиться без їхньої критики, не в останню чергу через те, що батьки та медпрацівники

припускаються численних помилок щодо того, що таке лихоманка і як її слід лікувати. Один із провідних лікарів США доктор Бартон-Шмітт близько 20 років тому виявив, що батьки часто помиляються щодо того, чим насправді є лихоманка в плані температури; він також придумав термін «лихоманкофобія». У ході обстеження з участю 340 медпрацівників у двох міських дитячих клініках Балтимору (штат Меріленд, США) було виявлено значні відмінності між потенційною шкодою, яку може спричинити лихоманка в дітей (і навіть у тому, яка температура насправді є лихоманкою) і застосування обтирання та інших видів лікування для контролю температури.

В огляді, опублікованому в *British Medical Journal* у 2006 р., було розглянуто деякі з досліджень моно- та комбінованої терапії жарознижувальними препаратами і підкреслено, що безпечність комбінацій є обмеженою. Автори відзначили розвиток ниркової недостатності або некрозу ниркових канальців при використанні ібупрофену і утворення токсичних метаболітів парацетамолу, що може спричинити нефротоксичність та печінкові реакції. Вони також зазначили, що визначення клінічно корисної різниці в температурі після лікування досі залишається спірним. Для досягнення кращого розуміння цього слід застосовувати безперервну термометрію. У 2009 р. було опубліковано результати аналізу рентабельності застосування ібупрофену окремо або у поєднанні з парацетамолом для лікування лихоманки в дітей, проведеного Національною системою охорони здоров'я Великої Британії (NHS). На основі його результатів рекомендовано у пацієнтів із лихоманкою застосовувати насамперед ібупрофен, а якщо необхідний більш тривалий контроль лихоманки, може бути використана комбінація з урахуванням ризику токсичності. І монотерапія ібупрофеном, і комбінована терапія були ефективнішими, ніж монотерапія парацетамолом.

Автори огляду, присвяченого належному використанню безрецептурних жарознижувальних засобів у педіатричній практиці (2006), посилаються на дебати щодо того, коли слід (і чи слід зусилля) лікувати лихоманку, але визнають, що жарознижувальна терапія має важливе значення для дітей із фебрильними станами, які страждають на хронічні захворювання серця, порушення обміну речовин чи неврологічні захворювання, або мають ризик фебрильних судом. Вони вказують на відсутність керівних указівок щодо використання жарознижувальних засобів у дітей із лихоманкою в інших випадках. Таким чином, комфорт для пацієнта найчастіше називають вирішальним фактором. Крім того, мало хто підтримує використання жарознижувальних засобів у дітей при температурі нижче 38,3 °C, за виключенням випадків, коли дитина почувається некомфортно. Проте автори вважають, що парацетамол та ібупрофен є ефективними засобами для зниження температури, і це підкріплено доказами мета-аналізів та інших досліджень. Вони також вказують на ризик гепатотоксичності парацетамолу, особливо у дітей із цукровим діабетом, супутньою вірусною інфекцією, у пацієнтів із сімейною історією гепатотоксичних реакцій, у дітей з ожирінням і при хронічному недоїданні. Підкреслюється також необхідність точного дозування як ібупрофену, так і парацетамолу в педіатричних пацієнтів (відповідно до рекомендацій Американської академії пе-

діатрії), а для пацієнтів віком менше 6 місяців при температурі $\geq 37,9$ °C рекомендовано невідкладну консультацію лікаря чи педіатра.

Застосування ібупрофену та інших жарознижувальних засобів для запобігання розвитку фебрильних судом на сьогодні добре обґрунтоване. Питання щодо точного дозування жарознижувальних засобів для лікування лихоманки та болю були розглянуті експертами та професійними організаціями. Серед них Британська королівська колегія педіатрії та здоров'я дітей і група неонатальної та педіатричної фармацевтики у своїй монографії «Лікарські засоби для дітей» («Medicines for Children», див. <http://www.rcpch.ac.uk/Publications/bnfc>) рекомендують при гіпертермії та легкому до помірного болю прийом ібупрофену перорально в дозі 5 мг/кг 3-4 рази на день при лікуванні немовлят і дітей віком від 1 місяця до 12 років. Дозування залежить від віку: дітям 1-2 років рекомендовано 50 мг, 3-7 років – 100 мг, 8-12 років – 200 мг ібупрофену. У віковій групі 12-18 років рекомендовано 200-600 мг ібупрофену 3-4 рази на день. При ювенільному ревматоїдному артриті застосування ібупрофену в групі 18-річних рекомендовано в дозі 10 мг/кг протягом 1 місяця 3-4 рази на день або до 6 разів на день при системній формі ювенільного артриту. У довіднику R. Martindale (2002) для дітей із масою тіла до 7 кг не рекомендовано дозувати ібупрофен на основі маси тіла, але пропонуються дози в межах 20-30 мг/кг/день у кілька прийомів або ж у віковій групі 6-12 міс. 150 мг на добу, 1-2 роки – 150-200 мг на добу, 3-7 років – 300-400 мг на добу у 8-12 років – 600-800 мг на добу. Ці джерела розрізняються за рекомендаціями щодо дозування для лікування лихоманки і болю в дітей, однак ненабагато.

Національний інститут здоров'я та удосконалення клінічної допомоги (NICE, Велика Британія) підготував рекомендації щодо оцінки та ведення дітей молодше 5 років «Лихоманкові захворювання у дітей» (2007) (див. <http://www.guidance.nice.org.uk/CG47/NiceGuidance/pdf/English>, від 16 листопада 2009 р.), у яких (рекомендація № 47) зроблено акцент на виявленні лихоманки і клінічному обстеженні дитини з лихоманкою, а також відносній ролі спеціалістів загальної практики та педіатрів. Як не дивно, але в рекомендаціях NICE стверджується, що жарознижувальні засоби не запобігають фебрильним судомам і їх не слід використовувати спеціально з цією метою. Це суперечить опублікованим даним, які показують, що жарознижувальні засоби все ж таки відіграють роль у боротьбі з фебрильними судомами. У цих рекомендаціях також дається значна кількість клініко-діагностичних показників лихоманки різного походження. Деякі з цих рекомендацій є складними самі по собі. Серед них «Система світлофор» із залученням колірних кодів для визначення ризику серйозності захворювань: зелений – низький ризик, жовтий – проміжний ризик, червоний – високий ризик із відповідними діагностичними процедурами та дослідженнями для виявлення походження лихоманки. Не рекомендовано також використання прохолодного обтирання при лікуванні лихоманки, що суперечить рекомендаціям інших джерел. Застосування жарознижувальних засобів рекомендовано розглянути в дітей із лихоманкою, якщо вони мають хворобливий вигляд чи погано почуваються. Жарознижувальні засоби не

слід використовувати в плановому порядку з єдиною метою зниження температури у дітей із лихоманкою, які в іншому почуваються добре. Думки та побажання батьків і вихователів необхідно брати до уваги, це очевидно та обов'язково для кожного лікаря!

За рекомендаціями NICE, як парацетамол, так і ібупрофен можуть бути використані для зниження температури у дітей із лихоманкою, але не слід призначати їх одночасно або по черзі. Єдиний випадок, коли слід розглянути альтернативне лікування, – якщо застосування першого препарату не є ефективним.

Жарознижувальна ефективність ібупрофену порівняно з іншими препаратами

Компанією-розробником ібупрофену (Boots Ltd, Ноттінгем) було проведено низку клінічних випробувань із участю дітей із різними гарячковими станами в різних країнах протягом 1980-х років, в якому досліджували ефекти ібупрофену порівняно з аспірином або парацетамолом для лікування лихоманки у дітей. Але ці дослідження проводилися за умов, які не відповідають сучасним високим стандартам якісної клінічної практики (GCP). Проте вони заклали важливу основу для демонстрації ефективності ібупрофену і надали певну інформацію щодо його безпеки. Дані проведених нещодавно досліджень дають змогу оцінити ефективність ібупрофену за різних лихоманкових станів, а також його безпечність.

Одне з ранніх відкритих порівняльних досліджень суспензії ібупрофену та аспірину з перехресним дизайном було проведено Kandoth et al. (1983) із участю 28 госпіталізованих дітей, які страждали від лихоманки, викликані інфекціями верхніх дихальних шляхів або іншими причинами і чия ректальна температура була близько 38 °C. У цьому невеликому дослідженні спостерігалось приблизно однакове зниження ректальної температури в пацієнтів, які отримували добову дозу ібупрофену 20 мг/кг або аспірину 45 мг/кг, через 1 год із максимальним зниженням через 3 год після прийому. Інформація щодо побічних реакцій відсутня.

В іншому рандомізованому дослідженні (Amdekar and Desai, 1985) порівнювали жарознижувальну дію ібупрофену та парацетамолу в 25 дітей, які страждали від лихоманки через інфекцію верхніх дихальних шляхів або системних вірусних інфекцій. Було виявлено різницю в початкових температурах хворих з інфекціями верхніх дихальних шляхів: середня початкова температура в групі ібупрофену становила 39,9 °C, у групі парацетамолу – 40,81 °C. Незважаючи на цю різницю, як ібупрофен, так і парацетамол статистично значуще знижували ректальну температуру після введення ібупрофену в дозі 7 мг/кг або парацетамолу в дозі 8 мг/кг. Початкове зниження температури у хворих з інфекціями верхніх дихальних шляхів відбувалося через 0,5-1 год із максимумом через 4 год після прийому обох препаратів. Рівень жарознижувальної дії був вираженим до 8 год (температура пацієнтів залишалася в межах 37,5 °C). У групі дітей із високою температурою внаслідок вірусної інфекції середні значення підвищеної температури були порівнянні (40,51-40,75 °C); результати були аналогічні тим, що спостерігалися в пацієнтів з інфекціями верхніх дихальних шляхів. Винятком стало підняття температури через 8 год до 38,34-38,77 °C, що трохи перевищувало її значення в пацієнтів з інфекці-

Таблиця 1. Порівняльні дослідження ефективності ібупрофену та парацетамолу в лікуванні гострої лихоманки (за даними Autret-Leca, 2003)

Перший автор (рік проведення)	Кількість прийомів на день	Вік (років)	Кількість дітей	Доза ібупрофену (мг/кг)	Доза парацетамолу (мг/кг)	Результати
Sidler et al. (1990)	Деякі	1,25-13	90	7 або 10	10	Ібупрофен (7) > парацетамол Ібупрофен (10) > парацетамол
Wilson et al. (1991)	Один	0,25-12	178	5 або 10	12,5	Ібупрофен (10) > парацетамол
Autret et al. (1994)	Деякі протягом 3 днів	0,5-5	154	7,5	10	Ібупрофен = парацетамол
Van Esch et al. (1995)	Деякі протягом 3 днів	0,25-4	70	7,5	10	Ібупрофен > парацетамол
Vauzelle-Kerroe.dan et al. (1997)	Один	4 ± 0,6	116	10	10	Ібупрофен = парацетамол
Autret et al. (1997)	Один	0,5-2	351	7,5	10	Ібупрофен > парацетамол

Таблиця 2. Результати досліджень, метою яких було визначення оптимальної дози ібупрофену для лікування лихоманки в дітей

Перший автор (рік проведення)	Кількість дітей	Віковий діапазон (роки)	Дози (мг/кг)	Ефективність (доза)
Kotob et al. (1985)	44	2-12	5, 7,5	7,5 > 5
Walson et al. (1989)	127	2-11	5, 10	10 > 5
Sidler et al. (1990)	90	0,4-13	7, 10	10 > 7
Wilson et al. (1991)	178	0,25-12	5, 10	10 > 5
Marriott et al. (1991)	93	У середньому 2,5	0,625 1,25 2,5 5,0	–
Kauffman, Nelson (1992)	37	2-12	7,5 10	7,5 = 10
Nahata et al. (1992)	56	0,4-12	5, 10	10 > 5
Walson et al. (1992)	64	0,5-11	2,5 5,0 10	–

ями верхніх дихальних шляхів і, ймовірно, свідчило про триваючу активність вірусів.

Сліпе дослідження в паралельних групах, присвячене порівнянню жарознижувальних властивостей ібупрофену та аспірину в формі сиропів у 78 дітей із лихоманкою віком від 6 місяців до 10 років, було проведено у двох центрах у Бельгії Heremans et al. (1988). При використанні як 6 мг/кг ібупрофену, так і 10 мг/к аспірину спостерігалось вірогідне зниження ректальної температури без статистично значущих відмінностей. Пацієнти мали різноманітні історії хвороб, але більшість із них лікувались з приводу інфекцій верхніх дихальних шляхів; у деяких випадках паралельно застосували антибіотикотерапію. Значне зниження температури спостерігалось через 0,5-1 год після прийому препаратів; максимальне зниження ректальної температури спостерігалось для обох

препаратів через 4 год і тривало протягом 6 год після прийому. Дані інших досліджень наведені в таблиці 1.

Ці дослідження були проведені за сучасними методологіями, деякі з них – за стандартами GCP. Результати досліджень, проведених із метою визначення оптимального дозування (табл. 2), показують, що ібупрофен є ефективним у широкому діапазоні рекомендованих доз. Доведено також, що ібупрофен за ефективністю рівний парацетамолу, а в деяких випадках більш ефективний, для усунення симптомів лихоманки дітей різних вікових груп.

Полегшення болю в дітей

Гострі больові або запальні стани

Ібупрофен успішно застосовується при різних гострих больових станах у дітей (табл. 3), включаючи біль після видалення зубів, при тонзилофарингіті, отиті, мігрені, ортодонтичній сепарації тощо, з еквівалентною або вищою ефективністю щодо парацетамолу. У проведеному

в 2004 р. мета-аналізі (Perrott et al.) зроблено висновок, що як антипіретик ібупрофен ефективніший за парацетамол.

У доповіді підкомітету зі стандартів якості Американської академії неврології та практичного комітету Товариства дитячої неврології Lewis et al. (2004) розглянули фармакотерапію мігрені в дітей. Автори дійшли висновку, що серед методів лікування, які можна застосовувати в дітей старше 6 років, ібупрофен у дозі 7,5 мг/кг (для дітей 6-12 років) є ефективним і парацетамол у дозі 15 мг/кг, ймовірно, є ефективним для лікування гострої мігрені. Докази на користь ібупрофену більш ефективні, оскільки отримані в двох подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях класу I і внесені до рекомендацій із лікування рівня А (порівняно з рівнем В для парацетамолу). Ібупрофен також рекомендовано застосовувати для лікування мігрені у дітей молодше 6 міс. (у по-

Таблиця 3. Порівняння ефективності ібупрофену та інших НПЗП при лікуванні гострого болю (за даними Autret-Leca, 2003)

Показання	Кількість пацієнтів	Вік (років)	Доза (мг/кг)	Результати
Зубний біль	45	5-12	Ібупрофен 200 мг (6,5 мг/кг) Парацетамол 300 мг (10 мг/кг)	Ібупрофен = парацетамол
Тонзилофарингіт	231	6-12	Ібупрофен 10 Парацетамол 10	Ібупрофен = парацетамол
Мігрень	88	4-16	Ібупрофен 10 Парацетамол 15	Ібупрофен > парацетамол
Ювенільний ревматоїдний артрит	86	2-15	Ібупрофен 30-40 на добу Аспірин 60-80 на добу	Ібупрофен = аспірин

сібнику «Французькі рекомендації з клінічної практики; Діагностика та лікування мігрені» (Geraud et al., 2004). У систематичному огляді випробувань медичних препаратів із участю дітей (Damen et al., 2005) розглянуто докази на користь того, що ібупрофен і парацетамол (із або без трипланів) були ефективними при лікуванні дитячої мігрені.

Було також встановлено, що терапія ібупрофеном має позитивний ефект у дітей із захворюваннями опорно-рухового апарату та післяопераційним болем (Kokki et al., 1994), перехідним синовітом кульшового суглоба (Kermond et al., 2002), розтягненням зв'язок щиколотки (Dalton and Schweinle, 2006) і м'язово-скелетними травмами (Clark et al., 2007).

Ювенільний ревматоїдний (ідіопатичний) артрит

Це захворювання має різноманітний спектр клінічних проявів і може вражати різну кількість суглобів. Спільними рисами є гіпертермія (у 50% випадків), можуть розвиватися лімфаденопатія, спленомегалія, перикардит і висип. При лікуванні ювенільного артриту широко застосовують високі дози НПЗП, особливо аспірин у інших саліцилатів, а останнім часом коксибів.

У відкритому дослідженні ефективності ібупрофену при ювенільному ревматоїдному артриті (Ansell, 1973) 8 пацієнтів віком 7-14 років отримували різні дози ібупрофену (13-32 мг/кг), починаючи з 200-300 мг на день (при масі тіла 20-30 кг) і 400 мг (при масі тіла 20-30 кг), а потім усі, крім одного, отримували 600 мг на добу (й один 1200 мг на добу) протягом тривалого періоду (12-24 місяці). Задовільний контроль болю та скутості спостерігали в шести з восьми випадків, хоча двом із них для цього знадобилося збільшити дозу. Результати аналізу на приховану кров, яка спостерігалася у пацієнтів при прийомі аспірину, стали негативними після переходу на ібупрофен. У шести пацієнтів було проведено печінкові проби, жодна з яких не показала підвищення активності аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази або лужної фосфатази; у деяких ці показники навіть зменшилися. Це важливо, оскільки підвищення рівнів активності плазматичних/сироваткових печінкових ферментів часто спостерігалася в пацієнтів із ювенільним ревматоїдним артритом, які отримували аспірин; у таких пацієнтів при прийомі саліцилатів та інших НПЗП також підвищувалася частота побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту та інших систем (Kean et al., 2004).

Giannini et al. (1990) провели два дослідження, одне з яких було багатоцентровим рандомізованим подвійним сліпим із участю 92 дітей (76 дівчаток, 16 хлопчиків), середній вік 7,7 (1,8-15,1) року, середня маса тіла 26,4 (11,5-58,7) кг з ювенільним ревматоїдним артритом. Із них 45 отримали ібупрофен у вигляді суспензії (30 мг/кг/добу) і 47 аспірин (таблетки 200 мг або капсули 300 мг залежно від ваги тіла [60 мг/кг/добу]) протягом

12 тижнів. Друге було відкритим дослідженням із участю 84 пацієнтів (віком 1-15 років, у середньому 5,3 року; середня маса тіла 19,9 [10,0-58,0] кг).

Десятьом пацієнтам не вдалося завершити подвійне сліпе дослідження, дев'ять із них отримували аспірин та ібупрофен, ще шість пацієнтів були виключені з групи аспірину у зв'язку зі зміною діагнозу чи стану захворювання. У всіх пацієнтів, які приймали ібупрофен, поліпшилися всі досліджувані параметри, а в тих, які отримували аспірин, спостерігали менш значуще і клінічно виражене зниження запалення суглобів та болю при русі, хоча зменшення ранкової скутості було однаковим в обох групах.

У відкритому дослідженні 3 пацієнтів вибули, а 16 із 84 не вдалося завершити 24-тижневе дослідження. Залежне від часу поліпшення загальної оцінки ефективності спостерігали в усіх 65 пацієнтів, які завершили дослідження, отримуючи ібупрофен у дозі 30-50 мг/кг/добу. У 55% пацієнтів спостерігалися одна або кілька побічних реакцій, які були класифіковані як можливо, ймовірно або визначено пов'язані з прийомом препарату. Порушення з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту були зареєстровані в 31% , з боку нижніх відділів – у 27%, із дозозалежним впливом у першій групі. У трьох пацієнтів була шлунково-кишкова кровотеча, яка припинилася після відміни препарату. Збільшення рівня активності лужної фосфатази і вмісту білірубину спостерігали в двох пацієнтів, які приймали ібупрофен у дозі 40 мг/кг/день.

Steans et al. (1990) вивчали безпеку, ефективність і переносимість ібупрофену в формі сиропу в дозі 10 (початкова) – 40 (максимальна) мг/кг/добу у 46 дітей із ювенільним ревматоїдним артритом (віком від 18 місяців до 13 років, середній вік 6,8 року) у багатоцентровому відкритому дослідженні, яке тривало в середньому 8 місяців (у діапазоні від 8 тижнів до більш ніж 2 років). Шість пацієнтів не завершили дослідження, двоє з них через підозрювані побічні ефекти. Оцінка суглобів із активним запальним процесом і активності захворювання, яку проводили з інтервалом в один місяць протягом перших 3 місяців, показала статистично значуще зниження кількості опухлих і/або болючих на дотик суглобів протягом 2 місяців терапії із подальшим зниженням протягом наступних 4 міс., у той час як кількість балів за візуальною аналоговою шкалою оцінки стану хворих лікарем зменшилася вже протягом 1 місяця, а подальше значне поліп-

шення спостерігалось протягом 4-6 місяців. Побічні ефекти включали гастрит (1 пацієнт), біль у животі (1 пацієнт), порушення відчуття смаку і нудоту (1 пацієнт). Із 39 дітей, що завершили дослідження, у 28 спостерігалось поліпшення після отриманої терапії, у 7 були погіршеня, стан 4 залишився незмінним.

Профіль безпеки

Сприятливий профіль безпеки ібупрофену був підтверджений пост-маркетинговими даними, отриманими протягом 15-річного періоду після схвалення використання препарату в США. Ця інформація відіграла важливу роль у прийнятті Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) рішення про надання дозволу на використання ібупрофену як безрецептурного препарату.

Відтоді за профілем безпеки ібупрофен порівнювали з іншими новими і традиційно застосовуваними НПЗП, визнавши його певним мірилом безпеки та ефективності. Дані значної кількості контрольованих клінічних досліджень показали, що ібупрофен є одним із НПЗП із найменшим ризиком серйозних шлунково-кишкових подій (кровотечі при виразковій хворобі шлунка тощо). Таким чином, ібупрофен може розглядатися як препарат, пов'язаний із відносно низькими ризиками серйозних шлунково-кишкових подій, що доведено результатами останніх досліджень у рамках масштабних контрольованих клінічних випробувань.

Профіль безпеки ібупрофену був ретельно оцінений у традиційних педіатричних клінічних дослідженнях і критичних оглядах, присвячених лікуванню лихоманки і/або болю. Всі вони продемонстрували низьку частоту серйозних і несерйозних небажаних явищ, пов'язаних з ібупрофеном, хоча найбільш корисними є тільки результати масштабних популяційних досліджень, в яких можна отримати достатньо доказових даних для оцінки безпеки.

У серії робіт (Lesko and Mitchell, 1995, 1997; Lesko et al., 2002) порівняли безпечність застосування ібупрофену і парацетамолу, з акцентом здебільшого на ібупрофені, на основі даних клінічних випробувань. У дослідженнях були задіяні консультативні групи, що допомагало критично оцінювати дані та забезпечувати належне проведення випробувань. Так, у рамках рандомізованого подвійного сліпого контрольованого дослідження з парацетамолом як препаратом порівняння проаналізували дані 84 192 амбулаторних пацієнтів, надані 2015 лікарями первинної ланки всієї континентальної частини США (Lesko and Mitchell, 1995). Пацієнти віком від 6 місяців до 12 років були рандомізовані на отримання суспензії ібупрофену 5 або 10 мг/кг чи парацетамолу 12 мг/кг для лікування гострої лихоманки. Дослідження проводилося з 4-тижневим періодом спостереження для визначення появи побічних ефектів. Основними критеріями ефективності вважали госпіталізації з приводу гострої шлунково-кишкової кровотечі, гострої ниркової недостатності та анафілаксії. Контролювали також випадки синдрому Рея. Вторинні результати включали виявлення серйозних реакцій, яких не спостерігали раніше. Всього 1% пацієнтів були госпіталізовані протягом 4 тижнів після реєстрації. Четверо дітей були госпіталізовані з приводу гострої шлунково-кишкової

кровотечі, пов'язаної з ібупрофеном (2 приймали препарат у дозі 10 мг/кг і 2 – 5 мг/кг), що становить ризик шлунково-кишкової кровотечі 7,2 на 100 000 (95% довірчий інтервал [ДІ] 2-38 на 1 000 000), подібний ризик при прийомі парацетамолу дорівнював нулю; різниця статистично незначуща. Гастрит або блювання спостерігалися у 20 пацієнтів, які отримували ібупрофен (ризик 36 на 100 000, 95% ДІ 22-55), та у 6 пацієнтів, які отримували парацетамол (ризик 21 на 100 000, 95% ДІ 7,9-46). Прояви астми спостерігали у 24 пацієнтів, які отримували парацетамол (відношення ризиків [ВР] = 85, 95% ДІ 55-150), і в 44, які отримували ібупрофен (ВР = 80 на 100 000, 95% ДІ 57-110), тобто різниці в ризиках між двома препаратами не було. У 55 785 дітей, що отримували ібупрофен, не було ніякого ризику розвитку синдрому Рея, гострої ниркової недостатності або анафілаксії. Низька кількість лейкоцитів спостерігалась у восьми дітей, що отримували ібупрофен (причину не встановлено), і в жодного з групи парацетамолу. Результати дослідження свідчать про низькі ризики розвитку серйозних шлунково-кишкових кровотеч, ниркової недостатності та анафілактичних реакцій при прийомі ібупрофену та відсутність зв'язку з проявами астми. В іншому, ймовірно, найбільшому дослідженні, присвяченому аналізу безпеки анальгетиків у дітей віком ≤ 2 років (Lesko and Mitchell, 1999) використані дані 27 065 дітей із лихоманкою, які були рандомізовані для прийому 5/10 мг/кг ібупрофену або 12 мг/кг суспензії парацетамолу. Дослідження було подвійним сліпим, заснованим на даних практикуючих лікарів (для участі обирали дітей, для яких, на думку лікаря, було виправданим застосування жарознижувальних препаратів, тривалість і висота лихоманки не були критеріями відбору). Дані протягом періоду спостереження отримували шляхом поштового анкетування або телефонних інтерв'ю. Найбільш частими причинами лихоманки у дітей були середній отит (45%), інфекції верхніх дихальних шляхів (40%), фарингіт (15%), інфекції нижніх дихальних шляхів (7,4%) і шлунково-кишкова інфекція (2,2%). Дані щодо двох доз ібупрофену були об'єднані, оскільки не виявлено помітних розходжень між групами (тому група ібупрофену була приблизно в два рази більшою, ніж група парацетамолу). Ризик госпіталізації з будь-якої причини впродовж 4 тижнів після включення у дослідження (загалом 385 пацієнтів) був однаковим у групі ібупрофену (ВР = 1,1 [0,9-1,3] порівняно з референтною групою парацетамолу [ВР = 1,0]). Абсолютний ризик становив 1,5% (1,3-1,6, 95% ДІ) для групи ібупрофену і 1,4% (1,1-1,6%) для групи парацетамолу. Жоден із учасників дослідження не був госпіталізований із гострою нирковою недостатністю, анафілаксією або синдромом Рея. Троє дітей, які отримували ібупрофен, були госпіталізовані з приводу нетяжких шлунково-кишкових кровотеч, для усунення яких було достатньо консервативного лікування. Ризик госпіталізації з приводу кровотечі шлунково-кишкового тракту за оцінками становив 11 на 100 000 (95% ДІ 2,2-32 на 100 000) для дітей, які отримували жарознижувальні препарати загалом, і 17 на 100 000 (95% ДІ, 3,5-49 на 100000) у дітей віком ≤ 2 років, які отримували ібупрофен. Серед дітей віком < 6 місяців ризик госпіталізації з приводу оцінюваних подій дорівнював нулю. Важливість отриманих даних полягає в тому, що вони показують надзвичайно низьку частоту серйозних



Ібуфен®

**Якщо є температура –
під рукою Ібуфен!**

- Подвійна жарознижувальна дія (центральна та периферійна)
- Знеболювальна, протизапальна дія
- Зі смаком апельсинового соку
- Дітям від 3 місяців



Р.П. МОЗ України №UA/9215/01/01 від 07.12.2009. Виробник: Медана Фарма АТ, Польща. Заявник: Медана Фарма АТ, Польща. Р.П. МОЗ України №UA/2485/01/01 від 07.12.2009. Виробник: Медана Фарма АТ, Польща. Заявник: Медана Фарма АТ, Польща. Повна інформація щодо застосування препарату міститься в інструкції-вкладці. Склад: 5 мл суспензії містять: ібупрофену 100 мг. Лікарська форма: Суспензія для перорального застосування, 100 мг/5 мл. Правила відпуску: Без рецепту. Представництво ЗФ «ПОЛФАРМА» С.А в Україні та Молдові: вул. Спаська, 30, 6 поверх, м. Київ, 04070. Тел. (044) 461-90-07, факс (044) 461-93-87, e-mail: office@polpharma.ua, www.polpharma.ua

medana polpharma

(і навіть несерйозних) небажаних реакцій у дітей віком ≤ 2 років і особливо в дітей віком ≤ 6 місяців, які отримують при лихоманці терапію антипіретиками.

Безпеку ібупрофену і парацетамолу порівнювали ще в одному масштабному проспективному багатоцентровому відкритому багатодозовому рандомізованому дослідженні, відомому як CAMP (Children's Analgesic Medicines Project). У рамках цього дослідження оцінювали дані загалом 41 810 дітей віком 1-18 років, амбулаторних пацієнтів 68 клінік США. Серед 30 144 дітей, які прийняли хоча б одну дозу ібупрофену або парацетамолу, 14 281 були віком ≤ 2 років, 15 863 – 2-12 років. У жодній групі не спостерігалось серйозних побічних реакцій із частотою $\geq 1\%$. Не було випадків розвитку синдрому Рея, шлунково-кишкових кровотеч або виразок, ниркової недостатності, некротичного фасциту, синдромів Стівенса – Джонсона і Лайелла, анафілаксії або інших серйозних станів. Спостерігали статистично значущі, але невеликі та клінічно несуттєві відмінності в частоті побічних реакцій між обома віковими групами, які приймали ібупрофен, та відповідними групами, що приймали парацетамол (відповідно 17,6 vs 15% для молодших груп і 11,9 vs 10,7% для старших). Дещо підвищена частота небажаних явищ при прийомі ібупрофену була пов'язана з більшою тяжкістю захворювань у цих групах.

У жодному з масштабних досліджень не було зареєстровано серйозних побічних реакцій на ібупрофен з боку печінки. Про захворювання на гепатит при прийомі НПЗП, у тому числі ібупрофену й аспірину, у дітей з ювенільним артритом повідомлялося у невеликому довгостроковому дослідженні, але результати тестів свідчили, що функції печінки у цих пацієнтів були незмінними. Ризик побічних реакцій з боку печінки у пацієнтів із артритом зростає при одночасному прийомі ібупрофену і гепатотоксичних препаратів (наприклад парацетамолу, метотрексату).

Стосовно проявів астми, то у двох масштабних дослідженнях за участю дітей-астматиків із проявами лихоманки (McIntyre and Hull, 1996; Lesko et al., 2002) було виявлено, що прийом ібупрофену не пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку астми, і порівняно з парацетамолом для ібупрофену було показано менший ризик. У огляді (Kanagar, 2007) також зроблено висновок, що ризик розвитку астми у дітей при прийомі ібупрофену є відносно низьким.

Отже, накопичені на сьогодні дані масштабних досліджень переконливо свідчать, що ібупрофен є ефективним і безпечним засобом, який успішно застосовується в педіатричній практиці для лікування різноманітних станів, супроводжуваних болем, гострим та хронічним запаленням і лихоманкою.

Реферативний огляд підготувала Наталія Купко на основі матеріалів К. D. Rainsford «Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety» Inflammopharmacol (2009) 17:275-342

Застосування цефуроксиму в лікуванні гострого середнього отиту в дітей

Гострий середній отит є найчастішим захворюванням у дітей віком до 5 років і виникає унаслідок інфекційного ураження носа і горла. Діти, особливо ті, які відвідують ясла або садочок, мають підвищений ризик зараження і хворіють частіше, ніж діти, які перебувають вдома.

Інфекції верхніх дихальних шляхів мають вірусну етіологію, але в деяких випадках через кільканадцять годин може приєднатися бактеріальна інфекція. До вірусів, які викликають захворювання верхніх дихальних шляхів, належать риновіруси, вірус Коксакі, коронавіруси, респіраторно-синцитіальний вірус, аденовіруси, вірус грипу і парагрипу, ентеровіруси. При бактеріальній інфекції найчастішими збудниками є *Str. pneumoniae*, *M. catarrhalis* і *H. influenzae*. Інфікування цими патогенами є також причиною гострого середнього отиту.

Клінічні спостереження останніх років показали певні зміни в перебігу гострого середнього отиту в дітей. На сьогодні розрізняють такі види отиту:

- катаральний – має легкий перебіг, із поболюваннями вуха, що може тривати кілька чи кільканадцять годин, лихоманкою та симптомами інфекції вуха і горла. Оталгія часто минає самостійно або після вживання анальгетика. Катаральний середній отит спостерігається приблизно в 40% випадків інфекцій верхніх дихальних шляхів і не потребує призначення антибіотикотерапії. Може перейти в гострий середній отит із типовим перебігом;
- гострий отит із типовим перебігом характеризується болем у вусі, лихоманкою. Під час отоскопії виявляють гіперемію барабанної перетинки, без ознак виопуклювання на початковій стадії. У таких випадках антибіотикотерапія значно поліпшує загальний стан пацієнта і перебіг місцевих процесів. Антибіотик можна призначати на 5-7 днів, унаслідок чого настає одужання. Видужання прискорюють також симптоматичне лікування (анальгетики й антипіретики) та краплі, які анемізують слизову оболонку носа і які призначають для збереження прохідності слухових проходів;
- гострий отит із бурхливим перебігом відзначається симптомами посиленого болю, вираженою лихоманкою, гіперемією й опуклістю барабанної перетинки.

За бурхливого перебігу гострого середнього отиту часто виникають ускладнення, наприклад запалення соскоподібного відростка, ураження VII нерва. Стан

барабанної перетинки потребує проведення парацентезу, часто відбувається самовільна перфорація. Необхідною є антибіотикотерапія з додатковим симптоматичним лікуванням.

У таких випадках із початку терапії використовують цефалоспорины II генерації як препарати другого вибору. Серед цієї групи цефалоспоринов цефуроксим доступний у формах для парентерального і перорального застосування.

Слід пам'ятати, що в дітей до 2 років у всіх випадках запалення обов'язковою є антибіотикотерапія. Немовлятам до 6 міс. слід одразу призначити антибіотик другого вибору, а до 3 міс. антибіотик завжди використовують у парентеральній формі.

D. Gryczynska et al. (клінічна кафедра дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії, Медичний університет у м. Лодзь, Польща) провели дослідження, метою якого була оцінка ефективності та безпеки цефуроксиму в лікуванні гострого середнього отиту в дітей.

Пацієнти і методи

У 1997-2002 роках у клініку було госпіталізовано 192 дітей віком від 6 міс. до 17 років із гострим середнім отитом, який мав бурхливий перебіг і/або мав ризик ускладнень з боку соскоподібного відростка.

Цефуроксим призначали внутрішньовенно в дозі 75-100 мг/кг/маси тіла за 2 або 3 прийоми, розділених на кілька днів. Після досягнення поліпшення стану хворого терапію продовжували пероральним цефуроксимом у лікарні, а потім вдома.

Серед дітей було виділено 4 групи:

- гострий середній отит із бурхливим перебігом;
- гостре запалення середнього вуха з ускладненнями з боку соскоподібного відростка (мастоїдитом);
- гострий середній серозний отит;
- гострий отит зовнішнього вуха.

Кількість дітей у кожній із груп та тривалість ступеневої терапії цефуроксимом представлено в **таблиці**.

Для оцінки ефективності лікування застосовували 4-бальну шкалу:

- одужання;
- поліпшення стану;
- відсутність поліпшення;
- погіршення.

У всіх госпіталізованих дітей у випадках відсутності самовільної перфорації барабанної перетинки виконували широкий парацентез.

Таблиця. Тривалість ступеневої терапії цефуроксимом у дітей із гострим середнім отитом

Група дітей	Тривалість ступеневої терапії, доби		
	Внутрішньовенно	Перорально в лікарні	Перорально вдома
Гострий середній отит із бурхливим перебігом (n = 65)	3,4	2,1	4,2
Гострий середній отит + мастоїдит (n = 43)	4,4	3,2	3,0
Гострий середній серозний отит (n = 70)	3,0	3,9	2,0
Гострий отит зовнішнього вуха (n = 14)	3,0	2,7	3,0

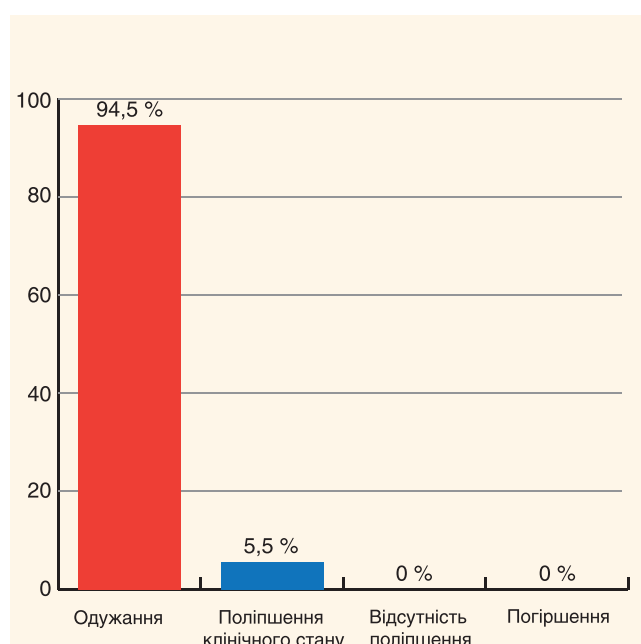


Рисунок. Результати лікування цефуроксимом у дітей із гострим середнім отитом

У 14 випадках з огляду на посилення симптомів запалення соскоподібного відростка виконано антромастоїдотомію. Цим дітям, крім цефуроксиму, також призначили аміноглікозидний антибіотик.

Результати лікування

Симптоми оцінено у 178 дітей. Оталгія, лихоманка, погіршення слуху, нежить, розлиті головні болі (які спостерігались у деяких випадках), озноб зникли у 168 дітей (94,5%) після лікування цефуроксимом. Це було оцінено як одужання (**рисунок**).

У 10 дітей (5,5%) результати лікування оцінені як поліпшення стану. У цих дітей після проведеної терапії залишалося тільки погіршення слуху невеликого ступеня (див. рисунок). Ці пацієнти були переведені на спостереження в клініку аудіології.

Не було відзначено випадків ні відсутності поліпшення клінічного стану, ні погіршення після лікування.

Побічні ефекти спостерігались тільки в двох дітей (1,1%) у вигляді транзиторних нудоти, діареї і болю в животі.

Висновки

Цефуроксим є ефективним та безпечним препаратом для лікування гострого середнього отиту в дітей. Можливість застосування цього лікарського засобу в ступеневій терапії є додатковою його перевагою.

Реферативний огляд підготувала Наталія Ткаченко за матеріалами D. Gryczynska et al. «Zastosowanie cefuroksymu w leczeniu ostrego zapalenia ucha srodkowego u dzieci» (Magazyn Otorynolaryngologiczny 2003; wyd. spec. pazdziernik, s. 3-5)

ДАЙДЖЕСТ

Як показали результати дослідження, проведеного в м. Стокгольм (Швеція), у вагітних жінок, які страждають на ожиріння, вищий ризик розвитку бронхіальної астми у її майбутньої дитини, ніж у майбутніх матерів із нормальною масою тіла.

Дослідження включало 129 000 матерів і 189 000 їхніх дітей. Результати проведеного аналізу показали, що матері, чий індекс маси тіла дорівнював або перевищував 35, мали на 61% вищий ризик розвитку бронхіальної астми у їхніх дітей у віці 8-10 років. Було показано взаємозв'язок збільшення показника ожиріння і надмірної маси тіла із підвищенням ризику бронхіальної астми, частоти використання лікарських засобів і госпіталізацій у дітей. Порівняно з жінками з нормальною масою тіла для жінок з ожирінням підвищення ризику становило 41%, а для жінок із надмірною вагою – 18%.

Можливим поясненням такого взаємозв'язку є те, що ожиріння може впливати на імунну систему немовляти і, зокрема, на розвиток алергічних реакцій.

Утілення програм, спрямованих на зниження ожиріння серед населення, буде мати низку позитивних наслідків для здоров'я населення, у тому числі сприятиме зниженню захворюваності на бронхіальну астму.

Lowe A., Bråbäck L., Ekeus C., et al. Maternal obesity during pregnancy as a risk for early-life asthma. J Allergy Clin Immunol. 2011 Sep 27; за матеріалами www.medscape.com

Ожиріння матері є фактором ризику бронхіальної астми в дитини

Цефугтил

®

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



Затримати
та знешкодити!

ЦЕФУТИЛ – напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик II покоління для перорального застосування.

Форма випуску: таблетки, які містять 125, 250 та 500 мг цефуроксиму аксетилу; в упаковці 10 таблеток, вкритих оболонкою. Бактерицидний ефект **ЦЕФУТИЛУ** охоплює широкий спектр мікроорганізмів.

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

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

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

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

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

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

Протягом 24 годин препарат виводиться незмінений з сечею. Застосовується **ЦЕФУТИЛ** лише 2 рази на добу.

Показання для призначення ЦЕФУТИЛУ:

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

Спосіб застосування та дози.

Застосовують внутрішньо дорослим і дітям старше 3 років.

Препарат приймають після їди.

Звичайно дорослим призначають по 250 мг 2 рази на добу.

При інфекції сечовивідних шляхів – по 125 мг 2 рази на добу.

При інфекції дихальних шляхів середнього ступеня тяжкості (бронхіти) – по 250 мг 2 рази на добу; при більш тяжких інфекціях дихальних шляхів або підозрі на пневмонію – по 500 мг 2 рази на добу.

При пієлонефриті – по 250 мг 2 рази на добу.

При неускладненій гонорей – одноразово 1 г препарату.

При хворобі Лайма у дорослих та дітей віком від 12 років – по 500 мг 2 рази на добу протягом 20 днів.

При більшості інфекцій дітям призначають по 125 мг 2 рази на добу (максимальна добова доза становить 250 мг). При середньому отиті або більш тяжких інфекціях дітям віком від 3 років – по 250 мг 2 рази на добу (максимальна добова доза становить 500 мг).

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

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

Умови відпуску. За рецептом.

**МЕГАКОМ**
Фармацевтична компанія

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

Профілактика та лікування ГРВІ у дітей шкільного віку з використанням ентерального рекомбінантного ліпосомального α -2b інтерферону

І.Л. Височина, О.Є. Абатуров,
Дніпропетровська державна медична академія

Протягом останніх десятиліть гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) посідають перше місце в структурі інфекційної захворюваності у дітей, становлячи близько 70% усієї інфекційної патології, характеризуються масовістю, сезонністю та багаторічною циклічністю, що зумовлює актуальність пошуку, розробки та впровадження нових засобів терапії і профілактики ГРВІ у дітей. При виборі заходів профілактики ГРВІ вирішальне значення має ймовірність інфікування людей, яка є досить високою в епідемічних осередках та в організованих колективах, особливо в періоди загальних епідемій або сезонних підйомів захворюваності [10, 14-16, 18].

Одним із перспективних напрямків розвитку сучасної фармакології є розробка ліпосомальних форм препаратів, безперечні переваги яких базуються на доведених властивостях ліпосом:

- захист лікарських речовин від деградації;
- сприяння прояву націленої специфічності за рахунок селективного проникнення з крові в тканини;
- пролонгування дії введеного в організм лікарського засобу;
- зміна фармакокінетики лікарських препаратів завдяки підвищенню їхньої фармакологічної ефективності;
- можливість створювати водорозчинну форму деяких лікарських субстанцій, збільшуючи тим самим їхню біодоступність та ін. [8, 11, 13, 17, 19].

Основними фосfolіпідними компонентами мембрани ліпосом найчастіше бувають фосфатидилхолін або лецитин, яким притаманні імуностимулювальна, антиоксидантна і радіопротекторна дії, що дає певні переваги при розробці лікарських препаратів для профілактики та лікування ГРВІ [9, 10, 15, 18, 19]. Особливе значення в практиці лікарів-педіатрів надається можливості використання препарату ліпосомального генно-інженерного інтерферону α -2b (Ліпоферон) для ентерального застосування, розробленого ЗАТ «Вектор-Медика» на замовлення «Ядран-Галенська лабораторія д. д.», у схемах лікування та профілактики ГРВІ у дітей. Доведено, що Ліпоферон має противірусні й імуноко-

ригувальні властивості, стимулює продукцію власного інтерферону, а оптимальний режим внутрішньоклітинної доставки за рахунок включення рекомбінантного α -2b інтерферону в ліпосомальну капсулу підвищує його всмоктування в шлунково-кишковому тракті, захищає інтерферон від руйнування протеазами і вдвічі збільшує час його циркуляції в крові [8, 9, 11]. Ліпоферон для перорального застосування легко дозується і не викликає ускладнень та побічних реакцій (лихоманка, головний біль, міалгії, слабкість, лейкопенія, анемія), які реєструються при застосуванні ін'єкційної форми препаратів інтерферонів α -2b, що дуже важливо в педіатричній практиці [9]. Ефективність використання препарату Ліпоферон з метою профілактики та лікування ГРВІ підтверджено результатами порівняльних подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, проведених в ЦНДІ епідеміології МОЗ РФ, НДІ педіатрії і дитячої хірургії МОЗ РФ, ДНЦ Інститут імунології МОЗ РФ та Інституті грипу МОЗ РФ, які показали, що профілактичний прийом препарату Ліпоферон у дітей та дорослих сприяє вірогідному зниженню частоти ГРВІ в 2,2 рази з подальшим розвитком стійкого специфічного імунітету, а у випадку розвинення гострого вірусного захворювання сприяє більш легкому перебігу та скороченню ймовірності ускладнень ГРВІ [8-10, 12-15, 18].

Метою дослідження було вивчення клініко-імунологічної ефективності використання ліпосомального рекомбінантного α -2b інтерферону (Ліпоферон) у дітей шкільного віку з дитячих будинків при лікуванні та профілактиці ГРВІ.

Матеріали та методи

За характером проведених нами лікувальних заходів були сформовані дві групи дітей – група профілактики та група лікування ГРВІ. Діти першої групи спостереження напередодні очікуваного сезонного підвищення захворюваності на ГРВІ отримували курс профілактичної терапії з використанням ліпосомального рекомбінантного α -2b інтерферону (Ліпоферон). До цієї групи було рандомізовано 18 дітей віком від 8 до 16 років, які

на момент початку профілактичних заходів за результатами об'єктивного обстеження не мали будь-яких проявів ГРВІ або загострення хронічного захворювання.

Згідно з дизайном дослідження, всім дітям першої групи було проведено клініко-імунологічне обстеження до та після профілактичного курсу препарату Ліпоферон і катamnестичне спостереження протягом року після закінчення профілактичних заходів. При вивченні імунологічного статусу в динаміці оцінювалися такі показники: загальний вміст лейкоцитів, лімфоцитів, вміст CD25+лімфоцитів; рівень імуноглобулінів IgA, IgM, IgG; вміст трансформувального фактора росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) (DRG ELISA, Німеччина); вміст цитокінів IL-10, IL-12p40+p70 (ELISA test kit, Diaclone, Франція) та IL-2 у сироватці крові (ELISA Kit, Ani Biotek Oy Orgenium Laboratories Business Unit, Фінляндія); концентрація секреторного імуноглобуліну SIgA у ротоглотковому секреті (тест-система Вектор-Бест, Росія). Забір крові та слини здійснювався вранці натще в присутності медичного працівника дитячого будинку. Всі імунологічні дослідження проводились у лабораторії діагностичного центру Дніпропетровської державної медичної академії.

Курс профілактичної терапії препаратом Ліпоферон усім дітям першої групи проводився за схемою та у дозах згідно з інструкцією виробника – перорально по 250 000 МО за 30 хвилин до їди 2 рази на тиждень протягом одного місяця.

Діти другої групи спостереження з діагнозом ГРВІ отримували лікування препаратом Ліпоферон. Терміни проведеного лікування збігалися з першою хвилею пандемічного грипу А/Н1N1 в Україні (грудень 2009 року).

До другої групи були включені діти, які проживали в одному з дитячих будинків м. Дніпропетровська (n = 28, вік від 8 до 16 років) та хворіли на ГРВІ легкого ступеня тяжкості; мали ознаки інтоксикаційного, гіпертермічного синдромів та прояви гострого ураження верхніх дихальних шляхів. Розвиток ознак ГРВІ у дітей реєструвався з періодичністю 1-3 доби, що зумовило практично одночасне призначення курсу лікування препаратом Ліпоферон усім вихованцям дитячого будинку. Діти другої групи отримували лікування з першої доби захворювання на ГРВІ, препарат Ліпоферон призначали по 250 000 МО 2 рази на добу протягом трьох днів. Для відновлення ліпосомальної структури препарату безпосередньо перед використанням в ампули з Ліпофероном додавали по 2 мл дистильованої води і струшували їх 1-5 хвилин до утворення однорідної суспензії.

У дітей другої групи спостереження проводилася лише клінічна оцінка застосування Ліпоферону при лікуванні ГРВІ. До групи порівняння увійшли діти з інших організованих колективів, які за віком та статтю порівнювалися з дітьми другої групи, але не отримували лікування препаратом Ліпоферон. Усі діти другої групи спостереження та групи порівняння отримували симптоматичне лікування ГРВІ у повному обсязі: режимні заходи, дієтичне харчування, контроль водного режиму; з медикаментів використовували полівітаміни, жарознижувальні препарати; за необхідності призначали судинозвужувальні краплі в ніс, протикашльові та відхаркувальні препарати.

Проведене нами клініко-імунологічне дослідження ефективності використання Ліпоферону в схемах лікування та профілактики ГРВІ повністю відповідало вимогам біоетичного комітету та узгоджувалося з директорами, медичними працівниками та вихователями дитячих будинків.

Математична обробка результатів дослідження проводилася з використанням статистичних програм Statgraf, Matstat, Microsoft Excel для Windows, а при вивченні значущості розбіжностей між вибірками використовувалися параметричні та непараметричні критерії [6, 7].

Обговорення отриманих результатів

Проведений нами аналіз анамнестичних даних у 46 дітей першої та другої груп спостереження показав, що за критеріями В.Ю. Альбицького, А.А. Баранова (1986) із групи часто хворіючих на ГРВІ було 26 дітей (56,5%), інші відносилися до епізодично хворіючих на ГРВІ. За результатами оглядів ЛОР-лікаря, хронічні вогнища інфекцій верхніх дихальних шляхів були зареєстровані в половини обстежених дітей у вигляді компенсованого хронічного тонзиліту; аденоїдні вегетації в анамнезі зареєстровані у 32,6% випадків. За даними анамнезу, в попередні роки на гострий бронхіт перехворіли 17 дітей (37%).

Результати імунологічного обстеження дітей першої групи спостереження в стані клінічного благополуччя напередодні початку курсу профілактичної терапії препаратом Ліпоферон представлено на **рисунок 1**.

Згідно з результатами проведеного обстеження, серед параметрів імунологічного статусу в дітей шкільного віку з першої групи спостереження до початку курсу профілактичної терапії Ліпофероном лише показник концентрації TGF- $\beta 1$ був вірогідно нижчим за нормативний показник тест-системи ($p \leq 0,05$). Інші імунологічні показники, в тому числі і вміст цитокінів (інтерлейкінів IL-10; IL-12p40+p70, IL-2) та SIgA у ротоглотковому секреті, вірогідно не відрізнялися від нормативних показників тест-систем.

Клінічну ефективність проведення профілактичних заходів у дітей шкільного віку з використанням препарату Ліпоферон підтверджено результатами катamnестичного спостереження протягом року за рахунок зменшення частоти зареєстрованих епізодів ГРВІ в 1,6 разу та їхньої тривалості у середньому на 2,2 дня. Також, за нашими даними, поряд зі зниженням рівня захворюваності у дітей з першої групи спостереження зареєстровано більш легкий перебіг тих випадків ГРВІ, яким не вдалося запобігти, порівняно з тяжкістю перебігу ГРВІ у період до проведення курсу профілактичного лікування препаратом Ліпоферон.

Зміни імунологічного статусу дітей першої групи в динаміці спостереження (до та після проведення курсу профілактичного лікування препаратом Ліпоферон) представлені на **рисунок 2**.

За нашими даними, у дітей першої групи спостереження відразу після закінчення профілактичної терапії препаратом Ліпоферон (через місяць після її початку) реєструвалося вірогідне підвищення вмісту CD25+клітин ($p \leq 0,05$) на фоні відносного зниження концентрації IL-2 у сироватці крові та збільшення концентрації

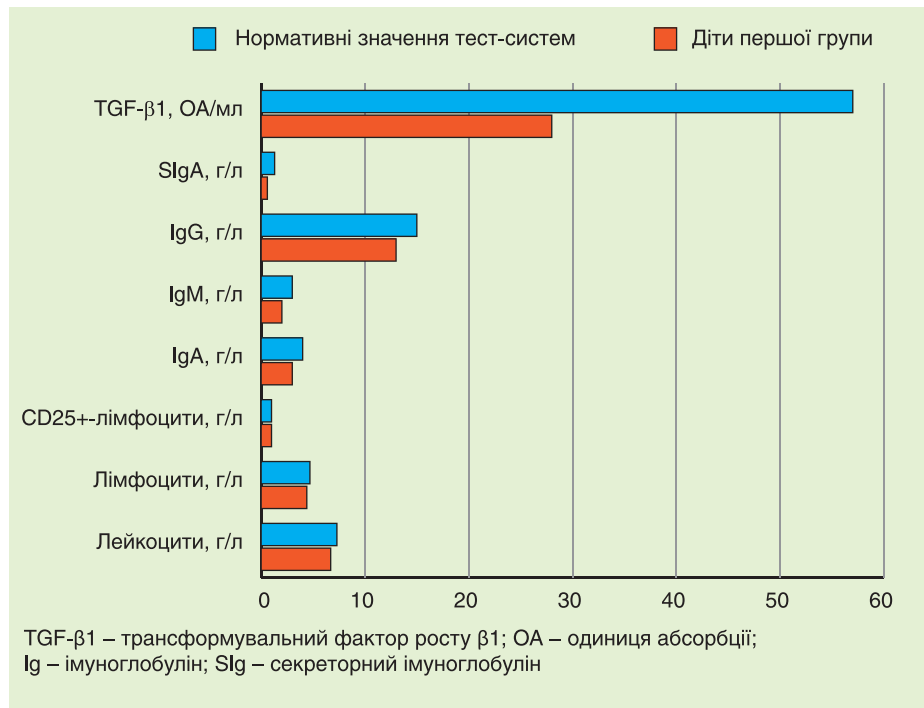


Рисунок 1. Параметри імунного статусу в дітей першої групи спостереження в періоді клінічного благополуччя до початку курсу профілактичного лікування препаратом Ліпоферон порівняно з середнім нормативним показником тест-систем

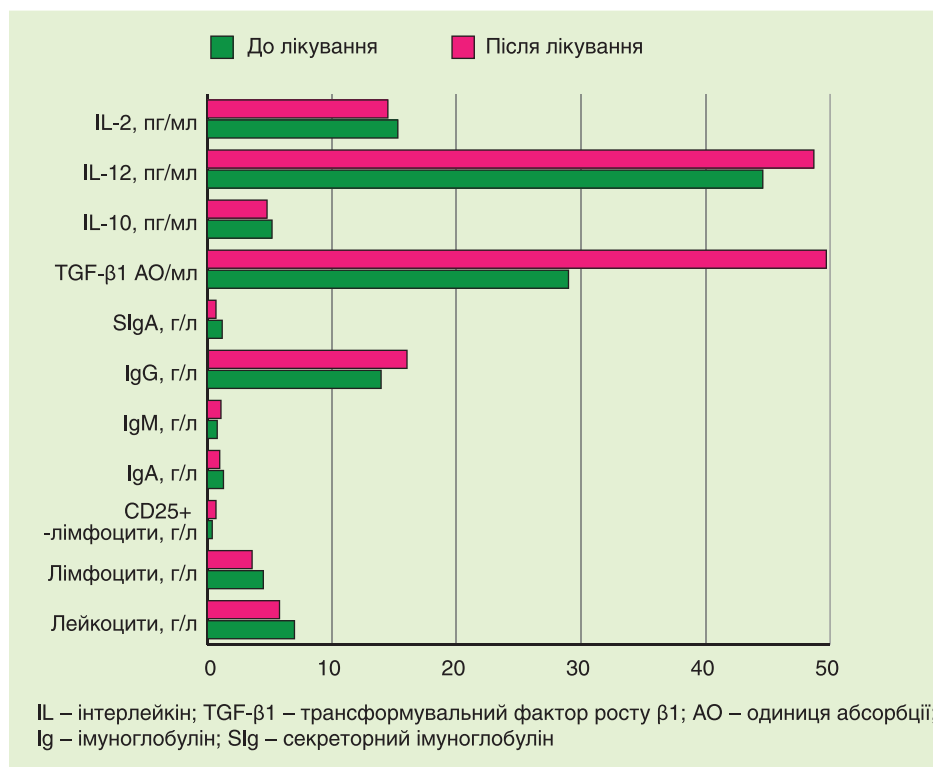


Рисунок 2. Динаміка імунологічних показників у дітей першої групи спостереження на фоні проведення курсу профілактичного лікування препаратом Ліпоферон

TGF-β1 ($p \leq 0,05$) від низького вихідного значення цього показника практично до нормативного показника тест-системи. Щодо інших імунологічних показників, то в дітей першої групи спостереження після закін-

чення профілактичного лікування препаратом Ліпоферон спостерігали лише тенденції до їхнього поліпшення без вірогідних розбіжностей з аналогічними показниками до лікування ($p \geq 0,05$) (див. рис. 2).

У регуляції стану імунітету особливу роль відіграють Т-регулюючі клітини, популяція яких є гетерогенною (рис. 3) і включає три субпопуляції: природні Т-регулюючі клітини, які експресують поверхневий маркер CD25+ і продукт транскрипційного гена-репресора Foxp3, а також дві індукційні субпопуляції – клітини T-reg1, які секретують у високих концентраціях IL-10, та Т3-хелперні клітини, які секретують у високих концентраціях TGF-β1. Усі субпопуляції Т-регуляторних клітин мають виражену імуносупресивну дію різної природи – CD4+CD25+Foxp3 продукують важливий для метаболізму ефекторних клітин IL-2, сприяючи їхньому апоптозу; T-reg1 завдяки продукції IL-10 пригнічують продукцію IL-12; Т3-хелпери через TGF-β пригнічують гемопоез, синтез запальних цитокінів, відповідь лімфоцитів на дію IL-2, IL-4, IL-7 та формування цитотоксичних NK- і Т-клітин. TGF-β1 є елементом зворотної регуляції імунної відповіді і передусім запальної реакції [1-5].

Дослідження, проведені eBioscience, Inc. у 2000-2010 рр., показали, що серед факторів, які будуть підтримувати фенотип Treg у культурі клітин, є Treg-ефекторні молекули IL-10 і TGF-β. Показано, що високі концентрації ключових цитокінів IL-2 і TGF-β, а також TCR-сигналізація (від T Cell Receptor) є необхідними компонентами для утворення великої кількості Treg-клітин людини або миші. Ці фактори викликають проліферацію Т-клітин і зумовлюють розвиток Treg-фенотипу шляхом запобігання апоптозу наївних клітин CD4+T і сприяння подальшому їхньому перетворенню на Treg-клітини, переважно з високим рівнем експресії гена Foxp3. Експерименти показали, що інтенсивність і стійкість індукованої експресії Foxp3 прямо пропорційні рівню TGF-β,

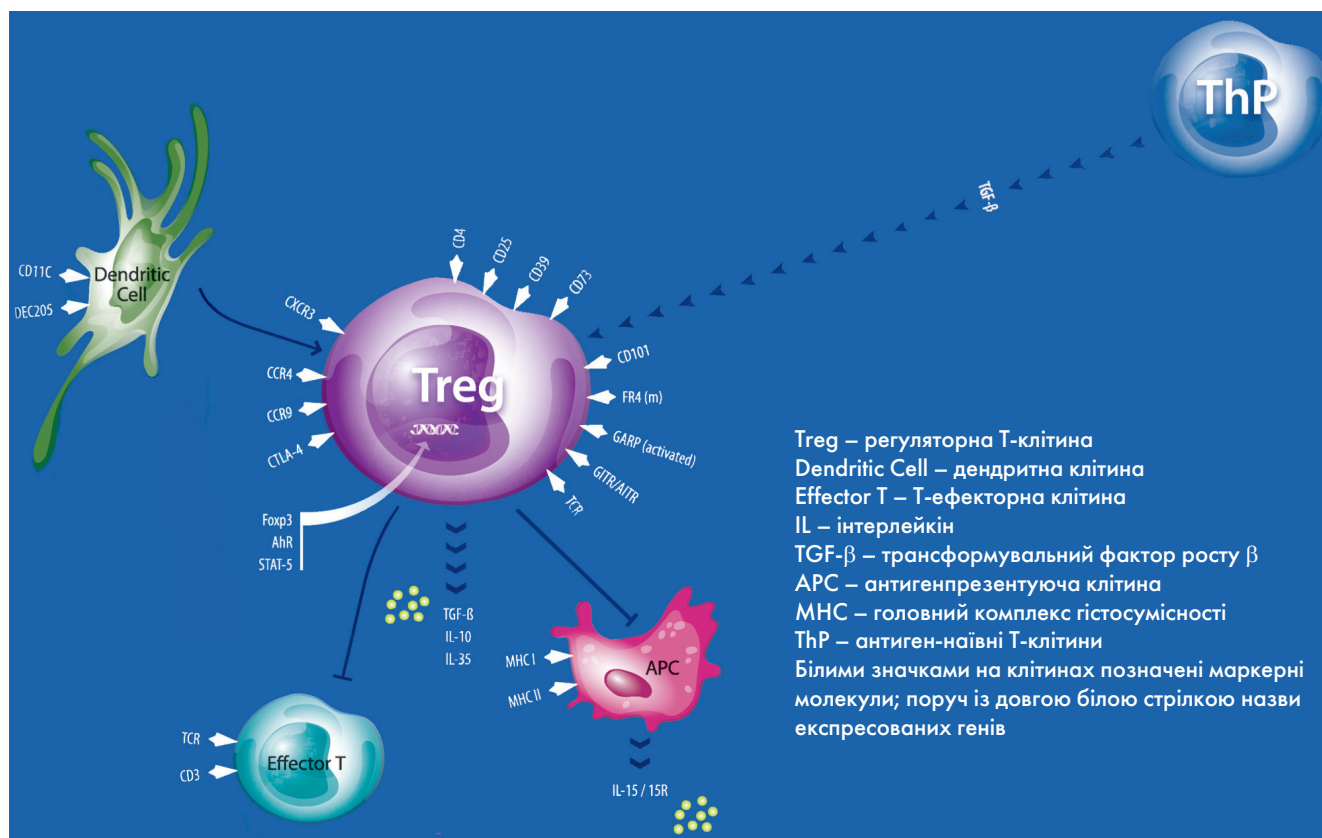


Рисунок 3. Регуляторна Т-клітина (джерело – www.ebioscience.com)

що у свою чергу визначає пригнічувальну ефективність Treg [1-5].

Під впливом TGF-β адаптивні субпопуляції CD4+ попередників Treg дозрівають у периферійних ділянках, зокрема в слизових оболонках, пов'язаних із лімфоїдною тканиною (mucosa-associated lymphoid tissue – MALT), де вони набувають характерних для Treg маркерів, а саме CD25, CTLA4 і GITR/AITR. Пригнічувальний ефект Treg-клітин пов'язаний із виділенням цитокінів IL-10 і TGF-β, які можуть спричинити клітинний апоптоз ефекторних Т-клітин і блокувати дозрівання дендритних клітин [1-5].

Виходячи з даних експериментальних досліджень та отриманих нами результатів, підвищення концентрації CD25+ та TGF-β1 ($p \leq 0,05$) у сироватці крові, що відбувається на фоні тенденцій ($p \geq 0,05$) до зменшення вмісту IL-10 та IL-2 і до збільшення продукції IL-12 у сироватці крові у межах нормальної реакції, на нашу думку, можна пояснити змінами внутрішніх популяційних відносин між Т-регуляторними клітинами. Це можна трактувати як перерозподіл субпопуляцій Т-лімфоцитів за рахунок активації Т-регуляторних клітин CD4+CD25+Foxp3 та збільшення кількості Т3-хелперів, які продукують TGF-β. Ці процеси відбуваються на фоні відносного пригнічення Treg1, яке проявляється зниженням продукції цитокіну IL-10. Відсутність підвищення вмісту IL-2 свідчить про те, що активація Т-клітин не збільшується при використанні Ліпоферону з профілактичною метою в групі обстежених дітей.

Таким чином, проведення курсу профілактичної терапії препаратом рекомбінантного інтерферону Ліпо-

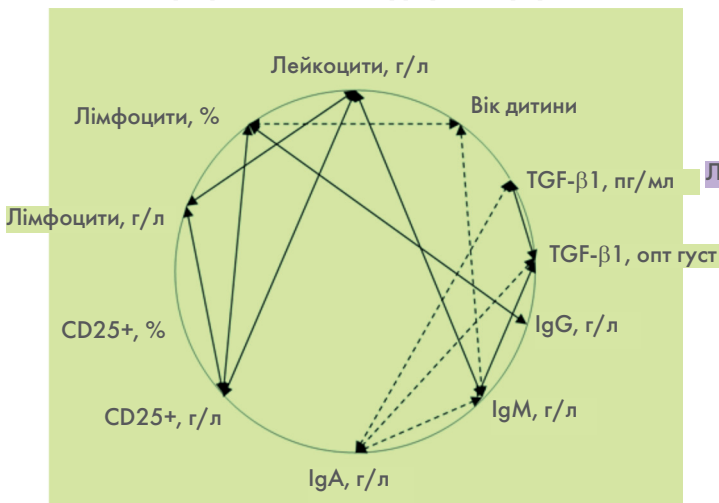
ферон у дітей шкільного віку з організованих колективів призводить до клінічного поліпшення, що супроводжується перерозподілом субпопуляцій Т-лімфоцитів.

Проведений нами кореляційний аналіз імунологічних показників у дітей першої групи спостереження до та після проведення профілактичного курсу препаратом Ліпоферон дав змогу виявити наявність високовірогідних зв'язків між показниками, які вивчалися, що представлено на **рисунку 3**.

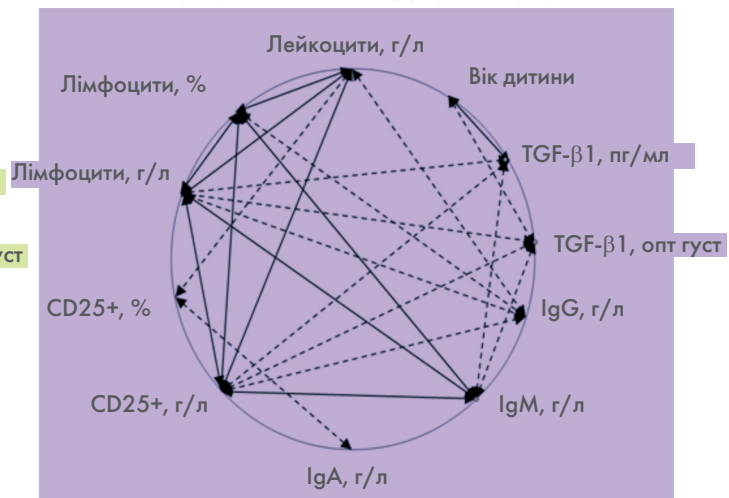
Узагальнюючи результати цього етапу дослідження, можна зробити висновок, що проведення протягом одного місяця курсу профілактичної терапії препаратом Ліпоферон у дітей шкільного віку з організованих колективів призводить до відновлення вмісту TGF-β1 у периферичній крові, що супроводжується появою більш стійкої системи взаємозв'язків між імунними показниками, що вивчалися (**рис. 4**).

У дітей другої групи спостереження з симптомами ГРВІ відзначали підвищення температури у середньому до 38,8 °С та помірні або незначні прояви інтоксикаційного синдрому. На початку лікування у дітей другої групи у 28,6% випадків тяжкість перебігу ГРВІ була розцінена як середньотяжка, в інших випадках діти мали ознаки легкого ступеня тяжкості ГРВІ. У дітей групи порівняння в 68% випадків було зареєстровано легкі форми ГРВІ, у 20% – середньотяжкі, у 12% – тяжкі, які потребували лікування дітей у стаціонарі. В жодній дитини другої групи спостереження не було зареєстровано ускладнень ГРВІ, на відміну від дітей із групи порівняння (ускладнення в 16% випадків, за яких також була потреба в госпіталізації). Проведений нами аналіз тривалості проявів інтоксикаційного синдрому та лихоман-

До профілактичного курсу Ліпофероном



Після профілактичного курсу Ліпофероном



Суцільною лінією позначені позитивні, а переривчастою – негативні кореляційні зв'язки

Рисунок 4. Порівняльна характеристика результатів кореляційного аналізу між імунологічними показниками у дітей першої групи спостереження (профілактична терапія)

ки у дітей другої групи з легкими та середньотяжкими формами ГРВІ показав, що цей показник у середньому становив 2 доби, що майже вдвічі менше, ніж у групі порівняння – 3,8 доби. Тривалість епізоду ГРВІ у дітей другої групи спостереження становила у середньому $4,8 \pm 0,5$ днів, у групі порівняння – $6,7 \pm 0,5$ днів.

Таким чином, нами доведено клінічну ефективність використання Ліпоферону при лікуванні ГРВІ у дітей шкільного віку з організованих колективів за рахунок сприяння здебільшого легкому перебігу захворювання і відсутності ускладнень ГРВІ. На нашу думку, більш швидке одужання вихованців дитячого будинку з другої групи спостереження при симптоматичному лікуванні ГРВІ досягалося завдяки одночасному включенню в схему терапії ентерального ліпосомального рекомбінантного α -2b інтерферону.

Проведення профілактичного та лікувального курсів препаратом Ліпоферон показало, що переносимість препарату в дітей шкільного віку з організованих колективів була доброю, побічних та алергічних реакцій не зареєстровано у жодному випадку. Слід зазначити, що перевагою Ліпоферону є форма випуску (флакони з порошком для приготування суспензії, яку приймають перорально), що забезпечує фізіологічний шлях надходження препарату до організму дитини. Ентеральне застосування Ліпоферону дає змогу також уникнути психофізіологічних ускладнень, асоційованих з альтернативними шляхами введення препаратів: при ін'єкційному введенні – больових відчуттів і порушень цілісності шкірного покриву; при ректальному введенні – психологічного бар'єра (через соціально сформоване почуття «сорому», пов'язаного з означеною ділянкою тіла) і можливих больових відчуттів.

Висновки

1. Доведено, що застосування препарату ліпосомального рекомбінантного α -2b інтерферону для ентерального введення Ліпоферону є безпечним та ефективним завдяки зменшенню частоти та тривалості

ГРВІ, що дає змогу рекомендувати його використання у схемах профілактики та лікування ГРВІ у дітей шкільного віку.

2. Проведення курсу профілактичної терапії препаратом Ліпоферон призводить до підвищення концентрації CD25+ та TGF- β 1 у периферичній крові, що, на нашу думку, можна пояснити перерозподілом субпопуляцій T-регулюючих клітин за рахунок активації CD4+CD25+Foxp3 та збільшення популяції T3-хелперів, які продукують TGF- β 1.

3. Проведений нами кореляційний аналіз імунологічних показників у дітей шкільного віку показав, що використання Ліпоферону з профілактичною метою сприяє появі більш стійкої системи взаємозв'язків між імунологічними показниками.

Література

- Hutton J.F., Gargett T., Sadlon T.J., Bresatz S., Brown C.Y., Zola H., Shannon M.F., D'Andrea R.J., Barry S.C. Development of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells from cord blood hematopoietic progenitor cells. *J Leukoc Biol.* 2009; 85(3): 445-51.
- Gregori S., Bacchetta R., Passerini L., Levings M.K., Roncarolo M.G. Isolation, expansion, and characterization of human natural and adaptive regulatory T cells. *Methods Mol Biol.* 2007; 380: 83-105.
- Takahashi T., Kuniyasu Y., Toda M., Sakaguchi N., Itoh M., Iwata M., Shimizu J., Sakaguchi S. Int Immunol. Immunologic self-tolerance maintained by CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state. 1998; 10(12): 1969-80.
- Shevach E.M. Regulatory T cells in autoimmunity. *Annu Rev Immunol.* 2000; 18: 423-49.
- Curotto de Lafaille M.A., Lafaille J.J. Natural and adaptive Foxp3+ regulatory T cells: more of the same or a division of labor? *Immunity.* 2009; 30(5): 626-35.
- Герасимов А.Н. Медицинская статистика. – Москва, МИА, 2007. – 475 с.
- Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.

ЛІПОФЕРОН®

Унікальний ліпосомальний
інтерферон альфа-2b
для перорального застосування



ЗДОРОВ'Я – це СИЛЬНИЙ ІМУНІТЕТ,
СИЛЬНИЙ ІМУНІТЕТ – це
ЛІПОФЕРОН®



«Ядран – Галенська Лабораторія д.д.», Представництво в Україні, 01042, Київ, вул. Чигоріна, 18, офіс 314
Тел./факс: (044) 494-02-23, 494-02-24, e-mail: jadrان@jgl.com.ua; www.jadrان.ru

8. Липосомные формы интерферонов в педиатрической практике при лечении ОРВИ у детей / И.Б. Ершова, В.С. Косенко, Л.М. Осычнюк, Т.Ф. Осипова, А.А. Мочалова // Здоровье ребенка. – 2009. – № 2 (17).

9. Липоферон® в лечении вирусных и аллергических заболеваний // Внутрішня медицина. – 2007. – № 5 (5).

10. Лобзин Ю.В., Львов Н.И., Колокольцов А.А. Клиническая эффективность препарата Липоферон в комплексной терапии больных гриппом и другими ОРЗ // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 14 (220).

11. Медикаментозное преодоление анатомических и клеточных барьеров с помощью липосом / Под ред. Л.М. Кузяковой, В.И. Ефременко. – Ставрополь, 2000. – 170 с.

12. Медуница Е.Н. Влияние α -2 интерферона на клиническую эффективность аллергенспецифической иммунотерапии у больных атопической бронхиальной астмой и/или аллергическим риноконъюнктивитом // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2007. – № 2 (7).

13. Перспективы применения липосомальных препаратов в медицинской практике / Бажутин Н.Б., Золин В.В., Колокольцов А.А., Таргонский С.Н. // Здоров'я України. – 2007. – № 3, февраль. – С. 71.

14. Петленко С.В., Романцов М.Г., Шульдякова О.Г., Коваленко А.Л. Снижение респираторной заболеваемости подростков в период неустойчивой эпидемической ситуации по ОРЗ и гриппу // Клинические исследования лекарственных средств: Материалы IV Международной конф. – М., 2004. – С. 171-172.

15. Терапевтическая эффективность Липоферона – липосомированного препарата рекомбинантного альфа-2b интерферона при профилактике и лечении вирусных инфекций / А.А. Колокольцов, В.В. Золин, С.Н. Таргонский, Н.Б. Бажутин // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 11-12. – С. 285-286.

16. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 61-64.

17. Швец В.И., Краснополский Ю.М. Липосомы в фармации. Продукты нанобиотехнологии // Провизор. – 2008. – № 3.

18. Шульдякова О.Г. Респираторные инфекции у детей // Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях / Под ред. М.Г. Романцова, Ф.И. Ершова. – М., 2007. – С. 233-277.

19. Юлиш Е.И., Абатуров А.Е. Липосомальная терапия: настоящее и будущее // Здоровье ребенка. – 2008. – № 1 (10).

Ⓟ

ДАЙДЖЕСТ

Корисні мікроорганізми для недоношених новонароджених і дітей з онкопатологією, які отримують хіміотерапію

В огляді, виконаному японськими вченими, підсумовані дані проведених у Токіо клінічних досліджень, що стосуються користі від застосування *Bifidobacterium breve* у недоношених новонароджених і дітей з онкопатологією, які отримують хіміотерапію.

Для оцінки профілактичного впливу пробіотика *B. breve* (M-16V) на розвиток некротизуючого ентероколіту (НЕК) та інших інфекційних захворювань у недоношених новонароджених було проведено клінічне дослідження за участю 338 дітей, які народилися з дуже низькою масою тіла (загальна тривалість дослідження становила 5 років). Пацієнтам призначався пробіотик *B. breve* в дозі 10^9 КУО/добу з перших годин після народження, до групи контролю увійшло 226 недоношених дітей, які не отримували пробіотик.

За результатами дослідження, частота некротизуючого ентероколіту була статистично достовірно менша в групі застосування біфідобактерій порівняно з контролем (0 vs 6 випадків відповідно, $p < 0,01$). Загальна частота інфекційних захворювань також була достовірно нижчою в групі застосування пробіотика. Таким чином, призначення *B. breve* як пробіотика є досить ефективним заходом профілактики НЕК та інших інфекційних захворювань у недоношених новонароджених.

Мукозити є одним із найчастіших ускладнень хіміотерапії у пацієнтів з онкопатологією та роблять значний негативний вплив на загальний стан пацієнта. Для оцінки ефективності призначення *B. breve* (BBG-01 – інший штам, ніж використовувався в дослідженні у недоношених дітей) з метою зменшення вираженості мукозиту слизової оболонки кишечника у дітей з онкопатологією, які отримують хіміотерапію, у 42 дітей із злоякісними новоутвореннями було проведено рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, в ході якого діти отримували біфідобактерії або плацебо. Частота лихоманки і призначення антибіотиків внутрішньовенно реєструвалася достовірно рідше у групі пробіотиків порівняно з плацебо. Призначення *B. breve* посилювало колонізацію анаеробами. Порушення складу мікрофлори кишечника після хіміотерапії, наприклад збільшення кількості мікроорганізмів сімейства Enterobacteriaceae, було більш виражене в групі плацебо.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що призначення *B. breve* є ефективним підходом для полегшення індукованого хіміотерапією мукозиту у дітей з онкозахворюваннями.

Результати проведених досліджень переконливо свідчать на користь застосування пробіотика *B. breve* як ефективного препарату для профілактики некротизуючого ентероколіту та інфекцій у недоношених новонароджених, а також зменшення вираженості мукозиту на тлі хіміотерапії у дітей із новоутвореннями.

Yamashiro Y., Nagata S. Beneficial microbes for premature infants, and children with malignancy undergoing chemotherapy. *Benef Microbes*. 2010; 1(4): 357-65; за матеріалами www.antibiotic.ru

хвороб дітей (9 хлопчиків і 2 дівчаток) з грипом, які перебували у ВОКДЛ протягом аналогічного періоду 2008 р. (контрольна група). Стан дітей як основної, так і контрольної групи під час госпіталізації був середнього ступеня тяжкості. Вікова структура обстежених була такою: в основній групі діти до 3 років становили 28,6%, віком від 4 до 9 років – 26,9%, від 10 до 18 років – 44,5%. З'ясувавши вікову структуру дітей контрольної групи, встановили, що у 2008 р. частіше хворіли діти віком до 3 років (рис. 3), тоді як у 2009 р. це були діти старшої вікової групи (10-18 років) – 44,5%.

Згідно з результатами проведеного аналізу анамnestичних даних, значна кількість (22,5%) хворих на грип належали до групи дітей, які часто і тривало хворіють, 12,6% пацієнтів мали обтяжений алергологічний анамнез. Меншу частку (7,7%) становили діти з хронічною патологією (хронічний гастродуоденіт, хронічний пієлонефрит тощо), значно менше дітей страждали на анемію та вроджені вади розвитку – по 2,3% (рис. 4).

Переважає кількість (59,6%) хворих основної групи була госпіталізована в ранні строки захворювання (1-2-й день), 25 хворих (19,1%) потрапили до лікарні на 3-й день від початку хвороби через погіршення стану, 28 (21,3%) хворих були госпіталізовані лише на 4-6-й день захворювання (рис. 5), тоді як у 2008 р. переважна кількість (64,8%) потрапили в стаціонар на 2-й день хвороби.

Для встановлення діагнозу використовували алгоритми для діагностики грипу, наведені в наказі МОЗ України № 814 від 07.11.2009 р., а саме: клініко-анамnestичні дані, показники лабораторного обсте-

ження (імунохроматографічний аналіз (ІХА), люмінесцентна мікроскопія, полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), загальний аналіз крові), інструментальні дослідження (пульсоксиметрія, рентгенографія органів грудної клітки) [9].

Основним методом при верифікації етіологічного чинника був швидкий імунохроматографічний тест на грип СІТО TEST INFLUENZA A+B, представлений фірмою «Фармаско». Матеріалом для дослідження був назальний секрет (мазок із носа).

Принцип методу. В основі методу – специфічна взаємодія антигенів і антитіл на хроматографічній мембрані. Під час тестування зразок вступає в реакцію із забарвленим кон'югатом: моноклональні антитіла мишей до антигену вірусу грипу А – червоні мікросфери та моноклональні антитіла мишей до антигену вірусу грипу В – блакитні мікросфери, які були заздалегідь нанесені та висушені на мембрані. Суміш мігрує вздовж мембрани під дією капілярної сили. У разі позитивного результату специфічні антитіла, які містяться на тестовій ділянці мембрани, захоплюватимуть фарбовану сполуку з утворенням кольорових тестових ліній. Залежно від типу антигенів у зразку утворюватимуться лінії різного кольору (червона або блакитна). При подальшому проходженні суміші до іммобілізованих антитіл, розміщених на контрольній ділянці тесту, завжди з'являтиметься лінія зеленого кольору. Наявність цієї зеленої лінії свідчить про те, що дослідження проведено коректно. Облік результатів проводять візуально. Тривалість дослідження – 10-15 хв. Тест необхідно вико-

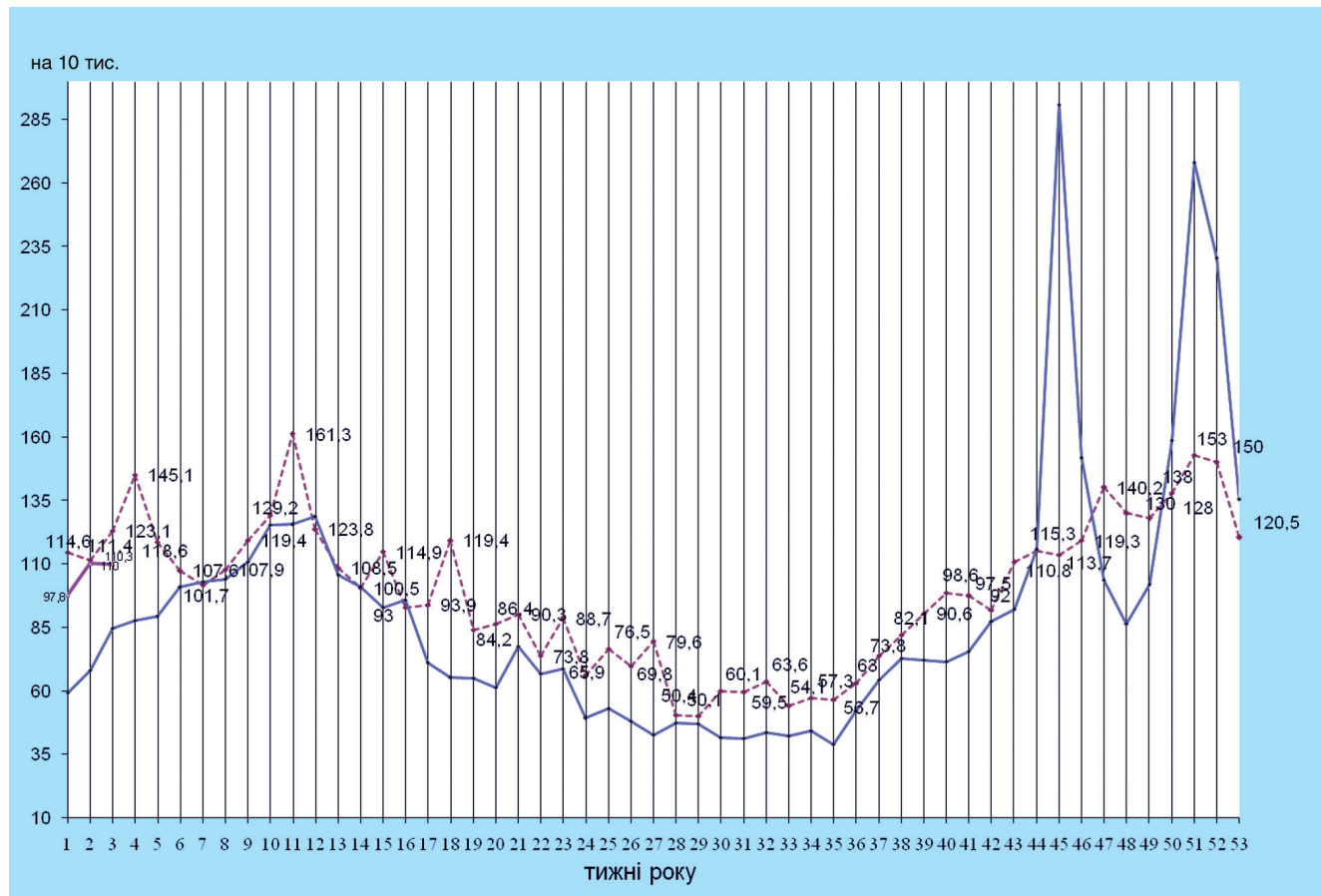


Рисунок 2. Захворюваність на грип та ГРЗ у Вінницькій області в 2009 р.

ристовувати в осіб, які мають ознаки ГРВІ, впродовж перших 48-72 год від початку захворювання.

Із статистичних методів дослідження використовували коефіцієнт парної кореляції Пірсона [10].

Результати дослідження та їхнє обговорення

Аналізуючи особливості клінічного перебігу захворювання, варто зазначити, що у 100% обстежуваних дітей загальні симптоми інтоксикації переважали над місцевими проявами. Вони характеризувалися гіпертермією, головним болем, болем в очних яблуках, світлобоязню, болем у м'язах, зниженням апетиту; такий симптом, як блювання, спостерігали у 3,1% дітей. Катаральні зміни були представлені закладеністю та незначними слизистими виділеннями з носа, печінням, гіперемією та зернистістю задньої стінки глотки, а також сухим непродуктивним кашлем. Варто зазначити, що серед хворих були діти, у яких грип ускладнювався пневмонією, в основній групі зареєстрований 31 (23,8 %) такий хворий (для порівняння, у контрольній групі – лише 1 дитина (9%). У 2008 р. на грипозну пневмонію хворіли здебільшого хлопчики (77,4%), переважно віком до 3 років, а в 2009 р. – переважно діти старшої вікової групи (45,1%). Щодо строків установлення діагнозу пневмонії, то в більшості дітей як основної, так і досліджуваної групи це відбувалося на 1-2-й день госпіталізації.

Проаналізувавши фізикальні зміни в легенях у хворих із неускладненим перебігом грипу (n = 99), встановили, що перкуторна картина у 100% обстежених характеризувалась ясним легеневиим звуком, при аускультатії у 82% дітей виявляли жорстке дихання, у 12% – везикулярне. Значніші зміни в легенях спостерігали в дітей з грипом, що ускладнився пневмонією (n = 31). Картина в легенях у цих дітей при перкусії мала такий вигляд: притуплення перкуторного звуку спостерігали у 96,2% обстежених, тоді як ясний легеневиий звук – лише у 3,8% дітей. При аускультатії у переважної кількості (75,5%) дітей дихання було ослабленим, у 24,5% – жорстким, у 18,3% – із сухими та вологими хрипами. У 4,8% у легенях виявляли крепітацію.

Для лабораторної діагностики з метою верифікації етіологічного чинника передусім використовували ІХА, також застосовували люмінесцентну мікроскопію та ПЛР. В основній групі етіологічний чинник було встановлено у 32,3% хворих, причому основна маса – за допомогою ІХА (29,2% випадків); із застосуванням люмінесцентної мікроскопії діагноз підтверджено лише в 3,1% випадків. За допомогою ПЛР грип А (H1N1-Каліфорнія) було виявлено в 1 хворого. Отже, швидкий тест (ІХА) СІТО TEST INFLUENZA A+B від компанії «Фармаско» є найінформативнішим методом і дає змогу виявити етіологічний чинник у перші години госпіталізації.

Після з'ясування особливостей клінічної симптоматики та діагностики грипозної інфекції у дітей проведено аналіз ефективності призначення різних схем лікування хворих на грип у різні роки спостереження.

У 2008 р. під час епідемічного спалаху грипу та ГРЗ переважно (72,7%) призначали такі препарати: анаферон дитячий, амізон, афлубін, тоді як в 2009 р., врахову-

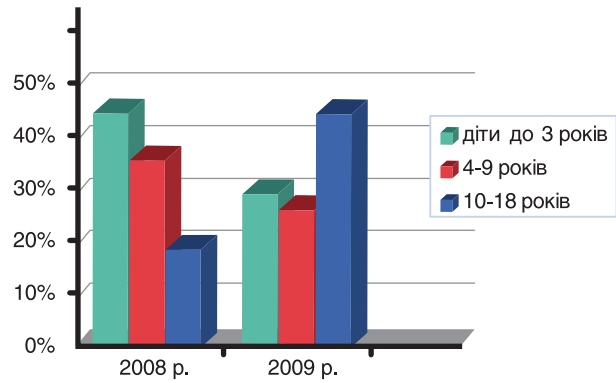


Рисунок 3. Віковий розподіл хворих на грип

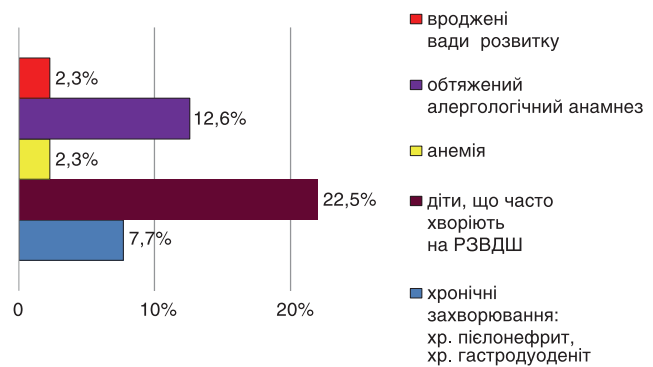


Рисунок 4. Розподіл хворих за наявністю обтяженого преморбідного фону та виявленою супутньою патологією

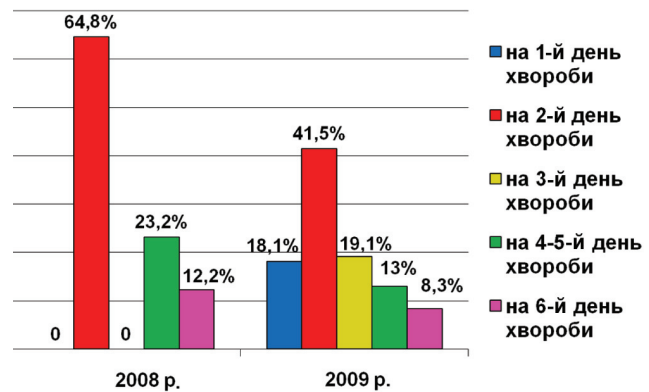


Рисунок 5. Строки госпіталізації хворих

ючи те, що епідемічний спалах був зумовлений як вірусом сезонного грипу, так і пандемічного, основним препаратом, який призначали хворим, був озельтамівір (66,2%), хоча 29,2% пацієнтів отримували арбідол, а 4,6% – інші протівірусні препарати (табл. 1). Етіотропні препарати призначали у вікових дозах. Тривалість застосування становила 7-10 діб.

Установлено, що як у 2008 р., так і в 2009 р. найчастіше призначали антибіотики з групи цефалоспоринів III покоління, особливо такий препарат, як цефотаксим (табл. 2), а також антибактеріальні препарати з групи макролідів (азитроміцин [Сумамед], кларитроміцин).

Враховуючи те, що в 2009 р. у кожній третій дитині, хворої на грип, виявляли пневмонію, в цей період також призначали легеневі фторхінолони – гатифлоксацин (див. **табл. 2**).

Інфузійну терапію в об'ємі 250-450 мл проводили залежно від тяжкості стану, в середньому впродовж 2 діб. Симптоматичне лікування включало жарознижувальні препарати (ібупрофен, парацетамол, літична суміш), муколітики, десенсibiliзувальні, місцеві оросептики та пробіотики.

Таблиця 1. Призначення протівірусних препаратів хворим на грип у різні роки спостереження

Назва препарату	Кількість дітей			
	2008 р. (n=11)		2009 р. (n=130)	
	Абс. числа	%	Абс. числа	%
Озельтамівір	0	0	86	66,2
Арбідол	3	27,3	38	29,2
Інші протівірусні препарати (анаферон дитячий, амізон, афлубін)	8	72,7	6	4,6

Таблиця 2. Призначення антибактеріальних препаратів хворим на грип у різні роки спостереження

Назва препарату	Кількість дітей			
	2008 р. (n=11)		2009 р. (n=130)	
	Абс. числа	%	Абс. числа	%
Цефотаксим	5	45,5	53	40,8
Цефтріаксон	0	0	17	13,1
Цефуросим (Цефугил)	2	18,2	13	10,0
Цефуросим (Зинацеф)	0	0	13	10,0
Макроліди (азитроміцин [Сумамед], кларитроміцин, рокситроміцин [Рулід])	2	18,2	20	15,3
Амоксицилін	0	0	9	6,9
Гатифлоксацин	0	0	5	3,8

Для з'ясування ефективності призначених схем лікування всіх обстежуваних дітей було розподілено на дві групи: до 1-ї групи включили пацієнтів, які отримували комбінацію антибактеріального препарату та озельтамівіру; 2-гу групу склали хворі, які в ролі протівірусного препарату отримували арбідол у вікових дозах. Отримані результати свідчать, що в дітей 1-ї групи терміни нормалізації температури тіла та тривалість перебування в стаціонарі скорочувалися в середньому на 1 ліжко-день порівняно з дітьми 2-ї групи. Під час з'ясування спрямованості та сили кореляційного зв'язку, а також гендерних особливостей щодо

впливу терміну призначення озельтамівіру на тривалість перебування в стаціонарі за допомогою коефіцієнта парної кореляції Пірсона встановлено, що в осіб різної статі зв'язок має різну силу:

у хлопчиків: $r = \sum dx \cdot dy / \sqrt{d2x \cdot \sum d2y} = 627,16 / 794,8 = +0,7$,
а в дівчаток: $r = \sum dx \cdot dy / \sqrt{d2x \cdot \sum d2y} = 684 / 688,8 = +0,99$
($p < 0,05$), тобто у хлопчиків він слабший.

Щодо спрямованості зв'язку, то він прямий як у хлопчиків, так і в дівчаток.

Висновки

1. Епідемія грипу (листопад-грудень 2009 р.) у Вінницькій області характеризувалася у дітей поєднанням вірусів сезонного та пандемічного грипу, тобто мала поліетіологічний характер.
2. Грипозна інфекція характеризувалася вираженим інтоксикаційним синдромом, у 1/3 хворих супроводжувалася швидким розвитком ускладнень у вигляді інтерстиціальної пневмонії (23,8%), яка виникала переважно в дітей старшої вікової групи, серед яких велику частку становили діти, що часто та тривало хворіли, а також пацієнти з обтяженим преморбідним фоном та супутньою патологією.
3. У дітей основної групи рентгенологічно підтверджено пневмонію в 23,8% випадків, що в 2,5 разу перевищує аналогічний показник у контрольній групі. У 2009 р. за допомогою IХА СІТО TEST INFLUENZA A+B етіологічний чинник верифіковано у 29,2% випадків (інформативніший метод), люмінесцентною мікроскопією – лише в 3,1% випадків.
4. Комбінація антибактеріальної терапії і протівірусного препарату озельтамівіру ефективніша порівняно з призначенням арбідолу.
5. Виявлено наявність прямого кореляційного зв'язку між терміном призначення озельтамівіру та тривалістю перебування хворих у стаціонарі. З огляду на отримані гендерні розбіжності, можна прогнозувати тяжчий перебіг грипу у хлопчиків та слабшу їхню відповідь на лікування.

Література

1. Богдельников І.В. Справочник по инфекционным болезням у детей / И.В. Богдельников, А.В. Кубышкин, М.В. Лобода. – К., 2008. – С. 76-83.
2. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей / В.Ф. Учайкин. – М., 2002. – С. 163-164.
3. Дзюблик І.В. Грип та його профілактика: [Навчальний посібник] / І.В. Дзюблик, В.П. Широбокова. – К., 2005. – С. 11-26.
4. Карапухин Г.И. Грипп: руководство для врачей / Г.И. Карапухин. – СПб., 2001. – С. 9-12.
5. <http://ru.wikipedia.org/wiki/Грипп>
6. <http://www.ukrainianblogs.com/gryp/png/map-2009-11-28.png>
7. <http://www.moz.gov.ua/ua/i>
8. Дані Вінницької обласної санепідемстанції.
9. Наказ МОЗ України № 814 від 07.11.2009 р. «Про затвердження Клінічного протоколу діагностики та лікування у дітей пандемічного грипу, спричиненого вірусом (А Н1/Н1 Каліфорнія)».
10. Вороненко Ю.В. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / Ю.В. Вороненко, В.Ф. Москаленко. – К., 2000.

Ⓟ

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ™

Pharmasco™

CITO TEST INFLUENZA A+B

ШВИДКІ ТЕСТИ

ЯКІСНЕ ВИЯВЛЕННЯ АНТИГЕНІВ ВІРУСУ ГРИПУ А та В У МАЗКУ З НОСА



- Результат через **10** хвилин
- Точність та надійність
- Вбудований контроль якості
- Прості умови зберігання
- Не потребує лабораторного обладнання та спеціальних навичок
- Виявляє всі відомі різновиди вірусів грипу А та В

www.pharmasco.com

тести
гінекологічної
групи

тести
для визначення
інфекційних
захворювань

тести
для визначення
наркотичних
речовин

тести
для
визначення
кардіомаркерів

тести
для
визначення
онкомаркерів

тести
для
визначення
ЗПСШ

біохімія
сечі

аналітична система
Turbox plus
для визначення
білків

портативні
аналітичні
системи
HemoCue



ТОВ „ФАРМАСКО”. ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ.
Тел./факс: +38 (044) 537-08-04
www.pharmasco.com, contact@pharmasco.com

Р.С. МОЗУ №4900/2006 від 08.02.2011

INF_10_2011

©

Серцево-легенева реанімація та невідкладна допомога при серцево-судинних захворюваннях новонароджених

Рекомендації Американської кардіологічної асоціації¹
(листопад 2010 р.)

Рекомендації є інтерпретацією даних, представлених у науково-практичному керівництві «Міжнародний консенсус із серцево-легеневої реанімації і невідкладної допомоги при серцево-судинних захворюваннях із рекомендаціями з лікування» 2010 року. Вони здебільшого стосуються новонароджених у період переходу від внутрішньоматкового до позаутробного життя, але застосовуються і для немовлят після завершення перинатального періоду, які потребують реанімації протягом перших кількох тижнів або місяців після народження. Ці рекомендації слід узяти до уваги лікарям, які здійснюють реанімацію новонароджених при пологах або в будь-який момент під час початкової госпіталізації. В цих рекомендаціях термін *немовля* (newborn, neonate) означає будь-яку дитину під час первинної госпіталізації; термін *новонароджений* (newly born) – дитину безпосередньо під час пологів.

Близько 10% новонароджених потребують певної допомоги, щоб почати дихати при народженні, менше ніж 1% – значних реанімаційних заходів. Хоча переважній більшості новонароджених не потрібні втручання під час переходу від внутрішньоматкового до позаутробного життя, велика кількість пологів зумовлює потребу в певних реанімаційних заходах.

Чи потребує новонароджений реанімації, можна визначити шляхом швидкої оцінки відповідей на три питання:

- Який термін вагітності?
- Дитина плаче чи дихає?
- Чи хороший м'язовий тонус?

Якщо відповідь на всі три питання «так», дитині не потрібна реанімація і її не слід забирати від матері, а треба обтерти, розмістити «шкіра до шкіри» з матір'ю та покрити сухим простирадлом для підтримки температури. Слід постійно спостерігати за її диханням, активністю й кольором шкіри.

Якщо відповідь на будь-яке з цих питань «ні», слід ужити заходів у такій послідовності:

А. Початкові кроки зі стабілізації (забезпечити тепло, прочистити дихальні шляхи за необхідності, обтерти, стимулювати).

Б. Вентиляція.

В. Масаж серця.

Г. Уведення адреналіну та/або збільшення об'єму крові.

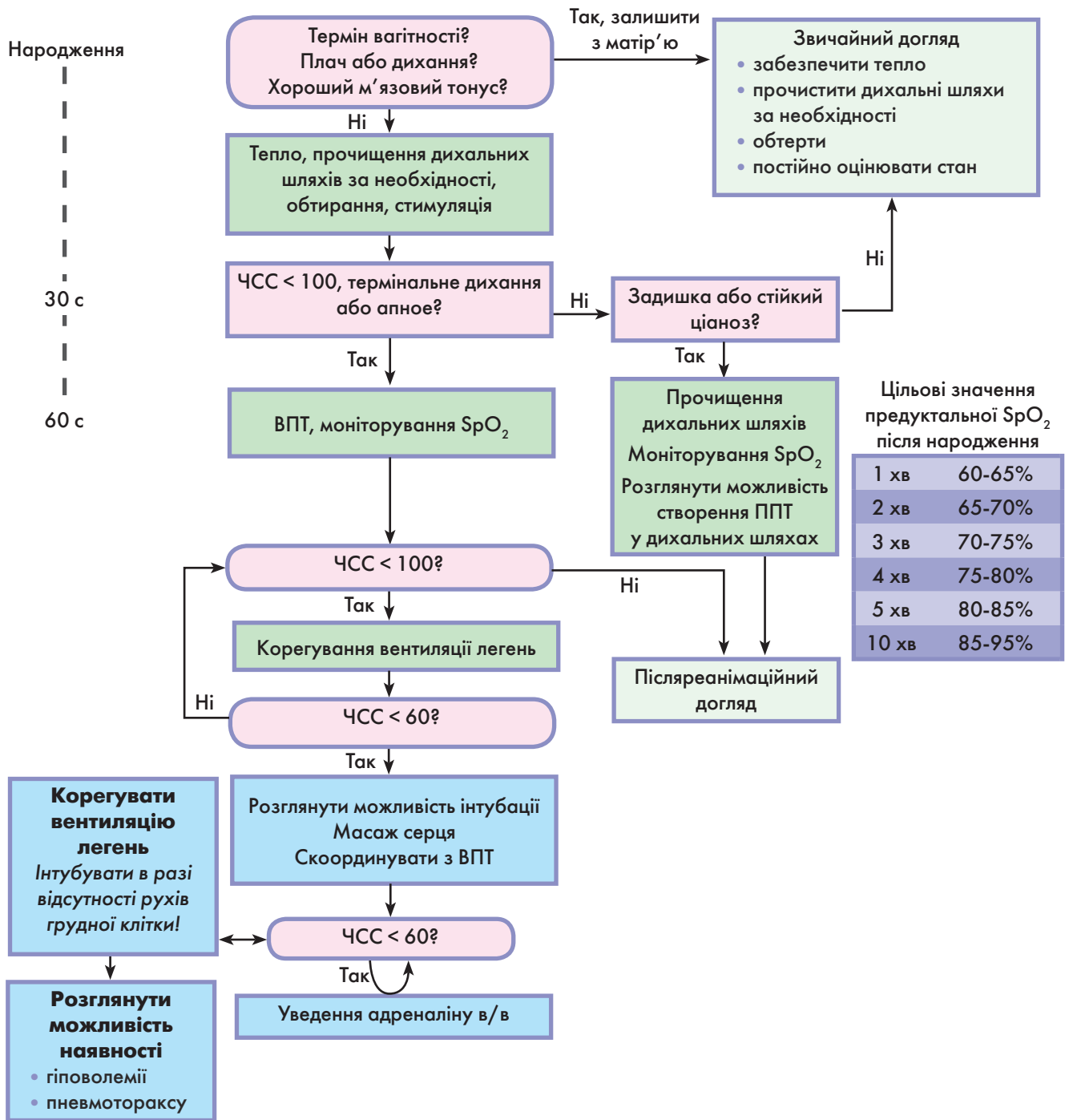
Приблизно 60 секунд («золота хвилина») відведено для завершення початкових кроків, повторної оцінки та, у разі потреби, початку вентиляції легень (**рисунок**). Рішення щодо переходу до подальших (після початкових кроків) дій визначається результатами одночасної оцінки двох життєво важливих параметрів: **дихання** (апное, термінальне дихання, задишка або нормальне дихання) і **частоти серцевих скорочень** (ЧСС) (більше або менше 100 ударів на хвилину). ЧСС слід оцінювати періодичним вислуховуванням прекардіальної пульсації. Коли пульс можна виявити, пальпація пупкової артерії допомагає швидше й точніше оцінити його, ніж в інших місцях.

Використання пульсоксиметра (медичного контрольно-діагностичного приладу для неінвазивного вимірювання рівня сатурації киснем капілярної крові) може забезпечити постійну оцінку пульсу без переривання інших заходів реанімації, але його застосування потребує від 1 до 2 хвилин і він не може функціонувати за умов дуже малого серцевого викиду й перфузії. Після початку вентиляції з позитивним тиском (ВПТ) або введення додаткового кисню слід оцінювати стан за трьома життєво важливими параметрами одночасно: ЧСС, диханням та станом оксигенації. Останній оптимально визначається при застосуванні пульсоксиметра, як описано в розділі «Оцінка потреби в кисні та введення кисню». Найбільш чутливим показником успішної відповіді на кожний крок є збільшення ЧСС.

Прогнозування потреби в реанімації

Передбачення, адекватна підготовка, точна оцінка та швидкий початок підтримки мають вирішальне значення для успішної реанімації новонароджених. Під час пологів повинна бути присутня принаймні одна особа, основним обов'язком якої є піклування про новонародженого. Ця особа має бути готова розпочати реанімацію, включаючи застосування ВПТ і непрямого масажу серця. Ця ж або інша особа, яка може оперативним чином бути, повинна мати навички, необхідні для виконання

¹American Heart Association – АНА.



ЧСС – частота серцевих скорочень; ВПТ – вентиляція легень із позитивним тиском; SpO₂ – насиченість периферичним киснем; ППТ – постійний позитивний тиск; в/в – внутрішньовенно.

Рисунок. Алгоритм проведення реанімації немовлят

повної реанімації, зокрема інтубації трахеї та введення препаратів. У кількох дослідженнях було показано, що ризик виникнення потреби інтубації трахеї в дитини під час кесаревого розтину під місцевою анестезією з терміном вагітності 37-39 тижнів і без виявлених антенатально чинників не є більшим, ніж при вагінальних пологах у строк за аналогічних умов.

При ретельному розгляді факторів ризику більшість новонароджених, яким знадобиться реанімація, можуть бути визначені ще до народження. Якщо очікується можлива необхідність реанімації, слід залучити додат-

кові кваліфіковані кадри й підготувати необхідне обладнання. Якщо очікуються передчасні пологи (< 37 тижнів вагітності), потрібна спеціальна підготовка. Недоношені діти мають незрілі легені, проведення вентиляції яких може бути більш складним, а уразливість до травм при ВПТ більшою. Недоношені діти також мають незрілі кровоносні судини мозку, схильні до крововиливів; тонку шкіру й велику площу поверхні, що сприяє швидкій втраті тепла; підвищену сприйнятливості до інфекцій, а також підвищений ризик розвитку гіповолемічного шоку, пов'язаний із малим об'ємом крові.

Перші кроки

Першими кроками реанімації є забезпечення зігрівання завдяки поміщенню дитини під джерело теплового випромінювання; надання голові позиції «нюхання» для відкриття дихальних шляхів; звільнення дихальних шляхів за необхідності за допомогою аспіратора або аспіраційного катетера; обтирання дитини та стимулювання дихання. Деякі аспекти цих початкових кроків були розглянуті в нещодавніх дослідженнях, результати яких підсумовано нижче.

Контроль температури

У недоношених дітей із дуже низькою масою тіла при народженні (< 1500 г), ймовірно, розвинеться гіпотермія, незважаючи на використання традиційних методів для зменшення втрати тепла. Тому для них рекомендується застосування додаткових методів зігрівання (наприклад, завчасне прогрівання повітря в пологовому залі до 26 °С, покривання дитини термостійкою пластичною плівкою (призначеною для продуктів харчування чи медичного застосування) (клас рекомендації I, рівень доказовості A), розміщення дитини на екзотермічному матраці (Ib, B) і під джерелом теплового випромінювання (IIb, C). Слід ретельно стежити за температурою тіла дитини, оскільки є невеликий (але описаний) ризик гіпертермії при використанні комбінації цих методів (IIb, B). Використовуються і рекомендуються також інші методи для підтримки температури під час стабілізації дитини в пологовому залі (наприклад, завчасне прогрівання білизни, обтирання і сповивання, розміщення дитини «шкіра до шкіри» з матір'ю і вкривання обох ковдрою), але вони не були спеціально вивчені (IIb, C). Усі реанімаційні процедури, зокрема інтубацію трахеї, масаж серця і внутрішньовенне (в/в) крапельне введення препаратів, можна виконувати одночасно із заходами з контролю температури (IIb, C).

Відомо, що в дітей, народжених матерями з гарячкою, частіше розвивається перинатальне пригнічення дихання, неонатальні судоми та церебральний параліч, а ризик смертності в них підвищений. Дослідження на тваринах свідчать, що гіпертермія під час або після ішемії пов'язана з прогресуванням мозкової травми. Зниження температури зменшує ураження нейронів, тож слід уникати гіпертермії (у тому числі ятрогенної) і прагнути досягти нормотермії (IIb, C).

Очищення дихальних шляхів

Коли амніотична рідина прозора

Доведено, що відсмоктування вмісту носоглотки може призвести до брадикардії під час реанімації, а відсмоктування вмісту трахеї в інтубованих дітей на штучній вентиляції легень у відділенні неонатальної інтенсивної терапії може бути пов'язане з погіршенням легеневої піддатливості та насиченості киснем, а також зі зниженням швидкості мозкового кровотоку, якщо ці процедури виконуються в плановому порядку (тобто за відсутності очевидних носових/ротових виділень). Однак доведено також, що відсмоктування за наявності виділень може зменшити опір диханню. Тому рекомендовано, щоб проведення відсмоктування (зокрема за допомогою аспіратора) відразу ж після народження було зарезервоване для немовлят, які мають очевидні перешкоди для спонтанного дихання або потребують ВПТ (IIb, C).

Коли в амніотичній рідині присутній меконій

Аспірація меконію до пологів, під час пологів або під час реанімації може викликати тяжкий синдром аспірації меконію (СМ). У минулому були рекомендовані різноманітні методи для зниження частоти СМ. Проведення відсмоктування вмісту ротоглотки до народження плечей вважалося плановим, поки в рандомізованому контрольованому дослідженні не було продемонстровано його неефективність. Елективна та рутинна інтубація трахеї і пряме відсмоктування її вмісту були рекомендовані для всіх новонароджених із забрудненням меконієм, поки в рандомізованих контрольованих дослідженнях не було показано, що виконання цієї процедури не має ніякої користі для енергійних при народженні дітей. Хоча ослаблені діти, народжені матерями із забрудненою меконієм амніотичною рідиною, мають підвищений ризик розвитку СМ, відсмоктування вмісту трахеї не було пов'язано зі зниженням захворюваності на СМ і смертності в цих дітей. Єдиний доказ того, що пряме відсмоктування меконію із трахеї може бути корисним, базувався на порівнянні дітей, яким воно було проведено, і дітей контрольної групи, але в дослідженнях припустилися очевидної систематичної помилки, пов'язаної з добром у групу інтубованих немовлят.

Оскільки дані рандомізованих контрольованих випробувань відсутні, на сьогодні недостатньо доказів, щоб рекомендувати змінити сучасну практику відсмоктування ендотрахеального вмісту в слабких дітей при забрудненні амніотичної рідини меконієм (IIb, C). Однак, якщо спроби інтубації тривалі й невдалі, слід розглянути можливість проведення штучної вентиляції легень мішком Амбу, особливо за наявності постійної брадикардії.

Оцінка потреби в кисні та введення кисню

Існує багато доказів того, що рівень кисню в крові дітей без аномалій, як правило, не досягає значення позаматкового протягом приблизно 10 хвилин після народження. Зазвичай після пологів насичення оксигемоглобіном на декілька хвилин залишається в межах 70-80%, що призводить до появи ціанозу протягом цього часу. Інші дослідження показали, що клінічна оцінка кольору шкіри є дуже поганим показником насичення оксигемоглобіном у період безпосередньо після народження і що відсутність ціанозу, очевидно, є дуже ненадійним індикатором стану оксигенації в дітей без аномалій після народження.

Оптимальний контроль вмісту кисню під час неонатальної реанімації стає особливо важливим, оскільки доведено, що як недостатнє, так і надмірне насичення киснем може бути шкідливим для новонародженої дитини. Гіпоксія та ішемія, як відомо, призводять до пошкоджень багатьох органів. І навпаки, зростає кількість експериментальних доказів, а також даних досліджень щодо реанімованих дітей, які свідчать, що несприятливі наслідки можуть виникнути в результаті навіть короткочасного впливу надлишку кисню під час і після реанімації.

Пульсоксиметрія

У численних дослідженнях визначено процентилі насичення крові киснем як функції часу з моменту народження у строк дітей без аномалій (див. **табл.** у складі

рис.) Вони включають дані щодо насиченості, вимірної як у предуктальних, так і в постдуктальних сайтах, після як оперативних, так і вагінальних пологів, які відбувалися на рівні моря і вище нього.

Було показано, що нові пульсоксиметри з датчиками, розробленими спеціально для новонароджених, забезпечують надійне вимірювання в межах від 1 до 2 хвилин після народження. Ці оксиметри надійні для більшості новонароджених, доношених і недоношених, таких, які потребують реанімації чи ні, поки серцевий викид і кровотік шкіри в них є достатніми для застосування оксиметра, залежного від пульсу. Використовувати оксиметрію рекомендовано у випадках, коли можна очікувати проведення реанімації, коли позитивний тиск застосовується більш ніж для кількох вдихів, коли ціаноз є стійким або коли вводиться додатковий кисень (Ib, B).

Щоб відповідним чином порівняти показник насиченості киснем із аналогічними опублікованими даними, датчик слід приєднувати до предуктальної ділянки (тобто правої верхньої кінцівки, як правило, зап'ястка або медіальної поверхні долоні). Є дані щодо того, що приєднання датчика до дитини перед підключенням його до приладу сприяє найбільш швидкому виявленню сигналу (Ib, C).

Уведення додаткового кисню

У двох мета-аналізах декількох рандомізованих контрольованих досліджень, присвячених порівнянню неонатальної реанімації, яку розпочинали з використанням кімнатного повітря або 100% кисню, було показано, що виживаність є більшою в першому випадку. Поки що не проводилося досліджень щодо порівняння результатів реанімації в доношених дітей за умов використання інших концентрацій кисню, окрім 100% або притаманної кімнатному повітрю. В одному з досліджень було показано, що на початку проведення реанімації недоношених дітей із сумішшю кисню і повітря рідше виникала гіпо- або гіпероксемія, ніж тоді, коли реанімація була ініційована з кімнатним повітрям або зі 100% киснем (із подальшим титруванням змінної концентрації суміші повітря та кисню).

За відсутності досліджень, у яких порівнювали результати неонатальної реанімації, розпочатої з іншими концентраціями кисню, або орієнтованих на різні рівні насичення оксигемоглобіном, рекомендується, щоб цільовий показник насичення киснем у дітей, які зазнали реанімації при народженні (як народжених у строк, так і передчасно), був у межах міжквартильного діапазону предуктальної насиченості (див. **табл.** у складі **рис.**), визначеного у здорових доношених дітей після вагінальних пологів на рівні моря (Ib, B). Цих цілей можна досягти, якщо розпочинати проведення реанімації з використанням повітря або його суміші з киснем і титрувати концентрацію кисню до досягнення значення насиченості периферичним киснем у межах цільового діапазону, як описано вище, з використанням пульсоксиметрії (Ib, C). Якщо застосування суміші кисню й повітря недоступне, слід починати реанімацію з використанням повітря (Ib, B). Якщо в дитини наявна брадикардія (ЧСС < 60 на хвилину) через 90 секунд реанімації при низькій концентрації кисню, останню слід

збільшити до 100% і утримувати такою до відновлення нормального серцевого ритму (Ib, B).

Вентиляція легень із позитивним тиском (ВПТ)

Якщо в дитини залишається апное/утруднене дихання або якщо ЧСС залишається < 100 на хвилину після проведення початкових кроків, слід розпочати ВПТ.

Початкові вдихи і допоміжна вентиляція легень

Початкові роздування легень після народження, як спонтанні, так і зроблені з допомогою ззовні, створюють функціональну залишкову ємність легень (ФЗЄЛ). Оптимальний рівень тиску, час роздування і швидкість потоку повітря, необхідні для створення ефективної ФЗЄЛ при здійсненні ВПТ під час реанімації, не визначені. Дані, отримані в дослідженнях на тваринах, свідчать, що легені недоношених дітей легко пошкодити при надмірному роздуванні відразу після народження. Зазвичай використовується швидкість вентиляції від 40 до 60 вдихів за хвилину, але відносна ефективність при різних швидкостях не досліджувалася.

Головним показником адекватної початкової вентиляції є швидке поліпшення ЧСС. Якщо ЧСС не поліпшується, слід оцінити рухи грудної стінки. Початкові пікові значення тиску, необхідного для роздування, є мінливими і непередбачуваними; вони мають бути індивідуальними для досягнення збільшення ЧСС або швидкості рухів грудної клітки з кожним подихом. Тиск для роздування повинен контролюватися; початковий тиск 20 см вод. ст. може бути ефективним, але для деяких народжених у строк дітей без спонтанної вентиляції може знадобитися тиск ≥ 30 -40 см вод. ст. (Ib, C). Якщо здійсненню контролю тиску щось перешкоджає, слід використовувати мінімальне роздування, необхідне для збільшення частоти серцевих скорочень. На сьогодні недостатньо даних для створення рекомендацій щодо оптимального часу роздування. Таким чином, допоміжну вентиляцію легень слід проводити зі швидкістю 40-60 вдихів за хвилину для швидкого досягнення або підтримки ЧСС > 100 на хвилину (Ib, C).

У публікаціях щодо використання колориметричних датчиків для виявлення CO_2 під час штучної вентиляції легень мішком Амбу в невеликій кількості недоношених дітей у відділеннях інтенсивної терапії та в пологовому залі повідомляється, що такі детектори можуть допомогти виявити обструкцію дихальних шляхів. Проте не з'ясовано, чи забезпечує використання таких датчиків під час вентиляції додаткову перевагу порівняно з проведенням тільки клінічного оцінювання (Ib, C).

Тиск у кінці видиху

Багато фахівців рекомендують використовувати постійний позитивний тиск (ППТ) у дихальних шляхах дітей зі спонтанним, але утрудненим диханням після народження, хоча його застосування було вивчено тільки у немовлят, народжених недоношеними. Багатоцентрове рандомізоване клінічне дослідження немовлят із гестаційним віком 25-28 тижнів, які мали ознаки дихальної недостатності, не показало вірогідної різниці за показниками смертності або потреби в кисні у постконцептуальному віці 36 тижнів між дітьми, у яких за-

стосовували ППТ у дихальних шляхах, та дітьми, інтубованими й переведеними на штучну вентиляцію легень у пологовому залі. При застосуванні ППТ рідше використовували інтубацію, штучну вентиляцію легень та введення сурфактанта, що призвело до зменшення тривалості вентиляції, але збільшення частоти пневмотораксу. Спонтанно дихаючі недоношені діти з респіраторним дистресом можуть бути підтримані застосуванням ППТ у дихальних шляхах або інтубації та штучної вентиляції легень (IIb, B). Для найбільш правильного вибору можна керуватися місцевим досвідом експертів і наявністю переваг. Докази, які підтверджували б або спростовували використання ППТ в пологовому залі для народженої в строк дитини з дихальною недостатністю, відсутні.

Хоча було продемонстровано клінічні переваги застосування позитивного тиску в кінці видиху (ПТКВ) і його використовують у плановому порядку під час штучної вентиляції легень новонароджених у відділеннях інтенсивної терапії, не було проведено досліджень для конкретного вивчення ефективності використання ПТКВ (порівняно з його відсутністю) для створення ФЗЄЛ після пологів. Тим не менше, застосування ПТКВ, ймовірно, є корисним і його слід використовувати за умов доступності відповідного обладнання (IIb, C). ПТКВ можна легко створити за допомогою мішка, який роздувається повітряним струмом, або респіратора з Т-подібним розгалужувачем; у разі використання самонадувного мішка необхідна наявність додаткового клапана для створення ПТКВ. Однак є кілька свідчень того, що такі клапани часто створюють невідповідний ПТКВ.

Пристрої для допоміжної вентиляції

Ефективної вентиляції можна досягти за допомогою мішка, який роздувається повітряним струмом, самонадувного мішка або Т-подібного механічного пристрою, призначеного для регулювання тиску. Робота випускних клапанів самонадувного мішка залежить від швидкості потоку вхідного газу і створюваний тиск може перевищувати норму, зазначену виробником. Цілковиті значення тиску роздування і тривалий час вдиху більш послідовно досягаються при використанні механічних моделей із Т-подібним пристроєм, а не мішків, хоча клінічне значення цих даних не зрозуміле (IIb, C). Цілком імовірно, що тиск роздування необхідно буде змінити, якщо розтяжність легеневої тканини після народження поліпшиться, але зв'язок між тиском для доставки об'єму і оптимальним об'ємом для доставки з кожним вдихом при створеній ФЗЄЛ не вивчений. Апарати для штучного дихання нечутливі до змін у розтяжності легеневої тканини незалежно від використання пристрою (IIb, C).

Ларингеальні маски

Ефективність застосування ларингеальної маски, яка вводиться у вхід до гортані, було доведено для вентиляції легень немовлят із масою тіла більше 2 кг або гестаційним віком на момент народження ≥ 34 тижнів (IIb, B). Є обмежені дані щодо застосування цих пристроїв у недоношених дітей із малою масою (< 2 кг) або гестаційним віком < 34 тижнів (IIb, C). Застосування

ларингеальної маски під час реанімації слід розглянути, якщо вентиляція з лицьовою маскою та інтубація трахеї виявилися невдалими (або ж останню неможливо здійснити) (IIa, B). Можливість застосування ларингеальної маски не була оцінена у випадках забруднення амніотичної рідини меконієм, при зовнішньому масажі серця або інтратрахеальному введенні препаратів при наданні невідкладної допомоги.

Розміщення ендотрахеальної трубки

Проведення інтубації трахеї може бути показане під час декількох моментів у ході неонатальної реанімації:

- При первинному відсмоктуванні ендотрахеального вмісту у слабких немовлят із забрудненням меконієм.
- Якщо вентиляція мішком Амбу є неефективною або тривалою.
- При проведенні непрямого масажу серця.
- Якщо реанімацію проводять за особливих умов, таких як вроджена діафрагмальна грижа або дуже низька маса тіла при народженні.

Вибір моменту здійснення інтубації трахеї може також залежати від майстерності та досвіду тих, хто її виконує.

Після інтубації трахеї і застосування переміжного позитивного тиску кращим показником того, що трубка знаходиться всередині трахеобронхіального дерева і забезпечує ефективну вентиляцію, є швидке збільшення частоти серцевих скорочень. Виявлення видихуваного CO_2 також є ефективним для підтвердження розміщення ендотрахеальної трубки у немовлят, навіть із дуже низькою масою тіла (IIa, B). Позитивний результат тесту на виявлення видихуваного CO_2 у пацієнтів із адекватним серцевим викидом підтверджує розміщення ендотрахеальної трубки в трахеї, у той час як негативний (CO_2 не виявлено) швидше за все свідчить про інтубацію стравоходу. Виявлення видихуваного CO_2 є рекомендованим методом підтвердження розміщення ендотрахеальної трубки (IIa, B). Проте слід зазначити, що за недостатнього або відсутнього легеневого кровотоку результат може бути хибно-негативним (тобто CO_2 не виявлено, незважаючи на розміщення трубки в трахеї). Таким чином, хибно-негативний результат може призвести до непотрібної екстубації та реінтубації критично хворих дітей із низьким серцевим викидом.

Іншими клінічними показниками правильного розміщення ендотрахеальної трубки є конденсація всередині трубки, рухи грудної клітки та наявність однакових звуків дихання з обох її боків, але ці показники не були систематично оцінені в немовлят (IIb, C).

Непрямий масаж серця

Проведення непрямого масажу серця показане, якщо ЧСС залишається < 60 на хвилину, незважаючи на адекватну вентиляцію з додаванням кисню протягом 30 секунд. Оскільки вентиляція є найбільш ефективною дією в неонатальній реанімації новонароджених, а проведення непрямого масажу серця, так би мовити, становить конкуренцію ефективній вентиляції, реаніматологам слід переконатися, що допоміжну вентиляцію проведено оптимальним чином до початку непрямого масажу серця.

Непрямий масаж слід робити натисканням на нижню третину грудини на глибину, що дорівнює приблизно третині передньо-заднього діаметра грудної клітки (Пб, С). Описані два методи: натискання обома великими пальцями у той час, як усі інші пальці охоплюють грудну клітку й підтримують спину (метод «2 великих пальців – обхват руками») або ж натискання вказівним і середнім пальцями у той час, як інша рука підтримує спину. Оскільки застосування першого методу може викликати більш високий піковий систолічний і коронарний перфузійний тиск, саме він рекомендований для проведення непрямого масажу серця в новонароджених (Пб, С). Другому методу можна віддати перевагу, коли потрібен доступ до пупка при введенні пупкового катетера, хоча метод «2 великих пальців – обхват руками» можна застосовувати в інтубованих дітей, якщо реаніматолог стоїть збоку голови дитини, що забезпечує адекватний доступ до пупка (Пб, С).

Компресії та вентиляції повинні бути скоординованими, щоб уникнути одночасного нагнітання. Не слід перешкоджати розширенню грудної клітки до вихідного положення під час релаксації, однак пальці реаніматолога повинні залишатися на ній (Пб, С). Кількість компресій і вентиляцій у співвідношенні 3:1 повинна становити 90 стиснень і 30 вдихів (тобто приблизно 120 подій) на хвилину для забезпечення максимальної вентиляції при досяжній швидкості. Таким чином, на кожну подію буде виділено близько 1/2 секунди разом із видихом, що відбувається під час першого натискання після кожної вентиляції (Пб, С).

Є дані, отримані в дослідженнях тварин і популяцій дітей постнеонатального віку, які свідчать, що співвідношення стиснень і вдихів 15:2 (або навіть 30:2) може бути більш ефективним, коли зупинка серця зумовлена первинною кардіальною етіологією. В одному з досліджень із участю дітей показано, що серцево-легенева реанімація зі штучним диханням ефективніша за самий лише непрямий масаж серця, коли зупинка серця зумовлена не кардіальною етіологією. При неонатальній реанімації, первинною причиною проведення якої майже завжди є порушення вентиляції, рекомендовано дотримуватися співвідношення стиснень до вентиляцій 3:1. Однак слід розглянути можливість використання більш високих співвідношень (наприклад 15:2), якщо вважається, що зупинка серця зумовлена кардіальною причиною (Пб, С).

Слід періодично оцінювати дихання, ЧСС і оксигенацію та продовжувати узгоджувати ритм стиснень грудної клітки й вентиляції, поки спонтанна ЧСС не досягне значення < 60 на хвилину (Пб, С). Однак слід уникати частих призупинень стиснень, оскільки вони порушуватимуть штучну підтримку системної перфузії і коронарного кровотоку (Пб, С).

Медикаментозна терапія

У реанімації новонароджених рідко показане застосування препаратів. Брадикардія у немовлят, як правило, є результатом неадекватного роздування легень або глибокої гіпоксемії, і створення адекватної вентиляції є найважливішим кроком для корекції цього стану. Однак, якщо частота серцевих скорочень залишається

< 60 на хвилину, незважаючи на адекватну вентиляцію (як правило, при інтубації трахеї) з 100% киснем і непрямий масаж серця, може бути показане введення адреналіну або збільшення об'єму крові, або те й інше разом. Зрідка після реанімації може бути корисним застосування буферних розчинів, антагоністів наркотичних анальгетиків або судинозвужувальних препаратів, але це не рекомендовано в пологовому залі.

Частота введення та дозування адреналіну

Адреналін рекомендовано вводити в/в (Пб, С). Раніше пропонувалося вводити початкові дози адреналіну через ендотрахеальну трубку, оскільки цей шлях більш швидкий, ніж в/в введення. Однак у дослідженнях на тваринах, в яких було показано позитивний ефект ендотрахеального введення адреналіну, використовували значно більш високі дози, ніж рекомендовано на сьогодні, а застосування в одному з цих досліджень адреналіну в рекомендованих на сьогодні дозах при введенні через ендотрахеальну трубку було неефективним. Враховуючи це, слід використовувати в/в введення адреналіну одразу після встановлення венозного доступу (Пб, С).

Рекомендована доза для в/в введення становить 0,01-0,03 мг/кг. Застосування більш високих доз не рекомендоване, оскільки дослідження тваринних моделей і педіатричної популяції показали розвиток тяжкої гіпертензії, зниження функції міокарда і погіршення неврологічних функцій після в/в введення дози в діапазоні від 0,1 мг/кг. Ендотрахеальне введення дози 0,01-0,03 мг/кг, очевидно, буде неефективним. Таким чином, перевагу слід віддавати внутрішньовенному введенню в дозі 0,01-0,03 мг/кг. Може бути розглянута можливість введення більш високої дози (0,05-0,1 мг/кг) через ендотрахеальну трубку, але безпека й ефективність такої практики не були оцінені (Пб, С). Концентрація адреналіну, незалежно від способу введення, має становити 1:10 000 (0,1 мг/мл).

Збільшення об'єму крові

Можливість застосування збільшення об'єму крові слід розглянути у випадку очевидної або підозрюваної (блідість шкірних покривів, погана перфузія, слабкий пульс) крововтрати та відсутності адекватного реагування ЧСС дитини на інші реанімаційні заходи (Пб, С). Для збільшення об'єму крові в пологовому залі рекомендовано застосовувати ізотонічні розчини кристалолідів або кров (Пб, С). Рекомендована доза, яку, можливо, доведеться повторити, становить 10 мл/кг. При реанімації недоношених дітей необхідно уникати швидкого збільшення об'єму крові, оскільки є небезпека внутрішньочерепного крововиливу (Пб, С).

Післяреанімаційний догляд

Для дітей, які потребують проведення реанімації, існує ризик погіршення стану після того, як їхні життєві показники нормалізувалися. Після досягнення адекватної вентиляції та відновлення циркуляції дитину слід залишити в реанімаційному відділенні або перевести в інше, щоб забезпечити ретельний моніторинг та надання прогнозованої допомоги.

Налоксон

Уведення налоксона немовлятам із пригніченим диханням у рамках первинних реанімаційних заходів у пологовому залі не рекомендоване. ЧСС і оксигенацію слід відновлювати за рахунок підтримки вентиляції.

Рівень глюкози

Новонароджені зі зниженим рівнем глюкози в крові піддаються підвищеному ризику ушкоджень головного мозку і несприятливих результатів після гіпоксично-ішемічного інсульту, хоча конкретний рівень глюкози, пов'язаний із тяжкими наслідками, не ідентифікований. Як показали результати останніх досліджень педіатричної популяції та тваринних моделей, підвищені рівні глюкози після гіпоксії або ішемії не пов'язані з несприятливими ефектами і можуть мати протективну дію. Однак рандомізовані контрольовані дослідження, присвячені вивченню цього питання, відсутні. Через недостатність даних на сьогодні не можна визначити конкретний цільовий діапазон концентрації глюкози. Можливість внутрішньовенного введення глюкози з метою уникнення гіпоглікемії має розглядатися як-омога швидше після проведення реанімації (IIb, C).

Індукована терапевтична гіпотермія

У кількох рандомізованих багатоцентрових контрольованих дослідженнях було показано, що застосування індукованої гіпотермії (33,5-34,5 °C) у новонароджених із гестаційним віком ≥ 36 тижнів, які страждали на помірну та важку гіпоксично-ішемічну енцефалопатію, визначену за жорсткими критеріями, достовірно зменшувало смертність та частоту порушень розвитку нервової системи протягом 18-місячного періоду спостереження. Аналогічні результати були отримані в рандомізованих дослідженнях із використанням різних методів охолодження (лише голови порівняно з загальним). Рекомендовано, щоб для дітей із гестаційним віком на момент народження ≥ 36 тижнів, у яких гіпоксично-ішемічна енцефалопатія розвивається від помірної до тяжкої, було запропоновано проведення терапевтичної гіпотермії. Лікування слід здійснювати відповідно до протоколів, в яких на сьогодні рекомендовано розпочати проведення гіпотермії протягом 6 годин після народження, продовжувати протягом 72 годин і потім повільно зігрівати дитину протягом не менше 4 годин. Терапевтичну гіпотермію слід призначати в рамках чітко визначених протоколів, використовуваних у клінічних випробуваннях, і за можливості надання багато-профільної медичної допомоги та забезпечення тривалого спостереження (IIa, A). Результати досліджень свідчать про можливість розвитку таких побічних ефектів, як тромбоцитопенія і підвищена потреба в інотропній підтримці.

Рекомендації щодо відмови від проведення реанімації та її припинення

Підходи й методи, застосовувані для немовлят на межі життєздатності або з предикторами високого ризику смертності чи захворюваності, варіюють залежно від регіону та наявних ресурсів. Дослідження показують, що батьки бажають більше впливати на прийняття рішень щодо початку реанімаційних заходів і продовження підтримки життєзабезпечення немовлят із сер-

йозними порушеннями. Спеціалісти-неонатологи висловлюють різні думки з приводу переваг і недоліків агресивної терапії в таких немовлят.

Відмова від проведення реанімації

Можна визначити умови, пов'язані з високою смертністю і несприятливими результатами, за яких відмову від проведення реанімації можна вважати обґрунтованою, особливо коли є можливість узгодити її з батьками (IIb, C).

Важливою метою є досягнення послідовного та скоординованого підходу до конкретних випадків акушерами, неонатологами і батьками. Відмова від проведення реанімації та припинення життєзабезпечення під час або після реанімації етично еквівалентні, і лікарям не слід соромитися відмовляти в підтримці, коли функціональна виживаність вкрай маловірогідна. Наведені нижче рекомендації слід інтерпретувати відповідно до розвитку подій у конкретному випадку:

- Проведення реанімації не показано, коли протікання вагітності, маса тіла при народженні або вроджені аномалії вірогідно пов'язані з ранньою смертю, а частота захворюваності серед тих поодиноких, що вижили, швидше за все є неприйнятно високою. Прикладами є випадки надмірної недоношеності (гестаційний вік < 23 тижнів або маса тіла при народженні < 400 г), аненцефалії і деяких значних хромосомних аномалій, таких як трисомія за 13 хромосомою (синдром Патау) (IIb, C).
- Реанімація майже завжди показана в умовах, пов'язаних із високим рівнем виживання і прийнятною захворюваністю. Це, як правило, стосується дітей із гестаційним віком ≥ 25 тижнів і з більшістю вроджених вад розвитку (IIb, C).
- В умовах, пов'язаних із невизначеністю прогнозу, коли виживаність є граничною, рівень захворюваності відносно високий, а очікувані наслідки для здоров'я дитини є тяжкими, слід урахувати бажання батьків щодо початку реанімації (IIb, C).

При оцінюванні ризиків захворюваності та смертності слід брати до уваги наявні дані, які можна розширити за рахунок опублікованих програм, що базуються на даних досліджень певних популяцій. Приймаючи рішення, слід також брати до уваги зміни в медичній практиці, які можуть виникнути з часом.

Відомості щодо залежності смертності та захворюваності від гестаційного віку, отримані на основі даних, зібраних у перинатальних центрах США та інших країнах, можна знайти на веб-сайті NRP (Neonatal Resuscitation Program – програма неонатальної реанімації, розроблена ААР/АНА) www.aap.org/npr. На цьому сайті є посилання на комп'ютерну програму для оцінки захворюваності та смертності в популяції дітей із надмірно низькою масою тіла, народжених у мережі регіональних перинатальних центрів. Однак, окрім випадків, коли зачаття здійснювалося шляхом штучного запліднення, методи, за якими акушери визначають термін пологів, забезпечують точність лише до $\pm 3-4$ днів, якщо застосовуються у першому триместрі вагітності, і лише до $\pm 1-2$ тижнів у більш пізній строк. Точність оцінки за масою плоду становить лише $\pm 15-20\%$. Навіть невеликі

розбіжності на 1-2 тижні між розрахунковим і фактичним гестаційним віком або 100-200 г різниці у масі тіла при народженні можуть мати наслідки для виживання і віддаленої захворюваності. Крім того, маса плоду може вестися в оману при обмеженому внутрішньоматковому рості і результати можуть бути менш передбачуваними. Ці невизначеності підкреслюють важливість утримання від однозначної відмови від реанімації або її здійснення, поки не з'явиться можливість оцінити стан дитини після народження.

Припинення реанімаційних заходів

За відсутності серцевого ритму у новонародженої дитини доцільно розглянути зупинку реанімації, якщо серцевих скорочень немає протягом 10 хвилин (ІІв, С). Приймаючи рішення щодо продовження реанімаційних заходів через 10 хвилин відсутності будь-яких серцевих скорочень, слід брати до уваги такі чинники, як передбачувана етіологія зупинки серця, перебіг вагітності, наявність або відсутність ускладнень, потенційна роль терапевтичної гіпотермії і висловлювані раніше батьками почуття з приводу прийнятного ризику захворюваності.

Структура освітніх програм для навчання проведенню неонатальної реанімації

Дослідження показали, що використання для навчання методології імітаційного моделювання підвищує

ефективність проведення реанімації як у реальних клінічних, так і в змодельованих ситуаціях, хоча в декількох дослідженнях не було виявлено відмінностей порівняно з результатами стандартних або інших неімітаційних тренінгів. Крім того, дослідження з вивчення результатів інструктивних нарад (брифінгів) або підсумкових звітів (дебрифінгів) реанімаційних бригад загалом показали поліпшення знань і навичок. Інтерпретація даних ускладнюється через неоднорідність та обмежену кількість досліджень, зокрема через брак даних щодо клінічних результатів. На підставі наявних фактичних даних рекомендовано, щоб до програми NRP було включено застосування імітаційного моделювання та методів проведення брифінгів і дебрифінгів для розробки освітніх програм із придбання та підтримки навичок, необхідних для ефективної реанімації новонароджених (ІІв, С).

Реферативний огляд підготувала Наталія Купко на основі матеріалів J. Kattwinkel, J.M. Perlman, K. Aziz, et al. «Special Report – Neonatal Resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care» Circulation. 2010; 122: S909-S919

ДАЙДЖЕСТ

Час уведення твердого прикорму та ризик ожиріння у дітей дошкільного віку

Метою дослідження, проведеного S.Y. Huh et al., було вивчення зв'язку між часом уведення твердого прикорму в раціон дитини та ожирінням у віці 3 років.

Проспективне когортне дослідження включало 847 дітей. Первинною точкою дослідження було ожиріння у віці 3 років (індекс маси тіла для відповідного віку і статі ≥ 95 перцентиля). Для часу введення твердого прикорму були обрані такі точки: < 4 , $4-5$ і ≥ 6 міс. Було створено модель роздільної логістичної регресії для дітей, які знаходилися на грудному вигодовуванні не менше 4 міс., і дітей, які ніколи не отримували материнського молока або припинили його отримувати до віку 4 міс. (тобто знаходилися на молочній суміші). При створенні моделі враховували характеристики дитини і матері, що включало зміну ваги від 0 до 4 міс. – показник росту немовляти.

Протягом перших 4 міс. 568 немовлят (67%) знаходилися на грудному вигодовуванні, а 279 (32%) отримували молочні суміші. У віці 3 років 75 дітей (9%) мали ожиріння. Серед дітей на грудному вигодовуванні час уведення твердого прикорму не був пов'язаний із ризиком ожиріння (відношення шансів: 1,1 [95% довірчий інтервал 0,3-4,4]). Серед дітей, які отримували молочну суміш, уведення твердого прикорму до 4 міс. було пов'язано зі збільшенням в 4 рази ризику ожиріння у віці 3 років, і цей взаємозв'язок не пояснювався швидким ростом у ранньому віці (скореговане відношення шансів: 6,3 [95% довірчий інтервал 2,3-6,9]).

Таким чином, серед дітей, які весь час отримували молочні суміші або яких відлучили від грудей до віку 4 міс., уведення твердого прикорму у віці до 4 міс. було пов'язане з підвищеним ризиком ожиріння у віці 3 років.

Huh S.Y., Rifas-Shiman S.L., Taveras E.M., et al. Timing of solid food introduction and risk of obesity in preschool-aged children. Pediatrics. 2011; 127 (3): e544-51

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 Огляд Оцінка експерта Майстер-клас Результати клінічних досліджень Інший (укажіть, який саме) _____

*Я добровільно передаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Здоров'я України». Також даю згоду на їхнє 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 _____

Анкету або її копію надсилайте, будь ласка, на адресу редакції



Анкета

Збірник клінічних рекомендацій журналу «Дитячий лікар» – 2011

П.І.Б. _____

Спеціальність _____

Адреса, на яку Ви бажаєте отримати збірник:

вул. _____ будинок _____ квартира _____

місто (район, область) _____

індекс _____

Контактний телефон (принаймні один з нижченаведених):

Мобільний: _____

Службовий (з кодом міста): _____

Домашній (з кодом міста): _____

