

Ю.В. Белоусов, д.м.н., профессор, заведуючий кафедрою педіатричної гастроентерології та нутриціології Харківської медичинської академії послідипломного образования

# Инфекционные аспекты детской гастроэнтерологии

На глазах одного поколения врачей неинфекционная патология пищеварительной системы становится инфекционной.

В.Т. Ивашкин



Ю.В. Белоусов

Чтобы убедиться в правильности высказывания, вынесенного в эпиграф, следует обратиться в недалекое прошлое. Врачи-педиатры (детских гастроэнтерологов, как и собственно специальности «детская гастроэнтерология» тогда еще не было) начала 60-х годов прошлого века помнят, что хронические заболевания пищеварительной системы у детей назывались тогда «хронические неинфекционные заболевания пищеварительной системы». Это позволяло четко отграничить эту группу заболеваний от, например, кишечных расстройств, большинство которых имело инфекционную этиологию, но искажало действительное положение вещей, поскольку уже в те годы было известно, что в происхождении значительной части хронических воспалительных заболеваний билиарной системы (холециститов) играет роль бактериальная инфекция и, как тогда полагали, лямблиоз. Была известна и роль вирусной инфекции в происхождении острого и хронического гепатита, хотя диагноз чаще звучал как болезнь Боткина. В то же время о роли инфекционного фактора в этиологии хронических заболеваний пищевода, органов гастро-дуоденальной зоны, поджелудочной железы, кишечника речи не шло. Поэтому появившиеся в начале 80-х годов прошлого века убедительные сообщения о роли бактерии *Helicobacter pylori* в развитии хронического гастрита и язвенной болезни произвели эффект разорвавшейся бомбы.

Анализ знаний, накопленных медицинской ко второй половине XX ст. и полученных в последующие годы благодаря развитию научных исследований и внедрению в практику информативных инструментальных, морфологических, иммунологических, биохимических и других методов исследования, позволил по-новому оценить роль инфекционного фактора в происхождении хронических заболеваний пищеварительной системы, длительное время считавшихся неинфекционными.

## Хронические заболевания билиарной системы

Если рассматривать проблему в историческом аспекте, то, как уже было сказано выше, первыми заболеваниями пищеварительной системы, при которых роль инфекционного фактора признавалась достаточно очевидной, были хронические холециститы, возможность развития которых в детском возрасте была впервые доказана киевскими учеными-педиатрами. В настоящее время имеются результаты многочисленных исследований, подтверждающие несомненную роль инфекции в развитии заболеваний, которая проникает в желчный пузырь и внутрипеченочные желчные ходы из кишечника, а также по лимфатическим путям и гематогенно. В большинстве случаев билиарная система инфицируется условно-патогенной микрофлорой из нижележащих отделов пищеварительного тракта, причем появлению аутофлоры в желчи во многом способствует дисбактериоз. Наряду с бактериальной флорой (кишечная палочка,

стрептококк, энтерококк, протей) этиологическое значение имеет вирусная инфекция (энтеровирусы, вирусы инфекционного гепатита), паразиты (описторхоз).

В последние годы все большую роль в происхождении хронического холецистита играют патогенные грибы. Исследования микрофлоры желчи порции «В» у 80 детей с хроническим холециститом, проведенные на кафедре педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии послідипломного образования (І.В. Журавльова, 2006) совместно с микробиологической лабораторией Харьковского НИИ микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова в 2002–2006 гг., показали, что отсутствие бактериальной флоры имеет место только у 10% больных. Моноинфекция выявлена у 64% детей, ассоциации микроорганизмов — у 26%. У 82% детей моноинфекция характеризовалась наличием грибов *Candida albicans*, у 4% — *Candida cruzei*. У 6% детей выявлена *E. coli*, *Str. faecalis* выделен у 4% детей, и лишь в отдельных случаях высеивались *H. alvei* и *S. freundii*. В составе ассоциированной микрофлоры преобладали следующие грибы: *Candida albicans* — 81%, *Candida cruzei* — у 14%, в сочетании со *Str. faecalis* — 23%, *E. coli* — 24%, *Acinetobacter aerogenes* — 14%. Одновременное исследование микрофлоры кала у этих же детей также выявило преобладание патогенных грибов у 80% детей, в том числе *Candida albicans* — у 91% и *Candida cruzei* — у 9%. Проведенные исследования позволяют подтвердить имеющиеся в литературе (Н.Б. Губергриц и соавт.) сведения о перераспределении возбудителей хронического холецистита за счет увеличения удельного веса грибковой флоры. Кроме того, сходство микрофлоры кишечника и желчи подтверждает восходящий путь проникновения инфекции. Наконец, напрашивается чисто практический вывод: этиотропная терапия хронического холецистита должна проводиться с учетом микрофлоры желчи, так как бесконтрольное применение антибиотиков может привести к противоположным результатам.

Воспалительный процесс билиарной системы формируется на фоне дискинетических расстройств, часто обусловленных аномалиями развития желчевыводящих путей, что способствует развитию холестаза и нарушению физико-химического состава желчи и ее компонентов. Сопутствующими факторами являются гиподинамия, нерегулярный прием пищи и несбалансированное питание, рефлюксы, наследственная предрасположенность, эндокринные расстройства, аллергические, иммунные и аутоиммунные факторы. Анатомио-топографическая близость, общность нейрогуморальной регуляции, крово- и лимфообращения органов пищеварения оказывают содействие одновременному их поражению. Вследствие изменений физико-химического состава желчи нарушается внутриклеточное и пристеночное пищеварение; моторно-эвакуаторные нарушения приводят к десинхронизации как по времени, так и по

объему поступления порций химуса из желудка в двенадцатиперстную кишку, что способствует нарушению процессов метаболизма веществ и развитию хронической интоксикации.

Воспалительный процесс в желчном пузыре оказывает существенное влияние на формирование желчнокаменной болезни. При воспалении концентрация желчных кислот в желчи снижается вследствие их всасывания. Воспаленная слизистая оболочка выделяет экссудат, содержащий большое количество белка и кальция, которые являются основой для отложения солей. Вследствие генетического или приобретенного дефекта синтеза холестерина, желчных кислот или фосфолипидов печень продуцирует литогенную желчь, в которой нарушено соотношение между этими ингредиентами. Застой желчи, связанный с гипокинезией желчного пузыря, способствует усилению всасывания жидкости и водорастворимых веществ, в результате чего концентрация холестерина и билирубина в желчи повышается, а желчных кислот — снижается. Развивается так называемая холецистогенная дисхолия, представляющая собой по сути физико-химическую стадию желчнокаменной болезни.

Поскольку роль инфекционного фактора в формировании билиарной патологии трудно переоценить, необходимость проведения этиотропной терапии становится очевидной. Антибактериальная терапия назначается строго по показаниям: обострение хронического холецистита, сопровождающееся воспалительными изменениями крови (нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ), выраженные признаки бактериальной интоксикации, желчная колика, наличие хронических очагов инфекции. Используются антибиотики широкого спектра действия, хорошо проникающие в желчь и создающие в ней лечебную концентрацию. Эффективность применения антибиотиков значительно возрастает, если высеиваемая микрофлора чувствительна к ним. При стафилококковой инфекции следует отдать предпочтение полусинтетическим антибиотикам пенициллинового ряда (амоксциллин, оксациллин, клоксациллин, ампиокс, амоксициллин/клавуланат) или цефалоспоринов второго-третьего поколений (цефамандол, цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон); при инфекции, вызванной протейной флорой, назначают метронидазол, нитрофурановые препараты (нифурател, фуразолидон, фуразидин), полусинтетические аминогликозиды (гентамицин, амикацин, нетилмицин, тобрамицин); при синегнойной инфекции — полусинтетические антибиотики пенициллинового ряда (карбенициллин, кариндациллин, пиперациллин, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат), цефалоспорины (цефтазидим, цефпиром), полусинтетические аминогликозиды, монобактамы (азтреонам), карбапенемы (имипенем/циластатин). Учитывая возрастающую роль грибковой инфекции, назначают фунгицидные препараты (натамицин). В зависимости от

степени выраженности воспалительного процесса и признаков бактериальной интоксикации продолжительность назначения антибиотиков составляет 7–14 дней (в последнем случае целесообразно применить последовательно два препарата). Одновременно или (и) после курса лечения с целью профилактики дисбактериоза показано назначение пре- и пробиотиков, а для уменьшения явлений интоксикации — кальция пангамат в течение 2–3 нед.

При желчнокаменной болезни у больных с длительной желчной коликой или частыми коликами на фоне хронического холецистита также показано использование антибиотиков широкого спектра действия (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины второго-третьего поколений, полусинтетические аминокликозиды, в ряде случаев — фторхинолоновые противомикробные препараты) 7-дневными циклами, не менее двух циклов на курс лечения.

При остром холецистите, особенно в случаях резистентности штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий, кроме перечисленных антибиотиков можно использовать фторхинолоновые противомикробные препараты из расчета 5–10 мг/кг массы тела в сутки — ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин и др. При этом возможный риск неблагоприятного влияния фторхинолонов на костно-хрящевую систему ребенка перекрывает их широкий антибактериальный спектр без нарушения состава нормальной кишечной флоры.

Этиотропная терапия билиарной патологии должна включать противомикотические препараты как в случаях доказанной грибковой этиологии, так и при применении активных антибиотиков. В этом плане заслуживает внимания противогрибковый антибиотик натамицин.

## Хронические заболевания печени

Одной из наиболее серьезных проблем патологии пищеварительной системы у детей являются вирусные гепатиты, что определяется широкой распространенностью этих заболеваний и нередко неблагоприятным исходом острого процесса с развитием хронического гепатита, цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы. Смерть больного ребенка может наступить как в остром периоде заболевания, так и при наличии хронического процесса. Проблема вирусного гепатита в Украине не менее остра, чем проблема СПИДа или туберкулеза, поскольку приобрела социальный характер (О.М. Лук'янова та співавт., 2003).

Основным фактором формирования хронического гепатита у детей является острый вирусный гепатит. В настоящее время известно несколько вирусов, вызывающих острый гепатит (А, В, С, D, E, F,

G, TT, SEN), которые имеют разную структуру, биологические и эпидемиологические характеристики. Шесть из девяти названных вирусов (B, C, D, G, TT, SEN) теоретически могут быть ответственными за развитие хронического гепатита, так как доказана возможность их персистенции в организме, но наибольший удельный вес в его формировании, безусловно, имеют вирусы B, C и D. Хронизация заболевания связывается с внедрением в гепатоциты вируса с малой чувствительностью, лишь постепенно вызывающего сенсibilизацию и мобилизацию достаточного числа клонов лимфоцитов и макрофагов, способных элиминировать вирус. Вследствие этого он продолжает длительное время персистировать в организме, что приводит к изменениям антигенных свойств печеночных клеток. Гепатоциты приобретают промежуточные антигены и становятся антигеночувствительными. Образуются иммунные комплексы, способные в присутствии комплемента повреждать печень. Решающую роль в патогенезе аутоиммунных расстройств играет наличие у больного наследственно обусловленного недостаточного контроля Т-системы над В-лимфоидной системой, что приводит к неадекватности иммунного ответа.

Диагноз хронического гепатита основывается на сочетании вирусологических, биохимических (биохимические синдромы печени), инструментальных и морфологических исследований.

Поскольку основными этиологическими факторами в подавляющем большинстве случаев хронического гепатита у детей являются HBV, HCV, HDV, их выявление имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение, определяет тактику лечения. Для этого определяются маркеры вирусов в сыворотке крови и ткани печени методами иммуноферментного, радиоиммунного анализа, иммуноблотинга (антигены и/или антитела к ним), молекулярной гибридизации и полимеразной цепной реакции (ДНК- и РНК-вирусов). Современные возможности выявления маркеров вирусов гепатита способствовали расшифровке этиологической сущности хронического гепатита и значительно уменьшили группы больных хроническими заболеваниями печени неизвестной этиологии.

Следует отметить, что проблема этиологической диагностики вирусных гепатитов у детей, в том числе хронических, в Украине не может считаться решенной (Ю.В. Белоусов, Е.Н. Бабаджян, 2000). Только частные лаборатории располагают возможностями полноценной этиологической диагностики. В государственных лабораториях в лучшем случае определяют только поверхностный антиген вируса гепатита В и суммарные антитела к вирусу гепатита С, что совершенно недостаточно. Вместе с тем квалификация сотрудников, а следовательно, надежность многих частных лабораторий находятся не на должном уровне, некоторые из них используют устаревшие или более дешевые диагностические системы. Даже частные лаборатории, как правило, не определяют вирусы гепатита G и TT. Между тем, для диагностики гепатита и выявления фазы развития процесса (а также результативности иммунизации) необходимо определение всего комплекса (всех АГ, антител, ДНК и РНК) искомого вируса. Кроме того, следует иметь в виду, что все больше увеличивается количество мутантных вирусов. Мутации приводят к снижению или полному отсутствию детекции вируса тестами, базирующимися на использовании

антител к дикому типу вируса – «диагностическое бегство». Становится все более очевидно, что мутации могут приводить к развитию инфекции с атипичной серологией. Эти данные означают, что, во-первых, разрабатываемые диагностические тесты должны быть адаптированы с учетом местных вариантов последовательностей, и, во-вторых, основным требованием к диагностическим тестам должна быть их высокая чувствительность.

Отсутствие единых подходов к диагностике острых и хронических вирусных гепатитов, к регулярности и последовательности обследования детей является серьезнейшей общемедицинской проблемой, которую следует решать на государственном уровне. В первую очередь в законодательном порядке нужно определить необходимость лечения в инфекционных отделениях не только острых, но и хронических гепатитов, так как пребывание ребенка, больного хроническим гепатитом, в условиях соматического стационара до выявления его контагиозности или безопасности чревато негативными последствиями как для окружающих его детей, так и для обслуживающего персонала. Неудивительно, что именно медицинские работники, особенно имеющие дело с кровью и ее препаратами, а также персонал хирургических отделений представляют собой группу повышенного риска заражения вирусными гепатитами с парентеральной передачей инфекции. Совершенно очевидна необходимость создания республиканского детского гепатологического центра и специализированных гепатологических отделений в крупных городах, оснащенных необходимой диагностической аппаратурой и современными чувствительными тест-системами, причем первичное обследование больных детей должно проводиться по возможности амбулаторно. Хотелось бы особенно подчеркнуть необходимость проведения серологических исследований именно современными тест-системами, поэтому создание доступных высокочувствительных диагностических систем является актуальной задачей отечественного здравоохранения.

С трудностями этиологической диагностики вирусных гепатитов непосредственно связана проблема носительства вируса. По данным ВОЗ, около 400 млн людей или 5% населения Земли являются носителями вируса гепатита В и имеют значительный риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Не менее трагичны исходы вирусного гепатита С, который в Украине только начали регистрировать на государственном уровне. Если на гепатит В проверяют только беременных перед родами и то лишь на поверхностный антиген, что недостаточно для диагностики, то на гепатит С, не говоря уже о других формах гепатита, вообще не проводятся скрининговые исследования.

В этой связи не может не встать вопрос о правомерности термина «носительство». Эти люди не считаются больными, не подлежат лечению, но могут явиться источником инфекции, в том числе возможна передача вируса от матери к ребенку в процессе родов. На наш взгляд, термин «носительство» достаточно условен, чтоб не сказать неправомерен. По сути так называемые носители являются больными, у которых заболевание находится в стадии не репликации, а интеграции вируса. В любой момент под влиянием каких-то неблагоприятных факторов стадия интеграции (т.е. носительства без размножения) может перейти в фазу

репликации. Как указывалось, по данным мировой статистики, вероятность этого достаточно велика; следствием репликативной фазы является развитие хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, что происходит у 25% так называемых носителей. Гепатологами уже признана необоснованность термина «носительство» в отношении вируса гепатита С. Особенностью патогенеза этого заболевания является отсутствие интеграции вируса в геном инфицированных гепатоцитов; в любую фазу заболевания происходит репликация вируса гепатита С; а те случаи, когда у больного определяются только анти-HCV антител класса IgG при нормальном уровне трансаминаз и отсутствии анти-HCV антитела класса IgM, следует рассматривать как латентную фазу хронического гепатита С, что требует соответствующей терапии и тщательного наблюдения. По-видимому, инфицированных вирусом гепатита В нужно считать больными в фазе интеграции вируса (если не доказано наличие острого или хронического гепатита В в фазе репликации). Такие дети должны находиться под постоянным клиническим и вирусологическим контролем, поскольку переход процесса в репликативную фазу с развитием заболевания и, следовательно, контагиозности ребенка в этом случае являются весьма вероятными.

Течение и исход хронического вирусного гепатита любой этиологии определяется активностью репликации вируса возбудителя. В соответствии с этим основной задачей лечения является снижение уровня вирусной репликации вплоть до элиминации вируса (А.А. Баранов и соавт., 2003; Н.Е. Зайцева и соавт., 2002; Х.Х. Мансуров и соавт., 2003).

Эта основная задача не может быть решена с помощью диетических рекомендаций, гепатопротекторов, антиоксидантных препаратов, витаминов и т.д. Единственным средством, позволяющим воздействовать на уровень вирусной репликации, являются препараты интерферона. Применяются нативные и рекомбинантные интерфероны, обладающие противовирусной, иммуномодулирующей и антилимфопрлиферативной активностью. В настоящее время выделены три вида интерферонов: альфа-, бета- и гамма-интерфероны (ИФН). Альфа-ИФН синтезируют лейкоциты периферической крови (ранее был известен как лейкоцитарный ИФН); бета-ИФН синтезируют фибробласты (ранее был известен как фибробластный ИФН); гамма-ИФН – продукт стимулированных Т-лимфоцитов, НК-клеток и (возможно) макрофагов (ранее был известен как иммунный ИФН). В последнее время в терапии вирусного гепатита используются производные альфа-ИФН. Показаниями к их назначению являются наличие маркеров репликации вирусов, низкий уровень ДНК- и РНК-вирусов в сыворотке крови; высокая ферментемия (преимущественно аланиновой аминотрансферазы), небольшая продолжительность заболевания, наличие лобулярных и перипортальных некрозов в ткани печени, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Критериями эффективности интерферонотерапии являются клиническое улучшение, нормализация активности аминотрансфераз, исчезновение сывороточных маркеров репликации вирусов, улучшение морфологической картины печеночной паренхимы.

После прекращения лечения могут наступать обострения, частота которых

снижается при более длительном курсе лечения с применением больших доз противовирусных препаратов. Повторный курс лечения у больных во время обострения болезни может не принести положительных результатов. Среди причин неэффективности лечения выделяют появление мутантов вирусов, которые «избегают» иммунного надзора; «недоступные» локализации вирусов (внепеченочная репликация), а также холестаза, избыточное отложение железа в ткани печени, образование антител к ИФН. В среднем терапия альфа-ИФН эффективна всего у трети больных хроническим вирусным гепатитом В и у половины больных хроническим вирусным гепатитом С.

Для повышения эффективности интерферонотерапии могут быть использованы комбинации его с другими препаратами. Наиболее эффективно сочетанное применение альфа-ИФН и эссенциальных фосфолипидов, которые защищают мембрану гепатоцитов от различных повреждающих факторов, повышают антиоксидантные функции мембран, влияют на клеточный цикл и клеточную дифференциацию, участвуют в синтезе простагландинов, являются эмульгаторами желчи и обеспечивают ее нормальное коллоидное состояние, влияют на агрегацию эритроцитов и тромбоцитов. Эссенциальные фосфолипиды эффективны в монотерапии гепатита В, повышают эффективность лечения при одновременном использовании с альфа-ИФН при хроническом вирусном гепатите В, особенно при вирусном гепатите С, могут также применяться после окончания интерферонотерапии для снижения частоты повторных обострений.

На фоне интерферонотерапии назначают эссенциальные фосфолипиды по 1-2 капсулы 3 раза в сутки на протяжении 24 нед. Лечение продолжают еще на протяжении полугода при условии, что уровень трансаминаз снизился. Если через 6-12 мес уровень цитолитических ферментов существенным образом не изменился, то противовирусная терапия считается бесперспективной.

При обосновании проведения противовирусной терапии детям следует помнить, что лечение интерфероном достаточно дорогое, его эффективность далеко не всегда адекватна затраченным средствам, а побочные реакции весьма часты и опасны для неокрепшего детского организма. Поэтому вопрос о целесообразности использования интерферонотерапии нужно решать индивидуально в каждом конкретном случае с большой ответственностью и осторожностью.

Альтернативой интерферонотерапии или применению противовирусных препаратов являются специфические иммунотерапевтические средства усиления или расширения Т-клеточного ответа у хронически инфицированных больных. Специфическая вакцинация с применением рекомбинантных анти-HBV вакцин, липопептидных Т-клеточных вакцин, индуцирующих нуклеокапсидспецифичный CTL-ответ, или генетических вакцин, которые разрабатываются и изучаются в клинических исследованиях, способствуют снижению репликации HBV у 50% хронических вирусносителей. В последние годы появились сообщения об успешном применении при гепатите С ронколейкина – рекомбинантного интерлейкина-2, обладающего всеми свойствами цитокинов. Первые результаты

Продолжение на стр. 48.

Ю.В. Белоусов, д.м.н., профессор, заведуючий кафедрою педіатричної гастроентерології та нутриціології Харківської медичинської академії послідипного освіти

# Інфекційні аспекти дитячої гастроентерології

Продолжение. Начало на стр. 46.

лечения свидетельствуют о том, что в конце курса ПЦР HCV становится отрицательной в 70% случаев, а через год после лечения — у 80% больных.

Кроме того, в терапии хронического гепатита В применяется ламивудин — ингибитор репликации вируса иммунодефицита человека. Препарат оказывает подавляющее действие на репликацию HBV. Ламивудин назначается по тем же показаниям, что и ИФН, а также в случаях отсутствия эффекта от интерферонотерапии. Рекомендованная доза ламивудина составляет 4 мг/кг массы тела в сутки (не более 150 мг в сутки) в течение 52 нед. Эффект лечения проявляется уже в первые 3 мес применения препарата (Х.Х. Мансуров и соавт., 2003).

Профилактика хронического гепатита предусматривает проведение рациональных противоэпидемических мероприятий, которые предупреждают возникновение инфекционного гепатита, своевременное распознавание его и адекватное лечение больных, а также предупреждение медикаментозных и токсичных поражений печени. Учитывая многообразие путей передачи вирусов острого гепатита и огромное число источников инфекции, можно утверждать, что наиболее перспективным средством профилактики острого, а следовательно, и хронического гепатита является вакцинация. Первым эффективным и по сути единым специфическим средством профилактики явились вакцины против гепатита В. Обобщив опыт применения этой вакцины, ВОЗ рекомендует как наиболее эффективную меру специфической профилактики гепатита В введение вакцинации в национальные календари профилактических прививок вне зависимости от уровня носительства HbsAg, что сделано в Украине.

С целью профилактики гепатита В наиболее широко применяются рекомбинантные вакцины.

Опыт применения вакцин для профилактики гепатита В в ряде стран свидетельствует о том, что, чем более широкий охват вакцинацией групп риска, тем эффективнее эта мера отражается на общей заболеваемости гепатитом В. Реализация массовой иммунизации против гепатита В как детей, так и взрослых приводит к резкому снижению заболеваемости этой инфекцией и уровня носительства вируса в 10-12 раз, в результате чего уменьшается число случаев хронического гепатита и цирроза печени.

Несмотря на то что эффективность специфической профилактики с помощью вакцин гепатита В доказана и принята во всем мире, остается ряд спорных вопросов, подлежащих обсуждению и решению.

Прежде всего это касается необходимости предварительного обследования детей на наличие маркеров гепатита В. По мнению американских педиатров, такое исследование оказывается дороже, чем сама вакцинация. В то же время введение вакцины детям (и взрослым), имеющим постинфекционный иммунитет или даже активную инфекцию, следует рассматривать как позитивный, нежели

негативный фактор, поскольку известно, что дополнительная доза иммунизирующего антигена оказывает бустерный эффект (обеспечивает вторичный иммунный ответ). Этим объясняются попытки лечить хронический гепатит В или «носителство» HBV введением вакцины.

На наш взгляд, с такой точкой зрения следует согласиться. Поскольку от введения вакцины можно ожидать только позитивный эффект, более рационально проводить вакцинацию без предварительного дорогостоящего лабораторного обследования. Предварительное обследование с определением носительства вируса либо антител к нему в крови следует проводить лишь в случаях необходимости исключения из подлежащих вакцинации детей, инфицированных вирусом с мутацией HbsAg. У этих детей происходит «вакцинное бегство» — нераспознавание вируса нейтрализующими антителами, индуцированными вакцинацией, и они заболевают гепатитом В, несмотря на полный курс иммунопрофилактики. Не подлежат профилактическим прививкам также дети с наличием HLA генотипа DQ2, у которых не вырабатываются антитела на вакцину против гепатита В в связи с генетически обусловленным отсутствием иммунного ответа.

Особое значение имеет контроль состояния иммунитета после вакцинации, который практически не проводится, тогда как действительно необходим. Уровень и продолжительность сохранения поствакцинальных антител анти-HBs зависят от многих факторов: индивидуальных особенностей иммунного статуса, возраста ребенка, массы тела, интенсивности циркуляции вируса гепатита В в регионе. Необходима разработка государственной программы по регулярному (каждые 6-12 мес) контролю за уровнем поствакцинальных антител анти-HBs с регистрацией данных о длительности сохранения поствакцинальных антител в различных регионах Украины в разных возрастных группах, что важно для отбора лиц, подлежащих дополнительной вакцинации, а также выявления детей, отставших выработкой антител анти-HBs с ранним (до 1 года) их исчезновением, так как не исключена возможность их заболевания гепатитом В в случае встречи с вирусом. Введение дополнительных доз вакцины против HBV показано тогда, когда уровень концентрации антител анти-HBs у ребенка не достигает значимого уровня (10 мМЕ/мл). В таких случаях следует вводить дополнительные дозы вакцины с интервалом в 3 мес с последующим серологическим контролем.

Что касается ревакцинации, то в соответствии с решением Комитета по профилактике вирусного гепатита В Европейского бюро ВОЗ проведение ее нецелесообразно, так как даже при отсутствии защитного уровня специфических антител у ранее вакцинированных лиц при заражении HBV успевает развиться анамнестическая реакция (иммунологическая память организма), достаточная для предупреждения острого инфицирования или хронического носительства вируса гепатита В (при условии достижения при проведении вакцинации значимого уровня концентрации анти-HBs).

Введение в календарь профилактических прививок в Украине вакцинации против гепатита В представляет собой серьезный шаг в правильном направлении. Положительным фактором следует считать возможное начало вакцинации в возрасте 1-3 мес, а не в роддоме, необходимо организовать тщательный контроль за ее эффективностью и с учетом его результатов при необходимости проводить повторную вакцинацию. Целесообразно отказаться от термина «носителство» или признать его условность, понимая под «носителством» фазу интеграции инфекции. При наличии показаний следует шире практиковать противовирусную терапию, понимая, что течение и исход процесса определяются степенью репликации вируса. Необходима разработка отечественных тест-систем, более дешевых, чем импортные, но не уступающих им по чувствительности. Лабораторные исследования на вирусы гепатитов необходимо сделать если не бесплатными, то доступными для населения. Это требует проведения комплекса мероприятий, прежде всего организационных, поскольку проблема вирусных гепатитов у детей (и у взрослых) требует неотложного решения.

## Гастродуоденальная патология

В настоящее время не вызывает сомнения связь хеликобактерной инфекции с гастродуоденальной патологией. В эксперименте показано, что *H. pylori* (Hр) отвечает всем трем постулатам Коха: обнаруживается у больных, страдающих гастритом, его можно выделить у этих больных и культивировать на питательной среде, введение чистой культуры этих микроорганизмов здоровым добровольцам вызывает развитие гастрита. Подтверждено, что хеликобактериоз способствует развитию гипоплазии лимфоидных фолликулов, вплоть до возникновения MALT-лимфомы, Hр играет причинную роль в цепи событий, ведущих к раку желудка, и классифицирован ВОЗ как облигатный канцероген.

*H. pylori* — это спиралевидная грамотрицательная бактерия шириной 0,5 мкм и длиной от 2 до 6,5 мкм. Основные отличительные особенности Hр — многослойная оболочка, униполярные жгутики и высокая уреазная активность. Форма микроорганизма и наличие жгутиков позволяют ему проникать через защитный слизистый барьер к покровному эпителию желудка, а выраженная уреазная активность в значительной степени способствует его колонизации и выживаемости в кислой среде.

Hр был выделен австралийскими учеными Б. Маршаллом и Р. Уорреном в 1982 году. В настоящее время известно пять видов штаммов Hр, два из которых патогенные, и приблизительно девять эпидемиологически не связанных. Hр обладает множеством факторов патогенности, позволяющих ему выживать и персистировать в агрессивной среде желудка. Их условно разделяют на факторы колонизации (подвижность, адгезия, уреазная активность), персистенции (ферменты, продукты метаболизма, липополисахариды, кокковые формы) и непосредственно

вызывающие заболевание (првоспалительные факторы, фосфолипазы, липополисахариды, вакуолизирующий цитотоксин Vac A, цитотоксинассоциированный антиген — Cag A, перекрестно реагирующие антигены) (В.А. Исаков; Т. Tacata et al., 2002). Несмотря на большую геномную гетерогенность Hр, большинство штаммов можно разделить на два фенотипа на основании наличия (тип 1) или отсутствия (тип 2) экспрессии Vac A и Cag A. Штаммы второго типа в своем большинстве вызывают развитие хронического гастрита, а штаммы первого типа — язвенной болезни и рака желудка (Т. Tacata et al., 2001, Z. Xiang et al., 1995).

Пути передачи хеликобактериоза окончательно не установлены. Обнаружение специфических антител к Hр в крови новорожденных позволило предположить трансплацентарный путь, но снижение титров с возрастом ребенка подтверждает проницаемость плацентарного барьера только для этих антител. Наиболее достоверным считается орально-оральный путь передачи инфекции, непосредственный или через предметы личной гигиены, а также фекально-оральный из-за способности Hр при неблагоприятных условиях переходить в кокковую форму и выводиться из организма. Чаще всего инфицирование происходит между членами семьи, что подтверждается выделением генетически идентичных штаммов Hр у близких родственников. В семьях, имеющих двух и более детей, распространенность хеликобактериоза и степень инвазии выше, а стойкая эрадикация наступает только при условии лечения всех членов семьи.

Со времени доказательства патогенности Hр (1982) и до момента присуждения Б. Маршаллу и Р. Уоррену Нобелевской премии за это открытие (2005) проведено громадное количество исследований по изучению хеликобактерной инфекции. Эти исследования продолжают и каждый раз вносят новые данные, касающиеся прежде всего диагностики и лечения хеликобактериоза.

В марте 2005 года было проведено совещание Европейской рабочей группы ЕНPSG — «Маастрихт-3», во время которого ведущие европейские гастроэнтерологи вновь обратились к различным аспектам лечения хеликобактерной инфекции.

Соостоявшиеся в 1996 и 2000 годах совещания ЕНPSG получили названия «Маастрихт-1» и «Маастрихт-2». Первый из них принял рабочие рекомендации, включающие основные показания к эрадикации Hр, утвердил три 7-дневные тройные схемы лечения (схемы первой очереди), включающие ингибиторы протонной помпы и антибактериальные препараты — амоксициллин в сочетании с кларитромицином, амоксициллин в сочетании с метронидазолом и кларитромицин в сочетании с метронидазолом. При неэффективности указанных схем предлагалась схема квадротерапии, в которую, кроме блокатора протоновой помпы включались препараты висмута, тетрациклин и метронидазол. Кроме того, были определены основные показания к проведению эрадикационной терапии. Применительно к детскому возрасту в группу «обязательных» были включены пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит и гастродуоденит. В группу «целесообразных» — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная диспепсия и так называемые нестероидные гастропатии, связанные с приемом нестероидных

противовоспалительных препаратов, при условии наличия у пациента хеликобактерной инфекции.

Спустя четыре года консенсус «Маастрихт-2» подтвердил эффективность схемы с применением кларитромицина и амоксициллина и отметил нарастающую устойчивость *Нр* к метронидазолу, в связи с этим предпочтение было отдано схеме с двумя антибиотиками. Что касается показаний к проведению эрадикации, то применительно к детской практике они остались фактически прежними.

«Маастрихт-3» подтвердил эффективность основной схемы эрадикации первой линии – блокаторы протонной помпы, амоксициллин и кларитромицин, исключая конкретные регионы, в которых устойчивость *Нр* к кларитромицину в популяции превышает 20% (Украина к таким регионам не относится – авт.). В качестве схемы эрадикации второй линии по-прежнему рекомендуется приведенная выше схема квадротерапии с тетрациклином и метронидазолом. При неэффективности указанных схем рекомендуется увеличение дозы амоксициллина и блокаторов протонной помпы и удлинение курса эрадикации до 14 дней. Возможна также замена в схеме квадротерапии метронидазола фуразолидоном. Были уточнены показания к назначению антихеликобактерной терапии – подтверждена не только целесообразность, но и ее необходимость в случаях достоверного подтверждения хеликобактерной инфекции у больных функциональной диспепсией, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и гастропатиями вследствие приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

Основные положения консенсуса «Маастрихт-3» были обсуждены на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Монреале в сентябре 2005 года. Применительно к схемам и содержанию антихеликобактерной терапии была подтверждена нарастающая резистентность *Нр* к метронидазолу в странах Европы и Америки (19-42% в Европе и 33-37% в США). Была отмечена неэффективность сочетанного применения кларитромицина и метронидазола (снижение эрадикации с 87% до 13%) и высокая чувствительность *Нр* к амоксициллину и тетрациклину.

К сожалению, все рассматриваемые схемы лечения и показания к их применению разработаны применительно к взрослому больному. Между тем распространенность хеликобактерной инфекции в детском возрасте весьма значительна: по данным российских педиатров, инфицирование *Нр* в различных регионах России составляет от 72% до 95%, а распространенность среди членов семей инфицированных – 89%. (К.В. Арифиллина, 2006). Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что распространенность хеликобактериоза увеличивается с возрастом, причем инфицирование возможно уже на первом году жизни. Среди 5-6-летних детей инфицированность составляет 40-45%, а к 14-15 годам достигает уровня взрослых и сохраняется в пределах 65-75% (Ю.В. Белоусов, Н.В. Павленко, 2003; С.Д. Салтанова, 2006). Хеликобактерная инфекция более распространена в экономически и экологически неблагоприятных странах. Частота гастродуоденальной патологии в детском и подростковом возрастах в нашей стране не вызывает сомнений – она подтверждена многочисленными исследованиями педиатров (Ю.В. Белоусов и соавт., 2006; О.В. П'янкoва та співавт., 2006), хотя общие цифры инфицированности

украинских детей несколько ниже российских. Столь же несомненна связь гастродуоденальной патологии с инфекцией *Нр* у детей. По данным детского гастроэнтерологического центра г. Харькова, инфицированность *Нр* у детей с гастродуоденальной патологией составляет 56-84% (Т.А. Денисюк, 2006; С.А. Ржаная, 1992). В настоящее время с необходимостью диагностики и лечения хеликобактерной инфекции у детей приходится сталкиваться не только специалистам-гастроэнтерологам, но и педиатрам широкого профиля. Соответствующая литература, в том числе методическая, посвященная этим вопросам, безусловно, нуждается в постоянном обновлении и коррекции с учетом мирового и накопленного украинской педиатрической гастроэнтерологией опыта.

Около 20 лет проводятся исследования, посвященные диагностике и лечению инфекции *Нр*, на кафедре педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования. Еще в 1992 году была защищена диссертация (С.А. Ржаная), посвященная хеликобактерной инфекции у детей. Инфицированность детей в период с 1989 по 1991 год, по данным автора, составляла 67% и нарастала пропорционально возрасту, давности гастроэнтерологического анамнеза и не зависела от пола и наследственной отягощенности. Постоянно проводится апробация и внедрение в практическое здравоохранение новых методов диагностики и лечения хеликобактерной инфекции. За последние 6 лет опубликованы три методические рекомендации (Ю.В. Белоусов та співавт., 2006, О.М. Лук'янова та співавт.; Е.М. Лукьянова, Ю.В. Белоусов, М.Ф. Денисова, 2004), посвященные гастродуоденальной патологии у детей и утвержденные МЗ Украины (две совместно с Институтом ПАГ АМН Украины). Это позволяет поделиться накопленным опытом и высказать некоторые соображения относительно диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* в современных условиях.

Прежде всего обратим внимание на диагностику. Не подлежит сомнению тот факт, что диагностические процедуры нужно проводить с учетом специфики детского возраста. При достаточной информативности они должны быть минимально инвазивными или вообще неинвазивными (О.П. Яковлева и соавт., 2006). Это заставляет использовать прежде всего дыхательные тесты. Полученные нами данные (К.В. Савицкая, И.В. Полторацкая, 2006) свидетельствуют о высокой степени корреляции дыхательного теста (Хелик-теста) с биопсионными уреазными тестами (в частности, уреазным Хелпил-тестом). К сожалению, диагностические тесты, основанные на реакции ПЦР со слюной, буккальным эпителием и калом, не оправдали себя – они информативны только при взятии биоптата, что в педиатрии нежелательно (Ю.В. Белоусов, Н.В. Павленко, 2003; К.В. Савицкая, И.В. Полторацкая, 2006). Способы диагностики *Нр*, основанные на иммуноферментных исследованиях, во-первых, требуют взятия крови; во-вторых, недостаточно информативны у детей младшего возраста; в третьих, не дают возможности оценить результаты лечения из-за длительного сохранения титра антител. Итак, метод выбора – дыхательный тест и лишь при отрицательном результате – иммуноферментный, но не биопсийный.

Лечение хеликобактерной инфекции у детей должно проводиться только при получении убедительных данных о ее наличии. Даже пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки ассоциирована с *Нр* далеко не во всех случаях, не говоря уже о хроническом гастродуодените, в том числе эрозивном (Ю.В. Белоусов, 2004). Тем более это касается гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, функциональной диспепсии и нестероидных гастропатий. Назначение антибактериальных препаратов, прежде всего антибиотиков, должно быть обоснованным.

Рекомендуемые схемы эрадикационной терапии являются руководством к действию, но не догмой. Их нужно тщательно продумать и строго дифференцировать с учетом возраста, характера нозологической формы, индивидуальных особенностей ребенка и наличия коморбидных заболеваний (В.Д. Лукашук та співавт., 2004; С.Л. Няньковський, О.С. Иваненко, 2004). Врач, безусловно, вправе модифицировать схему, соблюдая ее принципы по существу. Так, в современных условиях в педиатрической практике оправдана замена метронидазола нитрофурановыми препаратами, а антибиотика – препаратами висмута.

Назначение одновременно двух антибиотиков – в классических схемах амоксициллина и кларитромицина – следует считать допустимым лишь в случаях тяжелого и осложненного течения язвенной болезни при наличии сопутствующей патологии. Влияние мощных антибиотиков на организм ребенка многогранно и, безусловно, сказывается на характере биоценоза, и не только толстокишечного. В тех случаях, когда все же приходится прибегнуть к назначению двух антибиотиков, их нужно «прикрывать» противогрибковыми и пробиотическими препаратами, которые желательнее применить до, во время и после окончания мощной антибиотической терапии. Назначение пробиотиков должно сопровождать и другие схемы лечения хеликобактерной инфекции, включающие антибиотик.

Оптимальной следует считать схему лечения хеликобактерной инфекции у старших детей, включающую амоксициллин (антибиотик, к которому *Нр* наименее резистентна) и препараты висмута в сочетании с ингибиторами протонной помпы; у младших детей базисными должны являться именно препараты висмута в сочетании с нитрофуранами на фоне блокаторов  $H_2$ -рецепторов гистамина. Применение в детском возрасте (даже у старших детей) тетрациклина следует считать недопустимым, метронидазола – нецелесообразным. Комбинированные антихеликобактерные препараты, содержащие в блистере два антибиотика и ингибитор протонной помпы, рассчитаны на взрослых и могут применяться лишь у старших детей при тяжелых деструктивных процессах.

Далеко не все рекомендации для взрослых, принятые Маастрихтскими соглашениями, могут быть перенесены в педиатрическую практику. Так, на наш взгляд, в детском возрасте не следует применять схемы квадротерапии, а также повышать дозу антибиотика и антисекреторного препарата практически вдвое или увеличивать продолжительность курса антихеликобактерной терапии до 14 дней.

По окончании лечения (спустя 28-30 дней) обязательно нужно контролировать эффективность антихеликобактерной терапии, причем для объективизации результатов целесообразно провести одновременно два метода.

Высказанные нами соображения, безусловно, не являются истиной в последней инстанции. Они требуют обсуждения, обмена опытом и выработки обоснованных рекомендаций на уровне Минздрава Украины. Диагностику и лечение хеликобактерной инфекции нужно проводить не только в условиях стационара, но и амбулаторно, иными словами, борьба с хеликобактерной инфекцией представляет собой не узкогастроэнтерологическую, а общепедиатрическую проблему.

III конгресс педиатров Украины (2006) принял решение о создании рабочей группы по выработке рекомендаций по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции с учетом особенностей детей Украины. Следует потропиться с реализацией решения и сделать работу комиссии постоянной, как, например, в России, потому что меняющиеся условия и накопленный опыт требуют постоянной оценки и коррекции существующих рекомендаций.

### Хронические заболевания кишечника

Известно, что в этиологии хронических воспалительных заболеваний кишечника играет роль инфекционный фактор: это подтверждается как началом многих из них после перенесенной кишечной инфекции, так и наличием патогенных возбудителей в кишечнике больных хроническим энтеритом, колитом, воспалительной болезнью кишечника (неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона).

Хронический неспецифический неязвенный колит (ХННК) – одно из наиболее распространенных заболеваний детского возраста, в основе которого лежит сочетание элементов воспаления и дистрофии слизистой оболочки с функциональными расстройствами толстой кишки (Ю.В. Белоусов, В.Д. Садчиков, О.Ю. Белоусова, 2000).

Существенное место в этиологии ХННК занимают перенесенные паразитарные инвазии и кишечные инфекции, такие как дизентерия, сальмонеллез, но чаще этиология острого кишечного расстройства остается нерасшифрованной (L.G. Levis, 1994). Однако начало постоянных болезненных проявлений – чаще всего нарушений стула и болей в животе – связывается с перенесенной кишечной инфекцией. У многих детей имеют место паразитарные заболевания (лямблиоз) и гельминтозы, роль которых в происхождении хронического колита также представляется несомненной. Подтверждением роли микробной флоры является также дисбактериоз кишечника, который присутствует практически у всех больных ХННК.

Патологический процесс, по-видимому, реализуется с помощью двух основных механизмов: алиментарного, приводящего к нарушениям моторики толстой кишки с последующим развитием воспалительного процесса, и непосредственного воздействия инфекционного и паразитарного факторов на слизистую оболочку толстой кишки с развитием дисбиоза, воспалительного процесса и последующими нарушениями моторики кишки. Нарушения режима и характера питания, двигательные расстройства толстой кишки, перенесенные кишечные инфекции и связанный с ними дисбиоз, которые нередко между собой сочетаются, являются основными факторами, играющими роль не только в этиологии, но и в патогенезе ХННК (О.Ю. Белоусова, 2004).

Продолжение на стр. 50.

Ю.В. Белоусов, д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатричної гастроентерології та нутриціології Харківської медичної академії післядипломного образования

# Інфекційні аспекти дитячої гастроентерології

Продолжение. Начало на стр. 46.

Бактеріальні амінокислоти — метаболіти індолу і скатолу — мають патогенетичне значення в розвитку запального процесу слизової оболонки кишечника. В результаті життєдіяльності умовно-патогенних мікроорганізмів збільшується кількість гістаміну, що вліє за собою сенсibiliзацію організму, ослаблення клітинної і гуморальної захисти. Обладаючи хорошою здатністю адаптуватися в умовах оточуючої середовища, умовно-патогенні мікроорганізми створюють конкуренцію нормальній мікрофлорі кишечника. Дефіцит біфідобактерій вліє за собою порушення процесів переварювання, всасування, засвоєння поживних речовин.

В період обострення захворювання, при поєднанні запалення з вираженими явищами дисбіозу, який зазвичай передшестує ХННК і супроводжує його, доводиться вдаватися до призначення антибактеріальної терапії, яка зазвичай проводиться короткими курсами. Використовуються антибіотики (ампіцилін, еритромицин), погано всасувані в кишечнику сульфаниламідні препарати (фталазол, сульгін), похідні 8-оксихіноліну (інтестопан, нітросолін, мексаформ), нітрофурану (фуразолідон, фуразидин), налідиксова кислота. Широке поширення отримали препарати сульфазалину і месалазину, що володіють протизапальним і антибактеріальним ефектом. Однак при їх призначенні слід врахувати можливість побічного впливу (у 3-4% хворих), обумовленого токсичним впливом на тканини. Це визначає необхідність ретельного контролю лікування з урахуванням фармакокінетики препаратів.

При виборі препаратів враховується характер дисбіозу: при стафілококковому дисбіозі показані

препарати нітрофуранового ряду, при дисбіозі, пов'язаному з збільшенням патогенних штамів кишкової палички, а також протейного дисбіозу — налідиксова кислота. Нітрофуранові препарати можна комбінувати з більшістю антибіотиків, що дозволяє знизити дозу кожного з цих засобів. При необхідності антибіотики можна поєднати з салазопрепаратами, але поєднати антибіотики з похідними 8-оксихіноліну нерационально.

Одночасно з антибактеріальною терапією проводиться корекція кишечно-дисбіозу. В останні роки надається перевага препаратам, що поєднують властивості пробіотиків і пребіотиків.

НЯК представляє собою хронічне захворювання з прогресуючим теченням, в основі якого лежить запальний процес в товстій кишці з вираженими деструктивними змінами слизової і підслизової оболонки. З етіологічної точки зору НЯК слід розглядати як поліетіологічне захворювання (Е.Г. Цимболова та соавт.). Факторами ризику є генетичні особливості організму дитини, спадкова схильність, сенсibiliзація різними видами антигенів, психічні травми.

Найбільш важливими ланками патогенезу НЯК є зміни кишечної мікрофлори з розвитком дисбактеріозу, аутоімунні процеси, реакції гіперчутливості замедленого типу, порушення мікроциркуляції в слизовій оболонці кишечника, розлад психоемоційної сфери. В результаті угнетення захисної функції фагоцитарної системи в кишечнику різко збільшується кількість патогенних і умовно-патогенних бактерій, що сприяє масивному вступу в кров мікробних метаболітів з розвитком алергізації організму і тяжких токсичних реакцій. При контакті з специфічним

антигеном (мікроорганізми, паразити, їстівні інгредієнти, аутоантигени різних типів) утворюються сенсibiliзовані Т-лімфоцити, що призводить до гіперчутливості замедленого типу. Проти антигенів слизової оболонки товстої кишки в організмі утворюються антитіла, що призводять до виникнення запальної реакції і процесів, близьких до кризів відторгнення. Відзначається підвищення концентрації імуноглобуліну G і зниження рівня імуноглобуліну A в сироватці крові. Змінюється стан клітинного імунітету: зменшується абсолютне число лімфоцитів і порушується їх здатність до бластотрансформації, зменшується вміст супресорних Т-лімфоцитів, а також Т- і В-лімфоцитів в реакції розеткоутворення, угнетена фагоцитарна функція нейтрофілів. В виникненні рецидивів НЯК важливу роль грають різні стресові ситуації.

В результаті пошкодження стінки товстої кишки розвивається хронічний запальний процес з ураженням слизової, підслизової, м'язової оболонки і лімфоїдної тканини, причому запалення набуває некротичний і язвенний характер, часто ускладнюється кровотеченням, а також перфорацією з наступним перитонітом. Зазвичай уражається весь товстий кишечник — від прямої кишки до баугинієвої заслонки сліпої кишки.

Основу медикаментозної терапії при НЯК становлять препарати групи 5-аміносалицилової кислоти (сульфасалазин, месалазин), що володіють протизапальним і антибактеріальним ефектом. Препарати призначаються 2-3 рази в день після їди. Первоначальна доза зберігається до отримання клінічного ефекту, потім зменшується на 1/3. Якщо протягом двох тижнів стан дитини не покращився, суточну дозу знову зменшують на 1/3, поступово

визначають мінімальну дозу, що забезпечує клінічну ремісію. Мінімальну дозу препарату призначають до кінця курсу лікування в стаціонарі і потім в амбулаторних умовах при легкій і середньтяжкій формі не менше 2-4 міс, при тяжкій — не менше 6 міс. Якщо при зменшенні дози препарату настає погіршення, то слід повернутися до попередньої дози. При необхідності препарати можна застосовувати в формі супензії.

Використання антибіотиків обмежується випадками септичних ускладнень, так як вони посилюють алергічні процеси і загострюють дисбактеріоз. Антибіотики (гентаміцин, бруламицин, амікацин, похідні цефалоспоринов) і метронідазол призначають в різних дозах курсами по 7-10 днів в поєднанні з вітамінами і протигрибковими препаратами. Перспективно використання нового для України антибіотика — рифаксиміну.

Безпека Крона (синоніми: терминальний, регіональний ілеїт, гранулематозний ентероколіт) — хронічне рецидивуюче захворювання, характеризується гранулематозно-язвенним ураженням переважно терминального відділу підшлункової частини ободочної кишки.

Етіологія захворювання невідома. В патогенезі важливе значення надається генетичним факторам, зокрема генетично детермінованим аномаліям функції нейтрофілів фагоцитів, які при безпеці Крона мають більш низьку, ніж у здорових пацієнтів, фагоцитарну активність. Встановлено зв'язок захворювання з генетично обумовленими маркерами — антигенами головного комплексу гистосовместимості HLA. Припускається, що при безпеці Крона виникає специфічний, асоційований тільки з цим захворюванням антиген, що має детермінанти з нативним кишечним епітелієм. Аутоімунні процеси при безпеці Крона набувають патологічний характер і призводять до розвитку тяжких системних і локальних запальних реакцій в слизовій кишці (В.Е. Сандс, 2000).

Лікування дітей з безпецею Крона практично не відрізняється від лікування НЯК. Препарати групи 5-аміносалицилової кислоти при гранулематозному коліті менш ефективні (препаратом вибору зазвичай є месалазин), тому їх часто поєднують з кортикостероїдами. При наявності лихоманки обов'язково надають антибіотики.

Таким чином, роль інфекційного фактора в розвитку хронічних захворювань травної системи у дітей неоспорна, і вага бактеріальної, грибкової, вірусної інфекції буде збільшуватися. Це визначає необхідність посилення профілактичного напрямку в педіатричній гастроентерології, причому, крім неспецифічної профілактики, значення якої добре відомо, але не завжди реалізується в належній кількості, зростає роль специфічної профілактики, особливо нещодавно введеної в клінічну практику завдяки введенню вакцинації проти хронічного гепатиту В. Розробка нових методів специфічної профілактики, зокрема проти Нр і деяких інших інфекцій, є надзвичайно актуальною. Нацеленість лікаря-педіатра на виявлення і санацію інфекційного агента повинна бути постійною.

Список літератури знаходиться в редакції.

## Проктоседил®

5 КОМПОНЕНТІВ ДЛЯ ВПЛИВУ НА ВЕСЬ СИМПТОМОКОМПЛЕКС ГЕМОРОЮ

**РЕКТАЛЬНІ КАПСУЛИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ:**  
 Внутрішнього геморою  
 Періанальної екзема  
 Проктиту  
 Післяпологового геморою  
 Геморою у перед- і післяопераційний період  
 Тріщин в анальній ділянці

**МАЗЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ:**  
 Зовнішнього геморою  
 Внутрішнього геморою  
 Періанальної екзема  
 Проктиту

Не варто жити, сидячи на кактусі!

Р.П. МОЗ України № UA/4443/01/01 від 19.04.06, № UA/4442/01/01 від 19.04.06.  
 Перед застосуванням уважно читайте інструкцію. Зберігати в недоступному для дітей місці.  
 Реклама: лікарський засіб. Представництво «Санofi-Авентіс Груп» в Україні.  
 Київ, 04050, вул. Пимоненка, 13, оф. 7С/51, тел.: (044) 490 68 38, факс: (044) 490 68 39.

Здоров'я — це важливо