

Зміст

Погляд фахівця

Инфекционная диарея:
проблемно-ориентированный подход в педиатрии
С.П. Кривоустов. 5

Актуальні питання штучного вигодовування немовлят
О.Г. Шадрін, В.П. Місник. 13

Школа педіатра

Диференціальна діагностика кулястих утворень
легенів у дітей
В.П. Костроміна, В.О. Стриж та ін. 18

Облитерирующий бронхолит у дітей
А.С. Сенаторова, Л.Н. Черненко и др. 31

Огляд

Пероральные цефалоспорины
в практике современной педиатрии
А.П. Волосовец, С.П. Кривоустов 37

Современные тенденции в лечении
инфекций дыхательных путей у детей 46

Лекція

Физиология и патология гемостаза
Часть 1. Физиологические основы гемокоагуляции
О.С. Третьякова. 51

Клінічні дослідження

Опыт применения препарата Трайфед
экспекторант у детей раннего возраста
с острым обструктивным бронхитом
А.С. Сенаторова, О.Л. Логвинова, Д.А. Хоружевский. 62

Про оптимізацію лікування синдрому зривування у дітей
з перинатальною патологією центральної нервової системи
О.Г. Шадрін, Т.Л. Марушко та ін. 67

Зарубіжний досвід

Лікування лихоманки у дітей:
рандомізоване контрольоване дослідження
ефективності та безпеки ібупрофену та парацетамолу 71

Рекомендації

Протокол діагностики та лікування
функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей
Кишкові кольки 76

Руководство по ведению гастроэзофагеального рефлюкса
в педиатрической клинической практике 78

Закрепи у дітей та підлітків
Рекомендації NICE (травень 2010 р.) 82



СІНЕВО
медична лабораторія
synevo

ЄВРОПЕЙСЬКА МЕРЕЖА МЕДИЧНИХ ЛАБОРАТОРІЙ В УКРАЇНІ

Київ Загальна площа лабораторій: **636** м. кв.
Загальна кількість персоналу: **71** чол.



Лабораторна база: вул. Північна, 2/58-А
пр-т Героїв Сталінграду, 8
Пуща-Водиця, 7 лінія

Одеса Площа лабораторії: **157** м. кв.
Кількість персоналу: **6** чол.



Лабораторія: вул. Корольова, 5

Харків Площа лабораторії: **109** м. кв.
Кількість персоналу: **5** чол.



Лабораторія: вул. Лермонтовська, 27

Вінниця Площа лабораторії: **162** м. кв.
Кількість персоналу: **11** чол.



Лабораторія: вул. Литвиненка, 40

Всеукраїнська служба інформації:
0 (800) 50 70 30
(безкоштовно)

Ліцензія МОЗ АВ№394464 від 09.02.08. Свідоцтво про атестацію №ПТ-453/08 від 31.12.08
Свідоцтво про атестацію бактеріологічної лабораторії №ПТ-452/08 від 31.12.08

Відеоекскурсію по лабораторії
Ви можете подивитися на сайті:

www.synevo.ua

Редакційна колегія

Антипкін Юрій Геннадійович

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

Бережний В'ячеслав Володимирович

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

Беш Леся Василівна

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

Волосовець Олександр Петрович

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

Єршова Ірина Борисівна

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

Іванов Дмитро Дмитрович

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

Коренів Микола Михайлович

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

Костроміна Вікторія Павлівна

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

Крамарєв Сергій Олександрович

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

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 АМН України,
керівник відділення захворювань сполучної тканини у дітей,
керівник клініко-діагностичного відділення

Охотнікова Олена Миколаївна

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

Подольський Василь Васильович

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

Сенаторова Ганна Сергіївна

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

Третьякова Ольга Степанівна

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

Шадрін Олег Геннадійович

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

Засновник

Ігор Іванченко

Керівник проекту

Тетяна Артюніна

Видавець

ТОВ «Медіа-Агентство «Інфомедіа»

Генеральний директор

Анастасія Чаплиженко

Медичний директор

Валерій Кідонь

Шеф-редактор

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

Медичний редактор

Наталія Купко

Літературний редактор, відповідальний секретар

Катерина Шполянська

Дизайн/верстка

Олександр Ждан

Менеджер з реклами

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

Відділ передплати та розповсюдження

(044) 391-54-76
podpiska@health-ua.com

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

Передплатний індекс 37812
Журнал видається 4 рази на рік.

Підписано до друку 06.07.2010 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
реklamних 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

Инфекционная диарея: проблемно-ориентированный подход в педиатрии



Д.м.н., професор
С.П. Кривоустов

С.П. Кривоустов,

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

Диареей называют утрату твердой консистенции или увеличение частоты стула. У взрослых под понятием «диарея» понимают учащенное (более 2-3 раз в сутки) опорожнение кишечника с выделением жидких или кашицеобразных испражнений, иногда с появлением патологических примесей в виде слизи или крови. Дети первого года жизни на грудном вскармливании в норме могут опорожнять кишечник 7 и более раз в сутки, а диареей в этом возрасте следует считать учащение стула свыше 10 раз в сутки. В целом, в раннем возрасте образование кала составляет 5-10 г/кг/сутки. К возрасту 3 года выделение кала достигает нормы взрослых — 100 г/сут, а выделение его более 200 г/сут считается диареей.

Кроме того, важнейшим признаком диареи следует считать более высокое, чем в норме, содержание воды в кале — при твердом или оформленном стуле оно составляет 60-75%, при диарее — до 85-95%. Удобным является такое определение диареи: «неоформленный или жидкий стул чаще, чем обычно для конкретного человека». Частый оформленный стул обычно не является диареей, как и неоформленный, «пастообразный» стул детей, находящихся на грудном вскармливании.

Диарея может иметь инфекционное и неинфекционное происхождение. Последнее имеет место при отравлении металлами, грибами и др., при разнообразных соматических заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), например, неспецифическом язвенном колите, синдроме раздраженного кишечника, при хирургической патологии, например, при остром аппендиците.

Инфекционная диарея является симптомом острой кишечной инфекции (ОКИ), которая может быть вызвана различными вирусами, бактериями и паразитами. Часто инфекция распространяется через загрязненные пищевые продукты, питьевую воду или от человека к человеку в результате ненадлежащей гигиены. ОКИ доминирует в детской практике, а в МКБ-10 кишечные инфекции вынесены в рубрику A00-A09.

По данным ВОЗ (информационный бюллетень № 330, 2009), диарея является второй по значимости причиной смерти среди детей в возрасте до 5 лет. Ежегодно

в мире возникает около двух миллиардов случаев заболевания диареей, и от нее умирает 1,5 миллиона детей. По данным World health statistics (2010), в настоящее время отмечается более чем 20-кратное различие между уровнем детской смертности в бедных странах и странах с высоким уровнем дохода. Самой значительной угрозой, создаваемой диареей, является дегидратация.

Этиология инфекционных диарей у детей включает такие возбудители, как *Bacillus* spp., *Brucella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Clostridium* spp., *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolytica* и *Y. pseudotuberculosis*, вирусы гепатита А, *Rotavirus*, *Noroviruses*, *Astroviruses*, *Adenoviruses*, *Parvoviruses*, *Angiostrongylus cantonensis*, *Cryptosporidium* spp., *Cyclospora cayatanensis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Toxoplasma gondii*, *Trichinella spiralis* и др.

В индустриальных странах причиной острой диареи являются в основном вирусы. Ротавирусная инфекция — ведущая причина тяжелого, обезвоживающего гастроэнтерита у детей, приводящая к трети всех случаев госпитализаций по поводу диареи и 500 000 смертельных исходов в год во всем мире. Практически все дети в индустриальных и развивающихся странах бываю инфицированы ротавирусами к возрасту 3-5 лет.

Человеческие калицивирусы (*HuCVs*) — норовирусы и саповирусы — принадлежат к семейству *Caliciviridae*. Ранее они носили названия «Норвок-подобный вирус» и «Саппоро-подобный вирус». Норовирусы — наиболее частая причина вспышек гастроэнтерита, поражающего все возрастные группы; саповирусы в основном опасны для детей. По всей вероятности, инфицирование ими — это вторая по частоте (после ротавирусов) причина развития эпизодов тяжелого гастроэнтерита у детей (4-19%).

В развитых странах причиной возникновения диареи, вызванной *E. coli*, чаще всего является энтерогеморрагическая *E. coli* (ЕНЕС, в т. ч. *E. coli* 0157:H7); она также вызывает тяжелый геморрагический колит, гемолитический уремический синдром. Энтеротоксическая *E. coli* (ЕТЕС) вызывает болезнь путеше-

ственников, а также диарее у детей в развивающихся странах. Энтеропатогенная *E. coli* (ЕРЕС) в качестве возбудителя актуальна для детей младше 2 лет. Энтероинвазивная *E. coli* (ЕІЕС) — причина кровавой диареи, обычно сопровождающейся лихорадкой. Энтероагрегантная *E. coli* (ЕАggЕС) — причина водной диареи у маленьких детей, персистирующей диареи у детей и взрослых с ВИЧ.

В мире ежегодно регистрируется 160 миллионов инфицированных шигеллой, в основном это дети. *Shigella sonnei* вызывает умеренно выраженное заболевание, наиболее часто встречается в развивающихся странах. Для инфекции *S. flexneri* характерны дизентерийные симптомы и персистирующий характер инфекции, особенно в развивающихся странах. *S. dysenteriae* типа 1 продуцирует токсин Shiga; она, как и ЕНЕС, вызывает эпидемии кровавой диареи в Азии, Африке и Центральной Америке.

Холерный вибрион: многие штаммы *Vibrio* являются причиной диареи в развивающихся странах. *V. cholerae* серогрупп 01 и 0139 вызывают быстрое и тяжелое обезвоживание. *Campylobacter* превалирует у взрослых, его выделяют из фекалий у новорожденных и детей в развивающихся странах. Все серотипы (> 2000) сальмонелл патогенны для человека, наибольшему риску заболевания подвергаются новорожденные и пожилые люди.

Из паразитов наиболее частой причиной развития острой диареи у детей служат *Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium parvum*, *Entamoeba histolytica* и *Cyclospora cayetanensis*. Эти агенты ответственны за относительно небольшую часть случаев инфекционной диареи в развивающихся странах, а в развитых странах встречаются редко — обычно только у путешественников.

Диарея продолжительностью менее 2 недель классифицируется как острая и является в большинстве случаев проявлением ОКИ. Хроническая диарея (более 2 нед) требует исключения у грудных детей таких проявлений, как постгастроэнтерический синдром мальабсорбции, непереносимость белка коровьего молока, вторичная дисахаридазная недостаточность, муковисцидоз, анатомические аномалии, а в более старшем возрасте — хронических воспалительных заболеваний кишечника, постгастроэнтерического синдрома мальабсорбции, синдрома раздраженной кишки, лямблиоза, вторичной дисахаридазной недостаточности, муковисцидоза, целиакии и др.

Среди механизмов возникновения острой инфекционной диареи выделяют осмотический, секреторный и экссудативный (воспалительный) компоненты. Согласно современной классификации, рекомендованной ВОЗ, все инфекционные диареи делятся на секреторные (водянистые, невоспалительные) и инвазивные (кровянистые, воспалительные).

Секреторные диареи в большинстве случаев вызываются вирусами, некоторыми бактериями, выделяющими энтеротоксины, и, реже, простейшими. Среди вирусов в первую очередь следует отметить ротавирусы. Вызываемые ими диареи характеризуются преобладанием секреторного и осмотического механизмов развития. Секреторные диареи в основном сопровождаются поражением тонкого кишечника с развитием клини-

ческой картины энтерита: обильный водянистый стул без патологических примесей, наличие остатков непереваренной пищи. Тяжесть состояния определяется степенью дегидратации.

Инвазивные диареи вызывают преимущественно бактерии: шигеллы, сальмонеллы, энтероинвазивные и энтерогеморрагические эшерихии, кишечная иерсиния, кампилобактер, клостридии, стафилококк и некоторые другие возбудители. Наиболее частый механизм их развития — экссудативный (воспалительный). Инвазивные диареи протекают с поражением преимущественно толстого кишечника и характеризуются синдромом колита: скудным стулом с примесью слизи, крови, иногда гноя. Симптомы интоксикации превалируют над клиникой дегидратации (С.А. Крамарев, 2004).

Постановка диагноза. При сборе анамнеза у ребенка с диареей особое внимание следует обратить на время появления диареи, ее выраженность и характер (частота стула, наличие крови в стуле, др.), признаки дегидратации, температуру тела, наличие и выраженность рвоты, боли в животе и их характер, вздутие живота, наличие пальпируемого уплотнения, образования в брюшной полости, сопутствующие признаки в виде сыпи, катаральных явлений. Важны вопросы о контактах с животными, о путешествиях в последнее время, об употреблении некипяченой питьевой воды или воды из открытых водоемов, соблюдении гигиены, о количестве выпитой жидкости, частоте мочеиспускания или смены пеленок, динамике массы тела, приеме различных лекарственных средств и др.

При общем осмотре акцент должен быть сделан на оценке статуса гидратации пациента. Необходимо оценить общее состояние больного (хорошее, бодрое, возбужденное, беспокойное, летаргическое, бессознательное), состояние глаз (нормальные, запавшие, очень запавшие, сухие), слезы (есть, отсутствуют), рот и язык (влажные, сухие, очень сухие), жажду (пьет нормально, пьет с жадностью, пьет плохо, не может пить), как расправляется кожная складка (быстро, медленно или очень медленно, т. е. ≥ 2 сек).

Обезвоживание рассматривается как *тяжелое*, если имеются два или более из следующих признаков: заторможенность/отсутствие сознания; пациент не может пить или пьет плохо; кожная складка расправляется очень медленно (≥ 2 сек). Обезвоживание рассматривается как *умеренное*, если имеются два или более из следующих признаков: беспокойство; повышенная раздражительность; запавшие глаза; пациент жадно пьет; кожная складка расправляется медленно. Обезвоживания нет, если имеющиеся признаки недостаточны, чтобы констатировать наличие умеренного или тяжелого обезвоживания.

При умеренном обезвоживании потеря массы тела составляет 3–8%; отмечаются сухость слизистых, уменьшение или прекращение выделения слез, сонливость или беспокойство. При тяжелом обезвоживании симптомы те же, но потеря массы тела составляет > 9% и отмечаются симптомы ухудшения периферической перфузии: при проверке скорости наполнения капилляров симптом «белого пятна» > 2 сек. Может наблюдаться летаргия и сонливость (следует помнить, что это

Таблиця 1. Клинические и лабораторные показатели при оценке тяжести обезвоживания в результате гастроэнтерита (K. Armon, E.J. Elliott. In: V.A. Mover et al: Evidence-based Pediatrics and Child Health, London, BMJ Books, 2000)

Симптом или показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %
Тургор кожи	65	56
Скорость наполнения капилляров	35	86
Западение глаз	81	27
ЧСС > 130 в мин	56	49
Беспокойство или сонливость	91	10
Олигурия	41	48
Западение большого родничка	54	25
Систолическое АД < 100 мм рт. ст.	45	62
Отсутствие слез	43	66
Глубокое ацидотическое дыхание	50	74
ЧД < 30 в мин	51	69
Сухость слизистой рта	85	29
Жажда	66	49
Мочевина сыворотки > 6,5 ммоль/л	71	71
pH капиллярной крови < 7,35	43	80
Дефицит оснований > 7	67	52

разные понятия – летаргический ребенок не просто спит, его сознание притуплено, он не может полностью проснуться, иногда создается впечатление, что ребенок теряет сознание).

Представляет интерес исследование по изучению информативности различных симптомов и показателей в оценке тяжести обезвоживания в результате гастроэнтерита (табл. 1) (K. Armon, E.J. Elliott, 2000).

Диарея является опасной, когда у ребенка имеет место дегидратация, хирургические заболевания (энтероколит при болезни Гиршпрунга, аппендицит и др.), другие неотложные состояния, например, гемолитико-уремический синдром. Следует помнить, что *Shigella* и *E. coli* могут вызвать судороги вследствие лихорадки и выработки токсина, сальмонеллез осложняется бактериемией приблизительно у 6% инфицированных больных, в раннем детском возрасте – в 11-45% случаев, а у пациентов с дефектами иммунитета или болезнями крови имеет место повышенный риск остеомиелита. Избыточный рост *Clostridium difficile*, сопровождающийся высвобождением цитотоксина, приводит к опасному для жизни псевдомембранозному колиту. Штамм *E. coli* O157:H7 вызывает диффузное поражение эндотелия с развитием гемолитико-уремического синдрома, тромбocytopенической пурпуры.

Таблиця 2. Рекомендации ВОЗ относительно состава и осмолярности растворов для оральной регидратации

Годы	Глюкоза (г/л)	Натрий (ммоль/л)	Калий (ммоль/л)	Хлор (ммоль/л)	Бикарбонат или цитрат (ммоль/л)	Осмолярность (ммоль/л)
1975	20	90	20	80	30	311
2002	13.5	75	20	65	30	245
2005	13.5	75	20	65	10	245

В целом, к внекишечным проявлениям и осложнениям ОКИ относят вульвовагинит, инфекции мочевой системы, эндокардит, остеомиелит, менингит, пневмонию, гепатит, перитонит, инфекции мягких тканей, сепсис, а также реактивные артриты (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Cryptosporidium*, *Clostridium difficile*), синдром Гийена – Барре (*Campylobacter*), гломерулонефрит (*Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*), IgA-нефропатию (*Campylobacter*).

N.M. Thielman, R.L. Guerrant (2004) предложили 6 основных этапов в оценке острой инфекционной диареи:

- 1) первичная оценка;
- 2) симптоматическая терапия;
- 3) выбор врачебной тактики;
- 4) анализ образцов фекалий;
- 5) антибактериальная терапия по показаниям;
- 6) извещение эпидемиологической службы.

Лечение диареи. Интегрированное ведение болезней детского возраста (ИББДВ) как современная стратегия

ВОЗ и ЮНИСЕФ предусматривает четкий алгоритм ведения ребенка, в том числе с диареей. В основе клинического руководства ИББДВ лежат следующие принципы: все больные дети в возрасте до 5 лет должны осматриваться на предмет признаков опасности, а все младенцы должны осматриваться на предмет признаков очень тяжелого заболевания, наличие этих симптомов указывает на необходимость срочного направления ребенка в стационар. После этого дети и младенцы осматриваются на предмет основных симптомов, среди которых акцент сделан в том числе и на диарею. Процесс ИББДВ состоит из ряда шагов, которые должен выполнить медицинский работник: оценить, классифицировать заболевание, определить лечение, лечить ребенка или младенца, консультировать мать, проводить последующий осмотр.

Важнейшей задачей при курации ребенка с инфекционной диареей является грамотное проведение оральной регидратационной терапии (ОРТ) с помощью растворов для оральной регидратации (ОРС – оральные регидратационные соли).

Рекомендуемые в настоящее время ОРС должны содержать натрия 2,5 г/л, калия 1,5 г/л, цитрата 2,9 г/л, глюкозы 13,5 г/л, иметь общую осмолярность 245 мОсм/л. Раствор ОРС как смесь чистой воды, соли и сахара может быть безопасно приготовлен в домашних условиях (табл. 2).

Рекомендации относительно состава и осмолярности ОРС изменялись в динамике. В 2002 г. ВОЗ рекомендовала проводить оральную регидратацию растворами с пониженной осмолярностью, так как при лечении

такими растворами улучшается всасывание в кишечнике и сокращаются объем и длительность диареи. Исследование N.H. Alam et al. (JAMA, 2006), включавшее 53 280 пациентов с диареей, показало, что при оральной регидратации растворами с пониженной осмолярностью частота клинически значимой гипонатриемии не повышалась, и именно они должны использоваться для лечения обезвоживания при поносах.

При диарее без обезвоживания ребенок может получать лечение дома. Если ребенок находится на грудном вскармливании, его не следует прекращать, а, напротив, посоветовать матери чаще прикладывать ребенка к груди и увеличить продолжительность каждого кормления. Дополнительно проводят оральную регидратацию: для детей до 2 лет по 50-100 мл после каждого жидкого стула, для детей в возрасте 2 года и старше — по 100-200 мл после каждого жидкого стула. Если у ребенка рвота, следует выждать 10 мин и продолжать оральную регидратацию, но медленнее. Дополнительная жидкость используется до тех пор, пока диарея не прекратится. ОРС или чистая вода дается по принципу «столько, сколько ребенок сможет выпить», а после 2-летнего возраста можно использовать чай и другие жидкости.

При умеренном обезвоживании приблизительный объем раствора для оральной регидратации (в мл), который необходимо дать ребенку в течение 4 часов, можно рассчитать по формуле, умножив массу тела (в кг) на 75 (табл. 3). Также можно использовать таблицу, но если ребенок с охотой пьет раствор и просит еще, то можно дать больше, чем рекомендовано. Через 4 часа вновь нужно оценить статус гидратации и принять решение о плане ведения пациента.

Таблица 3. Объем раствора для оральной регидратации, который следует дать ребенку с умеренным обезвоживанием в течение 4 часов

Возраст ребенка	До 4 мес	4-12 мес	12 мес – 2 года	2-5 лет
Масса тела	< 6 кг	6 – <10 кг	10 – <12 кг	12-19 кг
Объем раствора, мл	200-400	400-700	700-900	900-1400

При тяжелом обезвоживании необходимо немедленно вводить **жидкость внутривенно**. Если ребенок может пить, ему нужно давать ОРС, пока устанавливается капельница. Детям до 12 мес необходимо внутривенно ввести 30 мл/кг раствора Рингера лактата в течение 1 часа, затем еще 70 мл/кг в течение 5 часов. Детям от 12 мес до 5 лет следует внутривенно ввести 30 мл/кг раствора Рингера лактата в течение 30 мин, затем еще 70 мл/кг в течение 2,5 часов. Если нет раствора Рингера лактата, то вводят 0,9% раствор NaCl. ОРС показаны, как только ребенок сможет пить, из расчета около 5 мл/кг/час.

Согласно Практическим рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической организации (M. Farthing, G. Lindberg, P. Dite, et al., 2008), **показанием для госпитализации при острой диарее являются:**

- возраст ребенка < 6 мес или масса тела < 8 кг;
- лихорадка – 38 °С для детей до 3 мес или 39 °С для детей 3-36 мес;

- видимая кровь в стуле;
- диарея с высокой частотой стула, включая большие объемы выделяемого кала;
- персистентная рвота;
- тяжелое обезвоживание;
- недостаточный ответ на пероральную регидратацию;
- общее ухудшение состояния или отсутствие улучшения состояния в течение 48 часов;
- изменение ментального статуса пациента.

При поносе **диетическое питание** должно учитывать принцип механического и химического щажения, в отечественной гастроэнтерологии рекомендуют диеты № 4, № 4б. В американской педиатрической школе популярна диета «BRAT» (Bananas – бананы, Rice – рис, Applesauce – пюре из печеного яблока, Toast – подсушенный хлеб), а также «BRATT» (плюс Tea – чай), «BRATTY» (плюс Yogurt – йогурт). Соки следует исключить, многие соки содержат сорбитол, который не усваивается в кишечнике, увеличивает водянистость стула. Главное при ОКИ у детей первого года жизни – не прекращать грудного вскармливания. Также следует помнить, что применение исключительно жидкостей без питания ребенка может само по себе спровоцировать понос, называемый стулом голодающих.

Следует знать, что в норме кишечный эпителий обновляется за 3-5 дней, а после вирусной ОКИ восстановление кишечного эпителия наступает через 7-10 дней, полная же нормализация его функции – через 2 недели. Иногда, особенно у грудных детей, после вирусного гастроэнтерита отмечается понос, обусловленный переходящей дисахаридазной недостаточностью.

Для решения вопроса **антибиотикотерапии** острой кишечной инфекции у детей важно ее разделение на диарею без крови (водянистая, секреторная диарея) и диарею с кровью (кровянистая, инвазивная диарея). Водянистая диарея возникает вследствие нарушения всасывания и увеличения секреции жидкости в тонком кишечнике, и при этом именно ротавирусы являются наиболее частой ее причиной у детей. Антимикробная терапия указанного вида диареи обычно не назначается, исключением являются инфекции, вызываемые *V. cholerae*.

Кровянистую диарею вызывают микроорганизмы, которые поражают толстый кишечник и приводят к деструкции эпителиального слоя; наиболее частые ее возбудители – шигеллы. Руководства ВОЗ по лечению диареи указывают, что необходимо назначить антибиотик, к которому чувствительно большинство штаммов *Shigella* в данном регионе; при этом не рекомендованы метронидазол, левомецетин, нитрофураны, сульфаниламиды, аминогликозиды, амоксициллин и цефалоспорины I-II поколений.

В практической деятельности удобно использовать **Резолюцию участников «круглого стола» по рациональной антимикробной терапии распространенных заболеваний детского возраста** от 24 февраля 2010 г. в г. Киеве, где были особо выделены показания к назначению антибактериальных препаратов при ОКИ у детей:

- среднетяжелые и тяжелые формы инвазивных диарей;
- тяжелые формы секреторных диарей;

- септические формы инфекции при сопутствующей онкогематологической патологии, гемолитической анемии, иммунодефиците.

При тяжелом состоянии ребенка и/или невозможности приема лекарства через рот используют внутривенный путь введения антибиотика, а при нетяжелом — пероральный. В качестве стартовой антибиотикотерапии ОКИ у детей следует рассматривать парентеральное введение цефтриаксона 50-100 мг/кг/сут, пероральное введение цефиксима 8 мг/кг/сут в 1-2 приема или азитромицина (в первые сутки 10 мг/кг, на 2-5 сутки 5 мг/кг). Используют схемы ступенчатой антимикробной терапии ОКИ у детей.

В зарубежных рекомендациях при шигеллезе рекомендованы цефтриаксон, цефиксим, цiproфлоксацин, ампициллин, сульфаметоксазол/триметоприм; при сальмонеллезе — в случае неосложненных гастроэнтеритов антибиотики не показаны, тем более что большинство штаммов антибиотикорезистентны; антимикробные средства показаны: детям младше 3 мес; лицам с патологией иммунной системы; при инфекции, вызванной *Campylobacter jejuni* — азитромицин, *Clostridium difficile* — метронидазол, ванкомицин, *Giardia lamblia* — метронидазол и др. Во многих зарубежных руководствах в лечении бактериальных инфекций, включая шигеллез, рассматривается цiproфлоксацин. В Украине нет разрешения для его применения у детей, и проф. С.А. Крамарев (2010) указывает, что его использование в дозе 15 мг/кг 2 раза в сутки допустимо лишь по жизненным показаниям, при отсутствии другой альтернативы.

Широкое применение в лечении ОКИ находит цефиксим (Цефикс), в том числе в схемах ступенчатой терапии цефалоспоридами III генерации. Это показано в работах С.В. Кузнецова, О.М. Ольховской (2009), С.А. Крамарева (2008, 2009, 2010) и др. Так, высокая эффективность этого перорального цефалоспорида III генерации в стартовой терапии ОКИ составляет 80%, в схемах ступенчатой терапии — 93,3% (как пероральный этап после цефтриаксона), умеренная эффективность в стартовой терапии ОКИ показана в 20%, в схемах ступенчатой терапии — 6,7% (С.А. Крамарев, 2010). При этом в исследованиях О.В. Тихомировой и соавт. (2008) показано, что цефиксим не оказывает ингибирующего воздействия на резидентную микрофлору микробиоценоза просвета толстой кишки.

Неспецифическая антидиарейная терапия не влияет на причину, вызвавшую диарею. Прием лоперамида у детей с острой и персистирующей диареей обычно не нужен; более того, ему свойственны серьезные побочные явления. Из антисекреторных препаратов в литературе обсуждается роль субсалицилата висмута и ингибитора энкефалиназы рацекадотрила. Известны работы о роли адсорбентов, в частности, смектита.

В 2004 г. ВОЗ и ЮНИСЕФ выступили с совместным заявлением, в котором рекомендовалось применение добавки цинка при лечении диареи. Накоплена серьезная доказательная база о позитивном влиянии цинка на тяжесть и продолжительность острой или персистирующей диареи у детей, в частности, в развивающихся странах.

Важное значение пробиотиков в терапии ОКИ широко освещено в литературе (С.А. Крамарев, Д.С. Янковский, 2001, 2003, В.П. Широбоков, Д.С. Янковский, Г.С. Димент, 2009, и др.) Доказана целесообразность введения в комплексное лечение кишечных инфекций современных **мультипробиотиков**. Пробиотические микроорганизмы, в частности, продуцируют широкий спектр витаминов, ферменты, бактериоцины, аминокислоты, углеводные биополимеры, органические кислоты и другие биологически активные метаболиты, повышающие иммунобиологическую реактивность организма, интенсифицирующие репарационные процессы в кишечной стенке, ускоряющие процессы детоксикации. При этом повышается эффективность комплексного лечения и снижается отрицательное побочное влияние этиотропной терапии на организм ребенка.

Из **симптоматической терапии** важно лечение, направленное на купирование синдрома абдоминальной боли при ОКИ, которая, как правило, носит спастический характер. Двигательная функция ЖКТ находится под контролем многочисленных регулирующих импульсов со стороны центральной, периферической, энтеральной нервных систем, она регулируется большой группой желудочно-кишечных пептидов и биоактивных молекул, действующих паракринно и как нейротрансмиттеры на уровне Мейснеровского и Ауэрбаховского нервных сплетений. При этом парасимпатическая система вызывает сокращение, а симпатическая — расслабление гладкой мускулатуры; связывание серотонина с рецепторами 5-МТ3 способствует расслаблению, а с 5-МТ4 — сокращению волокна; при связывании эндогенных опиатов с m- и d-опиатными рецепторами миоцитов происходит стимуляция, а с k-рецепторами — замедление моторики пищеварительного тракта.

Патогенез гладкомышечного спазма включает стресс, приводящий к изменению импульсов ЦНС, усиление парасимпатических влияний, ослабление симпатических влияний, нарушение баланса нейротрансмиттеров и регуляторных пептидов (холецистокинина, мотилина, серотонина, энкефалинов, эндорфинов, вазоактивного интестинального пептида и др.) Из релаксантов гладкой мускулатуры ЖКТ у детей чаще применяются спазмолитики прямого действия и М-холинолитики, которые снижают концентрацию интрацеллюлярных ионов кальция, что приводит к мышечной релаксации. Поскольку сократительная активность гладких мышц инициируется парасимпатической нервной системой и стимуляцией ацетилхолином М-холинорецепторов на клеточной мембране миоцита, то применение именно антихолинэргических средств обосновано и эффективно.

Современным высокоселективным в отношении гладкомышечных клеток ЖКТ М₃-холиноблокатором является прифиния бромид (Риабал), особенно удобный для педиатрической практики, так как выпускается не только в таблетках и парентеральной форме, но и в форме сиропа. Прифиния бромид выборочно блокирует М-холинорецепторы органов брюшной полости, способствует нормализации перистальтики, снижает тонус гладкой мускулатуры и практически не влияет на М-холинорецепторы других органов, уме-

ренно угнетає секрецію соляної кислоти. Он має високий профіль безпеки і може застосовуватися у дітей різного віку, що доведено в багатьох роботах Н.В. Нагорної і соавт. (2007, 2008, 2009), Ю.В. Марушко (2010), С.А. Крамарева (2010), Ю.В. Белоусова (2010) і др.

В профілактиці інфекційної діареї у дітей найбільше значення мають:

- дотримання санітарно-гігієнічних норм;
- грудне вигодовування з відсутністю додаткової рідини і продуктів у дітей до 6 місяців віку;
- вакцинація проти ротавірусної інфекції.

Також слід пам'ятати, що раціональне харчування з використанням мультипробиотиків сприяє оздоровленню мікробіоценозу кишечника, сприяє підвищенню колонізаційної резистентності організму, перешкоджає заселенню шлунково-кишкового тракту інфекційною мікрофлорою.

Список літератури знаходиться в редакції

АНОНС

**XII Всеукраїнська науково-практична конференція
«Актуальні питання педіатрії»,
присвячена пам'яті члена-кореспондента НАН, АМН України, РАМН,
професора В.М. Сідельникова
16–17 вересня 2010 року
м. Донецьк**

Шановні колеги!

До участі у Всеукраїнській конференції запрошуються дитячі лікарі, лікарі з фаху «загальна практика – сімейна медицина», організатори охорони здоров'я, викладачі педіатричних та профільних кафедр вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації та закладів післядипломної освіти МОЗ України, науковці профільних науково-дослідних установ АМН та МОЗ України.

У ході конференції будуть розглянуті сучасні проблеми догляду за здоровою дитиною та її вигодовування, проблеми діагностики, лікування та профілактики поширених захворювань дитячого віку. 17 вересня 2010 року також відбудеться науково-методична конференція «Актуальні питання викладання педіатрії у вищих медичних навчальних закладах III-IV рівнів акредитації МОЗ України».

Контактні дані оргкомітету

завідувач кафедри педіатрії № 2
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця,
професор Волосовець Олександр Петрович,
Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2,
проспект Алішера Навої, 3,
м. Київ, 02660
Електронна адреса: krivopustov@voliacable.com
<http://conference-sidelnikov.org.ua>

Адреса проведення конференції: м. Донецьк, пр. Ілліча 16, актовий зал Донецького національного медичного університету імені Максима Горького.

Іногородніх учасників конференції просимо заздалегідь потурбуватися про місце проживання у м. Донецьк та квитки на поїзд.

Інформаційний спонсор – журнал «Дитячий лікар»

Актуальні питання штучного вигодовування немовлят

О.Г. Шадрін, В.П. Місник,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України», м. Київ

Із розвиткомнутриціології, як невід'ємної структури педіатрії та суміжних із нею медико-біологічних наук, стає все більш явним, що фундамент здоров'я дорослої людини закладається ще в дитинстві. Тому організацію повноцінного харчування, адекватного віковим потребам та функціональній зрілості дитини, треба розглядати як один із найважливіших пріоритетів медичної допомоги дітям на усіх етапах їх розвитку.

Кращим харчуванням для здоров'я новонародженого та дитини першого року життя є виключно природне вигодовування протягом щонайменше 6 місяців. Грудне молоко має оптимальний склад (як за кількістю, так і за якістю) всіх харчових речовин – білків, жирів, вуглеводів, вітамінів та мінералів, що необхідні для забезпечення інтенсивного росту малюка, враховуючи незрілу систему органів травлення. Воно має унікальні захисні властивості, оберігаючи від бактеріальних та вірусних інфекцій, запобігає виникненню алергії, позитивно впливає на дозрівання та функціонування багатьох органів і систем, у тому числі імунної, травної.

Проте, незважаючи на усі переваги грудного вигодовування, інколи виникає необхідність переведення дитини на змішане або штучне вигодовування. У кожному окремому випадку такий перехід повинен бути обґрунтований лікарем і може здійснюватись лише за умов використання усіх спроб щодо підвищення рівня лактації. Крім того, слід пам'ятати, що перехід малюка, особливо у перші місяці життя, на змішане або штучне вигодовування є для нього стресовою ситуацією, яка супроводжується зміною процесів травлення, обміну речовин, мікрофлори кишечника і т. ін.

Саме тому для організації правильного змішаного або штучного вигодовування необхідно використовувати сучасні молочні суміші (замінники грудного молока) промислового виробництва, як вітчизняні, так і закордонні, склад яких, відповідно до міжнародних вимог (Codex Alimentarius Commission of FAO/WHO), задовольняє потреби дітей у основних харчових речовинах та енергії, залежно від періоду їх розвитку. Більшість цих сумішей готують на основі високоякісного коров'ячого

молока (інколи – козячого) із використанням високоякісної немолочної сировини – рослинної олії, ди- та полісахаридів, вітамінів. Слід також зазначити, що фірми-виробники постійно вдосконалюють склад цих продуктів шляхом використання спеціальних технологічних прийомів та підбору необхідних харчових інгредієнтів, наближаючи його до складу грудного молока.

Проте ні один із цих продуктів не може повністю замінити грудне молоко матері, яке дитина отримує стерильним із молочної залози.

Напрямки вдосконалення складу замінників грудного молока

Основним підходом до створення сумішей для змішаного й штучного вигодовування є корекція складу коров'ячого молока з ряду позицій, а саме:

- корекція білкового та амінокислотного складу;
- оптимізація жирно-кислотного та вуглеводного складу;
- зменшення кількості кальцію, калію, натрію;
- збагачення комплексом вітамінів та мінералів;
- збільшення кількості біфідогенних та захисних факторів;
- додаткове введення біологічно активних речовин, які необхідні для повноцінного розвитку малюка, але містяться в дуже малих концентраціях у коров'ячому молоці (таурин, карнітін, омега-3 і омега-6 жирні кислоти, нуклеотиди, олігосахариди).

Адаптація білкового компоненту, насамперед, полягає у зменшенні кількості загального білка – з 2,8-3,2 г/100 мл у коров'ячому молоці до 1,4-1,6 г/100 мл у готовій суміші, що значно наближає його до рівня у грудному молоці (0,9-1,3 г/100 мл). Проте тепер на ринку України є суміші, де рівень білка знижений до 1,2-1,3 г/100 мл.

Адаптація білкового компоненту дозволяє усунути несприятливий вплив надмірної кількості білка на недостатню функцію виділення незрілими нирками, азотистий та мінеральний обмін, функцію печінки та травного тракту немовляти. Технологія адаптації білка коров'ячого молока здійснюється, головним чином,

шляхом уведення до складу суміші сироваткових білків, які представлені в основному незамінними амінокислотами, що переважають у грудному молоці та є дуже важливими для будовання тканин дитячого організму, який росте. Саме тому співвідношення сироваткового білку та казеїну в сумішах приводять у відповідність до 60:40 або 70:30 (у грудному молоці це співвідношення становить 80:20). Це поліпшує збалансованість есенціальних амінокислот (знижується кількість токсичних амінокислот, підвищується вміст триптофану, цистину), підвищує біологічну цінність білка суміші та його засвоюваність. Крім того, білки молочної сироватки утворюють у шлунку дитини більш ніжний та легше засвоюваний згусток, ніж казеїн, який переважає у цільному коров'ячому молоці.

До складу більшості замінників грудного молока додатково вводять *таурин* (вільну амінокислоту, що містить сірку), який присутній у грудному молоці в високих концентраціях – до 5,0 мг/100 мл (у коров'ячому молоці – 0,14 мг/100 мл). Ця амінокислота належить до числа незамінних для дітей перших тижнів та місяців життя, особливо тих, що народилися передчасно. Таурин необхідний для формування тканин мозку, сітківки очей, перетравлювання жирів; він позитивно впливає на захисні функції організму (фагоцитоз) та гемопоетичні функції кісткового мозку.

В останні роки до складу багатьох замінників грудного молока стали вводити *нуклеотиди* (пурини та піримідини), які містяться у значній кількості в молоці матері. Ці азотовмісні харчові речовини відіграють важливу роль у життєдіяльності всіх клітин організму. Вони беруть участь у синтезі нуклеїнових кислот, внутрішньоклітинному метаболізмі азотистих основ, є універсальним джерелом енергії, зв'язані з обміном вуглеводів, синтезом есенціальних ліпідів. У період максимальної незрілості організму нуклеотиди сприяють становленню та дозріванню шлунково-кишкового тракту й імунної системи дитини; чинять пребіотичну дію на формування кишкового нормобіозу; при пошкодженні слизової оболонки кишечника різними патогенами (включаючи радіоактивні речовини) стимулюють регенеративні процеси.

Адаптація жиrowого компоненту передбачає часткову або повну заміну молочного жиру однією або сумішшю натуральних олій, які є багатим джерелом поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) класів омега-6 (лінолева, арахідонова) та омега-3 (ліноленова та ін.), враховуючи те, що у коров'ячому молоці їх вміст особливо низький. Джерелом ПНЖК класу омега-6 є соняшникова, кукурудзяна, пальмова та сафлорова олії, а ПНЖК класу омега-3 – соєва, лляна та конопляна олії, риб'ячий жир. Комплекс рослинних жирів забезпечує правильне, як у грудному молоці, співвідношення омега-6 і омега-3 жирних кислот у сумішах (від 7:1 до 9:1). Важливість цього зумовлена тим, що лінолева та ліноленова жирні кислоти в організмі є попередниками довголанцюгових поліненасичених жирних кислот (ДЛПНЖК) – арахідонової, ейкозопентаєнової, докозогексаєнової, які відіграють особливу роль у дозріванні та функціонуванні ЦНС плоду та дитини грудного віку, а також у формуванні їх імунного захисту.

Із метою поліпшення розщеплення та засвоєння жиру, а також його метаболізму, до складу сучасних замінників грудного молока вводять невеликі кількості природних емульгаторів (лецитин, моно- та дигліцериди) і L-карнітин, який стимулює здатність вищих ненасичених жирних кислот проникати через мембрани мітохондрій, де вони піддаються β-окисленню.

Адаптація вуглеводного компоненту. Кількісна адаптація передбачає збільшення вмісту вуглеводів з 4,8 г/100 мл у коров'ячому молоці до 7,4 г/100 мл, як у жіночому молоці. Для здорових немовлят найкращим вуглеводом є лактоза грудного молока, яка має важливе фізіологічне значення для дітей грудного віку. Вона є не тільки енергетичним субстратом, але й містить у своїй структурі олігосахариди (галактоолігосахариди), які цілеспрямовано впливають на формування нормобіоценозу в товстому кишечнику (мають біфідогенну дію), сприяє всмоктуванню кальцію, нормалізує рівень рН у товстому кишечнику.

Вміст лактози у коров'ячому молоці значно нижчий, ніж у грудному, і вона має менш виражену біфідогенну дію. У сумішах для змішаного та штучного вигодовування окрім лактози (як самостійно, так і в комплексі з нею) використовуються інші природні вуглеводи – декстринмальтоза (мальтодекстрин), солодовий екстракт, глюкозний сироп, сахароза, кукурудзяна та інші види патоки, що містять переважно декстринмальтозу. Новим напрямом корекції вуглеводного компоненту адаптованих сумішей є *введення до їх складу пребіотиків* (спеціально підібраних композицій фрукто- та галактоолігосахаридів, полісахаридів тощо), які більш виражено відтворюють біфідогенний ефект грудного молока. Це дозволяє природним шляхом підвищити вміст корисної мікрофлори кишок у дітей, а також покращити біодоступність харчових речовин (зокрема кальцію), перебіг процесів обміну речовин, резистентність організму до інфекційних захворювань.

Крім сумішей, що мають пребіотичну дію, на ринку України присутні суміші із пробіотичною дією, які містять у своєму складі мікроорганізми нормальної мікрофлори кишечника дитини і позитивно впливають на становлення біоценозу кишок та стан здоров'я малюка. Ці суміші можуть бути прісними (до їх складу входять біфідобактерії) та кисломолочними. Останні є більш ефективними, бо біологічна цінність цих сумішей підвищена за рахунок кисломолочного бродіння, під час якого продукт набуває пробіотичних властивостей. Прісні суміші дають дітям першого півріччя, а кисломолочні – другого.

Адаптація вмісту вітамінів. Вміст багатьох вітамінів у коров'ячому молоці нижчий, ніж у жіночому. Крім того, значні втрати деяких вітамінів відбуваються під час технологічного процесу виготовлення молочних сумішей. Тому усі замінники грудного молока містять збалансований комплекс усіх водо- та жиророзчинних вітамінів із розрахунку добової потреби в них дітей 1-го року життя.

Враховуючи значну роль вітаміноподібних речовин для організму, що росте, склад багатьох сумішей збагачують холіном та інозитолом, які беруть участь у мієлінізації нервових волокон, формуванні тканин мозку, утворенні біологічно активних сполук.

Адаптація мінерального компоненту. Сучасні адаптовані молочні суміші містять усі необхідні для дитини мінеральні солі та мікроелементи (включаючи залізо, мідь, цинк, йод та ін.) у адекватній та збалансованій кількості. При цьому важливим є зниження вмісту в них рівня кальцію, калію, натрію, та забезпечення оптимального співвідношення кальцію і фосфору (не менше ніж 2:1), що необхідно для ефективного засвоєння кальцію дитиною.

Для профілактики залізодефіцитної анемії суміш повинна містити достатній рівень заліза (0,4-0,8 мг/100 мл), а для поліпшення його засвоєння – аскорбінову кислоту (5-10 мг/100 мл) та оптимальне співвідношення заліза й цинку (2:1) і заліза й міді (20:1).

Класифікація сумішей залежно від віку дитини

На даний час існує декілька типів заміників жіночого молока (таблиця).

Таблиця. Тип заміника жіночого молока залежно від віку дитини

Суміші	Рекомендований вік застосування
«Стартові», або «початкові»	Від 0 до 5-6 місяців
«Послідуючі»	Від 5-6 до 12 місяців
«Стандартні»	Від 0 до 12 місяців

«Початкові» суміші, у назві яких використовується цифра «1», за складом максимально наближені до грудного молока й відповідають особливостям обміну речовин та процесів травлення дітей цієї вікової групи. Вони містять переважну більшість сироваткових білків, таурин, нуклеотиди, ДЛПНЖК, L-карнітин. Сахарозу та фруктозу до «початкових» сумішей вводять не рекомендується, враховуючи їх високу солодкість, навантаження на інсулярний апарат підшлункової залози. Осмолярність продукту (білково-мінеральне навантаження на нирки) повинна бути у межах 260-300 мОм/л, враховуючи незрілу видільну систему малюка.

«Послідуючі» суміші, у назві яких використовується цифра «2», за хімічним складом відрізняються від «початкових» сумішей, враховуючи більш високі потреби дітей другого півріччя життя. У них вище рівень загального білка (1,5-2,1 г/100 мл), вуглеводів, загальна енергетична цінність.

Особливістю «послідуючих» сумішей є підвищений рівень заліза (1,0-1,4 мг/100 мл), оскільки у цей період запаси заліза в дітей виснажуються і це може призвести до залізодефіцитної анемії. Додавання таурину та L-карнітину до них не завжди передбачене.

«Стандартні» суміші, які використовуються для харчування дітей від 0 до 12 місяців, мають усереднений хімічний склад, що відповідає потребам дітей першого року життя. У них можуть переважати як сироваткові білки, так і казеїни, причому в даному випадку казеїнова основа піддається спеціальній технологічній обробці, що полегшує її перетравлення та засвоєння.

Особливу групу становлять спеціалізовані **«нестандартні» суміші**, які призначені для вигодовування дітей,

що народилися недоношеними або мають малу вагу при народженні. У їх назві використовується префікс «пре». Дані молочні продукти відрізняються за своїм хімічним складом. У них повинні переважати сироваткові білки, частину яких піддано гідролізу, а до складу жирового компоненту входять середньоланцюгові тригліцериди. Вуглеводний компонент, окрім лактози, містить декстринмальтозу. Такі особливості білкового, вуглеводного та жирового компонентів сумішей полегшують їх засвоєння в умовах зниженої ферментативної активності травного тракту. Обов'язковими компонентами сумішей для недоношених дітей є таурин та L-карнітин.

Вигодовування при функціональних порушеннях травного тракту

При виборі найбільш адекватної суміші для вигодовування дитини слід ураховувати:

- індивідуальне сприймання суміші;
- вік дитини;
- ступінь адаптованості суміші;
- функціональні можливості травного тракту;
- соціально-економічні умови сім'ї.

Причиною багатьох проблем, пов'язаних із станом здоров'я дитини, що виникають на першому році життя, у більшості випадків є функціональні порушення (ФП) травного тракту – різноманітні комбінації гастроінтестинальних симптомів без структурних або біохімічних порушень, які зустрічаються як самотійно у практично здорових дітей, так і у вигляді супутньої патології при деяких захворюваннях. Виникнення ФП зумовлено метаболічною та функціональною незрілістю організму у цьому віці, зокрема недостатністю ферментативних процесів, імунної відповіді, регуляції проникності слизової кишкової та інших бар'єрів. Успішне лікування цих станів можливе лише за умов застосування в комплексній терапії дієтологічної корекції.

Зригування (регургітація) – мимовільне закидання невеликої кількості шлункового вмісту до глотки та ротової порожнини – є одним із найрозповсюдженіших ФП травного тракту і зустрічається в 60-70% сімей, які мають малюків віком до 3 місяців.

Найчастіше воно виникає:

- у «активних сисунів» (які при швидкому ссанні ковтають повітря);
- при порушенні техніки та режиму вигодовування (як природного, так і штучного);
- при невідповідності об'єму їжі віку та функціональним можливостям малюка (наприклад, неадекватному підборі суміші, дочасному переході на шільну їжу).

Терапія синдрому зригування передбачає: психологічну роботу з батьками, метою якої є роз'яснення причини виникнення синдрому; перевірку правильності тактики проведення годування; позиційну терапію, що передбачає положення дитини з підведеним головним кінцем як під час годування, так і в ліжку (протягом усієї доби).

У дітей зі зригуванням, які знаходяться на природному вигодовуванні, можливе використання загусника промислового виробництва, 1-2 чайні ложки якого дають перед годуванням, попередньо змішавши його із невеликою кількістю зціженого грудного молока.

При штучному вигодовуванні доцільне використання у раціоні одного з видів спеціалізованих лікувально-профілактичних молочних сумішей, що носять назву антирефлюксних (AR-суміші). В'язкість цих сумішей підвищена за рахунок уведення до їх складу загусника. Це може бути крохмаль — частіше рисовий, або камедь (клейковина бобів рожкового дерева), які, відповідно до Директиви Наукового комітету з харчування Європейської комісії (2003), дозволені для використання у дитячому віці. Ці суміші адаптовані до потреб дітей грудного віку, не містять цукру, солі, гліцерину.

У лікувальній дії AR-сумішей суттєву роль відіграють й інші харчові компоненти. Так, рекомендується застосування казеїнпредомінантних сумішей, бо казеїн у шлунку дитини під дією соляної кислоти легко згущується, утворюючи більш щільний згусток. Це запобігає регургітації — процесу, що лежить в основі зригування.

Зменшення загального вмісту жиру та включення до складу пальмітинової кислоти у β -положенні також має позитивний вплив при дисфункціональних порушеннях травного тракту.

AR-суміші слід застосовувати на окремому етапі лікування, диференційовано, залежно від виду загусника, який вони містять:

— ті, що містять крохмаль, показані при нерізко виражених зригуваннях та при нестійкому, рідкому характері випорожнень;

— ті, що містять камедь, доцільно рекомендувати дітям, які мають закрепи, бо ці суміші мають послаблюючу дію.

Крім того, можливе додавання AR-суміші до грудного молока або стандартного замітника жіночого молока в кількості 30-40 мл перед годуванням із ложки або окремої пляшки. Кількість продукту та тривалість його застосування визначається індивідуально лікарем-педіатром, який спостерігає дитину, залежить від появи клінічного ефекту і в середньому становить 3-4 тижні. Після досягнення стійкого клінічного ефекту дитину слід перевести на звичайний замітник грудного молока.

Кишкові кольки є причиною епізодів болючого плачу, які тривають не менше 3 годин на добу, виникають не рідше 3 днів на тиждень протягом не менш ніж 3 тижнів. Зазвичай вони починаються в перші тижні життя, досягають кульмінації у віці 3 міс і поступово зменшуються, шезаючи в 4 або 5 міс. Вечірні години — найбільш типовий час для кишкових кольок.

Кишкові кольки зустрічаються досить часто (у 20-48% дітей першого року життя). Цей стан може бути зумовлений такими причинами, як:

- елементи фізіологічної незрілості;
- порушення нормальної моторики кишечника;
- болючі спазми кишок внаслідок вираженого газоутворення;
- непереносимість лактози або алергія на білки коров'ячого молока.

Кишкові кольки частіше спостерігаються у дітей грудного віку, які знаходяться на штучному вигодовуванні. Саме тому необхідно якомога триваліше зберігати у харчуванні дитини грудне молоко.

При природному вигодовуванні із раціону матері слід виключити продукти із високим вмістом лактози (коров'яче молоко або молоко інших тварин), замінивши

їх кисломолочними продуктами, а також продукти із високою сенсibiliзуючою активністю та/або ті, що сприяють підвищеному газоутворенню в кишечнику. Крім того, не слід допускати перегодовування дитини (особливо при проведенні вільного грудного вигодовування).

При штучному вигодовуванні одним із основних способів дієтотерапії є застосування сумішей, які здатні стимулювати моторику кишечника. Такими є суміші, які містять у своєму складі пребіотики (лакто-лактuloзу, полісахариди, що не перетравлюються, в тому числі галакто- та фруктоолігосахариди, камедь), суміші із додаванням біфідобактерій тощо.

Ці суміші можуть бути використані як основне харчування на усій годування дитини, або у поєднанні з іншою адаптованою сумішшю, яка відповідає віку дитини.

Функціональна затримка калу та закрепи — даний вид ФП кишечника досить поширений і виявляється у 20-35% дітей першого року життя. Закреп — порушення функції товстої кишки зі зменшенням ритму вивільнення кишечника порівняно з індивідуальною фізіологічною нормою. Характеризується збільшенням інтервалів між актами дефекації до 36 годин і більше та/або систематичним неповним вивільненням кишечника, щільним або фрагментованим калом. Залежно від етіології виділяють такі види закрепи:

- аліментарний;
- невrogenний;
- інфекційний (після перенесеної інфекції);
- запальний;
- психогенний;
- токсичний;
- ендокринний (гіпопаратиреоїдизм, гіпотиреоз, гіпофізарні розлади, цукровий діабет, феохромоцитоз, гіпоестрогенемія);
- медикаментозний (застосування барбітуратів, антацидів, сечогінних засобів, препаратів заліза);
- зумовлений аномаліями розвитку товстої кишки (вроджений мегаколон, доліхосигма та ін.).

Лікування функціональних закрепів включає корекцію дієти, а, за необхідності, й медикаментозне лікування. Дієтологічні заходи вкрай важливі при функціональних закрепах. Принципами *дієтотерапії функціональних закрепів* у дітей першого року життя є:

- задоволення фізіологічних потреб дитини у харчових речовинах та енергії;
- виключення надлишкового вживання білків і жирів, які можуть гальмувати моторику кишок;
- збагачення раціону харчовими волокнами;
- нормалізація кишкової мікрофлори (застосування пре- та пробіотиків).

У разі природного вигодовування матері необхідно внести деякі зміни у свій раціон — зменшити кількість жирної їжі та тваринних жирів, обмежити продукти, що сприяють підвищеному газоутворенню (капуста, бобові, виноград), а також гострі, копчені та пряні продукти. Необхідно також нормалізувати режим харчування матері та дитини для виключення як недогодовування, так і перегодовування.

Крім того, закрепи у дітей, що знаходяться на грудному вигодовуванні, можуть бути проявом гастроінтестинальної форми харчової алергії. Саме тому із раціону

жінки в цьому разі слід виключити продукти з високим алергічним потенціалом, зокрема коров'яче молоко, рибу, горіхи, які частіше за все можуть бути причиною харчової алергії у дітей цієї вікової групи.

При змішаному та штучному вигодовуванні в раціоні дитини використовують молочні суміші, які позитивно впливають на моторну функцію кишечника, сприяють нормалізації його мікробіоценозу. По-перше, це суміші, які мають у своєму складі пробіотики, тобто живі молочнокислі бактерії – біфідобактерії та/або лактобацили. Друга група сумішей містить пребіотики, тобто речовини, які вибірково стимулюють ріст та/або метаболічну активність однієї чи декількох груп корисних бактерій, що існують в товстому кишечнику дитини. Це суміші, які, подібно до грудного молока, містять олігосахариди, що є специфічними факторами для росту біфідобактерій. Інші суміші мають у своєму складі пребіотик лактулозу, яка стимулює ріст більшою мірою лактобактерій у дітей грудного віку, а продукти метаболізму лактулози – коротко- та середньоланцюгові жирні кислоти (оцтова, пропіонова, масляна та ін.) – стимулюють моторну активність товстої кишки.

Слід зазначити, що ефективність деяких з цих сумішей при функціональних закрепках пов'язана ще й із тим, що до їх складу входять рослинні олії, тригліцериди яких містять пальмітинову кислоту. Вона забезпечує більш високе розщеплення жиру та зменшення у кишечнику кальційних мил, які сприяють закрепу. Кисломолочні продукти можна призначати лише з 8 міс.

У разі, якщо закрепи зумовлені алергією до білків коров'ячого молока, доцільним є призначення сумішей на основі високогідролізованого білку.

При недостатній ефективності вжитих заходів та відсутності позитивної динаміки малюку слід призначити одну зі спеціалізованих молочних сумішей, рекомендованих для дітей із функціональними закрепками. Такі суміші містять лактулозу або клейковину бобів ріжково-го дерева.

Усі ці продукти можуть бути призначені як у повній добовій дозі, так і в кількості від 1/3 до 1/2 необхідного об'єму до кожного годування у поєднанні із стандартним замінником жіночого молока (у цьому разі вони даються послідовно із різних пляшечок). Суміші призначаються до досягнення стійкого терапевтичного ефекту.

Останніми роками як за кордоном, так і в Україні, спостерігається суттєве збільшення пацієнтів, що страждають на непереносимість різних компонентів їжі (білків, жирів, вуглеводів). **Харчова непереносимість** – це не нозологічна одиниця, а широке коло захворювань, які супроводжуються відмінними від норми реакціями на харчові продукти (зригування, блювання, зміна кратності дефекації та характеру випорожнень, алергічні висипки на шкірі тощо). В основі цих змін найчастіше лежать неімунні реакції, які проявляються порушеннями процесів травлення та всмоктування у травному тракті, вроджені ензимопатії або неспецифічні реакції на різні токсичні контамінанти, барвники, гістамінолібератори, які містяться у продуктах харчування. Проте слід зазначити, що в деяких випадках непереносимість їжі може виникати внаслідок імунологічних реакцій.

Досить часто у клінічній практиці має місце дефіцит дисахаридазних ензимів. Серед них найбільш уразливим є лактаза – фермент тонкої кишки, який розщеплює молочний цукор. Саме **лактазна недостатність** (вроджена або набута) найчастіше зумовлює синдром мальабсорбції. Останній може спостерігатися у дітей, що народилися до строку, при білково-калорійній недостатності, після перенесених гострих кишкових інфекцій, особливо ротавірусної, на фоні харчової непереносимості (целиакія, непереносимість білків коров'ячого молока), тривалого лікування антибіотиками з приводу різних захворювань тощо.

Лікувальне харчування дітей з дисахаридазною мальабсорбцією широко використовує елімінаційні принципи, тобто повне або часткове (залежно від ступеня залишкової активності ключового ферменту) виключення з раціонів харчування інгредієнта, який не переноситься. У той же час використання лише елімінаційних дієт часто призводить до незбалансованого співвідношення нутрієнтів у раціоні, що негативно впливає на стан пацієнта та його фізичний і психомоторний розвиток. Тому потрібна додаткова дієтична корекція, особливо на фоні значних метаболічних порушень, які виникають при хронічній діарей.

При лактазній недостатності для годування слід підібрати продукти із таким вмістом лактози, який не викликає появи клінічних симптомів лактазної недостатності та підвищеного рівня вуглеводів у калі. Виключення лактози з раціону харчування потребують також хворі на галактоземію.

У випадку алактазії безлактозна дієта призначається на все життя, тобто з раціону повністю виключаються молоко та молочні продукти, в тому числі жіноче молоко, яке замінюється спеціалізованими лікувальними сумішами.

При гіполактазії в харчуванні дітей, з урахуванням індивідуального засвоєння, можуть бути використані безлактозні суміші. Ці суміші за хімічним складом повністю забезпечують потребу дитини грудного віку в основних нутрієнтах, мінеральних речовинах, мікроелементах, вітамінах та енергії. Їх можна використовувати тривалий час як замінники жіночого молока у дітей з особливими харчовими потребами. Це значно розширило можливості педіатрів в організації патогенетично обґрунтованої дієтотерапії хворих при різних видах патології та супутніх станах, у тому числі синдромі мальабсорбції різної етіології.

Слід пам'ятати, що термін уведення продуктів харчування, кількість на одне годування та тривалість прийому визначає лише лікар.

Критеріями адекватності вигодовування дітей є показники фізичного та психічного розвитку. Оцінка провадиться лікарем-педіатром, який спостерігає дитину під час лікування, при кожному медичному огляді. При цьому враховуються показники фізичного (прибавки маси тіла і росту), інтелектуального (правильна реакція на навколишнє середовище, маніпуляції з іграшками, мовні навички та ін.) і моторного (своєчасне опанування різними навичками руху і т. ін.) розвитку.

Диференціальна діагностика кулястих утворень легенів у дітей

В.П. Костроміна, В.О. Стриж, Л.Ф. Ломтєва, К.О. Мельник,
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
імені Ф.Г. Яновського АМН України», м. Київ

Під терміном «кулясте утворення» розуміють наявність одиночного округлого патологічного фокуса з більш-менш чітко окресленими контурами, який розташовується на фоні мало зміненої легеневої тканини. У вітчизняній і закордонній літературі ці утворення описуються під різними синонімами: одиничні внутрішньолегеневі пухлини; ізольовані легеневі вузли; одиничні округлі внутрішньогрудні ущільнення; німі круглі легеневі (кулясті, одиничні округлі, монетовидні) утворення тощо.

Підсумовуючи погляди авторів на сутність кулястих утворень, Storey, наприклад, відносив до причин їх утворення безсимптомні процеси, у результаті яких на рентгенограмі виявляють одну округлу або злегка овальну тінь із окресленими контурами, розміром від 1 до 5 см у діаметрі, іноді з ознаками вапняних включень. Дійсно, при багатьох захворюваннях, поєднаних терміном «кулясті утворення», відсутні чіткі клінічні симптоми і наявна куляста тінь в легені. До цих захворювань у першу чергу відносять периферичний рак легені, туберкульоз, доброякісні пухлини, округлі фокуси пневмонії та інше.

Однак лікар, виявивши хворого з кулястою тінню в легені, не може встановити діагноз без диференціального порівняльного аналізу як досить численних внутрішньолегеневих кулястих уражень, так і позалегеневих інтраплевральних утворень, які мають кулясту форму. Тільки знаючи клініко-рентгенологічні прояви кожного із цих захворювань і володіючи спеціальними методиками, що дозволяють уточнити діагноз, можливо вчасно визначити оптимальну лікувальну тактику: підтвердити або відкинути діагноз периферичного раку, направити до хірурга хворого з доброякісною пухлиною, розумно вирішити питання про лікувальні засоби у хворих із кулястими утвореннями запального генезу.

Методи обстеження хворих із кулястими утвореннями легенів

Сучасна база медичних клінік має потужний потенціал для діагностики кулястих утворень, але відсутність впевненості в діагнозі нерідко зберігається й донині. Чому?

По-перше, у зв'язку з винятково високою відповідальністю лікаря за точність діагнозу, оскільки округлі утворення можуть мати пухлинну природу. По-друге, через надто обмежений час, який лікар має для встановлення діагнозу. І, нарешті, третьою обставиною, що утруднює розпізнавання кулястих утворень, є повна або майже повна відсутність клінічних симптомів, патогномонічних для всіх захворювань, поєднаних цим терміном, і для кожного з них окремо. Біль у грудях, прогресуюче схуднення, кровохаркання й високий показник швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) виражені тією чи іншою мірою при периферичному раку, запальній гранульомі й абсцесі. Тому не можна, ґрунтуючись тільки на клінічних ознаках, виключити такий серйозний діагноз, як рак. Більше того, пухлини в дітей розвиваються набагато швидше, ніж у дорослих. Якщо «дорослі» раки можуть «жевріти» роками й десятиліттями, щоб потім зненацька «спалахнути» бурхливим ростом, то дитячі пухлини часто проявляються вже через кілька тижнів після виникнення. Крім того, злоякісні пухлини в дітей розташовуються глибше в надрах організму, а тому їх складніше виявити. Разом із тим, злоякісні пухлини дитячого віку набагато краще піддаються лікуванню, що й визначає важливість ранньої діагностики та грамотної терапії.

Таким чином, діагностика, а тим більше диференціальна діагностика кулястих утворень легенів повинна ґрунтуватися на результатах комплексу клінічних і спеціальних досліджень, що дозволяють отримати об'єктивну інформацію. Така установка аж ніяк не означає зайвого ускладнення діагностичного процесу. У хворих із кулястими утвореннями діагностична тактика повинна бути максимально точною й достовірною, оскільки існує реальна загроза пропустити рак легені. Необхідно зрозуміти, що рак є саме тим захворюванням, успіх лікування якого перебуває в прямій залежності від часу початку лікування.

Питання клінічної діагностики

Основним принципом діагностичного пошуку при виявленні кулястого утворення в легенях є невідкладна тактика – встановлення видової належності виявленої

структури й відмова від застосування популярної терапії «ex juvantibus» (лікування, що проводиться з метою уточнення діагнозу при значних діагностичних утрудненнях). Тільки такий шлях дозволяє вчасно признати адекватну терапію та врятувати життя.

Величезну роль у цьому відіграє професіоналізм клініциста та рентгенолога, який не приходить сам собою, а завжди є результатом копійної праці та встановлення порозуміння з родичами маленького пацієнта: уважного й вдумливого ставлення до дитини і її хвороби, поваги до зауважень батьків, уміння слухати й чути їх хвилювання. Згадуються слова Г.А. Захар'їна: «Скільки б ви, шановні добродії, не вислухували й не вистукували, ви ніколи не зможете безпомилково визначити хворобу, якщо не прислухаєтеся до показань самого хворого».

Акцентуємо на цьому увагу, оскільки нерідко доводиться зустрічатися із грубими діагностичними помилками, зумовленими не відсутністю здібностей до логічного мислення, а поспішністю, недостатньою скрупульозністю, недбалістю й просто небажанням вести поглиблений пошук. Разом з тим не завжди лікар може до кінця розібратися в діагнозі та встановити дійсну природу захворювання. Але якщо буде уважним, він завжди зможе обгрунтовано запідозрити наявність легеневої патології і вчасно направити хворого до спеціалізованої медичної установи.

Анамнез

Яка ж роль відводиться анамнезу в клінічних спостереженнях?

Збираючи анамнез, важливо врахувати, що, наприклад, 30-40% дітей із туберкульозом не мають порушень самопочуття, в інших 60-70% виявляють слабкість, покахування, біль у боці, що змушує батьків звертатися до педіатра за медичною допомогою. Навіть при периферичному раку в ряді випадків одержують вказівки на «легкий повторний грип», «частий бронхіт» у недалекому минулому. Досить чіткі анамнестичні дані мають місце при артеріовенозній аневризмі та при внутрішньолегеневій посттравматичній гематомі, але, на превеликий жаль, вони зовсім відсутні при доброякісних пухлинах.

Отже, вказівки на перенесений раніше повторний грип, бронхіт, на контакт із туберкульозними хворими, на періодичне нездужання, покахування, поколювання в боці не повинні пройти повз увагу лікаря. Ці скарги частіше характерні для хворих з туберкульозом і фокусами пневмонії, але в деяких випадках — і для хворих на периферичний рак легені.

У той же час значення анамнезу не слід переоцінювати, тому що більшість дітей з туберкульозом не мають контакту з туберкульозним хворим, а часті ГРВІ в анамнезі, кашель, тривалий субфебрилітет без видимої причини мають багато пацієнтів з рецидивуючим бронхітом, але без раку і т. д.

Разом із тим у хворих дітей із кулястими утвореннями легень добре зібраний анамнез дозволяє запідозрити наявність легеневої патології.

Вік

Сьогодні відбувається значне омолодження раку легені. Це, мабуть, єдине захворювання серед кулястих утворень легенів, при якому ризик захворювання прямо

пропорційний віку. Захворюваність дітей на злоякісні пухлини становить 14-15 випадків на 100 тис. дитячого населення на рік, з них випадки раку — близько 4% усіх злоякісних пухлин, а більша частина новоутворень розвивається із клітин крові (лейкози та лімфоми) і сполучної тканини (саркоми). Пухлини легенів у дітей можуть бути як доброякісними (гамартрома, аденома, судинні, нейрогенні пухлини), так і злоякісними (бронхолегеневий рак, саркома, гемангіоперицитом, ретикулоплазмоцитом). Серед злоякісних пухлин легенів найпоширенішими є метастатичні: метастази пухлин кісток (пік захворюваності припадає на підлітковий вік), нирок, пухлини Вільямса, пухлини Юінга (рідко трапляється в дітей молодше 5 років), нейробластоми. Доброякісні пухлини легенів становлять близько 7-10% усіх пухлин легенів і до 15-20% так званих «кулястих» утворень легенів. Сучасні гістологічні класифікації відносять до злоякісних новоутворень низку пухлин легенів, що у більшості випадків мають доброякісний перебіг, але схильні до малигнізації.

У будь-якій віковій групі може зустрічатися лімфогранулематоз, що супроводжується збільшенням багатьох груп лімфовузлів і боєм у кістках; нейробластоми (пік виявлення у віці від народження до 4-5 років), перебіг яких маскується під рахітоподібні захворювання. Туберкульозом, як і метастази в легені при пухлинах кісток, найчастіше трапляються в дітей старших вікових груп, у той час як доброякісні не мають будь-якої чіткої вікової закономірності.

Що стосується кулястої пневмонії, не виключається можливість її розвитку як у дітей, так і в підлітків.

Стать

Серед усіх дітей із кулястими утвореннями легенів переважають хлопчики. Хоча вік і стать хворої дитини мають досить відносно значення для диференціальної діагностики, вони повинні бути враховані. Особливо це стосується периферичного раку й вторинних форм туберкульозу, що, безперечно, домінують у хлопчиків-підлітків.

Клінічний перебіг

Початок і перебіг захворювання при кожному з кулястих утворень легенів є типовим і в той же час має багато загальних рис. Так, приблизно в 35% випадків туберкульозом розвиваються взагалі безсимптомно й виявляються випадково в зоні здорових дітей. Майже в 50% випадків їх виявляють при обстеженні з приводу тих чи інших скарг, а в 15,3% вони формуються в результаті лікування інших форм туберкульозу легенів. В 35% клінічні прояви мають тенденцію до наростання, що дозволяє говорити про прогресування захворювання, і приблизно в 30% процес носить хвилеподібний характер.

Клінічні симптоми пухлин легенів визначаються їх локалізацією, величиною, ступенем васкуляризації, особливостями росту (екстра- або ендобронхіальні). Пухлини легенів частіше не мають клінічної симптоматики, що утруднює їх виявлення. Однак клінічні ознаки, що свідчать про ураження органів дихальної системи, зазвичай виникають при розвитку перифокального запального процесу, а також при бронхостенозуванні. У першому випадку скарги й клінічна симптоматика є аналогічними спостережуваним при пневмонії: ка-

шель, дихальна недостатність, підвищення температури тіла, хрипи. У деяких хворих запальний процес набуває рецидивуючого характеру. При прогресуючому порушенні бронхіальної прохідності поряд з розвитком запального процесу виникає гіповентиляція з наступним ателектазуванням.

Периферичний рак легені, як правило, виникає й розвивається спочатку безсимптомно. Лише в одиничних випадках початок хвороби супроводжується підвищенням температури й нав'язливим сухим кашлем. Однак ці відомості, отримані при опитуванні дітей та їх батьків, не завжди достовірні й ураховувати їх слід з великою обережністю. Винятком, мабуть, є ті рідкісні випадки, коли хвороба вперше проявляється кровохарканням.

Надалі, в міру розростання пухлини, клінічні прояви хвороби стають більш рельєфними, хоча й зберігають загальний характер: нездужання, слабкість, біль або неприємні відчуття в грудях, іноді — кровохаркання й субфебрилітет. Чим далі розвивається захворювання, тим більшими стають розміри пухлинного вузла, тим яскравіше й конкретніше проявляються його ознаки. Без перебільшення можна сказати, що симптоматологія периферичного раку багато в чому відповідає стадії пухлинного росту. Хоча нерідкими є випадки доведеного периферичного раку великих розмірів, за яких відсутні скарги, і маленьких пухлин (не перевищують 1,5-2 см у діаметрі), які супроводжуються важкою інтоксикацією, фебрильною температурою тощо.

Початок і перебіг хвороби при доброякісних позабронхіальних пухлинах, як правило, ніяк себе не проявляють.

У більшості хворих на кулясту пневмонію захворювання починається гостро, супроводжуючись високою температурою, болем у грудях, боці, лихоманкою. Під впливом антибактеріальної терапії ці явища досить швидко зменшуються або повністю зникають.

Отже, для периферичного раку, доброякісних пухлин і частини туберкульозом характерним є безсимптомний початок захворювання, а нерідко — і такий же подальший перебіг. Гостра куляста пневмонія починається в більшості випадків бурхливо, супроводжуючись більш-менш вираженою клінічною симптоматикою.

Клінічні прояви всіх цих, по суті, зовсім різних захворювань багато в чому схожі між собою, і майже жоден із них не є патогномонічним саме для того чи іншого патологічного процесу. Незважаючи на це, кожна клінічна ознака повинна бути розглянута та врахована, тому що в співставленні з даними рентгенологічних та інших досліджень саме вона може відігравати вирішальну роль при встановленні правильного діагнозу.

Інтоксикація

Інтоксикація при туберкульозах спостерігається дуже рідко — не більш ніж в 5-7% дітей. При доброякісних пухлинах її практично не відмічають. У той же час периферичний рак легені та гостра куляста пневмонія значно частіше супроводжуються інтоксикацією; при кожному з цих захворювань їм властиві деякі особливості.

При раку інтоксикація виявляється іноді на самому початку захворювання, проявляючись загальною роз-

битістю, необґрунтованим, але досить вираженим нездужанням, температурною реакцією. Найчастіше інтоксикація виникає при великих пухлинах, що розпадаються, і супроводжується схудненням, блідістю шкірних покривів, втратою апетиту, задишкою.

Зовсім інша картина спостерігається при пневмоніях: гіпо- або адинамія, щовечора (або в певні години другої половини дня) озноб з наступним підйомом температури. Ця інтоксикація має дивну стійкість і зберігається (зазвичай у згасанні) навіть при сприятливій рентгенологічній динаміці патологічного процесу в легені. Зменшити або ліквідувати таку інтоксикацію вдається зазвичай тільки за допомогою потужних антигістамінних і протизапальних препаратів, інтенсивних внутрішньовенних інфузій рідин, що нормалізують електролітний баланс, кислотно-основну рівновагу та сприяють активній детоксикації.

Температура

У хворих із туберкульозом температурна реакція, найчастіше у вигляді невеликого непостійного субфебрилітету, спостерігається приблизно в 5% випадків. Підйом температури зазвичай пов'язаний із загостренням процесу, що проявляється появою або збільшенням перифокальної інфільтрації, розпадом, обмеженим обсіменінням. Специфічна терапія досить швидко сприяє нормалізації температури. Цього ніяк не можна сказати про гостру пневмонію, коли підйоми температури відзначаються у всіх хворих, а температурна крива має фебрильний тип. Її нормалізація відбувається повільно, лише під дією комплексної масивної терапії.

При периферичному раку стійке підвищення температури спостерігається зазвичай як відповідь на появу розпаду й приєднання вторинної інфекції; у хворих із невеликими пухлинами температура найчастіше залишається нормальною. Хоча інколи ця закономірність може бути порушена.

При доброякісних пухлинах лише в дуже рідких випадках відзначається короткочасний субфебрилітет.

Кашель, мокротиння, виділення мікобактерій туберкульозу (МБТ)

При доброякісних пухлинах, як правило, ні кашлю, ні виділення мокротиння не спостерігається. Тільки одиничні пацієнти з пухлиною дуже великих розмірів, частіше з гамартохондромою, мають періодичний сухий кашель.

У хворих із туберкульозом тільки в 20-30% випадків відзначається кашель, а в 10-16% — невелика кількість мокротиння слизуватого характеру.

У підлітковому віці при туберкульозах, які сформувалися на тлі поширеного вогнищового або хронічного гематогенно-дисемінованого туберкульозу легенів, спостерігається досить частий кашель із гнійним мокротинням, що зумовлено не самою туберкульозом, а хронічним бронхітом, який часто ускладнює поширені форми туберкульозу.

В 40% випадків при туберкульозах виявляють МБТ у мокротинні, у промивних водах шлунку й бронхів; у фазі розпаду цей показник зростає до 50%.

При периферичному раку кашель спостерігається в 40-45% випадків. Спочатку це легке покахикання без виділення мокротиння, а надалі, особливо при виник-

ненні розпаду, кашель підсилюється й стає частим, супроводжуючись відхаркуванням гнійного мокротиння.

Оцінюючи такі симптоми, як кашель і виділення мокротиння, не слід забувати про аденоматоз — захворювання, яке спочатку проявляється кашлем, а вже пізніше — наростаючою задишкою. Однією з найхарактерніших ознак дифузної форми аденоматозу є виділення великої кількості (до 1-1,5 л) слизуватого мокротиння без запаху. Однак в окремих хворих навіть цей характерний симптом відсутній (Ф.Г. Углов).

У дітей, хворих на гостру пневмонію, кашель присутній завжди — найбільш інтенсивний на початку захворювання та в період абсцедування. На першому етапі відзначається сухий, в окремих випадках нападаподібний кашель, а на другому — вологий; гнійне мокротиння нерідко набуває смердючості. Продуктивним кашель стає зазвичай наприкінці 1 тижня від початку лікування. Деякі автори однократно виявляли МБТ в мокротинні 2,3% хворих на кулясту пневмонію.

Отже, частий, досить постійний кашель є супутником в основному двох захворювань — раку й гострої пневмонії. При раку кашель, який на початку є сухим і виникає рідко, поступово наростає, набуваючи знесилоючого характеру при розпаді ракового вузла або при його проростанні у великий бронх. У хворих на гостру пневмонію дітей характер кашлю змінюється залежно від фази запального процесу: сухий і малопродуктивний на початку гострого періоду, надалі, в період розпаду захворювання, змінюється на вологий і продуктивний, зникаючи при видужанні, а у випадку ускладненого перебігу, при виникненні деструкції, іноді супроводжується кровохарканням.

Певну диференційно-діагностичну цінність має вказівка на часте легке покахування, що відзначається на початковій стадії периферичного раку легені, туберкульозу органів дихання.

Досить суттєвим є питання щодо бациловиділення. Вважається, що при туберкульозах воно є характерним і зазвичай сприяє встановленню діагнозу. Однак бациловиділення в дитячому віці зустрічається досить рідко — переважно в підлітковому віці при поширених формах туберкульозу, а тому не має такого цінного діагностичного значення при туберкульозах, як у дорослих. Разом із тим необхідно підкреслити, що виявлення МБТ у мокротинні або промивних водах бронхів здатне похитнути навіть найстійкішу впевненість у неспецифічній природі кулястого легеневого фокуса. Виявлення МБТ завжди викликає сумніви, ускладнює діагностику, а нерідко служить причиною невинуватої відмови від операції.

Водночас не слід забувати, що, по-перше, рак і туберкульоз можуть співіснувати, а по-друге, що пухлинний вузол у процесі свого росту й особливо розпаду може захопити старі туберкульозні вогнища, що й зумовлює бациловиділення. Те ж саме відбувається й при абсцедуванні пневмонічного фокусу.

Комбінація раку й туберкульозу легенів у дітей зустрічається вкрай рідко. Клінічний досвід дозволяє стверджувати, що виявлення МБТ у мокротинні або в промивних водах бронхів значно підвищує ймовірність туберкульозу, однак не дозволяє виключити ні рак, ні пневмонію. Отже, цей, здавалося б, надійний критерій також виявляється значною мірою відносним.

Кровохаркання здавна вважалося одним із найцінніших диференційно-діагностичних симптомів, що супроводжує 5% туберкульозом, до 20% випадків периферичного раку, до 30-35% кулястих пневмоній. При позабронхіальних доброякісних пухлинах кровохаркання, як правило, не буває, але воно є досить частим супутником судинних пухлин — артеріовенозної аневризми й капілярної ангіоми.

При периферичному раку кровохаркання у вигляді невеликих прожилків крові в мокротинні найчастіше відзначається на початку захворювання. Виникнення розпаду збільшує не тільки частоту цього симптому (до 40%), але й змінює сам характер кровохаркання — домішки крові в мокротинні стають значно більшими. У дітей із кулястою пневмонією кровохаркання спостерігається головним чином при абсцедуванні.

Таким чином, час появи кровохаркання та його особливості мають деяке диференційно-діагностичне значення. У комплексі з іншими симптомами воно стає більш вагомим.

Біль у грудях та задишка

Діти з туберкульозом, периферичним раком і пневмонією досить часто скаржаться на біль у грудях, головним чином на боці ураження. Що стосується доброякісних пухлин, то лише дуже великі звапнені гамартохондроми викликають стійке відчуття важкості або тиску.

При туберкульозах тупий, тягнучий біль найчастіше носить локалізований характер і підсилюється при форсованому диханні, що зумовлено плевральними зрощеннями. При раку хворих дітей зазвичай турбують різні болючі відчуття у відповідному боці, а при кулястій пневмонії болючі відчуття є досить рідким явищем.

Виражена задишка, зумовлена самим кулястим утворенням у легені, у дітей практично не зустрічається.

Зсуви гемограми

Найчастіше постійні зміни складу периферичної крові супроводжують два захворювання — периферичний рак і кулясту пневмонію. При першому, навіть на початковій стадії захворювання, у більшості випадків відзначається різко збільшена ШОЕ (> 45-55 мм/год) при нормальному рівні лейкоцитів або невеликому лейкоцитозі, а надалі — й при досить вираженому лівоядерному зсуві. У хворих на пневмонію, навпаки, превалює лейкоцитоз при ШОЕ, яке не перевищує в середньому 30-35 мм/год.

Туберкульозом не супроводжуються закономірними зрушеннями гемограми, лише в фазі загострення прискорюється ШОЕ та з'являється помірний лейкоцитоз. При доброякісних пухлинах змін цих показників взагалі не відзначається. Тільки при артеріовенозній аневризмі в більшості випадків має місце підвищення рівня гемоглобіну й збільшення кількості еритроцитів.

Фізикальні методи

Фізикальні методи дослідження при туберкульозах, периферичному раку й доброякісних пухлинах легень не дають ні чітких, ні якихось закономірних змін. Тільки у хворих із пухлинами великих розмірів, що локалізуються субплевально в задніх відділах легенів, можна виявити деяке вкорочення перкуторного тону на обмеженій ділянці грудної стінки.

Катаральні зміни при всіх цих захворюваннях найчастіше зумовлені не самим кулястим утворенням, а супутнім бронхітом, емфіземою, пневмосклерозом. Іноді при кулястій пневмонії катаральні явища вислуховуються в проекції пневмонічного фокусу, особливо в періоді абсцедування. Правий, напевно, Адольф фон Штрюмпель, який стверджував ще в 1892 році, що на підставі аускультативних даних при бронхопневмонії можна діагностувати тільки бронхіт, пневмонію ж, у кращому разі, можна тільки з імовірністю припускати.

Отже, чи можлива чисто клінічна діагностика кулястих утворень легенів? Чи є вона достовірною? І якою мірою самі клінічні прояви захворювання можуть сприяти встановленню дійсного діагнозу?

Узагальнюючи досвід багаторічних спостережень значного числа дітей із захворюваннями легенів, що мали кулясту форму, слід зазначити, що їх *діагностика не може (і не повинна!) ґрунтуватися тільки на результатах клінічного дослідження.*

По-перше, тому що не існує чітких клінічних ознак, які дозволяють встановити наявність у хворого саме кулястого утворення в легені й розв'язати питання про його походження.

По-друге, тому що саме початкові клінічні прояви кулястих утворень багато в чому однакові, а це виключає можливість раннього достовірного розпізнавання, а отже й адекватного лікування.

По-третє, тому, що клінічна діагностика завжди або майже завжди ґрунтується на результатах динамічного спостереження, яке у хворих із кулястими утвореннями в легенях дітей є неприпустимим.

Розглянемо кожне із цих положень.

Є група кулястих утворень, наприклад, периферичний рак, туберкульоз, фокуси пневмонії, які супроводжуються в більшості випадків досить різноманітними й різною мірою вираженими симптомами. Найбільш чіткими й постійними з них є ступінь інтоксикації, характер температурної кривої, частота кашлю, наявність мокротиння, кровохаркання, біль у грудях, прискорення ШОЕ.

До теперішнього часу відомі понад 60 паранеопластичних ознак, пов'язаних з обмінними й ендокринними порушеннями, із судинними розладами, з ураженням

кровотворної системи, а також прояви, спричинені аутоімунними та алергійними процесами, з ураженнями шкіри, суглобів, центральної нервової системи, з нейромиязовими порушеннями, та інші паранеопластичні прояви, що не піддаються точній класифікації. Паранеопластичні ознаки, що є неспецифічними маркерами пухлин, можна використовувати в ранній діагностиці злоякісних новоутворень. Багато синдромів, що описані як паранеопластичні, нерідко випереджають (іноді на роки) симптоми онкологічного захворювання. Групу паранеопластичних уражень шкіри, за даними І.Є. Бахлаєва та співавт. (2000), становлять: сверблячка шкіри – 2,7%, acanthosis nigricans – 0,5%, ревматоїдний артрит – 2,7%, гіпертрофічна остеоартропатія (синдром Бамберга – Марі) – 1,6%, симптом «барабанних паличок» – 12,3%, лихоманка, стійка до протизапальної терапії – 7,5%, анемія (при відсутності гемолізу й кровотечі) – 11,2%, тромбофлебіт – 1,6%, гінекомастія та синдром Іценко – Кушинга – по 0,5%.

Клінічні прояви інших некулястих, хоча теж обмежених захворювань легенів (обмежений вогнищевий, кавернозний, фіброзно-кавернозний туберкульоз легенів, хронічні неспецифічні сегментарні пневмонії, повітряні кісти легень і т. д.) багато в чому однакові або відрізняються незначною мірою. Більше того, аналогічні скарги й клінічні ознаки мають місце й при деяких позалегенових захворюваннях – осумкованому плевриті, численних новоутвореннях середостіння тощо. На підтвердження цього розглянемо фрагмент таблиці з докторської дисертації П.Т. Волкова (табл. 1).

Як видно з вищевикладеного, виразної достовірної різниці більшості клінічних проявів внутрішньолегенових і медіастинальних кулястих утворень відмітити не вдається. Звичайно, якщо термін спостереження продовжити на багато місяців, то в одній групі з'являться виражені ознаки стиснення верхньої порожнистої вени та інші симптоми медіастинальної компресії, а в другій – прояви важкого поширеного легеневого захворювання. Але тоді діагноз потрібний буде лише для направлення історії хвороби до патологоанатомічного відділення.

Отже, повернемося до спроби клінічного розпізнавання кулястих утворень легенів.

Таблиця 1. Диференціальна діагностика деяких кулястих утворень органів дихання за клінічними ознаками та параметрами периферичної венозної крові

Ознаки	Захворювання				
	Медіастинальні зоби	Новоутворення тимусу	Тератоїдно-дермоїдні утворення	Лімфоми	Медіастинальні туберкульози
Біль у грудях	Нерідко загрудинний, тупий	При злоякісних часто інтенсивний	Часто тупий, стисний	Спостерігається нечасто, тупий	Не характерний
Задихка	Часто, нерідко стенотичне дихання	Нерідко виражена	Спостерігається нерідко	Зазвичай незначна	Не характерна
Кашель	Часто сухий	Спостерігається не часто	Часто	Зазвичай слабо виражений	Незначний
Зміни в периферичній крові	Не характерні	Мінливо: прискорення ШОЕ, лімфоцитоз і нейтропенія	Не характерні	Лейкоцитоз із зсувом вліво, прискорення ШОЕ	Не характерні
Синдром стиснення верхньої порожнистої вени	Рідко, на пізніх стадіях	Трапляється на пізніх стадіях	Не спостерігається	Нерідко виражений	Не трапляється

Відомо, що, наприклад, периферичний рак легені частіше за інші кулясті утворення супроводжується кашлем, кровохарканням, різко прискороною ШОЕ. Але ці ж симптоми спостерігаються й при багатьох обмежених формах туберкульозу, при різних за своєю конфігурацією й довжиною пневмонічних фокусах, при інфаркті легені, при абсцесах, бронхоекстазах, грибкових ураженнях та багатьох інших захворюваннях. За даними численних спостережень встановлено, що пухлини легені є причиною кровохаркання тільки в 6-11% випадків!

Куляста пневмонія починається зазвичай гостро. Крім того, відомі випадки гострого початку при периферичному раку, та й як, ґрунтуючись тільки на результатах клінічного дослідження, можна виключити ендобронхіальну пухлину, що спричинила сегментарний ателектаз і дає нерідко типову картину гострої пневмонії?

Але навіть якщо кулясте утворення виявлене, як установити його природу — це звапнена гамартохондрома, що не вимагає термінового видалення, чи невелика туберкульома без ознак прогресування, яку можна спостерігати, чи аденома або периферичний рак, при яких показана негайна операція? Як і за допомогою яких ознак, не знаючи локалізації кулястої тіні, розмірів, структури, можна хоча б намагатися встановити її видову належність? Достовірно відповісти на ці питання, ґрунтуючись лише на результатах клінічного дослідження, навіть найбільш ретельного та кваліфікованого, неможливо. При деяких захворюваннях із тривалим перебігом, важких для диференціального діагнозу, такі критерії, як поступовий початок, покахикування, схуднення й нічні спітніння ні про що не говорять. Ці симптоми зустрічаються при багатьох нетуберкульозних захворюваннях.

Друге запитання стосується початкових клінічних проявів кулястих утворень легенів і можливості обґрунтувати цими проявами встановлення раннього достовірного діагнозу, вкрай необхідного для успішного лікування.

Говорячи про симптоматологію цих утворень, завжди враховують різні стадії хвороби. Щоб орієнтуватися саме в ранніх проявах, слід в першу чергу чітко уявляти початкові відмінні симптоми малого периферичного раку й невеликих ізольованих туберкульом, істинно доброякісних пухлин і свіжих фокусів кулястої пневмонії. Ретельне вивчення анамнезу, скарг та інших клінічних проявів показує, що вони багато в чому ідентичні. Правда, у пацієнтів з периферичним раком досить часто спостерігається характерне покахикування й значне прискорення ШОЕ, а початок захворювання при пневмонічних фокусах є, безсумнівно, більш гострим. Але інші клінічні ознаки — загальний стан, апетит, працездатність, кількість і характер мокротиння, локалізація й інтенсивність болючих відчуттів, стетоакустичні зміни, які зовсім відсутні при доброякісних пухлинах, є дуже схожими в пацієнтів з периферичним раком і туберкульозом, що й не дозволяє їх відрізнити.

Отже, деякі ранні мікросимптоми таких кулястих утворень, як периферичний рак і хронічна пневмонія, безсумнівно, існують. Однак вони настільки незначні й нечіткі, що при сучасному високоєфективному арсеналі методів об'єктивного обстеження, які дозволяють не тільки рано виявляти наявність кулястої тіні в легені, але й у переважній більшості випадків встановлювати її

видову належність, виявлення клінічної мікросимптоматики можна визнати нераціональним.

Третє питання стосується динамічного спостереження. Його постановка не випадкова й щоразу є наслідком невпевненості в діагнозі, побудованому на клінічних ознаках. Звідси прагнення вивчити процес у динаміці, а останнім часом — і в умовах антибактеріального лікування. Якщо спостерігається зменшення інтоксикації, нормалізація гемограми, а куляста тінь починає «танути» — вважаємо, що є більше даних за запальну природу захворювання. Якщо всі ці зміни відбуваються дуже повільно, а в мокротинні вдається виявити мікобактерії, виходить, мова йде про туберкульоз. Якщо пробне лікування неефективне, а кулясте утворення у легені збільшується в розмірах, слід запідозрити рак.

Такої тактики дотримуються, на превеликий жаль, багато педіатрів і фтизіатрів. Про неї пишуть, її навіть пропагують, зовсім не враховуючи того, що збільшуватися в розмірах може не тільки ракова пухлина, але й туберкульома, вогнище кулястої пневмонії, навіть кіста легені; що застосування антибактеріальних препаратів веде нерідко до поліпшення загального стану й онкологічних хворих, оскільки під їх дією відбувається розсмоктування вторинних перифокальних змін і настає бажане зменшення пухлинного вузла.

Отже, достовірне розпізнавання кулястих утворень легенів, проведене тільки за результатами клінічного дослідження, є неможливим. Це надає право стверджувати, що саме лише клінічне дослідження не має самостійного значення як при диференціальній діагностиці всередині групи кулястих утворень, так і при спробах відрізнити їх від позалегенових процесів, що супроводжуються подібними утвореннями.

Таке твердження ні в якому разі не зменшує важливості оцінювання результатів поглибленого клінічного дослідження. Воно дозволяє обґрунтовано й вчасно запідозрити наявність легеневого захворювання, а його результати, у комбінації з іншими методами, можуть суттєво сприяти встановленню дійсного діагнозу й значного поліпшення життєвого прогнозу. Не є виходом з положення й торакотомія, що проводиться наосліп, без більш-менш точного діагнозу, без задалегідь обміркованого плану дій.

Один із найвизначніших клініцистів-пульмонологів писав: «...У значному числі випадків ні кожний із застосованих у цей час способів клінічного дослідження окремо, ні всі способи в сукупності не дають можливості з точністю розпізнати анатомічний субстрат тих утворень, які ми узагальнюємо під терміном «круглі тіні». Залишається рентгенологічний спосіб, який при круглих тінях слід уважати найціннішим» (Г.Р. Рубінштейн, 1954).

Рентгенологічне дослідження

Рентгенологічне дослідження має провідне значення в діагностиці й диференціальній діагностиці кулястих утворень. Воно включає рентгенографію в прямій і бічний проекціях, лінійну томографію, комп'ютерну томографію, що дозволяє в більшості випадків визначити структуру патологічного тінювого утворення, а також його часткову й сегментарну приналежність.

Надаємо серію рентгенограм кулястих утворень органів грудної порожнини з архіву нашої клініки (рис. 1-11).

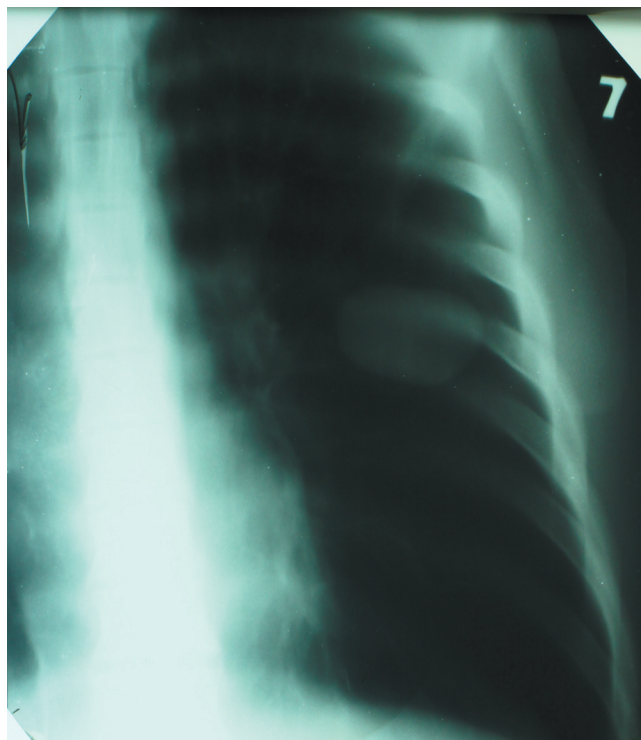


Рисунок 1а. Хворий С. Н. На поздовжній томограмі лівої легені в S6 – овальної форми утворення 5,0 × 3,5 см із чіткими рівними контурами однорідної структури. Висновок: ехінококова кіста S6 лівої легені

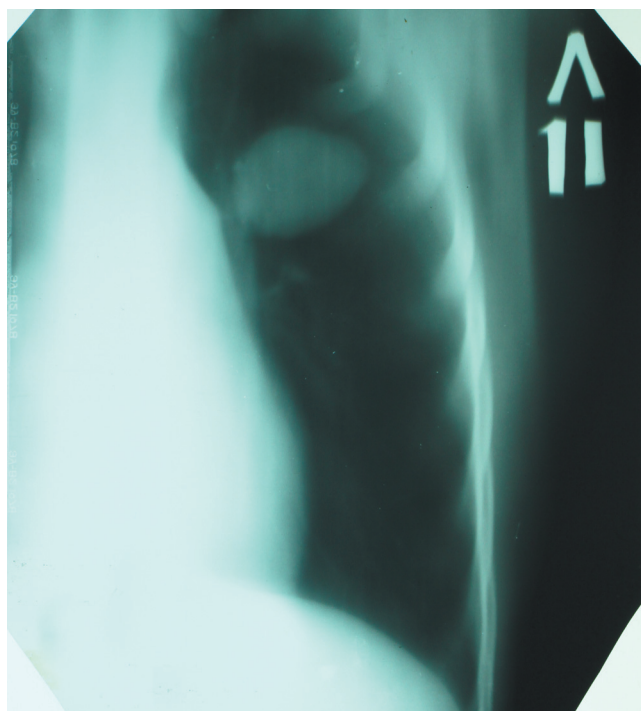


Рисунок 1б. Хворий С. В. У білякореневій зоні S3 лівої легені – яйцеподібної форми утворення розміром 5 × 4 см, яке має чіткі контури та однорідну структуру. Висновок: ехінококова кіста S3 лівої легені

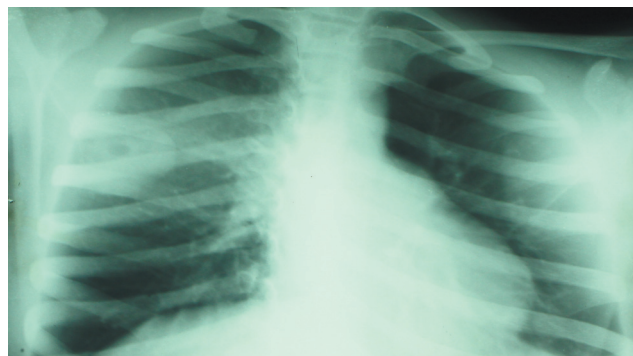


Рисунок 1в. Хворий Є. Г. В аксиллярному субсегменті верхньої долі правої легені – неправильної кулястої форми утворення діаметром до 5 см з чіткими нерівними фестончатими контурами та порожниною розпаду в центрі. Висновок: ехінококова кіста верхньої долі правої легені



Рисунок 2а. Хворий Н. С. Справа в S3 – округле утворення діаметром 1,5 см із чіткими рівними контурами однорідної структури. Легенева тканина, що оточує, не змінена. Висновок: гамартохондрома

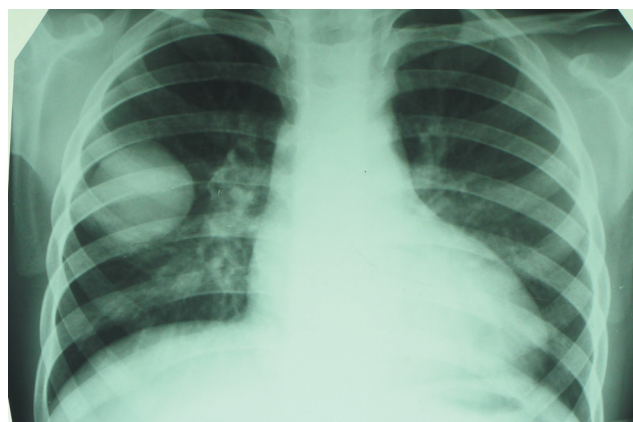


Рисунок 2б. Хворий С. Справа в S6 – кулясте утворення діаметром 4 см із чіткими рівними контурами, однорідної структури. Легенева тканина довкола утворення не змінена. Дещо підсилений легеневий рисунок у нижній долі. Висновок: ехінокок? Після операції – гамартохондрома

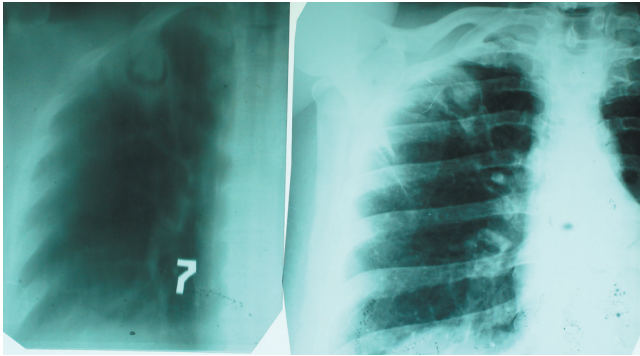


Рисунок 3. Хворий О. С. В S2 верхньої частки правої легені – тонкостінна кругла порожнина, яка вміщує щільне округле утворення, що прилягає до верхнього полюсу порожнини, а з інших боків оточене газовою порожниною серповидної форми. «Доріжка» перибронхіального фіброзу до кореня легені.
Висновок: аспергілома верхньої частки правої легені

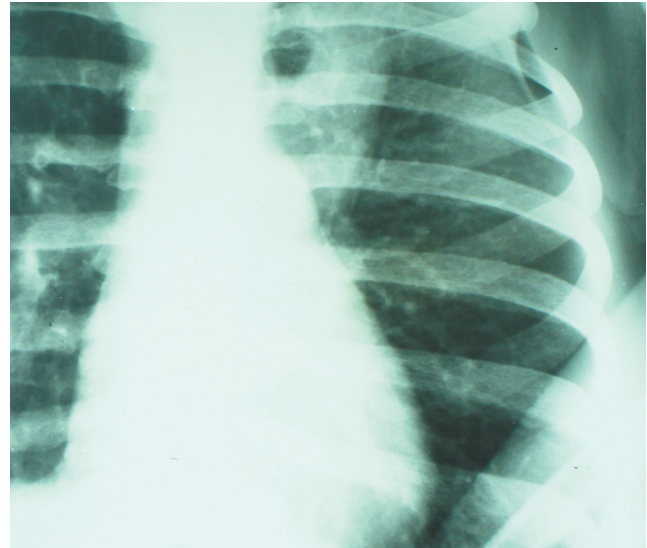


Рисунок 5. Хворий Т. В. Справа – норма. Зліва S1+2 подовженої форми утворення з рівними контурами, конгломеративне за структурою. Висновок: ретенційна кіста. Діагноз підтверджено після операції

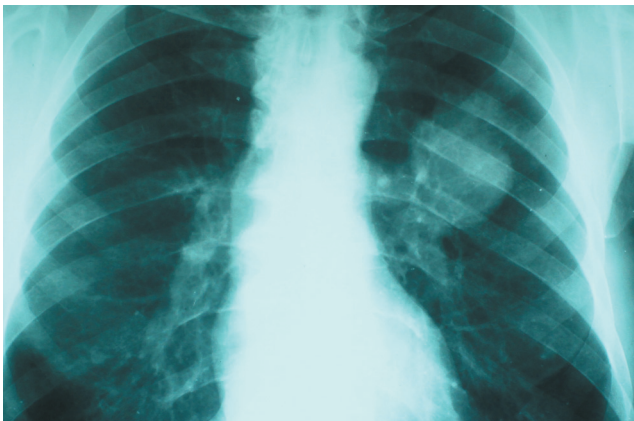


Рисунок 4а. Хворий А. Ф. У прикореневій зоні лівої легені (S3) – утворення овальної форми 6,5 × 5,0 см однорідної структури, яке має чіткі нерівні, бугристі контури. Нижній полюс утворення не відділений від верхньої частки кореня. Висновок: периферичний рак верхньої частки (S3) лівої легені

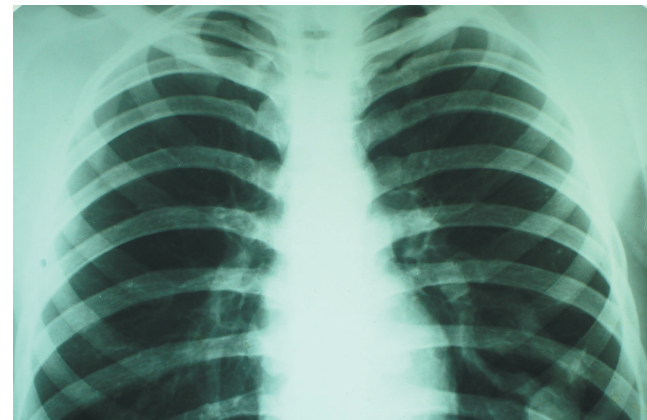


Рисунок 6а. Хворий С. У нижній частці лівої легені – кулясте утворення розмірами 2,5 × 3,5 см, яке поєднане з коренем двома розширеними сегментарними судинами. Висновок: артеріо-венозна аневризма зліва

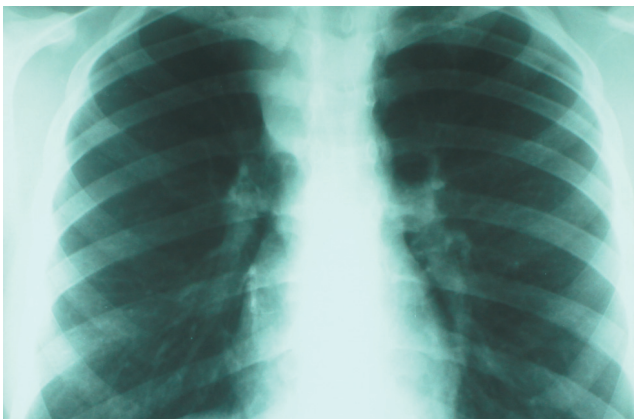


Рисунок 4б. Хворий І. С. Зліва – норма. Інфільтрація з об'ємним зменшенням lobus V. azygos. Ателектаз із об'ємним зменшенням верхньої частки правої легені обструктивного генезу. Висновок: пухлина верхньочасткового бронху справа. Гістологічно – карциноїд бронху

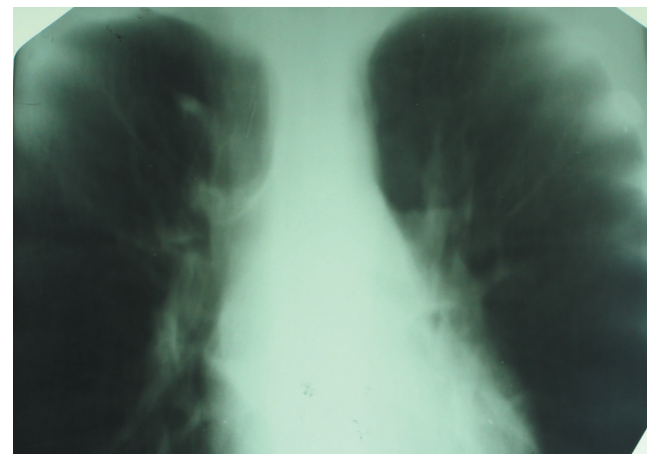


Рисунок 6б. Хворий Д. На томограмі – чітка тінь V. azygos, розташована атипово – вище її звичайної локалізації – в трахео-бронхіальному куті. Висновок: додаткова частка V. azygos

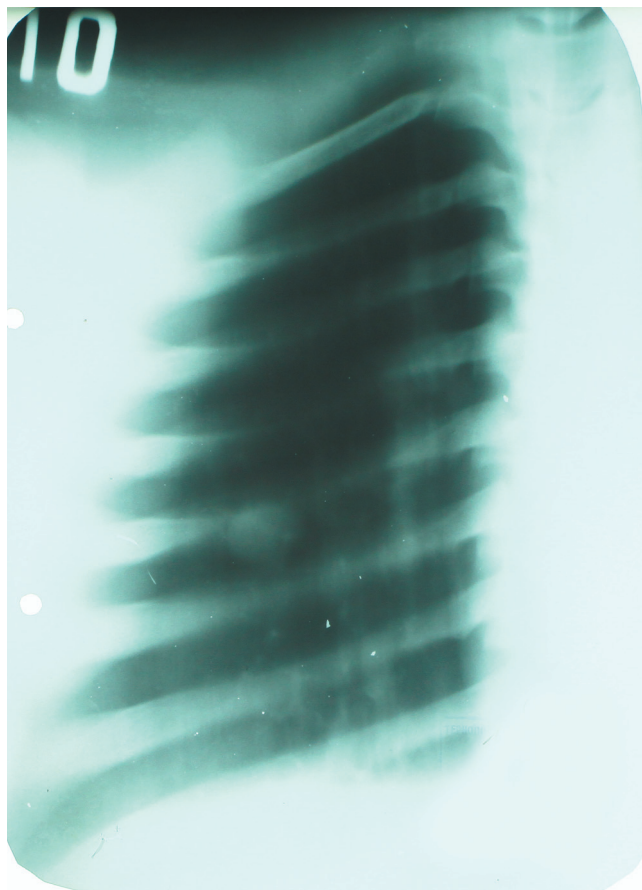


Рисунок 7а. Хворий І. Б. Зліва – без особливостей. Справа в S6 – кулясте з чіткими зовнішніми контурами утворення з діаметром приблизно 2 см. Корені легень структуровані. Куполи діафрагми чіткі. Серце в нормі. Висновок: доброякісна пухлина S6 справа. Гістологічно – гангліоневринома

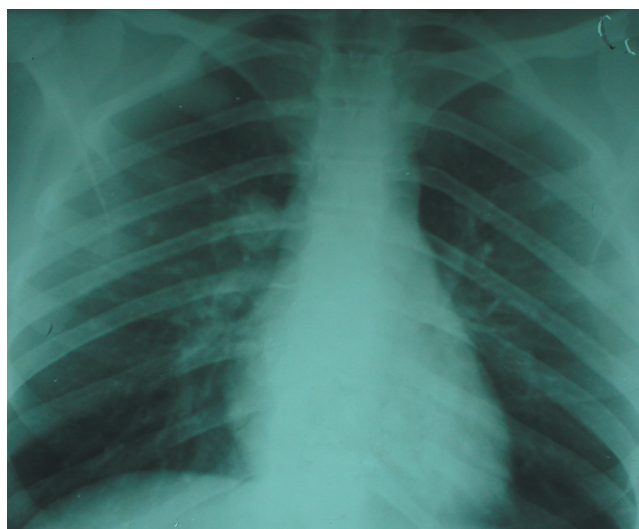


Рисунок 7б. Хворий Н. Висновок: пухлина заднього середостіння. Після операції – невринома

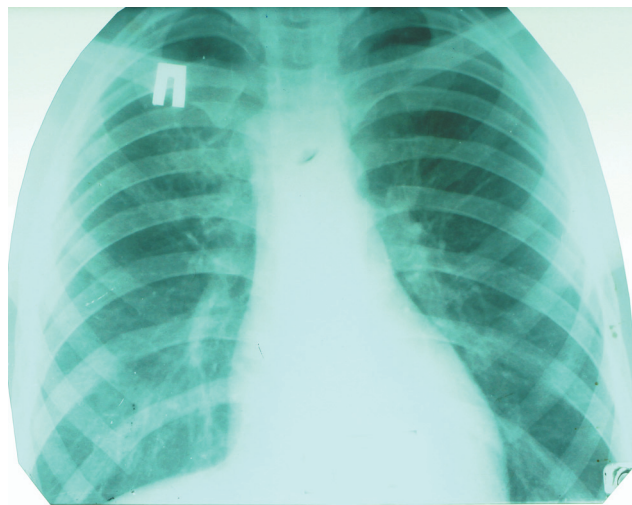


Рисунок 8. Хворий В. М. У білякореневій зоні S3 правої легені – посилення та сітчасто-коміркова деформація легеневого рисунку. Верхньочасткова частина кореня зниженої структурності. Висновок: післязапальний фіброз справа



Рисунок 9. Хворий С. В. Зліва субплеврально в S2 неправильної форми ущільнення 2 × 3 см неоднорідної структури з чіткими контурами, без ознак інфільтрації довкола в легеневій тканині. Корені структуровані. Лімфовузли не виявляються. Висновок: доброякісна пухлина? Туберкульоза? Гістологічно – туберкульоза

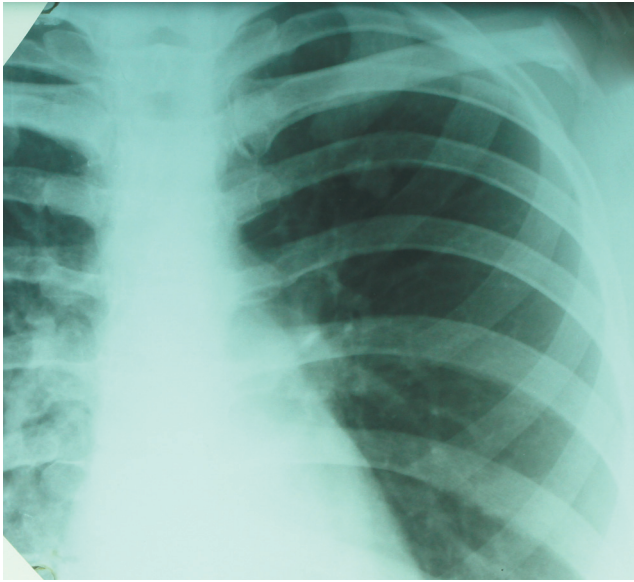


Рисунок 10. Хворий О. Л. На прицільній рентгенограмі лівої легені в проекції 1-го міжребер'я – кулясте утворення неправильної форми розмірами 1,4 × 1,0 см зі щільністю ребра з чіткими нерівними хвилястими контурами.
Висновок: інфільтрат м'яких тканин підлопаткової ділянки зліва після вакцинації АКДС (хрящуватої щільності), що імітує кулясте утворення в легенях

Незважаючи на високу інформативність рентгенологічного методу діагностики кулястих утворень легень у дітей, у частини (10-30%) з них неможливо визначити нозологічну приналежність тінеутворень. Окрім того, що рентгенологічні картини дуже подібні, слід зазначити, що практично немає патогномонічних симптомів, на підставі яких можна було б провести диференціальну діагностику між тінювими утвореннями легенів різного генезу.

Виявлення стійкої гомогенної тіни або стійкого ателектазу часто вимагає не тільки клініко-лабораторного й рентгенологічного обстеження, але й дослідження стану бронхів, а за необхідності й аспіраційної біопсії. Диференціальну діагностику можливої пухлини на основі цих методів проводять із туберкульозом, неспецифічними запальними ураженнями легенів, порушенням їх розвитку. При підозрі на пухлину легенів необхідне дослідження в спеціалізованій лікувальній установі.

Інформаційну цінність різних методів діагностики кулястих утворень легенів у дітей вивчали О.Т. Донець і співавт. (1990), які розробили диференційно-діагностичну таблицю з використанням найпоширенішого варіанту для розпізнавання двох станів за комплексом незалежних ознак. Таким способом пропонується вирішувати завдання диференціальної діагностики кулястих утворень легенів туберкульозної та нетуберкульозної етіології, які позначені в **таблиці 2** як стани відповідно А та В.

Структура таблиці вкрай проста. На основному її полі праворуч представлені диференційно-діагностичні коефіцієнти (ДК) найбільш вагомих ознак кожної пари передбачуваних нозологій (А/В), а в лівій і середній колонках таблиці – групи ознак та їх градація.

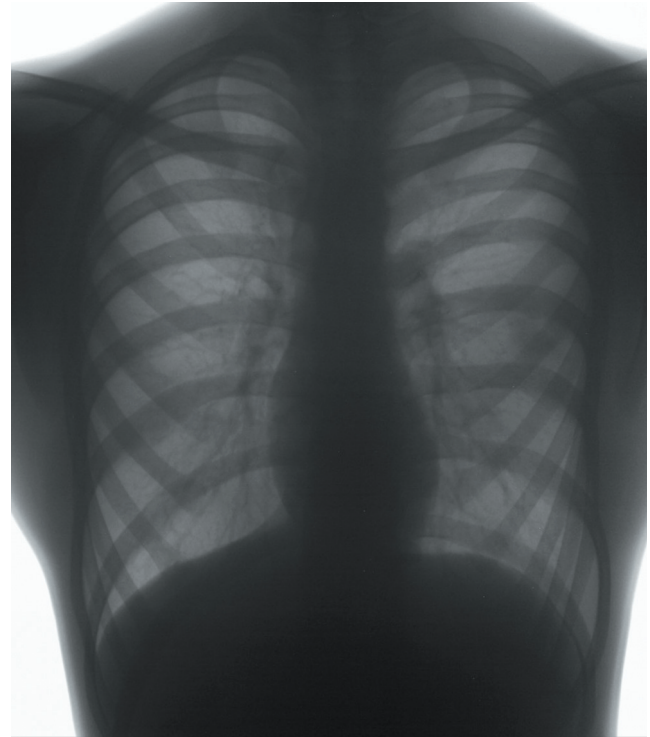


Рисунок 11. Хворий Д. Округлий інфільтрат в S3 зліва. Легені прозорі, корені структуровані. Висновок: еозинофільна пневмонія верхньої частки зліва

Як видно з **таблиці 2**, у кожній ознаки для кожної пари диференційованих станів величина ДК різна. Так, при рентгенологічному дослідженні найбільш інформативним є розмір патологічного утворення, характер його контурів, особливості навколишніх тканин і характер структури. Сегментарна локалізація патологічної тіни має дещо менше диференційно-діагностичне значення.

Серед показників периферичної крові виділяються такі зміни, як нейтрофільний зсув вліво, лейкоцитоз, зниження гемоглобіну, лімфоцитоз, еозінофілія й прискорена ШОЕ. Найбільше диференціально-діагностичне значення серед скарг мають кашель, підвищення температури тіла, біль у грудній клітці. У зміні об'єктивного статусу пацієнтів диференціально-діагностичне значення має також виявлення ознак інтоксикації й деформації грудної клітки. Лінійні розміри діаметра папули реакції Манту з 2 ТО РРД-Л до 5 мм також є інформативним тестом для диференціальної діагностики кулястих утворень легенів туберкульозної й нетуберкульозної етіології. При аускультативній й перкусійній більш значення має виявлення змін, ніж їх відсутність.

Алгоритм ухвалення рішення, відповідно до запропонованої таблиці, передбачає підсумовування декількох однозначних чисел ДК до досягнення заздалегідь розрахованого «порога» (вибір діагнозу, тобто диференційно-діагностичної гіпотези, здійснюється до досягнення одного з диференціальних «порогів»). Щоб розв'язати диференціально-діагностичне завдання за наявності в пацієнта кулястих утворень легенів, необхідно скласти ДК за кожною досліджуваною ознакою у правому стовпчику таблиці (ДК А/В). Збір інформації триває доти, доки не буде досягнутий *діагностичний поріг* (ДП) зі знаком (+) або (-).

Таблиця 2. Диференціальна діагностика кулястих утворень легенів туберкульозної та нетуберкульозної етіології у дітей

Групи ознак	Градації ознак і їх складові	ДК (А/В)
Дані рентгенологічного дослідження		
Локалізація		
Права легеня	S1-2	0
	S2	- 1
	S3	0
	S6-10	0
Ліва легеня	S10	- 3
	S1-2	0
	S3	- 6
	S6	- 3
Середостіння	S6-10	0
	S10	+ 2
	Передньо-верхнє	+ 6
	Задньо-верхнє	- 10
	Задньо-нижнє	0
Розміри, мм		
	< 2	+ 4
	2-4	+ 5
	4-6	- 3
	> 6	- 10
Стан навколишньої легеневої тканини		
Немає змін	–	- 7
Зі змінами	Плевральними	+ 5
	Інфільтративними	0
	Інфільтративно-фіброзними	0
	Фіброзними	+ 5
Контури утворення		
Чіткі	Рівні	- 4
	Нерівні	+ 8
Нечіткі		+ 2
Сруктура утворення		
Однорідна	–	- 4
Неоднорідна	Із ділянками просвітління	+ 5
	Із щільними включеннями	+ 4
	Конгломеративна	+ 7
Зміни периферичної крові		
	Нейтрофільний зсув ліворуч	+ 10
	Зниження гемоглобіну	- 5
	Еозинофілія	0
	Лейкоцитоз	+ 9
	Лімфоцитоз	+ 5
	Збільшення ШОЕ	+ 4
Наявність скарг		
Без скарг	–	3
Зі скаргами	Підвищення температури тіла	+ 9
	Кашель	+ 12
	Біль у грудях	+ 4
	Зниження апетиту	+ 4
	Загальне нездужання	+ 3
Зміна об'єктивного статусу		
	Деформація грудної клітки	- 1
	Синдром інтоксикації	+ 4

Продовження таблиці 2

Групи ознак	Градації ознак і їх складові	ДК (А/В)
Проба Манту 2 ТО РРД-Л, діаметр папули		
	< 5 мм	- 6
	> 5 мм	+ 2
Дані аускультатії		
	Нормальні	- 2
	Патологічні	+ 5
Дані перкусії		
	Нормальні	- 2
	Патологічні	+ 3

Примітки: ДК – диференційно-діагностичні коефіцієнти (пояснення в тексті), А – кулясті утворення легенів туберкульозної етіології, В – кулясті утворення легенів нетуберкульозної етіології.

ДП при розробці даного алгоритму встановлювали довільно, залежно від припущеної помилки. Автори визначили порogi за формулою А. Вальда, прийнявши помилку першого роду $\beta = 0,02$ (2%) і помилку другого роду $\beta = 0,02$ (2%). Тобто в цьому випадку верхній і нижній ДП виявилися рівними +17 і -17.

При зборі інформації необов'язково підсумовувати ДК усього комплексу тестів таблиці, а досить досягти величини ДП, тобто суми 17. Збір інформації можна продовжувати з метою одержання більш інформативного ДП. Наявність пропусків в обстеженні ознак не заважає застосуванню таблиці, хоча збільшує можливість непевної відповіді (якщо після підсумовування ДК усіх знайдених ознак жодного з порогів не досягнуто, відповідь вважається невизначеною, тобто наявної інформації недостатньо для діагностики з імовірністю помилки не вище 2%).

Використана послідовна процедура розпізнавання нозологій і створена диференційно-діагностична таблиця доступні для застосування як за наявності обчислювальної техніки, так і без неї.

Отже, виявлена у легені куляста тінь завжди вимагає невідкладної діагностики, тому що ймовірність злоскісної природи цієї тіні є високою. Діагностика кулястого утворення в легені повинна бути точною, тому що від достовірності діагнозу залежить не тільки лікування, але й в окремих випадках і життя дитини. Тому, виходячи з клініко-рентгенологічних даних, діагноз слід підтверджувати результатами бактеріологічних, цитологічних або гістологічних досліджень. Тільки клініко-рентгено-лабораторно-морфологічно підтверджений діагноз дозволяє скласти правильний прогноз і призначити оптимально необхідну терапію.

Претендуючи на точну діагностику, говорячи про достовірні ознаки тієї чи іншої видової приналежності кулястого утворення в легенях у дітей, щораз слід орієнтуватися тільки на факти, які перевірені й підтверджені цито- і гістологічними дослідженнями операційного або пункційного матеріалу.

Облитерирующий бронхиолит у детей

А.С. Сенаторова, Л.Н. Черненко, Г.Р. Муратов, Е.М. Пушкарь,
Н.В. Башкирова, Г.А. Золотухина,

Харьковский национальный медицинский университет,
областная детская клиническая больница, г. Харьков

Несмотря на достигнутый прогресс в развитии детской пульмонологии, заболевания органов дыхания занимают одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости детей и подростков. В последние годы в педиатрической практике все чаще стали встречаться интерстициальные заболевания легких – гетерогенная группа болезней, протекающих с диффузным поражением паренхимы легких и характеризующихся трудностями дифференциальной диагностики, отсутствием патогномичных признаков, быстрым присоединением осложнений, ранней инвалидностью и смертностью детского населения. В связи с гетерогенностью заболеваний классификация их крайне затруднена. Для удобства данные заболевания разделяют на таковые с известной и неизвестной этиологией. К интерстициальным легочным заболеваниям с известной этиологией относятся экзогенный аллергический альвеолит (гиперсенситивный пневмонит), радиационный (лучевой) пневмонит, лекарственный пневмонит, пневмокониоз, карциноматозный лимфангиит. Особый интерес вызывают интерстициальные заболевания легких, этиология которых неизвестна. К данной группе заболеваний относятся:

- Идиопатический легочный фиброз;
- Облитерирующий бронхиолит;
- Интерстициальные пневмонии («обычная», десквамативная, неспецифическая, лимфоидная);
- Саркоидоз;
- Лимфангиолейомиоматоз;
- Эозинофильная гранулема;
- Легочный васкулит: гранулематоз Вегенера, васкулит Чарга – Штраус, лимфоматоидный гранулематоз;
- Интерстициальное заболевание легких при системных заболеваниях соединительной ткани: ревматоидном артрите, системном склерозе (склеродермии), синдроме Сьегрена, системной красной волчанке, полимиозите/дерматомиозите, анкилозирующем спондилите;
- Легочно-почечный синдром: синдром Гудпасчера, идиопатический легочный гемосидероз, эозинофильная пневмония, альвеолярный протеиноз;
- Врожденные заболевания: туберозный склероз, нейрофиброматоз, семейный идиопатический легочный фиброз;

- Болезнь Гоше;
- Болезнь Нимана – Пика;
- Синдром Германски – Пудлака;
- Амилоидоз;
- Лимфоцитарная патология;
- Иммунобластная лимфома;
- Бронхоцентрический гранулематоз;
- Легочная вено-окклюзивная болезнь;
- Болезнь «трансплантат против хозяина»;
- Последствия дистресс-синдрома взрослых [14].

В последние годы проблема хронического облитерирующего бронхиолита (ОБ) у детей привлекает пристальное внимание. Частота ОБ варьирует от 4 до 6% в структуре рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваний у детей, что связано с неоднозначной трактовкой и трудностями постановки диагноза. Первое классическое описание ОБ было сделано в 1901 г. W. Lange, который детально рассмотрел морфологическую картину легких двух пациентов, умерших от быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности. Однако на протяжении нескольких десятилетий практически не встречалось никаких упоминаний об этом заболевании. В 1977 г. D. Geddes и соавторы описали клиникo-морфологическую картину ОБ как один из вариантов поражения легких при ревматоидном артрите.

Облитерирующий бронхиолит – это полиэтиологическое заболевание, характеризующееся распространенным фиброзом и облитерацией мелких дыхательных путей. Данное заболевание чаще является следствием острого бронхиолита и относится к категории обструктивных болезней малых дыхательных путей. Характерной особенностью его является развитие грануляционных разрастаний в виде бляшек или почек в дистальных дыхательных путях – бронхиолах, распространяющихся на альвеолярные ходы и альвеолы, вследствие чего нарастает и прогрессирует дыхательная недостаточность [1].

В патологический процесс вовлекаются *бронхиолы*, которые представляют собой ветви долькового бронха. Наиболее крупные, *терминальные (конечные, мембранозные)* бронхиолы отходят от долькового бронха в количестве 16-18, имеют диаметр от 1 до 3 мм, лишены хрящевой пластинки и адвентиции, со всех сторон

изучения ОБ неизвестно, какие факторы приводят к прогрессирующему фиброзу в стенке и закрытию просветов бронхиол. Имеются сведения о том, что в данном процессе играет роль накопление иммуноглобулинов (Ig) G, A, M, фибронектина, фактора VII, X, фибриногена. В воспалительной реакции принимают участие полиморфно-ядерные лейкоциты, эозинофилы, макрофаги, лимфоциты, тучные клетки (S. Peyrol et al., 1990). Матрикс телец Массона состоит из коллагена III типа, фибронектина, проколлагена I. В просветах части альвеол встречаются пенистые макрофаги. В результате избыточного развития соединительной ткани происходят концентрическое сужение и облитерация терминальных бронхиол и альвеолярного аппарата. Таким образом, бронхиолярный, перибронхиолярный хронический воспалительный инфильтрат, слизистые пробки в просвете, стаз секрета, формирование бронхиолоэктазов способствуют формированию облитерирующего бронхиолита (Н.Н. Popper et al., 1986; К.А. Mc Donough, Y. Kress, 1995; A.S. Mistchenko et al., 1998) (рис. 2).

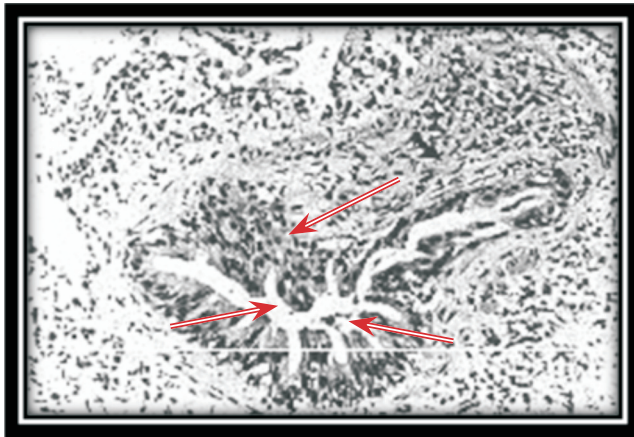


Рисунок 2. Микропрепарат ткани легкого при активном облитерирующем бронхиолите. Перибронхиальная лимфоцитарная инфильтрация, аккумуляция мезенхимальных клеток и соединительной ткани в lamina propria. Эксцентрическое сужение просвета бронхиолы

Диагностика

Клинические симптомы заболевания:

- в острый период — симптомы интоксикации с высокой лихорадкой;
 - экспираторная одышка;
 - сухой, навязчивый кашель;
 - дистанционные хрипы;
 - вздутие грудной клетки;
 - ослабленное дыхание, удлиненный выдох;
 - сухие свистящие хрипы на ранних этапах заболевания, затем мелкопузырчатые или крепитирующие хрипы;
 - признаки дыхательной недостаточности могут сохраняться в дальнейшем и прогрессировать при наслоении вирусной инфекции;
 - признаки легочной гипертензии с дальнейшим формированием хронического легочного сердца.
- Эти симптомы могут сохраняться длительное время, имитируя синдром бронхиальной обструкции.

Данные, на основе которых ставится диагноз ОБ:

- Анамнез заболевания — перенесенный острый бронхит, развитие в дальнейшем тяжелой дыхательной недостаточности на фоне аденовирусной инфекции: фебрильной лихорадки, конъюнктивита, ринофарингита.
- Клиническая картина.
- Рентгенологические изменения и данные компьютерной томографии (выделяют прямые и косвенные признаки):
 - *прямые* — сужение бронхиол и почковидные пролифераты внутри их просвета, с течением времени — утолщение стенок с расширением бронхов и формированием бронхиолоэктазов;
 - *непрямые* — мозаичное снижение прозрачности на выдохе, неизмененные бронхиолы более плотные, а пораженные участки — более прозрачные, признаки псевдоматового стекла, изменения легочной ткани дистальнее перекрытых воздухоносных путей: воздушные ловушки, субсегментарные ателектазы, центрилобулярная эмфизема и узелковые образования (M. Zompatory et al., 1997) [6, 7]).
- Гипоксемия и гиперкапния при исследовании газового состава крови.
- Нарушение функции внешнего дыхания: при констриктивном бронхиолите наблюдается обструктивный тип, при пролиферативном — рестриктивный.
- Клинические и инструментальные признаки легочной гипертензии:
 - смещение границы сердца вправо, акцент II тона над легочной артерией (появляется, когда давление в легочной артерии повышается не менее чем в 2 раза);
 - данные ЭКГ: отрицательные зубцы T в V₁, V₂, V₃; угол QRS > 90°; 100R/ R+S в V₅ < 50; амплитуда зубца P_{II} > 2мм; 100R/ R+S в II > 20; 100R/ R+Q в aVR < 50; 100R/ R+S в V₁ < 50;
 - по результатам ЭХОКГ признаки формирования хронического легочного сердца: гипертрофия и/или дилатация правого желудочка, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки в диастолу в сторону левых отделов, D-образная форма левого желудочка, увеличение трикуспидальной регургитации;
 - критерии ДпЭХОКГ: в легочной артерии увеличивается степень систолического ускорения потока и сокращается время его ускорения; растет скорость трикуспидальной регургитации; повышено среднее давление в стволе легочной артерии (расчет по времени ускорения потока) [2].
- Цитограмма бронхоальвеолярного смыва.
- Результаты биопсии легкого [1, 5, 9].

Лечение

Основные направления медикаментозной терапии:

- **Кортикостероиды.** Наиболее эффективно раннее назначение преднизолона (дексаметазона) из расчета 2-3-5 мг/кг/сутки. Ранняя терапия ингаляционными стероидами уменьшает потребность в системных глюкокортикоидах (будесонид, флутиказон, беклометазон) — суточная доза составляет 100-400 мкг/кг через аэрозоль или небулайзер. При отсутствии эффекта возможно применение иммунодепрессан-

тов — циклофосфан 2 мг/кг/сутки, возможно, в сочетании с кортикостероидами. Следует отметить тот факт, что назначение глюкокортикостероидов не всегда является эффективным. Часть больных остаются нечувствительными к назначению данной группы препаратов, что указывает на крайне неблагоприятный исход заболевания (King, 1989). Целью терапии является не восстановление нормального морфофункционального состояния легких, а стабилизация воспалительного и фибропролиферативного процессов и предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания (I. Paradis и соавт., 1993).

- В острый период — по показаниям — **противовирусное лечение и антибиотикотерапия.**
- **Муколитическая терапия** (при усилении бронхообструкции на фоне респираторной инфекции) — лазолван (1,5-2 мг/кг/сутки) энтерально или в ингаляциях через небулайзер. При обострении заболевания применяют сальбутамол в ингаляциях (100-200 мкг каждые 6-8 часов) короткими курсами.
- **Петлевые диуретики** (фуросемид) назначаются при лечении легочной гипертензии с целью выведения излишков натрия и воды. Фуросемид назначается в дозе 1-2 мг/кг/сутки внутривенно от 1 до 3 раз в день, в течение 1 недели. Достаточно эффективно применение фуросемида, растворенного в физиологическом растворе (1 мг/кг), через небулайзер каждые 6 часов.
- Для длительной диуретической терапии (до 2-2,5 месяцев) наиболее рационально использование **калийсберегающих диуретиков** — спиронолактона (Верошпирона) по 2 мг/кг/сутки в 2 приема.
- Считается оправданным назначение **метилксантинов**, которые мягко стимулируют диурез, активируют дыхательный центр, улучшают сократительную функцию диафрагмы, а также снижают сосудистое сопротивление и обладают бронходилатирующим действием. Нагрузочная доза эуфиллина 5-6 мг/кг, затем 3-6 мг/кг/сутки каждые 8-12 часов в течение 1 месяца.
- Согласно руководству по лечению легочной гипертензии у детей (European Heart Journal, 2009), современная тактика лечения легочной гипертензии предусматривает применение **силденафила**, в основе действия которого лежит повышение уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) за счет ингибирования фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5). Это приводит к расслаблению гладкой мускулатуры. Кроме того, силденафил оказывает сосудорасширяющее действие за счет влияния на молекулярном уровне на образование оксида азота (основного вазодилатора, выделяемого эндотелием) и уменьшает давление в малом круге кровообращения, что приводит к снижению давления в легочных артериях. В детской практике силденафил назначается из расчета 1-2 мг/кг/сутки, с длительностью приема в среднем до 18 месяцев [13].

- Имеются данные о возможности применения в детской практике препаратов из группы **аналогов простаглицлинов**, представителями которой являются илопрост и трепостинил. Илопрост обладает также антиагрегантным действием. Препарат подавляет агрегацию, адгезию и активацию тромбоцитов, вызывает дилатацию артериол и венул, снижает повышенную сосудистую проницаемость, активирует фибринолиз, подавляет адгезию и миграцию лейкоцитов после повреждения эндотелия, уменьшает образование свободных радикалов кислорода. Применяют внутривенные инфузии из расчета 0,5-2 мг/кг/мин; длительность терапии — до 4 недель. Трепостинил повышает уровень цГМФ, приводящего к вазодилатации. Назначается в виде внутривенных инфузий в дозе 1,25 мг/кг/мин [13].
 - В аспекте важной патогенетической роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в формировании легочной гипертензии препаратами выбора являются **ингибиторы АПФ** — каптоприл 0,1-0,5 мг/кг каждые 8 часов в течение 2 месяцев. Препараты данной группы препятствуют задержке натрия и воды, замедляют процесс ремоделирования миокарда, уменьшают периферическую артериальную вазоконстрикцию.
 - Важную задачу антиоксидантной защиты выполняет **коэнзим Q10**. Он принимает участие в синтезе АТФ, обладает мембраностабилизирующим действием. Эффективно применение препаратов **L-карнитина** (Милдронат в дозе 50-100 мг/кг/сутки в течение 1-2 месяцев), в сочетании с витаминами (Кардонат 1 таблетка 1 раз в день в течение месяца).
- Вибрационный массаж, постуральный дренаж, лечебная физкультура — также неотъемлемая часть лечения ОБ [4, 5, 11].

Несмотря на достижения медицины в лечении детей с хроническими заболеваниями легких, для всех бронхолиитов характерны:

- сходная клиническая картина с прогрессирующей одышкой;
- слабый ответ (за отдельными исключениями) на терапию глюкокортикостероидами;
- неблагоприятный прогноз.

Облитерирующий бронхолиит может в чрезвычайно короткие сроки привести к формированию у ребенка эмфиземы с прогрессирующей легочно-сердечной недостаточностью. По данным литературы, у детей с односторонними вариантами очаговых поражений легких прогноз относительно благоприятный. При наличии двусторонних поражений и тяжелых вентиляционных нарушений у детей быстро формируется легочная гипертензия и признаки хронического легочного сердца, что в конечном итоге приводит к ранней инвалидности и смертности среди детского населения [8].

Клинический случай

Для иллюстрации диагностики и течения ОБ приводим выписку из истории заболевания **мальчика М., 1 года**, который находился в пульмонологическом центре областной детской клинической больницы г. Харькова.

Мать с ребенком обратилась впервые, когда мальчику было 8 месяцев. Основной жалобой при поступлении была одышка смешанного характера, которая возникла и постепенно прогрессировала после перенесенной в 5 месяцев аденовирусной инфекции. Ребенок в возрасте 6 месяцев переносит двухстороннюю очагово-сливную пневмонию, в 7 месяцев – обструктивный бронхит. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от IV беременности, протекающей на фоне гестоза I половины, анемии, ОРЗ у матери в 15-16 недель. Роды II, в сроке гестации 38-39 недель, через естественные родовые пути, масса тела при рождении 3200 г. Был выписан домой в удовлетворительном состоянии. Старший ребенок (мальчик 9 лет) – здоров, II беременность закончилась искусственным абортom по желанию матери, III беременность – замерший плод в сроке гестации 14-15 недель. Привит в роддоме (гепатит В, БЦЖ), последующие прививки не проводились. Аллергологический анамнез не отягощен.

При **первичном осмотре** в пульмонологическом отделении Харьковской областной детской клинической больницы обращали на себя внимание проявления дыхательной недостаточности II степени. Ребенок в сознании, одышка с преобладанием экспираторного компонента и участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, ретракцией грудной клетки. Частота дыхательных движений 65 в минуту. Физическое развитие ниже среднего по массе и росту, гармоничное. Воронкообразная деформация грудной клетки, расширение ее нижней апертуры. Множественные стигмы дизэмбриогенеза: гипертелоризм глазных щелей и носков, низко расположенные ушные раковины и пупочное кольцо, готическое небо, гиперэластичность кожи, гипермобильность суставов, выраженная сосудистая сеть на коже головы и туловища, бледность кожных покровов. Полилимфоаденопатия. Перкуторно над легкими коробочный звук, укорочение перкуторного звука в межлопаточной области. Дыхание ослабленное, мелкопузырчатые нежные хрипы над всей поверхностью легких. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца приглушены, учащены. Частота сердечных сокращений 156 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень до 3 см ниже края реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Данные дополнительных исследований

Клинический анализ крови: гемоглобин – 86 г/л, эритроциты – $2,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $8,2 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 2%, палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 22%, лимфоциты – 64%, моноциты – 11%, СОЭ – 9 мм/час. **Клинический анализ мочи** – без особенностей. Гельминты и простейшие в кале не обнаружены. **Биохимическое исследование крови:** аланинаминотрансфераза – 0,98 ммоль/чхл (норма 0,1-0,68 ммоль/чхл), аспартатаминотрансфераза – 0,68 ммоль/чхл (норма 0,1-0,45 ммоль/чхл), В-липопротеиды 39 оптич. ед. (норма 35-55 оптич. ед.), холестерин 4,38 ммоль/л (норма 3,15-6,29 ммоль/л), креатинин – 0,035 ммоль/л (норма 0,088-0,177 ммоль/л); белок крови – 74,3 г/л (норма 65-85 г/л). **Острофазовые показатели:** сиаловые кислоты – 80 ед. (норма до 200 ед.), гаптоглобин – 0,8 г/л (норма 0,7-1,4 г/л), С-реактивный белок – отрицательный. **Иммунологическое исследование крови:** лейкоциты $9,5 \times 10^9$ /л (норма $10,25-11 \times 10^9$ /л), лимфоциты – 52% (норма 52-69%), Т-лимфоциты – 49% (норма 58-67%), Т-хелперы – 35% (норма 38-50%), Т-супрессоры – 17% (норма 18-25%), клетки CD16+ – 21% (норма 8-17%), IgA – 0,59 г/л (норма $0,37 \pm 0,18$ г/л), IgM – 1,23 г/л ($0,54 \pm 0,23$ г/л), IgG – 7,1 г/л (норма $6,61 \pm 2,96$ г/л), фагоцитарная активность нейтрофилов – 52% (норма 40-90%), фагоцитарное число – 1,37 ед. (норма 1-2 ед.), результаты НСТ-теста (восстановления нитросинего тетразолия) – 19% (норма 8-12%).

Ребенок обследован на TORCH-комплекс (вирусы герпеса I и II типов, цитомегаловирус, *Toxoplasma gondii*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*) методом иммуноферментного анализа IgG (парные сыворотки) и полимеразной цепной реакции. Выявлены IgG к цитомегаловирусной инфекции ($1,55 > K = 0,27$). Бактериологический посев из зева и носа – *S. aureus* 10^6 , *Str. viridans* 10^7 . Антитела к нативной ДНК и к легочной ткани – отсутствуют.

Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки: легочные поля повышенной прозрачности. Легочный рисунок усилен, обогащен. Корни за тенью средостения. Синусы свободны. Сердце расширено в поперечнике, кардиоторакальный индекс (КТИ) = 0,50 (рис. 3).

Электрокардиограмма: Синусовая тахикардия (ЧСС – 159 уд./мин). Перегрузка правого желудочка. Гипоксические нарушения реполяризации (рис. 4).



Рисунок 3. Рентгенограмма органов грудной клетки ребенка М., 8 месяцев

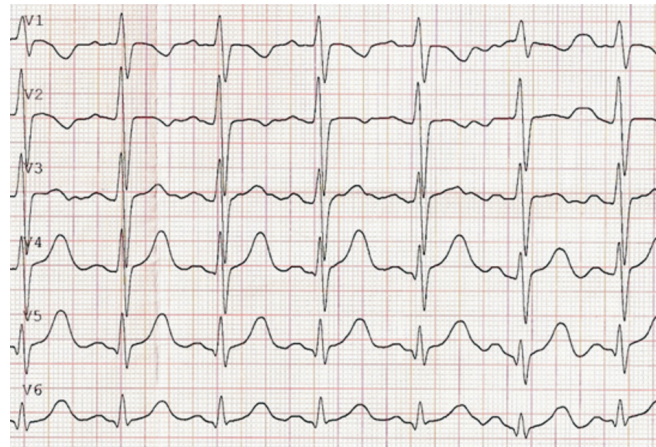


Рисунок 4. Электрокардиограмма ребенка М., 8 месяцев

Допплероэхокардиография: Умеренная дилатация правых камер. Тахикардия. Сократительная способность миокарда удовлетворительная. Диастолическая дисфункция левого желудочка. Умеренное повышение давления в стволе легочной артерии до 26-28 мм рт. ст. (норма до 20 мм рт.ст.).

Компьютерная томография органов грудной клетки: утолщение, уплотнение междольковых перегородок (S1-S2, базальных отделов). В базальных отделах тяжистый легочной рисунок, полосовидные уплотнения (рис. 5). Заключение: признаки пневмофиброза. Постпневмонический пневмосклероз в S1 (верхушечный сегмент) правого и S1-S2 (верхушечно-задний сегмент) левого легкого.

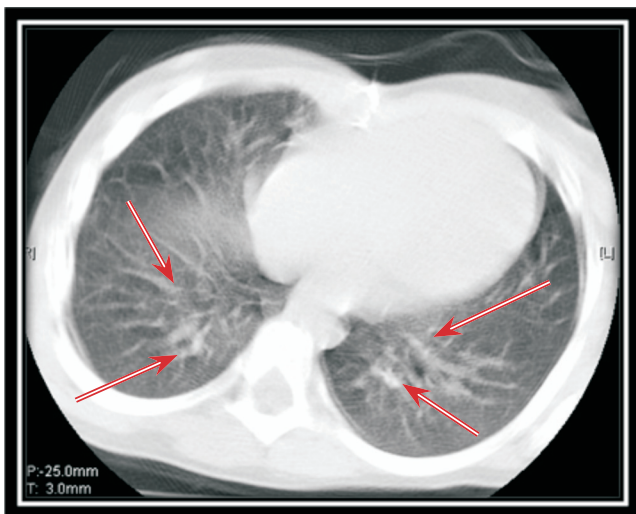


Рисунок 5. Компьютерная томограмма органов грудной клетки ребенка М., 8 месяцев

дов (дексаметазон 5 мг/кг/сутки в/в в течение 5 суток), с целью улучшения дренажной функции Муколан (амброксол) 1 мг/кг/сутки в/в в течение 5 суток, затем Амброксол перорально, β -адреномиметики (Вентолин [сальбутамол] 100 мкг 4 раза в сутки, ингаляционно), ингаляционные стероиды (Фликсотид [флутиказон] 50 мкг/кг/сутки), противовирусные препараты – Флавозид (протеклазид) 0,5 мл 2 раза в день, Лимфомиозот 5 капель 3 раза в день. На фоне лечения общее состояние улучшилось. Дыхание проводилось во всех отделах легких, хрипы не выслушивались. Был выписан домой, даны рекомендации продолжить лечение: Роксид (рокситромицин) 25 мг 3 раза в день – 14 дней, Флавозид (протеклазид) 0,5 мл 2 раза в день – 2 месяца, Лаферон (α -2b-интерферон) 500 тыс. 1 раз в день – 20 дней, Гемоферон чайная ложка 1 раз в день – 6 месяцев, Эриус (дезлоратадин) 2,0 мл 1 раз в день – 20 дней, каптоприл 1 мг 3 раза в день, Верошпирон (спиронолактон) 5 мг 3 раза в день, Виагра (силденафил) 4 мг 3 раза в день, Фликсотид (флутиказон) 50 мкг 2 раза в день – длительно, массаж грудной клетки, лечебная физкультура. Через 3 месяца от манифестации заболевания вновь появились мелкопузырчатые хрипы с обеих сторон, повысился уровень среднего давления в легочной артерии до 46-53 мм рт. ст., выросли изменения со стороны правого желудочка – дилатация и систолическая перегрузка, в связи с чем было рекомендовано продолжить лечение системными глюкокортикостероидами в течение 2 месяцев – преднизолон энтерально в дозе 1 мг/кг/сутки (10 мг/сутки), каптоприл 2 мг 2 раза в день, Верошпирон 10 мг 2 раза в день, Аспаркам 90 мг 2 раза в день, силденафил 6 мг 3 раза в день, Лимфомиозот 5 капель 3 разав день, Убихинон композитум 1/4 ампулы + Коэнзим композитум 1/4 ампулы энтерально.

Через 14 дней после усиления терапии в возрасте 1 года общее состояние ребенка удовлетворительное. Одышки нет. Самочувствие не нарушено. Мальчик активный. Кожные покровы бледные, чистые. Слизистая зева розовая, влажная, чистая. Физическое развитие среднее, гармоничное. Перкуторно над легкими определяется коробочный оттенок легочного звука. Аускультативно – дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Допплероэхокардиография: давление (Р ср.) в легочной артерии 30 мм рт. ст. (норма до 20 мм рт. ст.). Кинетика удовлетворительная. Фракция выброса – 74%. Рекомендовано продолжить лечение с постепенным снижением дозы преднизолона на 1,25 мг/сутки каждые 10 дней, каптоприл 2 мг 2 раза в день, Верошпирон 10 мг 2 раза в день, Аспаркам 90 мг 2 раза в день, силденафил 6 мг 3 раза в день.

Таким образом, данный клинический пример иллюстрирует редкий случай благоприятного течения облитерирующего бронхиолита на этапе наблюдения у ребенка раннего возраста при своевременной постановке диагноза и назначении адекватного лечения. Облитерирующий бронхиолит на современном этапе развития медицины является сложно диагностируемым и тяжелым заболеванием, которое часто имеет неблагоприятный прогноз в виде развития эмфиземы с формированием гипертензии малого круга кровообращения с прогрессирующей легочно-сердечной недостаточностью. Однако современные методы диагностики и лечения в дебюте заболевания дают возможность уменьшить проявления болезни, улучшить качество жизни пациентов, увеличить ее продолжительность.

Консультации специалистов

Невролог: ликворно-гипертензионный синдром на фоне острого заболевания. Отоларинголог: патологии не обнаружено. Окулист: без патологии. Иммунолог: иммунодефицитные нарушения по клеточному типу, иммунологическая недостаточность 0-I ст.

На основании данных проведенных обследований был установлен диагноз:

Облитерирующий бронхиолит. Легочная гипертензия I-II ст. Дыхательная недостаточность II ст. Воронкообразная грудная клетка I-II ст. Недифференцированная системная дисплазия соединительной ткани. Ликворно-гипертензионный синдром. Иммунологические нарушения по клеточному типу, иммунологическая недостаточность 0-I ст. Анемия средней степени тяжести.

Назначено: режим щадящий, стол «детский» с исключением пищевых аллергенов. Ребенок в течение 10 суток получал лечение: антибактериальная терапия с учетом выделенной флоры и ее чувствительности (Сумамед [азитромицин] 10 мг/кг/сутки в/в в течение 5 суток), короткий курс парентеральных глюкокортикостероидов

Список литературы находится в редакции

Пероральные цефалоспорины в практике современной педиатрии

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



Д.м.н., профессор
А.П. Волосовец



Д.м.н., профессор
С.П. Кривоустов

Этиотропная терапия разнообразных инфекционных заболеваний, в частности, в детском возрасте – актуальная проблема современной науки в области медицины и фармации, имеющая огромное социальное значение.

В настоящее время значение антимикробных средств для практики современной медицины, в том числе педиатрии, переоценить сложно. Среди антибиотиков, применяемых в клинической практике, лидирующую позицию занимают цефалоспорины, что объясняется многими их положительными свойствами, среди которых: широкий спектр антимикробного действия; бактерицидный механизм действия; невысокая резистентность микроорганизмов; устойчивость к действию многих β-лактамаз; хорошая переносимость и небольшая частота побочных эффектов; простота и удобство дозирования, особенно препаратов последних поколений. Антибактериальная активность цефалоспоринов обусловлена торможением синтеза пептидогликана – структурной основы микробной стенки.

Предложены различные классификации цефалоспоринов, но наиболее удобной с практической точки зрения оказалась та, которая отражает антибактериальную активность: выделяют четыре поколения, причем первые три представлены препаратами как для парентерального, так и перорального применения. Среди пероральных цефалоспоринов выделяют:

- I поколение (цефадроксил, цефалексин);
- II поколение (цефаклор, цефуроксим);
- III поколение (цефиксим, цефподоксим, цефтибутен).

Сегодня уже не вызывает дискуссии тот тезис, что в детской практике основным путем введения препаратов должен стать пероральный, как наименее травматичный. Особенно это касается специальных детских форм лекарственных средств (не содержащие алкоголя, выпускаемые в виде сиропов, суспензий, таблеток

с разделительной полосой и др.). **Преимущества орального пути антибиотикотерапии:**

– фармакоэкономические преимущества (прямые и непрямые, обусловленные экономией на стоимости шприцов, систем для внутривенного ведения и т. д.), в том числе связанные с возможностью терапии на дому (устранение стоимости койко-дня);

– профилактика ятрогении (профилактика инфекционных осложнений, устранение необоснованной психологической травмы, что сложно переоценить).

Важным принципом лечения тяжелых инфекций является метод ступенчатой, дезэскалационной терапии (в англоязычной литературе: sequential therapy, streamline therapy, step-down therapy, switch therapy, follow-on therapy, deescalation therapy). **Ступенчатая терапия** – двухэтапное применение антиинфекционных препаратов, включающее переход с парентерального пути введения на пероральный в возможно более короткие сроки с учетом клинического состояния пациента. Ступенчатая терапия обеспечивает клинические и экономические преимущества как пациенту, так и лечебному учреждению. На сегодня проведен целый ряд контролируемых клинических испытаний, убедительно подтвердивших клиническую эффективность ступенчатой терапии.

В целом, область клинического применения пероральных цефалоспоринов определяется исключительно спектром их антимикробной активности. Основная область их применения – нетяжелые инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами. Основные показания для клинического применения пероральных цефалоспоринов различных генераций представлены в **таблице**.

В ряду от I к III поколению для цефалоспоринов характерна тенденция к расширению спектра и повышению уровня антимикробной активности в отношении грамотрицательных бактерий при некотором снижении активности в отношении грамположительных микроорганизмов.

Таблица. Основные показания для клинического применения пероральных цефалоспоринов различных генераций

Поколение	Препарат	Эмпирическая терапия	
		Основные показания	Возможное применение
I	Лексин (цефалексин)	Острый стрептококковый тонзиллит (ангина)	Острый гнойный артрит
		Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей	
		Стафилококковые инфекции нетяжелого течения	
II	Цефутил (цефуросима аксетил)	Внебольничные респираторные инфекции: <ul style="list-style-type: none"> • пневмония; • обострение хронического бронхита; • острый средний отит; • острый или рецидивирующий стрептококковый тонзиллит (ангина) 	Острый синусит
			Острый гнойный артрит
			Острый цистит
			Стафилококковые инфекции нетяжелого течения
		Стрептококковые инфекции	
Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей	Инфекции, вызванные <i>H. influenzae</i>		
Инфекции мочевой системы: <ul style="list-style-type: none"> • пиелонефрит; • бессимптомная бактериурия 			
III	Цефикс (цефиксим)	Инфекции мочевой системы: <ul style="list-style-type: none"> • пиелонефрит острый и обострение хронического; • неуточненная инфекция мочевыводящих путей, как внебольничная, так и госпитальная 	Внебольничные инфекции дыхательных путей: <ul style="list-style-type: none"> • обострение хронического бронхита; • пневмония; • синусит; • острый средний отит у детей
		Кишечные инфекции (особенно у детей): <ul style="list-style-type: none"> • диарея; • шигеллез; • брюшной тиф 	
	Цефодокс (цефподоксима проксетил)	Внебольничные инфекции дыхательных путей: <ul style="list-style-type: none"> • обострение хронического бронхита; • пневмония; • синусит 	Острый средний отит Инфекции мочевой системы

Цефалоспорины I поколения

К цефалоспорином I поколения отнесены антибиотики, обладающие высокой активностью против грамположительных кокков, включая *S. aureus*, коагулазо-негативные стафилококки, β-гемолитический стрептококк, пневмококк и зеленящий стрептококк. Цефалоспорины I поколения обычно стабильны к действию стафилококковой β-лактамазы, но они гидролизуются β-лактамазами грамотрицательных бактерий. Активность в отношении *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* клинически незначима, поскольку антибиотики чувствительны к гидролизу их β-лактамазами. Из представителей семейства Enterobacteriaceae к ним чувствительны *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp. и *Proteus mirabilis*, при этом активность в отношении сальмонелл и шигелл не имеет клинического значения.

Основное показание для назначения пероральных цефалоспоринов I поколения – стрептококковые или

стафилококковые инфекции; они являются альтернативой природным пенициллинам и аминопенициллинам при лечении инфекций верхних дыхательных путей, ЛОР-органов, а также основными средствами для лечения неосложненных инфекций кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях. Эти препараты эффективны также при лечении острого гнойного артрита, в этиологии которого доминируют стафилококки.

Заслуженным доверием среди педиатров пользуется препарат **Лексин** (цефалексин) – полусинтетический цефалоспориновый антибиотик I поколения для перорального применения.

Лексин стабилен в кислой среде, быстро и почти полностью всасывается в кишечнике. Только 10% препарата связывается с белками плазмы, в то время как концентрация Лексина в органах, тканях и тканевых жидкостях достигает концентрации, которая обеспечивает терапевтическую эффективность. Период терапевтической активности препарата составляет 4-6 часов. 80-100% Лексина выделяется с мочой в неизменном состоянии. Незначительное количество препарата выводится с желчью.

Важными показаниями к применению являются инфекции верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, отит, синусит), гнойные инфекции кожи, мягких тканей (фурункулёз, абсцессы, пиодермия, лимфаденит). Формы выпуска: капсулы по 500 мг № 20 и порошок для приготовления 60 мл суспензии со вкусом ананаса или банана, содержащей в 5 мл 125

или 250 мг цефалексина. Детям Лексин назначают из расчета 25-50 мг/кг/сутки за 2-4 приема, при необходимости суточная доза может быть увеличена до 75-100 мг/кг. Взрослым Лексин рекомендуется в дозе 500 мг 4 раза в сутки.

Действующие в настоящее время Руководства по лечению **тонзиллофарингита** указывают, что ведущими препаратами для его терапии у детей являются β-лактамы антибиотики, причем длительность лечения составляет 10 суток.

При этом пенициллины, которые традиционно используют для лечения ангины, уже не так эффективны, как более современные цефалоспорины (по материалам «The 45th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy», 16-19 декабря 2005 г., Вашингтон, США). Проведен мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих эффективность цефалоспоринов и пеницил-

лина при лечении тонзиллофарингита, вызываемого β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА) у детей (J.R. Casey et al., Pediatrics, 2004). В мета-анализ включено 35 исследований (7125 пациентов). Оральные цефалоспорины, в сравнении с пенициллином, давали более высокую частоту эрадикации БГСА и клинического выздоровления. При сравнении результатов исследований 70, 80 и 90-х гг. выявлена тенденция к снижению эффективности эрадикации БГСА пенициллином.

Возможными причинами более высокой активности цефалоспоринов в отношении эрадикации БГСА являются: присутствие в ротоглотке копагоенов, продуцирующих β -лактамазы, которые инактивируют *in vivo* пенициллин, но не цефалоспорины; сохранение цефалоспоринов в тканях миндалин и глотки в бактерицидных концентрациях, благодаря улучшенной фармакокинетики и фармакодинамике, на протяжении всего курса терапии, тогда как концентрация пенициллина быстро снижается при стихании воспаления.

Синусит является одним из частых осложнений острой респираторной вирусной инфекции, среди детей встречается у 5-10% заболевших (Л.С. Страчунский, А.Н. Богомольский, 2000). Целью антибактериальной терапии острого синусита является подавление симптомов и сокращение продолжительности заболевания, уничтожение возбудителей, что уменьшает повреждение слизистой, ведущее к хронизации заболевания. Адекватная антибиотикотерапия также предупреждает развитие внутричерепных и орбитальных осложнений. Вызывает тревогу изменение чувствительности основных возбудителей острого синусита к антибиотикам. Так, по данным многочисленных зарубежных исследователей, в настоящее время наблюдается тенденция к нарастанию резистентности пневмококков к пенициллину и макролидам.

Необходимо отметить, что пациенты с острым вирусным риносинуситом не требуют назначения антибактериальных препаратов, а у больных с бактериальным синуситом антибиотики являются обязательным компонентом терапии. При тяжелом течении лечение следует начинать с парентерального (желательно внутривенного) введения препарата, а при улучшении состояния (как правило, на 3-4 день) перейти на пероральный прием этого же или сходного по спектру активности препарата. В большинстве случаев при тяжелых синуситах пероральные антибиотики являются препаратами первого выбора. Длительность курса антибиотикотерапии составляет 14 дней.

Цефалоспорины II поколения

Спектр действия цефалоспоринов II поколения в отношении грамотрицательных микроорганизмов шире, чем у представителей I поколения. Цефуросима аксетил в настоящее время рассматривается как основной пероральный препарат для лечения внебольничных респираторных инфекций, причем при внебольничной пневмонии он является препаратом выбора. Следует подчеркнуть его высокую эффективность при инфекциях, вызванных основными возбудителями — *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*.

Из пероральных цефалоспориновых антибиотиков II поколения хотелось бы выделить препарат **Цефутил** (цефуросима аксетил).

Бактерицидный эффект Цефутила охватывает широкий спектр микроорганизмов. Он устойчив к действию большинства β -лактамаз и является высокоактивным относительно грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes* и прочие β -гемолитические стрептококки группы А, *Str. agalactiae* и прочие стрептококки группы В, *Bordetella pertussis*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp.) и грамотрицательных бактерий (*H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *Salmonella* spp., *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *Neisseria gonorrhoeae*). Спектр действия включает штаммы, которые являются стойкими к пенициллину, ампициллину и амоксициллину.

После перорального приема Цефутила пиковая концентрация в плазме достигается через 2-3 часа, что обеспечивает быстрое наступление антибактериального эффекта. Цефуросима аксетил — неактивное соединение, которое быстро гидролизуется в слизистой оболочке стенки тонкой кишки с образованием активного цефуросима, быстро всасывающегося в кровь; таким образом, минимизируется риск развития антибиотик-ассоциированной диареи. На протяжении 24 часов препарат выводится в неизменном виде с мочой. Период полувыведения составляет 1,2 часа. Важной характеристикой Цефутила является и удобная кратность приема препарата — всего 2 раза в сутки. Выпускается препарат в форме таблеток, покрытых оболочкой по 125; 250 и 500 мг № 10.

Важные клинические показания к назначению Цефутила в педиатрии: инфекции дыхательных путей, прежде всего — нетяжелая пневмония. Безусловно, он имеет большое значение в лечении отита, инфекции мочевой системы (ИМС) и других инфекций, вызванных чувствительными микроорганизмами.

Рекомендуемая доза Цефутила для детей от 3 до 12 лет составляет 125 мг 2 раза в сутки, при пневмонии — 250 мг 2 раза в сутки (при ИМС — 125 мг 2 раза в сутки), старше 12 лет и взрослым — 250-500 мг 2 раза в сутки. Цефутил принимается во время или сразу после еды.

Очень важный вопрос антибиотикотерапии в педиатрии — это рациональное лечение **пневмоний**, прежде всего при стартовой эмпирической терапии. Эффективность этиотропного лечения пневмонии, безусловно, предусматривает не только знание возбудителя заболевания, но и его чувствительность к антибиотикам. Поскольку при встрече с острым больным врач не может откладывать начало лечения до выяснения этих вопросов, его эмпирические назначения должны проводиться с учетом вероятности того или иного возбудителя и его чувствительности. Работами последних лет показано, что точность эмпирического выбора противомикробного препарата может быть весьма высокой (80-90%).

При этом следует помнить о снижении чувствительности основных возбудителей внебольничных пневмоний к большинству традиционных препаратов для эмпирической терапии, о высокой частоте выделения пенициллинорезистентных штаммов *Str. pneumoniae*,

повышении роли *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Именно из этих соображений целесообразно использовать цефалоспорины II поколения Цефутил как в монотерапии перорально при нетяжелых инфекциях, так и в схемах ступенчатой терапии при тяжелых пневмониях.

В большинстве случаев лечение нетяжелой пневмонии длится 7-10 дней.

Клинический интерес представляет работа Е.И. Юлиша, Ю.А. Сороки, С.А. Левченко (2007) по оптимизации антибактериальной терапии внебольничных пневмоний у детей. Была изучена эффективность препаратов группы цефалоспоринов II генерации для перорального применения, в частности, Цефутила в стартовой терапии внебольничных пневмоний. Под наблюдением авторов с ноября 2006 г. по апрель 2007 г. находилось 44 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет с диагнозом неосложненной внебольничной пневмонии, выраженность пневмонических и параклинических признаков соответствовала легкому и среднетяжелому течению патологического процесса.

Клиническую эффективность терапии Цефутилом оценивали комплексно по ликвидации клинических признаков заболевания на 3, 7 и 10 день от начала лечения. У всех больных, получавших Цефутил, отмечалась четкая положительная динамика показателей периферической крови (уменьшение количества лейкоцитов, нормализация лейкоцитарной формулы и снижение СОЭ). Контрольная рентгенография, проводимая всем больным на 10-12 день от начала терапии, коррелировала с клинической симптоматикой и свидетельствовала о полном исчезновении воспалительных инфильтративных очагов в легких. Проведенное до лечения исследование чувствительности микрофлоры мокроты показало достаточно высокую чувствительность основной микрофлоры (*Str. pneumoniae*, *S. aureus*) к Цефутилу по сравнению с азитромицином. Ни в одном наблюдаемом случае не отмечалось каких-либо побочных реакций на фоне применения Цефутила. Авторы делают вывод, что применение оральных цефалоспоринов II поколения (Цефутила), обладающих широким антимикробным спектром, является перспективным в клинической педиатрии для лечения легких и среднетяжелых форм внебольничных пневмоний. Цефутил хорошо переносится детьми. Высокая чувствительность Цефутила *in vitro* к возбудителям внебольничной пневмонии является одним из достоинств этого препарата. Проведенные клинические исследования применения Цефутила позволяют рекомендовать его в качестве препарата для стартовой антибактериальной терапии легких и среднетяжелых форм внебольничной пневмонии у детей (Е.И. Юлиш с соавт., 2007).

Большое значение имеет работа, выполненная А.Е. Абатуровым и соавт. «Цефалоспорины для орального применения при лечении неосложненных форм пневмоний у детей» (2006). Представлены результаты клинической эффективности применения орального цефалоспорины II генерации цефуроксима аксетила (Цефутила) у детей раннего возраста.

Под наблюдением находилось 38 детей раннего возраста (от 1 года до 3 лет) с диагнозом внебольничной пневмонии. Цефутил назначался внутрь по 125 мг

2 раза в день — детям в возрасте от 6 месяцев до 2 лет, и по 250 мг — детям старше 2 лет, препарат принимался после еды. Длительность курса лечения определялась достижением стойкой нормализации температуры тела, положительной динамикой физикальных данных и составила в среднем $8,2 \pm 1,7$ дня.

Клиническую эффективность антибиотика Цефутила оценивали с помощью комплекса клинко-параклинических показателей через 72 часа терапии, на 5, 7, 10 и 15 день после включения в терапию антибиотика. Через 3 дня от начала лечения у 25 из 27 (92,6%) пациентов отмечалась положительная клиническая динамика течения болезни: уменьшились проявления интоксикационного синдрома, температура тела нормализовалась либо снизилась до субфебрильных величин (в среднем составила $37,2 \pm 0,21$ °C), повысился аппетит, уменьшились слабость, недомогание, дети стали более активными, что позволило продолжить антибиотикотерапию, назначенную эмпирически. Нормализация физикальных изменений в легких отмечалась в среднем к 7-10 дню лечения. На 7-й день терапии отмечалась положительная динамика гематологических показателей: количество лейкоцитов уменьшилось и в среднем составило $7,2 \pm 0,9 \times 10^9$ /л, СОЭ снизилась до $4,7 \pm 2,1$ мм/час.

Контрольная рентгенография органов грудной клетки, проведенная на 10 день терапии, показала полное исчезновение очага пневмонической инфильтрации легких у 21 (77,8%) больного ребенка, у остальных отмечалось уменьшение инфильтративных теней. Микробиологическое исследование мокроты проведено у 7 (25,9%) детей. Выделены *Str. pneumoniae*, *Str. agalactiae*, *S. epidermidis*, *H. influenzae*. Во всех случаях выделенные микроорганизмы были чувствительны к Цефутилу. Все дети хорошо переносили Цефутил, побочных реакций не зарегистрировано.

Оценка влияния препарата Цефутил на функцию желудочно-кишечного тракта была дана в работе Л.Н. Боярской, Ю.В. Котловой и соавт. (2007). Под наблюдением находилось 18 детей в возрасте 5-15 лет, пребывавших на стационарном лечении по поводу острого пиелонефрита и инфекции мочевых путей. В исследовании было показано, что энтеральное применение Цефутила у детей не сопровождалось клинико-лабораторными признаками манифестации антибиотик-ассоциированной диареи, экзокринной дисфункцией поджелудочной железы и гепатобилиарной системы в процессе лечения и после его окончания.

Цефалоспорины III поколения

Особенностью цефалоспоринов III поколения является более высокая активность *in vitro* в отношении Enterobacteriaceae; благоприятные фармакокинетические свойства и хорошее проникновение в ткани; высокая активность в отношении различных β -лактамаз; хорошие фармакокинетические свойства — высокая биодоступность и длительный период полувыведения; повышенная активность в отношении синегнойной палочки.

Оральные цефалоспорины III генерации занимают особо важное место в лечении инфекций мочевой системы.

Ярким представителем полусинтетических цефалоспориновых антибиотиков III поколения для перорального применения является препарат **Цефикс** (цефиксим).

Цефикс оказывает бактерицидное действие на широкий круг грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов: *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *N. gonorrhoeae*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Pasteurella multocida*, *Providencia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Citrobacter diversus*, *Serratia marcescens*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Str. agalactiae* и др.

Цефикс быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация Цефикса в сыворотке крови достигается через 4 часа. Период полувыведения в среднем составляет 3-4 ч. Примерно 50% Цефикса выводится в течение 24 часов с мочой в неизменном виде и с желчью (10%).

Важнейшая клиническая индикация к применению Цефикса – инфекции мочевой системы, в том числе пиелонефрит. Он показан при лечении разнообразных инфекций у детей, вызванных чувствительными патогенами, в том числе и острых кишечных инфекций. Форма выпуска Цефикса позволяет легко дозировать его в различных возрастных группах. Препарат представлен в форме капсул по 400 мг № 5 и порошка для приготовления суспензии со вкусом клубники, содержащей в 5 мл 100 мг цефиксима, во флаконах по 30 или 60 мл.

Суточная доза Цефикса для детей от 6 мес до 12 лет определяется из расчета 8 мг/кг/сутки за 1-2 приема, дети старшего возраста и взрослые принимают Цефикс по 400 мг 1 раз в сутки.

Общеизвестно, что в течение многих десятилетий в этиологии ИМС у детей и взрослых преобладает *E. coli*, которая, обладая большим набором факторов патогенности, является бесспорным лидером в этиологии пиелонефрита и инфекции мочевыводящих путей. Согласно сводным данным литературы, *E. coli* имеет клиническое значение в 53,0% случаев (с колебаниями от 41,3 до 83,3% в различных клинических центрах). Количество случаев, в которых отмечено значение протей и клебсиеллы у больных ИМС, по данным различных клиник, колеблется от 2 до 20% (Vegue et al., 1991; M. Thanassi, 1997; В.Г. Майданник, 2002).

Общеизвестно, что у большинства больных с ИМС до выделения возбудителя «стартовая» антибактериальная терапия назначается эмпирически, то есть основывается на знаниях врача этиологической характеристики наиболее вероятных возбудителей и их потенциальной чувствительности к данному препарату. Однако, в связи с ростом бактериальной резистентности, дальнейшая антимикробная терапия не должна проводиться «вслепую», необходим обязательный бактериологический контроль через 3-4 дня от начала лечения.

Курс лечения **острого цистита** не должен составлять менее 3 дней. Наиболее рациональным является 3-5 дневный курс уроантисептика или антибиотика. Возможно применение 7-дневного лечения, особенно оно показано при цистите на фоне осложненного преморбидного фона или в случае рецидива цистита. По окончании лечения цистита при наличии факторов

риска (сахарный диабет, продолжающаяся иммобилизация пациента, прием кортикостероидов), а также девочкам до 5 лет назначают уроантисептики в профилактической дозе – 1/3-1/4 от обычной суточной дозы, однократно на ночь в течение 1-6 месяцев (Д.Д. Иванов, 2003).

Согласно схеме антимикробной терапии по J.P. Sanford, минимальный курс антибактериальной терапии при **пиелонефрите** составляет 14 суток, а при рецидивирующем пиелонефрите или при отсутствии эффекта через 14 суток длительность курса должна быть не менее 42 суток. У девочек после окончания основного курса антибиотикотерапии острого пиелонефрита назначают 1/3-1/4 дозы уроантисептика однократно на ночь в течение 1 месяца. При значительном пузырно-мочеточниковом рефлюксе назначают профилактические дозы антимикробных препаратов (уроантисептиков) до тех пор, пока рефлюкс не исчезнет или не будет устранен хирургически.

В 2006 году были опубликованы «Рекомендации по ведению больных с инфекциями мочевого тракта и мужскими половыми инфекциями» (Guidelines on The Management of Urinary and Male Genital Tract Infections), разработанные Европейской ассоциацией урологов (European Association of Urology; EAU). Среди цефалоспоринов предпочтение отдаются пероральным цефалоспорином III поколения.

О.И. Карпов (2005) приводит важные данные об актуальности цефалоспоринов III поколения для лечения пиелонефрита: перспективы в лечении пиелонефрита с клинической и с фармакоэкономической точек зрения имеют пероральные цефалоспорины III поколения, в частности, цефиксим. Цефиксим характеризуется широким спектром бактерицидного действия, включающим грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, в т. ч. некоторые анаэробы. При контрольной точке для определения чувствительности к цефиксиму ≤ 1 мг/л (по критериям NCCLS – National Committee for Clinical Laboratory Standards) средневзвешенное значение минимальных подавляющих концентраций (МПК₉₀) в отношении высокочувствительных к антибиотику патогенов находится в диапазоне от 0,03-0,94 мг/л (максимальная концентрация препарата в крови превышает 3 мг/л). Важно, что препарат выделяется с мочой в концентрациях, превышающих МПК₉₀ для значимых уропатогенов, что обеспечивает стабильность эрадикационного эффекта. Фармакокинетические параметры позволяют применять цефиксим внутрь один раз в сутки, что обеспечивает хорошую комплаентность даже в случае среднетяжелого течения пиелонефрита.

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о высокой эффективности цефиксима при пиелонефритах у детей (P. Bloomfield, E. Hodson, J. Craig, 2005). Анализ исследований, охвативших 2812 детей в возрасте от 1 года до 18 лет, показал, что антибиотик не только имеет высокую клиническую и бактериологическую эффективность, но и предупреждает рецидивы заболевания. При тяжелых процессах цефиксим можно включать в схемы ступенчатой терапии после 3-4-дневного внутривенного введения других антибиотиков. Эффек-

тивность цефиксима при пиелонефритах у детей составляет не менее 92% и не отличается от таковой при использовании более дорогих цефалоспоринов (F. Gok, A. Duzova, E. Baskin, et al., 2001). Надежность эрадикационного эффекта цефиксима продемонстрирована и у взрослых больных с ИМС (F.W. Goldstein, 2000).

На высокую эффективность Цефикса в лечении ИМС указывается и в исследовании С.В. Кушниренко, Д.Д. Иванова (2007). В исследовании принимали участие 60 детей – 20 пациентов с острым необструктивным пиелонефритом в активной стадии, без нарушения функции почек, 20 пациентов с хроническим необструктивным пиелонефритом, в активной стадии, без нарушения функции почек и 20 пациентов с хроническим циститом в стадии обострения. Клинико-лабораторная эффективность применения Цефикса была оценена как высокая у 95% детей с острым пиелонефритом и у 90% детей с хроническим циститом и пиелонефритом, у оставшихся детей эффективность лечения соответствовала критериям удовлетворительных результатов. При этом авторы отмечают, что представители грамотрицательной флоры проявили высокую чувствительность *in vitro* к Цефиксу: *E. coli* – 100%, *Enterobacter* spp. – 98%, *K. pneumoniae* – 93%. При этом 84% штаммов *P. mirabilis*, 85% *S. aureus* и 84% *Pseudomonas aeruginosa* также были чувствительны к цефиксиму.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) – группа инфекционных заболеваний различной этиологии, которые характеризуются фекально-оральным путем передачи и преимущественным поражением пищеварительного тракта, остаются до сих пор одной из актуальных проблем здравоохранения во всем мире. По данным ВОЗ, в мире ежегодно данная инфекция поражает более 1 млрд людей, среди которых 65-70% – дети.

Цефиксим эффективен и нашел широкое применение при лечении ОКИ в случаях устойчивости их возбудителей (*Salmonella* spp., *Shigella* spp., эшерихии, особенно энтероинвазивные и энтеропатогенные штаммы) к традиционно назначаемым антибиотикам (ампициллин, хлорамфеникол и др.). Запрет на применение у детей младших возрастных групп тетрациклинов и фторхинолонов – единственной группы препаратов, сохраняющих высокую активность в отношении множественноустойчивых энтеробактерий, особенно повысил значимость цефиксима в лечении ОКИ.

Сравнение бактериологической и клинической эффективности Цефикса и инъекционных цефалоспоринов III поколения в лечении ОКИ у детей было проведено в 2007 году С.А. Крамаревым и Е.А. Дмитриевой. В ходе проведенного исследования авторы определили, что наибольшую чувствительность к Цефиксу проявляют шигеллы, эшерихии и сальмонеллы, а клиническая эффективность препарата Цефикс в лечении ОКИ равна эффективности парентеральных цефалоспоринов III поколения (цефотаксима, цефтриаксона), что дает возможность применять его в педиатрической практике при лечении ОКИ у детей.

Кроме того, за рубежом были проведены широкие открытые клинические испытания цефиксима при брюшном тифе у детей по схеме 20 мг/кг в 2 введения в течение 12 дней, показавшие его высокую эффективность

с быстрой положительной клинической динамикой при хорошей переносимости (N.J. Girgis, M.E. Kilpatrick, Z. Farid et al., 1993).

Считается, что применение оральных цефалоспоринов III генерации при воспалительных заболеваниях респираторного тракта ограничено из-за невысокой активности в отношении пневмококков. Исключением из этого правила является препарат Цефодокс.

Цефодокс (цефподоксима проксетил) – полусинтетический цефалоспориновый антибиотик III поколения для перорального применения.

Цефодокс оказывает бактерицидное действие на широкий круг грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *S. aureus* (включая пенициллиназопродуцирующие, но не метициллинрезистентные штаммы), *S. saprophyticus*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Str. agalactiae*, *Streptococcus* spp. (группы C, F, G), *E. coli*, *H. influenzae* (включая β-лактамазопродуцирующие штаммы), *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae* (в т. ч. пенициллиназопродуцирующие штаммы), *P. mirabilis*, *Citrobacter diversus*, *H. parainfluenzae*, *K. oxytoca*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, анаэробы (*Peptostreptococcus magnus*) и др.

Цефодокс – неактивное соединение (пролекарство), которое всасывается из желудочно-кишечного тракта и превращается в свой активный метаболит – цефподоксим. Цефодокс быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация Цефодокса в сыворотке крови достигается через 2-3 часа. Цефодокс проникает в ткани, в т. ч. миндалины, легкие и жидкости, образуя в них концентрацию, превышающую минимальную подавляющую концентрацию для большинства микроорганизмов. Выводится преимущественно с мочой.

Важнейшие показания к применению Цефодокса у детей: инфекции ЛОР-органов (например, синусит); инфекции дыхательных путей (бронхит, пневмония); инфекции мочевой системы и другие инфекции, вызванные чувствительными патогенами. Цефодокс может использоваться и как стартовый антибиотик при лечении этих инфекций, и в схеме ступенчатой терапии, начатой с применения инъекционных цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон, цефотаксим). Форма выпуска Цефодокса, а именно: таблетки по 100 и 200 мг № 10, порошок для приготовления 50 мл суспензии со вкусом лимона, содержащей в 5 мл 50 или 100 мг цефподоксима проксетила – позволяет легко дозировать препарат для детей разного возраста. Суточная доза Цефодокса для детей от 5 мес до 12 лет составляет 10 мг/кг/сутки за 2 приема (до 400 мг/сутки), дети старше 12 лет и взрослые принимают препарат в дозе 200 мг 2 раза в сутки.

В работе А.П. Волосовца, С.П. Кривоустова, О.Л. Дзюбы и соавт. (2007) изучена эффективность и безопасность препарата Цефодокс в качестве антимикробной пероральной терапии у детей с пневмонией легкой степени тяжести. Под наблюдением находилось 22 ребенка в возрасте от 3 до 14 лет с внебольничной пневмонией легкой степени тяжести, госпитализированных на 2-3 сутки заболевания, не получавших на дому антибактериальную терапию.

Все дети получали стартовый антибиотик Цефодокс в качестве пероральной терапии в дозе 10 мг/кг

в 2 приема, максимальная доза 400 мг/сут. Длительность антибиотикотерапии зависела от клинической картины и тяжести течения и в среднем составила 8 дней.

На 3-4 сутки лечения наблюдалась выраженная позитивная клиническая динамика, а температура тела имела выраженную положительную динамику уже на 2-е сутки лечения. К 7-8 суткам исчезла интоксикация, в конце курса лечения кашель у отдельных пациентов расценивался как единичный, не сопровождающийся изменениями общего состояния. У всех детей нормализовались показатели гемограммы – количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ. Контрольная рентгенография показала, что у всех детей в конце курса лечения регистрировалось полное исчезновение очага пневмонической инфильтрации легких.

Эффективность лечения препаратом Цефодокс в данном исследовании оценена как «хорошая» – у 6 (27,3%) детей, «очень хорошая» – у 16 (72,7%) детей. Случаев «удовлетворительных» и «неудовлетворительных» оценок не было. Побочные действия не выявлены. Дети и их родители отмечали позитивный психоэмоциональный настрой ребенка, которому не назначили «традиционные» инъекции в стационаре – пероральный прием Цефодокса позволил избежать необоснованной психологической травмы.

Также А.П. Волосовцом, С.П. Кривоустовым, О.Л. Дзубой. и соавт. (2007) была изучена эффективность и безопасность препарата Цефодокс в схеме ступенчатой терапии у детей с пневмонией в условиях педиатрического стационара. Под наблюдением находилось 30 детей в возрасте от 3 до 14 лет со среднетяжелой внебольничной пневмонией, госпитализированных на 2-3 сутки заболевания, не получавших на дому антибактериальную терапию.

Все дети были разделены на 2 группы. Дети I группы (15 человек) со среднетяжелой пневмонией получали цефотаксим внутримышечно в возрастных дозировках на протяжении всего курса терапии. Дети II группы (15 человек) со среднетяжелой пневмонией получали ступенчатую терапию: с первого дня парентерально – цефотаксим внутримышечно в возрастных дозировках, затем на 4 день, при условии достижения позитивной клинической динамики, переводились на терапию Цефодоксом перорально в дозе 10 мг/кг в 2 приема (максимальная доза 400 мг/сут). Длительность антибиотикотерапии зависела от клинической картины и тяжести течения, в среднем составила 9 дней в обеих группах детей.

У пациентов, получавших ступенчатую терапию, как и у детей первой группы, уже на 4 сутки уменьшились признаки интоксикации, кашель стал влажным, легче отходила мокрота, исчезла или значительно уменьшилась одышка, нормализовался сон, улучшился аппетит. Одышки в конце курса лечения не было ни у одного ребенка, а незначительный кашель – у отдельных пациентов, причем он не сопровождался изменениями общего состояния ребенка. Изменение температурной кривой у детей, получавших ступенчатую терапию, было аналогично таковому у детей первой группы.

В целом, анализ клинико-лабораторных данных в динамике показал, что применение ступенчатой те-

рапии среднетяжелой пневмонии у детей с использованием препарата Цефодокс было эффективным. Анализируемая динамика достоверно не отличалась от таковой у детей, получавших цефалоспорины III поколения парентерально на протяжении всего курса лечения. У всех детей обеих групп отмечалась нормализация гематологических показателей: количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ. Достоверной разницы в динамике изменения показателей у детей первой и второй групп не было.

Контрольная рентгенография показала, что у всех детей отмечалась значительная положительная динамика рентгенологической картины. В конце курса лечения у всех детей, которым по клиническим данным необходим был рентгенографический контроль (20%), регистрировалось полное исчезновение очага пневмонической инфильтрации легких. Клинически в конце курса лечения состояние всех детей обеих групп расценивалось как удовлетворительное. Микробиологическое исследование мокроты было проведено у 11 (36,7%) детей – 5 из первой и 6 из второй группы. Выделены *Str. pneumoniae*, *Str. agalactiae*, *S. epidermidis*, *H. influenzae*. Во всех случаях выделенные микроорганизмы были чувствительны к Цефодоксу.

Препарат Цефодокс хорошо переносился детьми. Побочные действия не выявлены. Сделан вывод, что пероральное применение цефалоспоринов III поколения отвечает современным принципам рациональной, в том числе ступенчатой антибиотикотерапии в педиатрии и, с учетом показаний к клиническому применению, удобной формы выпуска и режима дозирования, Цефодокс рекомендуется к широкому применению в практике современной педиатрии, в т. ч. стационарной.

Таким образом, цефалоспорины – β-лактамы антибиотиков, занимающие одно из лидирующих мест среди всех классов антимикробных средств. Благодаря своей высокой эффективности и низкой токсичности именно цефалоспорины обоснованно занимают одно из первых мест по частоте клинического использования в амбулаторной и стационарной педиатрии.

Литература

1. Антибактериальная терапия: Практическое руководство / Под ред. Страчунского Л.С. Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. – М.: РЦ «Фармединфо», 2000.
2. Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Юлиш Е.И. Антимикробная терапия распространенных заболеваний в детском возрасте: Практическое руководство для врачей. – Киев, 2004.
3. Волосовец А.П., Кривоустов С.П. Цефалоспорины в практике современной педиатрии. Монография. – Харьков: Прапор, 2007. – 184 с.
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлов. – М.: Боргес, 2002.
5. Guide to Antimicrobial Therapy / J.A. Sanford, etc.
6. Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases // American Academy of Pediatrics.
7. World Health Organization. Management of the child with a serious infection or severe malnutrition: guidelines for care at the first-referral level in developing countries. – Geneva, 2000.

Современные тенденции в лечении инфекций дыхательных путей у детей

По материалам симпозиума «Современный взгляд на проблемы рациональной антибиотикотерапии инфекций дыхательных путей у детей» (VI Конгресс педиатров Украины, г. Киев, 14-16 октября 2009 г.)

Известно, что одним из наиболее значимых классов антибактериальных препаратов в лечении инфекций дыхательных путей (ИДП) являются защищенные аминопенициллины, к которым относится амоксициллин/клавуланат (Аугментин, GlaxoSmithKline). Аугментин применяют уже почти 30 лет, тем не менее амоксициллин/клавуланат сохраняет свою высокую антибактериальную активность, благодаря чему вошел во все современные стандарты терапии заболеваний респираторного тракта.

Проблема внегоспитальной пневмонии (ВП) у детей и роль защищенных аминопенициллинов в ее лечении широко обсуждалась на конгрессе, в частности ей было уделено внимание в докладе **заведующего кафедрой педиатрии № 4 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, члена-корреспондента АМН Украины, профессора Виталия Григорьевича Майданника**. В своем выступлении он охарактеризовал современные тенденции в лечении пневмонии у детей с позиций доказательной медицины.



– Ежегодно во всем мире возникает около 150 млн случаев пневмонии у детей в возрасте до 5 лет, причем 20 млн случаев классифицируют как достаточно серьезные, требующие госпитализации. Каждый год в мире острые пневмонии обуславливают от 2 до 4 млн смертельных случаев среди детского населения. Пневмония в структуре детской смертности занимает от 10 до 20%. В Украине в 2008 г. от осложнений ОРЗ погибло 138 детей, у 78 из них причиной смерти было воспаление легких.

Пневмония осложняет гриппозную инфекцию в среднем в 20% случаев. Одна из последних работ, результаты которой были представлены в сентябре 2009 года, посвящалась актуальному в настоящее время вирусу гриппа А(Н1N1). Были проанализированы данные госпитализации в Национальный институт респираторных заболеваний г. Мехико за март-апрель 2009 г. Отметим, что среди 98 больных у 18 выявлена пневмония, обусловленная вирусом гриппа А(Н1N1), из них 11 выздоровели.

Основой лечения бактериальной пневмонии является антибактериальная терапия (АБТ). Согласно анализу ВОЗ всего 20-50% больных пневмонией получают адекватное и рациональное лечение. Примерно в 65% случаев выявить возбудителя пневмонии не удается. Кроме того, выявление какого-либо возбудителя у больного еще не говорит о том, что именно он явился причиной развития пневмонии, поскольку большинство выделенных бактерий относится к условнопатогенным микроорганизмам. Поэтому выбор антибактериального препарата в качестве стартовой терапии необходимо проводить согласно усредненным данным об этиологическом спектре пневмонии у детей конкретной возрастной группы, который указан в различных международных рекомендациях.

В настоящее время чрезвычайно актуальной является проблема антибиотикорезистентности. В исследовании по изучению продукции β -лактамаз *H. influenzae* было показано, что процент штаммов, продуцирующих β -лактамазы, колеблется от 2,8% в Италии до 38% во Франции. По данным исследования ПеГАС-1 и ПеГАС-2 (1999-2005 гг.), показатели антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* к различным антибиотикам (АБ) также варьируют. Например, 41% штаммов пневмококка обнаруживает резистентность к ко-тримоксазолу, 29% – к тетрациклину, 10% – к пенициллину, 6% – к азитромицину и кларитромицину. При этом резистентность пневмококка к амоксициллину/клавуланату практически отсутствует, то есть все штаммы пневмококка в течение уже многих лет сохраняют свою чувствительность к данному АБ.

Защищенные аминопенициллины занимают важное место в лечении пневмонии у детей. Значение амоксициллина/клавуланата (Аугментина) особенно возрастает, учитывая увеличение резистентности к макролидам. Амоксициллин или

амоксциллин/клавуланат (Аугментин) следует назначать в качестве эмпирического выбора стартовой АБТ при выявлении типичного возбудителя ВП (пневмококка, гемофильной палочки) и отсутствии аллергии на β -лактамы АБ.

В исследовании, опубликованном О.И. Пикузой в 2008 г., было показано, что клиническая эффективность амоксициллина/клавуланата при острой пневмонии составляет 87,23%. У большинства пациентов уже на вторые-третьи сутки лечения происходит улучшение общего состояния, снижается или нормализуется температура. Выраженность общих и местных симптомов при терапии Аугментином уменьшается, как правило, на 57-й день, а нормализация гематологических показателей и рентгенологические сдвиги происходят на 10-13-й день.

Таким образом, в амбулаторных условиях эффективными средствами лечения неосложненной ВП у детей являются препараты группы полусинтетических пенициллинов (амоксициллин) и их защищенные формы (Аугментин).

Профессор кафедры педиатрии № 2 и медицинской генетики Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца Сергей Петрович Кривопутов охарактеризовал роль защищенных аминопенициллинов в лечении внебольничных пневмоний у детей.



– Об актуальности проблемы пневмонии свидетельствуют несколько фактов. До применения антибиотиков смертность от пневмококковой пневмонии составляла более 80%. До настоящего времени пневмония является одной из основных причин смерти у детей в возрасте до 5 лет. Ежеминутно в мире от пневмонии умирает 4 ребенка. Поэтому решение проблемы лечения пневмонии и снижения смертности от нее, в частности среди детского населения, является той задачей, которая стоит перед государствами, подписавшими Декларацию целей тысячелетия ООН.

В последние годы отмечаются позитивные тенденции: в 1990 г. из 1000 родившихся в странах СНГ, Центральной и Восточной Европы до 5-летнего возраста не доживал 51 ребенок, а в 2008 г. их количество снизилось до 23. Однако рассмотрение вопросов оптимизации лечения пневмонии и выбора стартовой эмпирической АБТ остается крайне актуальным.

ВП – одно из наиболее часто встречающихся воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей и подростков. В вопросах стартовой АБТ необходимо рассмотреть следующие аспекты. Прежде всего, важно оценить тяжесть пневмонии и показания к госпитализации, а также решить вопрос о возможности пероральной АБТ. Кроме того, необходимо подобрать оптимальный препарат, который должен быть активным к наиболее частым возбудителям пневмонии в данном возрасте.

В выборе стартовой АБТ нужно тщательно собрать не только анамнез заболевания, семейный и аллергологический анамнез, но и фармакологический (какие АБ принимал ребенок в течение предшествующих 30 дней). Следует отдавать предпочтение детским формам антибиотика, которые имеют высокую биодоступность и хороший профиль безопасности. Немаловажным моментом является и учет комплайенса к назначенной АБТ. Также необходимо консультирование лиц, ухаживающих за заболевшим ребенком.

Показания к госпитализации при пневмонии четко определены ВОЗ и Британским торакальным комитетом, причем они практически совпадают. Дети младшего возраста, особенно до 6 мес, даже при подозрении на пневмонию госпитализируются во всех странах мира. Кроме того, показаниями к госпитализации являются:

- известные иммунодефициты;
- признаки дыхательной недостаточности;
- потребность в оксигенотерапии;
- подозрение на осложнения пневмонии;
- дегидратация, рвота, токсикоз;
- неэффективность домашнего лечения в течение 24-36 ч;
- невозможность адекватного лечения дома.

В настоящее время в Украине внедряется новая программа интегрированного ведения болезней детского возраста, которая уже успешно работает в 115 странах мира. Она позволила снизить смертность детей до 5 лет. В этой программе выделены следующие показания к госпитализации: «симптомы опасности» (судороги, летаргия, отказ от питья, рвота), симптом втяжения нижней части грудной клетки, который является более специфичным признаком, чем «межреберное втяжение», и стридор в покое. Напомним, что стридор не определяется в состоянии плача и возбуждения ребенка. Особое внимание уделяют оценке частоты дыхательных движений (ЧДД) у детей. Критические цифры ЧДД у младенцев до 2-месячного возраста – более 60/мин, до 1 года – более 50/мин и у детей от 1 до 5 лет – более 40/мин.

Для выбора стартового АБ необходимо ориентироваться на этиологию пневмонии. Знание этиологического спектра ВП позволяет разработать оптимальные схемы АБТ у детей с этим заболеванием. Следует признать, что этиологический спектр пневмонии зависит от возраста ребенка. Согласно существующим данным, у детей до 1 мес пневмонию вызывают преимущественно стрептококки группы В, *E. coli*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. В возрасте от 1 до 3 мес наиболее частыми возбудителями пневмонии являются вирусы, *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Дети от 3 мес до 1 года наиболее чувствительны к респираторным вирусам, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, а также *C. trachomatis*, *M. pneumoniae* и стрептококкам группы А. У более старших детей пневмонию вызывают, как правило, вирусные возбудители, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, а также *S. pneumoniae*, *S. aureus* (от 2 до 5 лет) и вирусы гриппа, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* и др. (от 5 до 18 лет) (R.M. Kliegman et al.: Nelson Essentials of Pediatrics, 5th ed Philadelphia, Elsevier, 2006).

Таким образом, несмотря на различия в спектре этиологических возбудителей пневмонии у детей разного возраста, в каждой возрастной группе доминирует пневмококк. Доля пневмококка в структуре возбудителей ВП варьирует в разных странах и в среднем достигает 60%.

Очень актуальным в настоящее время является вопрос роста резистентности пневмококка ко многим антибактериальным препаратам. Антибиотикорезистентность – это серьезная медико-социальная проблема, которая представляет угрозу национальной безопасности. Нерациональное применение АБ приводит к снижению эффективности многих препаратов. Однако важным является вывод о том, что до сегодняшнего дня чувствительность пневмококка к амоксициллину/клавуланату достигает 100%, в отличие от доказанного роста резистентности пневмококка ко многим макролидам.

В настоящее время мы, к сожалению, не располагаем данными о распространенности антибиотикорезистентности пневмококка в различных регионах Украины. Это является одной из актуальных проблем микробиологии, клинической педиатрии и терапии в нашей стране. Однако, если руководствоваться зарубежными данными, чувствительность пневмококка к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату сохраняется в полной мере. Так, в Alexander Project (1998-2001 гг.), проходившем в 26 странах, изучалась чувствительность различных штаммов основных возбудителей ИДП, в частности пневмококка, к 24 различным антибактериальным препаратам. Было показано, что к Аугментину чувствительны от 94 до 100% штаммов пневмококка.

Это позволяет нам рекомендовать Аугментин как препарат выбора в лечении инфекционных заболеваний нижних отделов респираторного тракта, которые вызваны пневмококком (помня о том, что 60% ВП вызваны именно этой бактерией).

Второй наиболее важный в структуре ВП возбудитель – это *H. influenzae*. В среднем ее доля в этиологической структуре пневмонии составляет около 18%. Уровень поражения *H. influenzae* зависит от того, насколько интенсивно в том или ином регионе проводится вакцинация. В тех районах, где иммунизация населения против *H. influenzae* достаточно высока, чаще выявляют нетипируемые штаммы данной бактерии. На сегодняшний день известно 258 нетипируемых штаммов *H. influenzae*. Более того, 38% всех штаммов *H. influenzae* вырабатывают β-лактамазу – фермент, разрушающий β-лактамы АБ. Поэтому в качестве стартовой антибиотикотерапии ВП нужно применять препарат, который не только воздействует на пневмококк, но и помогает бороться с антибиотикорезистентностью бактерий, в том числе гемофильной палочки, за счет инактивации β-лактамазы. Чувствительность *H. influenzae* к амоксициллину/клавуланату составляет 96,9-99,9%.

Аугментин с успехом применяется во многих странах мира уже на протяжении 28 лет. С позиций антибиотикорезистентности для нас важно констатировать, что, несмотря на широкий и длительный опыт применения данного препарата, возбудители не утратили чувствительность к нему.

Значение атипичной микрофлоры – весьма спорный вопрос. К атипичным возбудителям пневмонии относят *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. В разных исследованиях показаны различные показатели заболеваемости пневмонией, вызванной атипичными возбудителями, однако в среднем этот уровень составляет до 15% (Gavin B. Grant et al., 2009).

В оценке эффективности лечения важно не только клиническое улучшение, но и бактериологическая эрадикация возбудителя из пораженного органа. Необходимо достичь нужной концентрации АБ для подавления возбудителя в очаге поражения, а также поддерживать минимальную подавляющую концентрацию (МПК) в течение определенного времени. Это позволяет минимизировать риск рецидивирования заболеваний бронхолегочной системы в детском возрасте. Важнейшим показателем фармакодинамики антибактериального препарата является его концентрация в сыворотке крови, превышающая МПК для пневмококка и гемофильной палочки в течение более 40% от длительности интервала дозирования. Аугментин обладает таким свойством. Создание высоких МПК для пневмококка и *H. influenzae* на протяжении необходимого междозового интервала является залогом эрадикации возбудителя из пораженного органа.

Современным подходом в реализации принципов АБТ у пациентов с тяжелой пневмонией в условиях стационара является принцип ступенчатой терапии, которая имеет целый ряд клинических, фармакоэкономических и психологических преимуществ. По статистике 75% госпитализированных пациентов могут быть излечены с использованием классической схемы ступенчатой терапии. Необходимо четко понимать, что в случае изменения пути введения АБ не происходит изменения спектра его антимикробного действия. Наличие парентеральных и пероральных форм Аугментина позволяет в полной мере реализовать такую схему.

Однако более 85% детей с ВП можно излечить без единой инъекции АБ! Прошли времена, когда не было эффективных пероральных форм АБ с хорошей биодоступностью и приходилось назначать внутримышечные АБ в качестве стартовой терапии ВП даже в амбулаторных условиях.

В современных руководствах Британского торакального общества по ведению ВП в детском возрасте следует отметить такой постулат, имеющий уровень доказательности А: АБ, применяемые перорально, безопасны и эффективны в лечении пневмонии в детском возрасте. Аугментин, который имеет очень высокую биодоступность пероральных форм, достигающую 90%, позволяет в полной мере реализовать этот постулат. Кроме того, доказано, что концентрация Аугментина в тканях легкого превышает таковую в плазме крови. Это говорит не только об эффективности, но и о безопасности данного препарата.

Говоря об удобстве применения пероральных форм оригинального амоксициллина/клавуланата (Аугментина), можно привести результаты нескольких клинических исследований, в которых было показано, что 2-кратный режим дозирования так же эффективен, как и 3-кратный. Однако побочные эффекты при 2-кратном применении препарата возникают в 2,8 раза реже. Этот факт в сочетании с оптимальным соотношением компонентов детской формы (7:1) позволяет обеспечить максимальную безопасность использования Аугментина для пациентов.

Если суммировать данные различных клинических исследований по значению защищенных пенициллинов в лечении ВП, то средняя клиническая эффективность Аугментина у детей с долевой пневмонией, бронхопневмонией, бронхитами и бронхолиитами – 96,7% (M. Klein, 1995; P. Ball et al., 1999).

Заведующая кафедрой инфекционных болезней Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Людмила Романовна Шостакович-Корецкая осветила основные моменты ведения детских респираторных заболеваний в повседневной практике врача.



– Респираторные инфекции – одни из наиболее часто встречающихся заболеваний в детском возрасте. Эта проблема сопряжена с огромными экономическими затратами как для семейного бюджета, так и на государственном уровне.

По данным ВОЗ за 2009 г., главными этиологическими факторами ОРЗ у детей являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae* типа В (Hib), *M. catarrhalis*, *S. aureus*, риновирус, респираторно-синцитиальный вирус, а также вирусы кори, парагриппа и гриппа. Что касается бактериальной инфекции, то 30-50% бактериальных пневмоний вызываются пневмококками, в меньшей степени золотистым стафилококком и клебсиеллой, а также нетипируемой гемофильной палочкой.

Большинство бактерий комменсальной микрофлоры полезны, поскольку способны синтезировать витамин К, фолиевую кислоту, биотин и неперевариваемые углеводы. Однако комменсальная флора включает также потенциально патогенные микроорганизмы, такие как пневмококк, гемофильная палочка и моракселла. Резидентная флора выполняет функцию барьера против колонизации потенциально патогенными микроорганизмами или избыточного роста уже присутствующих бактерий. Поэтому повреждение этого барьера чревато серьезными последствиями. При определенных условиях резидентная микрофлора может вызвать заболевания как верхних, так и нижних отделов дыхательных путей.

На микрофлору носоглотки оказывают воздействие такие факторы, как пассивное и активное курение, пребывание в детских учреждениях, АБ, вирусные инфекции и др. Все эти факторы могут потенциально влиять на развитие инфекций дыхательных путей. При снижении иммунитета микроорганизмы, находящиеся в носоглотке, могут распространяться в нижележащие отделы, вызывая инфекции верхних и нижних дыхательных путей.

Существуют различные механизмы взаимодействия микроорганизмов. Бактерии могут секретировать бактериоцины – натуральные пептиды, которые ингибируют рост других бактерий. Другой механизм – продукция перекисей (например, пневмококком), подавляющих рост других микроорганизмов. И наконец, некоторые микроорганизмы могут взаимодействовать с макроорганизмом для элиминации других бактерий. Так, колонизация нетипируемой *H. influenzae* усиливает мукоцилиарный клиренс в отношении пневмококка через кооперацию с иммунными механизмами макроорганизма с помощью нейтрофилов, системы комплемента.

Как правило, первым шагом в развитии респираторного заболевания является колонизация носоглотки. Поскольку АБ могут влиять на состав микрофлоры носоглотки, важно четко представлять себе показания для назначения АБТ при ОРЗ. В частности, при остром среднем отите АБ первой линии терапии считаются амоксициллин и амоксициллин/клавуланат (Аугментин), при синусите – амоксициллин и амоксициллин/клавуланат, фарингите – пенициллин V, бициллин, а в качестве альтернативной терапии применяют амоксициллин и цефалоспорины. Продолжительный кашель без улучшения в течение 14 дней при остром бронхите является показанием к назначению макролидов. В лечении пневмонии стартовая АБТ состоит из амоксициллина или амоксициллина/клавуланата (Аугментина), альтернативной терапией являются цефалоспорины II и III поколения и макролиды.

Как видно, препаратами первой линии при большинстве ОРЗ, требующих проведения АБТ, являются амоксициллин и амоксициллин/клавуланат. Выбор амоксициллина/клавуланата (Аугментина) объясняется тем, что, во-первых, защищенные пенициллины уже в течение более 27 лет сохраняют высокую активность в отношении основных респираторных патогенов, во-вторых, Аугментин обладает высокой биодоступностью и уникальными фармакодинамическими свойствами. Наконец, проведенные многоцентровые клинические исследования показали, что во многих странах мира амоксициллин/клавуланат является наиболее назначаемым АБ. Последнее было подтверждено в исследовании GRACE, результаты которого стали доступны в 2009 году.

Заведующая кафедрой педиатрии № 2 Украинской медицинской стоматологической академии, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Александровна Крючко (г. Полтава) представила доклад, посвященный проблеме антибиотикорезистентности в педиатрии.



– Антибиотики являются одним из наиболее значимых открытий XX века. Благодаря АБ появилась возможность лечить и излечивать заболевания, которые ранее были смертельными. В то же время ВОЗ обеспокоена тем, что, если человечество не сможет защитить это величайшее достижение медицинской науки, оно вступит в постантибиотическую эру. К сожалению, созданием новых АБ мы не сможем противостоять стремительному росту устойчивости возбудителя.

Одновременно с появлением пенициллина в 1940 г. Абрахам и Чейн открыли фермент, который его разрушает – пенициллиназу. С этого времени началось совершенствование АБ путем поиска соединений, инактивирующих β-лактамазы. Такие вещества были найдены. К ним относятся клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам. В 1981 г. появился первый комбинированный препарат, содержащий амоксициллин и клавулановую кислоту – Аугментин.

На сегодняшний день одной из основных проблем АБТ в педиатрии является частое назначение АБ в дозах ниже терапевтических. Соответственно, происходит отбор нечувствительных микроорганизмов внутри каждой популяции. Кроме того, отмечается чрезвычайно высокий уровень самолечения: АБ в домашних аптечках «на всякий случай» имеют 95% «немедицинских» семей, причем 30% препаратов – парентеральные формы АБ.

В настоящее время мы располагаем данными различных многоцентровых клинических исследований по мониторингу антибиотикорезистентности, таких как исследование АРГОН, в котором изучалась резистентность грамположительных микроорганизмов (*S. aureus* и *Enterococcus* spp.); ИНГА (исследование инвазивных хирургических инфекций, вызванных β-гемолитическим стрептококком группы А); известное исследование ПеГАС, определявшее чувствительность основных возбудителей инфекций верхних дыхательных путей (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*); РЕЗОПТ (многоцентровое проспективное микробиологическое исследование резистентности к антимикробным препаратам бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций) и др.

Известно несколько основных механизмов антибиотикорезистентности. Это ферментативная инактивация АБ, в первую очередь, с помощью β-лактамаз. Также к механизмам антибиотикорезистентности относят нарушение проницаемости наружной клеточной мембраны, модификацию мишени преимущественно за счет мутации и активное выделение (эффлюкс) АБ из бактериальной клетки через клеточные каналы.

Клавулановая кислота представляет собой продукт метаболизма гриба *Streptomyces clavuligerus*. Она дает возможность преодолеть адаптационную устойчивость микроорганизмов и усиливает действие других лекарственных веществ тремя путями:

- ингибированием ферментов, разрушающих АБ;
- непосредственным антибиотическим действием;
- синергическим действием в комбинации с некоторыми пенициллинами и цефалоспорины.

Амоксициллин в результате сочетания с клавулановой кислотой восстановил свою природную активность против *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, стафилококков, гонококков, а также расширил спектр за счет действия на ряд грамотрицательных микроорганизмов (*Klebsiella* spp. и др.) с природной устойчивостью к пенициллинам.

Несомненным достоинством Аугментина является доступность препарата в парентеральной и пероральной лекарственных формах и, как следствие этого, возможность его использования в рамках ступенчатой терапии.

Первоначальное соотношение амоксициллина и клавуланата калия составляло 2:1. В настоящее время это соотношение представляется гораздо более выгодным и составляет 7:1, что присуще только оригинальному препарату Аугментин. Это увеличивает бактерицидный эффект амоксициллина и продлевает период, в течение которого сохраняется активность препарата.

Мне хотелось бы вспомнить слова известного профессора В.К. Таточенко, который сказал, что Аугментин – это антибиотик с дозозависимой бактерицидностью. Это означает, что эффективность данного препарата зависит не от пика концентрации, а от того времени, на протяжении которого концентрация препарата превышает МПК для данного микроорганизма. Для Аугментина продолжительность поддержания концентрации препарата в сыворотке крови на уровне выше МПК для ведущих возбудителей ИДП составляет не менее 45-50% длительности интервала дозирования.

Сегодня в нашем распоряжении есть пероральные формы амоксициллина/клавуланата с оптимальным двукратным приемом – Аугментин в виде детской суспензии и таблеток. Такая схема обеспечивает необходимый пик концентрации препарата в крови, его переход в ткани в достаточном количестве и адекватную длительность сохранения в них.

Аугментин рассматривается как АБ стартового эмпирического лечения в очень многих клинических ситуациях, поскольку он обладает оптимальным спектром антимикробной активности. В настоящее время Аугментин включен во многие современные стандарты, алгоритмы и протоколы лечения разнообразных инфекционных заболеваний. В педиатрической практике Аугментин является препаратом выбора при отитах, синуситах, заболеваниях бронхолегочной системы, остром пиелонефрите, инфекциях кожи и мягких тканей. Ведущие респираторные патогены – *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* – высокочувствительны к Аугментину.

Целью метаанализа, проведенного в Новой Зеландии (его результаты были представлены G.D. Mills et al. в 2005 г. в *British Medical Journal*) являлось сравнение эффективности β-лактамов АБ и АБ, активных в отношении атипичных патогенов (фторхинолоны, макролиды, кетолиды), в терапии ВП. В метаанализ вошли результаты 18 двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований, включавших 6749 пациентов, у большинства из которых наблюдалась нетяжелая ВП. Суммарный относительный риск неэффективности терапии не позволил выявить каких-либо преимуществ использования препаратов, активных в отношении атипичных патогенов, перед β-лактамами АБ (относительный риск 0,97; 95% доверительный интервал 0,87-1,07).

Наиболее крупные микробиологические исследования за последние 10 лет – Alexander Project (1998-2000 гг., 26 стран), PROJECT-1 (1999-2000 гг., 25 стран), ПеГАС-1 (2000-2001 гг., Россия, 15 центров) – доказали высокую эффективность амоксициллина/клавуланата.

Мониторинг чувствительности клинически значимых патогенов в Украине, к сожалению, не проводится. Поэтому традиционной стала рекомендация экстраполировать данные, полученные российскими коллегами, в связи со схожестью эпидемиологии и этиологии ВП в наших странах. Надеемся, в ближайшем будущем ситуация изменится и у отечественных врачей появится возможность назначать АБТ пациентам с ВП с учетом региональных данных по антибиотикорезистентности пневмококка.

Хотелось бы обратить внимание, что рациональное использование клиницистами современных антимикробных препаратов является базой для интеграции лучших научных доказательств с клиническим опытом, что и составляет основу доказательной медицины.

Статья «Современные тенденции в лечении инфекций дыхательных путей у детей» опубликована в Медицинской газете «Здоров'я України» (№ 24/1 2009 г.).
Статья печатается при поддержке компании «ГлаксосмитКляйн» в Украине
AGMT/10/UA/23.06.2010/3621

Физиология и патология гемостаза

Часть 1. Физиологические основы гемокоагуляции



Д.м.н., профессор
О.С. Третьякова

О.С. Третьякова,

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

Важность этого раздела педиатрии трудно переоценить, так как понимание врачом физиологических основ свертывания крови является мощным инструментом в оказании помощи (подчас неотложной) детям с геморрагическим синдромом. А как показывает практика, именно этот раздел довольно часто является «белым пятном» в знаниях врача, что приводит к диагностическим ошибкам, влекущим за собой неадекватную, а порой и совершенно ошибочную тактику в лечении детей с геморрагическими заболеваниями.

Первая теория свертывания крови была предложена еще в 1863-1864 гг. А. Шмидтом. Ее принципиальные положения лежат в основе современного, существенно расширенного, представления о механизме свертывания крови.

Система гемостаза

Система гемостаза – это биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение крови в жидком состоянии, а с другой – предупреждение и остановку кровотечений.

Значение этой системы для сохранения жизнеспособности организма заключается в поддержании необходимого объема циркулирующей крови в кровеносном русле, обеспечивающего тем самым нормальное кровоснабжение органов.

Остановка кровотечения, или гемостаз, является результатом развития физиологических процессов, реализующихся путем взаимодействия различных функционально-структурных компонентов.

Основные участники этого процесса:

- стенки кровеносных сосудов (в первую очередь эндотелий);
- клетки крови;
- плазменные ферментные системы: свертывающая, противосвертывающая, плазминовая (по старой номенклатуре – фибринолитическая), калликреинкининовая и другие.

Функционирование системы гемостаза зависит от многих факторов, и, прежде всего, от тромбоцитов

(как от их количества, так и от функционального состояния), достаточного уровня факторов свертывания, ионов кальция, витамина К и др. Это, в свою очередь, обеспечивается нормальной функцией печени, селезенки, костного мозга, а также других органов и систем организма.

Система гемостаза подчинена сложной нейрогуморальной регуляции, в которой четко взаимодействуют механизмы положительной и отрицательной обратной связи. В результате этой регуляции гемостаз вначале подвергается самоактивации, а затем, за счет нарастания антисвертывающего потенциала крови, самоторможению. Процесс коагуляции крови регулируется настолько точно, что лишь небольшая часть факторов свертывания превращается в активную форму. Такая регуляция чрезвычайно важна, если учесть, что коагуляционный потенциал одного миллилитра крови достаточен для свертывания в течение 10-15 секунд всего имеющегося в организме фибриногена. Наличие этих механизмов создает условия для самоограничения процесса свертывания крови, благодаря чему тромб не распространяется за пределы области повреждения сосуда, и локальное тромбообразование не трансформируется во всеобщий процесс, т. е. ДВС-синдром (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания).

В сложном процессе остановки кровотечения условно выделяют 2 этапа, в соответствии с чем различают гемостаз:

1. *Первичный, или сосудисто-тромбоцитарный (временный)*, существование которого обусловлено спазмом сосудов и их механической закупоркой агрегатами тромбоцитов с образованием так называемого белого тромбоцитарного (первичного) тромба.

2. *Вторичный, или коагуляционный (окончательный)*, протекающий с использованием многочисленных факторов свертывания крови и обеспечивающий плотную закупорку поврежденных сосудов фибриновым тромбом (красным кровяным сгустком).

Схематично процесс остановки кровотечения отображен на **рисунке 1**.

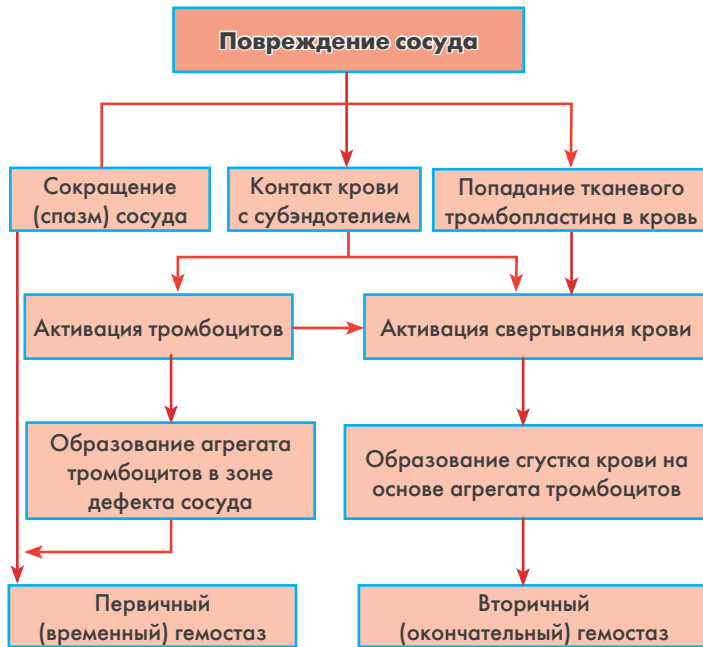


Рисунок 1. Схема остановки кровотечения

Первичный (сосудисто-тромбоцитарный) гемостаз

Физиологическая роль сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в организме заключается в первичной остановке кровотечения за счет кратковременного сокращения (спазма) травмированного сосуда и образования тромбоцитарного агрегата («тромбоцитарной пробки», «первичной гемостатической пробки») в зоне повреждения сосуда, т. е. формировании первичного тромба.

Этот процесс начинается в первые секунды после повреждения и играет ведущую роль в остановке кровотечения из капилляров, мелких артериол и венул (у здорового человека кровотечение из мелких сосудов при их повреждении останавливается примерно за 2-4 минуты). В крупных сосудах эти механизмы неэффективны, и кровопотеря из вен, артериол и артерий прекращается лишь частично. Это обусловлено тем, что кровь в них движется под относительно высоким давлением, и поэтому рыхлая структура тромбоцитарного агрегата не может служить непроницаемой преградой для истечения крови (ее проницаемость прямо пропорциональна давлению в сосуде). Поэтому для полной остановки кровотечения необходимо подключение системы ферментативного гемостаза с участием факторов свертывания, ионов кальция, витамина К.

Первичный гемостаз называют иногда также временным, подразумевая, что сосудисто-тромбоцитарные реакции не всегда могут обеспечить окончательную остановку кровотечения, так как полная цепь гемостатических реакций не заканчивается образованием первичного тромба.

Таким образом, первичный гемостаз является лишь первым этапом в остановке кровотечения.

В обеспечении первичного гемостаза участвуют тесно взаимодействующие между собой кровеносные сосуды (прежде всего, их внутренняя оболочка) и тромбоциты.

Сосудистый компонент. Эндотелий, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных сосудов, обладает высокой тромбозистентностью и играет важную роль в поддержании крови в жидком состоянии. Это обусловлено:

- способностью эндотелия образовывать и выделять в кровь простациклин – мощный ингибитор агрегации тромбоцитов;
- продукцией *тканевого активатора фибринолиза*;
- неспособностью к контактной активации системы свертывания крови;
- созданием антикоагулянтного потенциала на границе кровь–ткань за счет фиксации на эндотелии комплекса *антитромбин III – гепарин*;
- способностью удалять из кровотока активированные факторы свертывания крови.

Стенки сосудов вследствие своих анатомо-физиологических особенностей (прежде всего, ригидности, эластичности, пластичности) способны противостоять как давлению крови, так и умеренным внешним травмирующим воздействиям, что препятствует возникновению геморрагий. Это свойство, как и способность препятствовать выходу эритроцитов из капилляров диапедезным путем через механически неповрежденную стенку, зависит от полноценности эндотелия и особенностей строения субэндотелиального слоя.

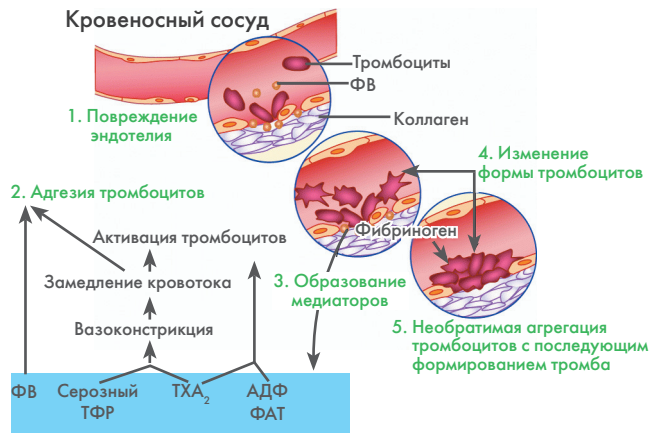
Тромбоциты. Для нормального функционирования первичного звена гемостаза имеет значение как количество тромбоцитов, так и их функциональное (качественное) состояние.

Участие тромбоцитов в гемостазе обеспечивается способностью:

- поддерживать нормальную структуру и функцию микрососудов, их устойчивость к повреждающим воздействиям, препятствовать проникновению эритроцитов за пределы сосудов за счет питания эндотелия (*ангиотрофическая, ангиопротекторная функция*);
- поддерживать спазм поврежденных сосудов путем *секреции (либо высвобождения) вазоактивных веществ* – адреналина, норадреналина, серотонина и других аминов;
- *депонировать и транспортировать* вещества, стимулирующие адгезию и агрегацию тромбоцитов;
- закупоривать поврежденные сосуды путем образования первичной тромбоцитарной пробки за счет прилипания (*адгезии*) тромбоцитов к эндотелию и склеивания (*агрегации*) их между собой;
- *участвовать в процессах гемокоагуляции.*

Выделяют три важнейших этапа сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, обеспечиваемых кровяными пластинками:

1. Адгезия тромбоцитов (platelet adhesion) – это прилипание тромбоцитов к компонентам субэндотелия (в частности, к коллагену) или к чужеродной поверхности (например, к стеклу, бисеру). Адгезия тромбоцитов к субэндотелию поврежденных кровеносных сосудов обеспечивается взаимодействием прежде всего трех его компонентов: специфических рецепторов мембран тромбоцитов (гликопротеина Iв, IIб, IIIа), коллагена и фактора Виллебранда. Именно фактор Виллебранда



Примечания. ФВ – фактор Виллебранда, ТФР – тромбоцитарный фактор роста, ТХА₂ – тромбоксан А₂, ФАТ – фактор активации тромбоцитов.

Рисунок 2. Схема сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (источник: <http://smed.ru>)

и некоторые другие белки (такие как тромбоспондин, фибронектин), участвующие в процессе адгезии кровяных пластинок, составляют своеобразные мостики между коллагеном субэндотелия сосудов и рецепторами (Ib) тромбоцитов.

2. Активация (platelet activation) и дегрануляция (реакция освобождения – platelet release reaction) тромбоцитов. Активация тромбоцитов приводит к изменению традиционно дисковидной формы тромбоцитов на сферическую, к образованию у них отростков (псевдоподий) и адгезии тромбоцитов к структурам субэндотелия, в частности, к коллагену. Результатом активации кровяных пластинок являются их начальная агрегация и высвобождение из них ряда активных веществ, служащих сильными стимуляторами тромбоцитов (АДФ, серотонина, адреналина, нестабильных простагландинов, тромбоксана А₂, тромбоцитарного фактора и др.).

3. Агрегация тромбоцитов (platelet aggregation) – склеивание (слипание) тромбоцитов между собой под действием специфических стимуляторов. Различают агрегацию обратимую и необратимую.

Обратимая агрегация – это скопление тромбоцитов у места повреждения и склеивание их между собой. Агрегация начинается почти одновременно с адгезией и обусловлена выделением поврежденной стенкой сосуда, а также тромбоцитами и эритроцитами биологически активных веществ (прежде всего, АТФ и АДФ). В результате этого образуется рыхлая тромбоцитарная пробка, которая проницаема для плазмы крови.

Необратимая агрегация – это агрегация кровяных пластинок, при которой они теряют свою структурность и сливаются в гомогенную массу, образуя пробку, непроницаемую для плазмы крови. Эта реакция происходит под действием тромбина, разрушающего мембрану тромбоцитов, что ведет к выходу из них биологически активных веществ: серотонина, гистамина, ферментов и тромбоцитарных факторов свертывания. Их выделение способствует вторичному спазму сосудов. Освобождение тромбоцитарного фактора 3 дает начало образованию тромбоцитарной протромбиназы, т. е. включению механизма коагуляционного гемостаза. На агрегатах тромбоцитов образуется небольшое коли-

чество нитей фибрина, в сетях которого задерживаются форменные элементы крови.

Схематично сосудисто-тромбоцитарный гемостаз представлен на **рисунке 2**. Нарушения, развивающиеся на любом из этих этапов, могут привести к кровоточивости.

Как же происходит первичная остановка кровотечения?

Механизм первичной остановки кровотечения

Пусковую роль в реализации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза играет повреждение стенок кровеносных сосудов и обнажение субэндотелиальных тканевых структур, прежде всего, коллагена.

Под действием коллагена и содержащегося в субэндотелии фактора Виллебранда (ФВ) происходит быстрая активация тромбоцитов, которые, изменяя свою форму, набухая и образуя шиповидные отростки, прилипают (адгезируют) к волокнам соединительной ткани по краям раны.

Адгезия тромбоцитов к субэндотелию происходит очень быстро и завершается обычно в первые 3-10 сек с момента повреждения сосуда. Прилипание тромбоцитов к сосудистой стенке приводит к набуханию и склеиванию кровяных пластинок между собой, образованию агрегатов, состоящих из 3-20 клеток, их наложению на первично адгезировавшие клетки, т. е., фактически, наложению кровяных пластинок на участок повреждения сосуда. Вследствие этого формируется первичный тромб, состоящий только из тромбоцитов, который полностью закрывает просвет кровоточащего сосуда.

Вместе с тем, в результате реакции освобождения биологически активных веществ из тромбоцитов и поврежденных клеток сосудов развиваются два важных эффекта:

- резкое усиление процесса агрегации тромбоцитов (как результат действия АДФ, серотонина и адреналина);
- спазм поврежденного микрососуда (под влиянием серотонина, адреналина и других биологически активных веществ).

Результатом этого являются:

- ограничение первоначальной потери крови из раны;
- местное накопление гемостатических веществ.

Однако следует помнить, что первичный тромб нестойкий, рыхлый и без дальнейшего участия коагуляционного звена гемостаза не в состоянии обеспечить полноценную остановку кровотечения.

NB Важно знать, что:

- 1. Физиологическая роль сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза – это первичная остановка кровотечения путем формирования нестойкого первичного (тромбоцитарного) тромба.**
- 2. Первичная остановка кровотечения в норме происходит за 2-4 минуты.**
- 3. Наиболее важными факторами, обеспечивающими первичный (сосудисто-тромбоцитарный) гемостаз, являются тромбоциты и фактор Виллебранда, способствующий их адгезии и агрегации.**
- 4. Первичный гемостаз является первым этапом в остановке кровотечения и не способен обеспечить окончательную оста-**

новку кровотечения в сосудах среднего и крупного калибра.

5. Сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз являются взаимосвязанными, но все же относительно независимыми процессами.

Коагуляционный гемостаз

Свертывание крови (гемокоагуляция) – это сложный многоэтапный ферментный процесс, в котором принимают участие три системы:

- свертывающая (прокоагулянты);
- противосвертывающая (антикоагулянты);
- плазминовая, или фибринолитическая (вещества, обеспечивающие лизис фибринового сгустка).

Эти системы, являясь звеньями единого биологического процесса, находятся в физиологическом равновесии, обеспечивая гомеостаз организма.

Свертывающая система

Физиологическая роль этой системы в организме заключается в окончательной остановке кровотока путем плотной закупорки поврежденных сосудов красным тромбом, состоящим из сети волокон фибрина с захваченными ею клетками крови (эритроцитами, тромбоцитами и др.).

На сегодня известно около 15 веществ (факторов) свертывания, содержащихся в плазме (**таблица**). По своей природе они относятся к белкам (протеазам и неферментным протеинам).

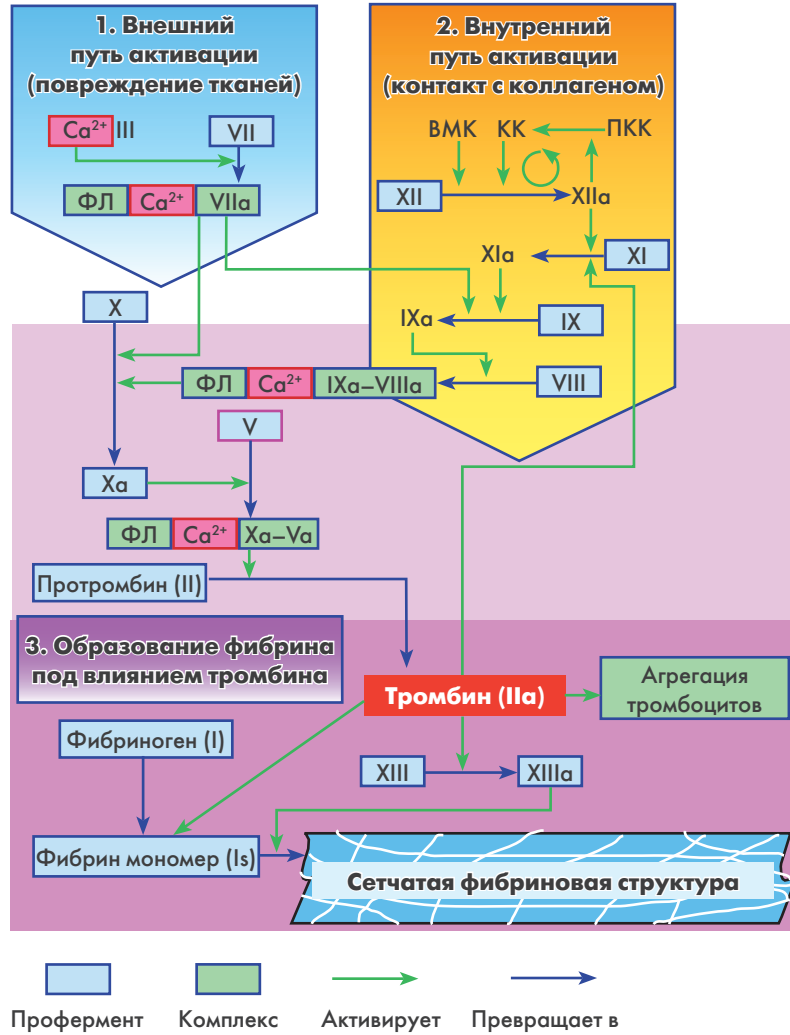
Факторы свертывания крови вырабатываются организмом в неактивном состоянии, и их принято обозначать римскими цифрами (в отличие от тромбоцитарных факторов, обозначаемых арабскими). Если плазменные факторы из неактивных (проферментов) превращаются в активные ферменты, к их обозначению добавляется буква «а» (например, X – неактивная форма X фактора свертывания, Xa – его активная форма). Если активным действием начинает обладать один из фрагментов фактора, к нему тоже добавляется буква «а». В процессе свертывания помимо плазменных факторов крови участвуют также тканевые и клеточные, в частности, тромбоцитарные и эритроцитарные факторы. Помимо этого неотъемлемыми участниками свертывания являются ионы кальция и 3-й тромбоцитарный фактор.

Условно процесс свертывания можно разделить на 3 фазы – образование:

- 1) *протромбиназы*;
- 2) *тромбина* (из неактивного протромбина под влиянием протромбиназы);
- 3) *фибрина* (из фибриногена под влиянием тромбина).

Схематично процесс свертывания крови представлен на **рисунке 3**.

Первая фаза – образование протромбиназы. Эта фаза представляет собой многоступенчатый процесс, в ре-



Примечания. ФЛ – фосфолипиды (в основном тромбоцитарный фактор 3); ВМК – высокомолекулярный кининоген; КК – калликреин; ПКК – прекалликреин.

Рисунок 3. Схема свертывания крови (коагуляционный каскад) (источник: <http://smed.ru>)

зультате которого в крови накапливается комплекс факторов, способных превратить протромбин в тромбин. Образовавшийся комплекс называется протромбиназой. Эта фаза длится в пределах 4 мин 50 с – 6 мин 50 с.

Условно выделяют «внешний путь (механизм)» образования протромбиназы (так называемой тканевой), имеющий защитный характер при травме сосуда и «внутренний путь (механизм)», причиной активации которого могут быть любые патологические состояния.

Первоначальным толчком для образования протромбиназы по внешнему механизму (**см. рис. 3**), так называемой *тканевой протромбиназы*, является повреждение клеток и освобождение тканевого тромбопластина (фактора III). Происходит последовательная активация вначале VII, затем X, и наконец II (протромбина) факторов. Реализация внешнего механизма происходит быстрее, чем внутреннего, в ней принимают участие фактор V и ионы кальция. Благодаря этому первые порции тромбина, переводящего фибриноген в фибрин, образуются уже через 5-7 секунд после травмы, что позволило назвать этот механизм «запальным».

Активация свертывающей системы по внутреннему механизму (**см. рис. 3**) и образование *кровоной про-*

Таблиця. Факторы свертывания крови. Возможные причины и варианты их нарушений

Цифровое обозначение	Чаще всего употребляемые наименования фактора	Природа вещества	Место и условия синтеза	Функция	Содержание в плазме; активность, %	Период полужизни	Достаточный для гемостаза минимум	Синдром недостаточности	Причины
I	Фибриноген	Гликопротеин	Печень	Прекурсор фибрина	300 (180-400) мг/мл	96-120 часов	0,8 г/л	Афибриногемия, недостаточность фибриногена	Наследование по аутосомно-рецессивному типу (хромосома 4); коагулопатия потребления, поражение печеночной паренхимы
II	Протромбин	α_1 -Глобулин	Печень, в присутствии витамина К	Проэнзим тромбина	200 мкг/мл; 70-130%	72-96 часов	80 мкг/мл; 40%	Гипопротромбинемия	Наследование по аутосомно-рецессивному типу (хромосома 11); поражение печени, недостаточность витамина К, коагулопатия потребления
III	Тканевой тромбопластин	Фосфолипид-протеид	Моноциты; много в легких, тканях мозга, сердца, кишечника, матки, в эндотелии	Активен во внешнем механизме свертывания	-	?	-	-	-
IV	Ионы кальция	Ионы кальция	-	Необходимы для активации большинства факторов свертывания	0,8-1,32 ммоль/л	-	-*	-	-
V	Ас - глобулин плазмений, проакцелерин, лабильный фактор	β -Глобулин	Печень	Кофактор, связывается с мембраной тромбоцитов; активируется фактором IIa и Ca^{2+} ; Va служит компонентом активатора протромбина	25 мкг/мл; 80-110%	12-15 часов	2,5-4 мкг/мл; 10-15%	Парагемофилия Оувена, гипопроакцелеринемия	Наследование по аутосомно-рецессивному типу (хромосома 1); поражения печени
VII	Прокоагулянт, стабильный фактор	α_1 -Глобулин	Печень, в присутствии витамина К	Профермент (протеза); фактор VIIa вместе с фактором III и Ca^{2+} активует фактор X во внешнем механизме	2 мкг/мл; 70-130%	2-6 часа	0,1-0,2 мкг/мл; 5-10%	Гипопротромбинемия	Наследование по аутосомно-рецессивному типу (хромосома 13); недостаточность витамина К
VIII	Антигемофильный глобулин (АГГ)	β_2 -Глобулин	Печень, селезенка, клетки эндотелия, лейкоциты, почки	Кофактор, образует комплекс с фактором Виллебранда; активируется фактором IIa и Ca^{2+} ; фактор VIIIa служит кофактором в превращении фактора X в фактор Xa (внутренний механизм)	10-50 мкг/мл; 80-250%	9-18 часов	5-7 мкг/мл; 10-15%	Гемофилия А Синдром Виллебранда	Наследование по рецессивному типу, сцепленное с X-хромосомой Наследование обычно по аутосомно-доминантному типу

Продолжение таблицы

Цифровое обозначение	Чаще всего употребляемые наименования фактора	Природа вещества	Место и условия синтеза	Функция	Содержание в плазме; активность, %	Период полужизни	Достаточный для гемостаза минимум	Синдром недостаточности	Причины
IX	PTC-фактор, фактор Кристмаса, антигемофильный глобулин В, плазменный тромбовластинный компонент	α_1 -Глобулин	Печень, в присутствии витамина К	Контакт-чувствительный профермент (протезаза); фактор IXa вместе с фактором VIIIa и Ca^{2+} активирует фактор X (внутренний механизм)	3-4 мкг/мл; 70-130%	20-30 часов	4-6 мкг/мл; 20-30%	Гемофилия В	Наследование по рецессивному типу, сцепленное с X-хромосомой
X	Фактор Стюарта-Прауэра	α_1 -Глобулин	Печень, в присутствии витамина К	Профермент (протезаза); фактор Xa служит компонентом активатора протромбина (общий механизм)	6-8 мкг/мл; 70-140%	48-72 часов	0,15 мкг/мл; 20%	Болезнь Стюарта – Прауэр	Наследование по аутосомно-рецессивному типу (хромосома 13)
XI	Плазменный предшественник тромбопластина (ПТП), PTA-фактор, фактор Розенталя	γ -Глобулин	Печень, в присутствии витамина К	Контакт-чувствительный профермент (протезаза); фактор XIa вместе с Ca^{2+} активирует фактор IX (внутренний механизм)	7 мкг/мл; 70-130%	60-80 часов	1,5 мкг/мл; 1,5-20%	Недостаточность плазменного предшественника тромбопластина	Наследование по аутосомно-рецессивному типу (хромосома 4); коагулопатия потребления
XII	Фактор Хагемана, контактный фактор	β -Глобулин	Место синтеза не установлено	Контакт-чувствительный профермент (протезаза) (изменяет форму при контакте с поверхностями); активируется калликреином, коллагеном и др.; активирует ПК, ВМК, фактор XI (внутренний механизм)	40 мкг/мл; 70-150%	40-50 часов	- **	Синдром Хагемана (обычно не проявляется клинически)	Наследование обычно по аутосомно-рецессивному типу (хромосома 5)
XIII	Фибриназа, фибрин-стабилизирующий фактор, фактор Лаки – Лоранда, трансглютаминаза плазменная	β -Глобулин	Эндотелий, печень, мегакарициты, эритроциты, макрофаги, моноциты, почки, легкие, мышцы, плацента	Профермент (трансаминаза); фактор XIIIa вызывает переплетение нитей фибрина	10-20 мкг/мл; 70-130%	10 дней	10%	Дефицит XIII фактора	Наследование по аутосомно-рецессивному типу (хромосома 6, 1); коагулопатия потребления

Продолжение таблицы

Цифровое обозначение	Чаще всего употребляемые наименования фактора	Природа вещества	Место и условия синтеза	Функция	Содержание в плазме; активность, %	Период полужизни	Достаточный для гемостаза минимум	Синдром недостаточности	Причины
I	Плазменный прекалликреин, фактор Флетчера, калликреиноген	β -Глобулин	Печень(?)	Проэнзим, внутренний механизм, система кининогеназа	Около 50 мкг / мл; 60-150%	35 часов	- **	Патология Флетчера	-
I	Высокомолекулярный кининоген (ВМК), фактор Фитцджеральда, фактор Фложака, фактор Вильсона	α_1 -Глобулин	Печень(?)	Проэнзим, внутренний механизм, система кининогеназа	Около 60 мкг / мл; 80-130%	6,5 дней	- **	Патология Фитцджеральда, Фложака, Вильсона	-

Витамин К-зависимые факторы: II, VII, IX, X
 Чувствительные к тромбину факторы: I, V, VIII, XIII
 Факторы контакта: XII, XI, VM-кининоген, прекалликреин
 Факторы – сериновые протеазы: XII, XI, X, IX, X, VII, II, плазмин

Примечания. * – процесс свертывания остается нормальным даже при снижении концентрации ионов Ca^{2+} , вызывающей судорожный синдром; ** – кровотоочивость не возникает даже при очень глубоком дефиците фактора (менее 1%).

Фактор VI – акселерин, или сывороточный Ас-глобулин, – активная форма фактора V. В связи с тем, что отдельным фактором признается только неактивная, профакторная форма коагулянта, акселерин исключен из употребления и номенклатуры факторов свертывания.

Дополнительные факторы:

- **Фактор Виллебранда (VIII:FW, или VIII:фВ)** – крупномолекулярный компонент фактора VIII, вырабатывается в эндотелии, выделяется в кровотоке, в котором объединяется с коагуляционной частью фактора VIII (VIII:С, VIII:К), образуя полноценный 2-молекулярный комплекс-фактор VIII свертывания, или антигемофильный глобулин А. Его недостаточность – болезнь (синдром) Виллебранда. Тип наследования обычно аутосомно-доминантный.
- **Фактор Флетчера – плазменный прекалликреин** (β -глобулин), профермент (протеаза), участвующий в реакциях коагуляции в контактной фазе; активируется фактором XIIa и трансформируется в калликреин, который способствует активации факторов XII и XI. Фактор Флетчера активирует факторы VII и IX, тем самым он связывает внутреннюю и внешнюю системы активации фактора X. Синтезируется в печени. Его дефицит обычно клинически не проявляется. Наследование – хромосома 4.
- **Фактор Фитцджеральда (Фитцджеральда – Фложака, Вильямса)** – высокомолекулярный кининоген плазмы (VM-кининоген), который переводится калликреином в кинин и способствует контактной активации факторов XII и XI, ускоряя действие на последний фактора XIIa. Вырабатывается в печени. Его дефицит обычно клинически не проявляется. Наследование – хромосома 3.

тромбиназы происходит без участия тканевого тромбопластина (фактора III), т. е. за счет внутренних ресурсов крови или плазмы. Кровяная протромбиназа образуется медленнее, чем тканевая. Сигналом для активации свертывающей системы по внутреннему механизму, как и для запуска сосудисто-тромбоцитарного звена, служит повреждение сосудистой стенки. Причем тромбоцит, на рецепторах которого адсорбируются прокоагулянты, устремляется к месту повреждения, где происходит его активация, становится поставщиком плазменных факторов (и прежде всего XII — фактора Хагемана). Контакт фактора Хагемана с коллагеном поврежденной сосудистой стенки приводит к его активации, что служит сигналом для запуска внутреннего механизма коагуляции с последовательной активацией XI, IX, VIII и IV (ионов кальция) факторов. Образовавшийся комплекс активирует X фактор, что приводит к образованию необходимого количества протромбиназы. Процесс образования кровяной протромбиназы длится от 5 до 8–10 минут.

На этом заканчивается первая фаза процесса свертывания — образование протромбиназы, и в дальнейшем свертывание идет по единому пути.

Активация фактора Хагемана может осуществляться также с помощью ферментного расщепления (калликреином, плазмином, другими протеазами). XII фактор является универсальным активатором всех плазменных протеолитических систем (свертывающей, калликреин-кининовой, плазминовой) и системы комплемента. Посредством активации калликреин-кининовой системы внутренний и внешний механизмы взаимно активируют друг друга (между отдельными их этапами существуют своеобразные «мостики» — альтернативные пути для процессов коагуляции). Так, комплекс факторов XIIa-калликреин-кининоген (внутренний механизм) ускоряет активацию фактора VII (внешний механизм), а фактор VIIa ускоряют активацию фактора IX (внутренний механизм).

Вторая фаза — образование тромбина. В эту фазу коагуляции протромбиназа переводит протромбин (II) в активную его форму — тромбин (IIa). Как известно, готового тромбина в плазме крови нет, но имеется его неактивный предшественник — протромбин, который в присутствии ионов кальция и под влиянием протромбиназы превращается в тромбин. Эта фаза длится 2–5 с.

Третья фаза — образование фибрина. Тромбин в последующем переводит фибриноген в фибрин. Вначале образуется фибрин-мономер (Is), затем фибрин-полимер (Ii). Фактор XIII (фибринстабилизирующий) укрепляет связи фибрин-полимера и переводит растворимый фибрин в нерастворимый. Однако на этой стадии трехмерная сеть волокон фибрина, которая содержит эритроциты, тромбоциты и другие клетки крови (рис. 4), все еще относительно рыхлая.

Свою окончательную форму она принимает после ретракции сгустка, обеспечиваемой сократительным белком тромбоцитов (тромбастенином) и ионами кальция и возникающей при активном сокращении волокон фибрина, а также выдавливании сыворотки. Благодаря ретракции сгусток становится более плотным, формируется полноценный тромб, обеспечивающий окончательную остановку кровотечения. Эта фаза длится 2–5 с.

Весьма примечательно, что медленно протекающая коагуляция — это нормальный физиологический процесс, происходящий в организме постоянно. В крови даже в отсутствие повреждения сосудов непрерывно происходит превращение небольшого количества фибриногена в фибрин, расщепление и удаление которого обеспечивается специальной системой — плазминовой (системой фибринолиза). Образующийся в процессе коагуляции фибрин одновременно адсорбирует и инактивирует большие количества тромбина и фактора Ха, т. е. функционирует и как физиологический антикоагулянт.

Таким образом, упрощенно механизм свертывания можно представить следующим образом. Под влиянием активатора протромбина — протромбиназы, образующейся при повреждении тканей, агрегации и разрушении тромбоцитов, и в результате сложных химических взаимодействий факторов свертывания крови, белок плазмы протромбин превращается в тромбин, который, в свою очередь, расщепляет растворенный в плазме фибриноген с образованием фибрина. Волокна фибрина образуют основу тромба, который в последующем стабилизируется фактором XIII (фибринстабилизирующим). Через несколько часов волокна фибрина активно сжимаются — происходит ретракция сгустка.

NB Важно знать, что:

1. Физиологическая роль свертывающей системы в организме заключается в окончательной остановке кровотечения путем формирования полноценного фибринового тромба.
2. Процесс формирования окончательного тромба протекает в 3 этапа, конечными продуктами каждого из которых являются протромбиназа, тромбин и фибрин соответственно.
3. Процесс свертывания на 1 этапе (образования протромбиназы) может протекать по двум путям (механизмам): внешнему и внутреннему. С момента образования протромбиназы, активирующей процессы превращения протромбина в тромбин, гемостаз идет по единому пути.
4. Из всех плазменных факторов свертывания лишь фактор VII (проконвертин) используется исключительно во внешнем механизме свертывания. Факторы XII, XI, IX, VIII и прекалликреин участвуют только во внутреннем механизме свертывания. Факторы X, V, II и I используются в едином (общем) пути свертывания.
5. Конечным продуктом свертывающей системы является фибрин.

Противосвертывающая (антикоагулянтная) система

Физиологическая роль противосвертывающей системы заключается в поддержании крови в жидком состоянии и ограничении процесса тромбообразования.

Жидкое состояние крови поддерживается благодаря ее движению (за счет чего снижается концентрация реагентов), адсорбции факторов свертывания эндотелием и, наконец, благодаря естественным (физиологическим) антикоагулянтам.

Антитромбиновая активность крови представляется как система «плавающих ловушек», ориентированных исключительно на захват тромбина. Если главный ак-

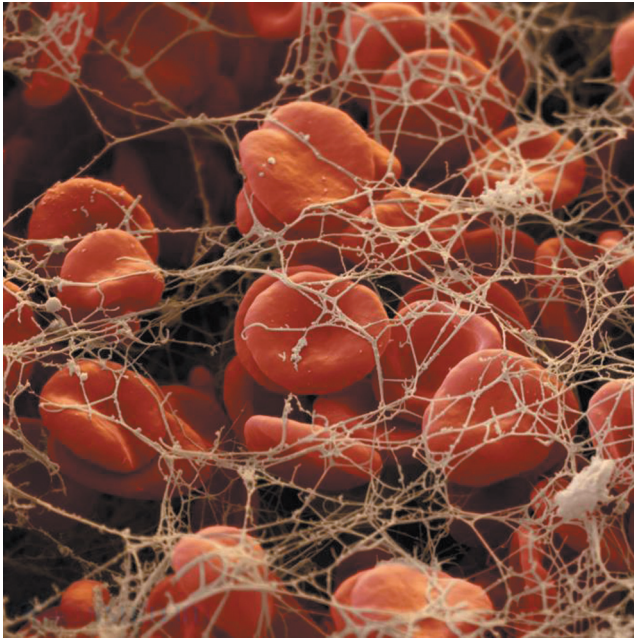


Рисунок 4. Красный тромб – эритроциты в трехмерной фибриновой сети
(источник: www.britannica.com)

тиватор свертывания еще только должен появиться в крови в результате каскада превращений, то анти-тромбин III всегда находится в кровотоке и его функция рассчитана на селективное связывание тромбина.

Различают антикоагулянты первичные, постоянно содержащиеся в крови, и синтезирующиеся в организме независимо от активности свертывающей системы в настоящий момент, и вторичные, образующиеся в организме при активации свертывающей и плазминовой систем.

Основные первичные антикоагулянты:

- *Антитромбин III* (α_2 -глобулин) является плазменным кофактором гепарина (его активность резко увеличивается при взаимодействии с гепарином и гепариноподобными молекулами на поверхности эндотелия), ингибитором тромбина и всех активных форм других плазменных факторов (Ха, IXa, XIa, VIIa, XIIa), за исключением фактора VII.
- *Гепарин* (полисахарид) – ингибитор поливалентного действия, ограничивающий все фазы гемокоагуляции. Он образует комплекс с антитромбином III, трансформируя его в антикоагулянт немедленного действия, и активирует неферментный фибринолиз.

К другим физиологическим антикоагулянтам относят:

- α_2 -*Макроглобулин* – ингибитор тромбина, плазмينا, калликреина.
- *Протеин S* – кофактор протеина С.
- *Протеин С* – витамин К-зависимый физиологический антикоагулянт, инактивирующий факторы VIII и V при участии двух других кофакторов (протеина S и тромбомодулина). Активированный протеин С разрушает фактор Va и фактор VIIa путем частичного протеолиза, замедляя две ключевые реакции свертывания. Кроме того, протеин С сти-

мулирует выделение эндотелиальными клетками тканевого активатора плазминогена.

- α_1 -*Антитрипсин* – ингибитор тромбина, факторов IXa, XIa, XIIa, плазмина и калликреина и др.

Следует помнить, что помимо снижения уровня антитромбина III, протеина С и протеина S к повышению свертываемости крови ведут и их структурные аномалии.

Вторичные антикоагулянты по своей сути являются «отработанными» факторами свертывания крови и продуктами их протеолиза. К ним относят:

- *Антитромбин I*, представляющий собой фибрин, который адсорбирует и инактивирует практически весь образовавшийся в процессе свертывания крови тромбин, т. е. функционирует и как физиологический антикоагулянт.
- *Продукты деградации фибриногена/фибрина (ПДФ)*, образующиеся в результате действия плазмина, ингибирующие как агрегацию тромбоцитов, так и процесс полимеризации фибрин-мономеров, т. е. конечный этап свертывания – образование фибрина.
- *Метафакторы активных плазменных факторов* и т. д.

Активация противосвертывающей системы (рис. 5) происходит параллельно запуску свертывающей системы, непосредственно с момента появления первых порций активного XII фактора. Т. е. самоторможение системы гемостаза наблюдается уже на этапе активации свертывающей системы. Точкой приложения антикоагулянтов являются все активные формы плазменных факторов крови.

Однако следует отметить, что физиологические антикоагулянты истощаются очень быстро, темпы их выработки при патологии «не успевают» за темпами их потребления, что предопределяет необходимость восполнения дефицита антикоагулянтов в этих условиях.

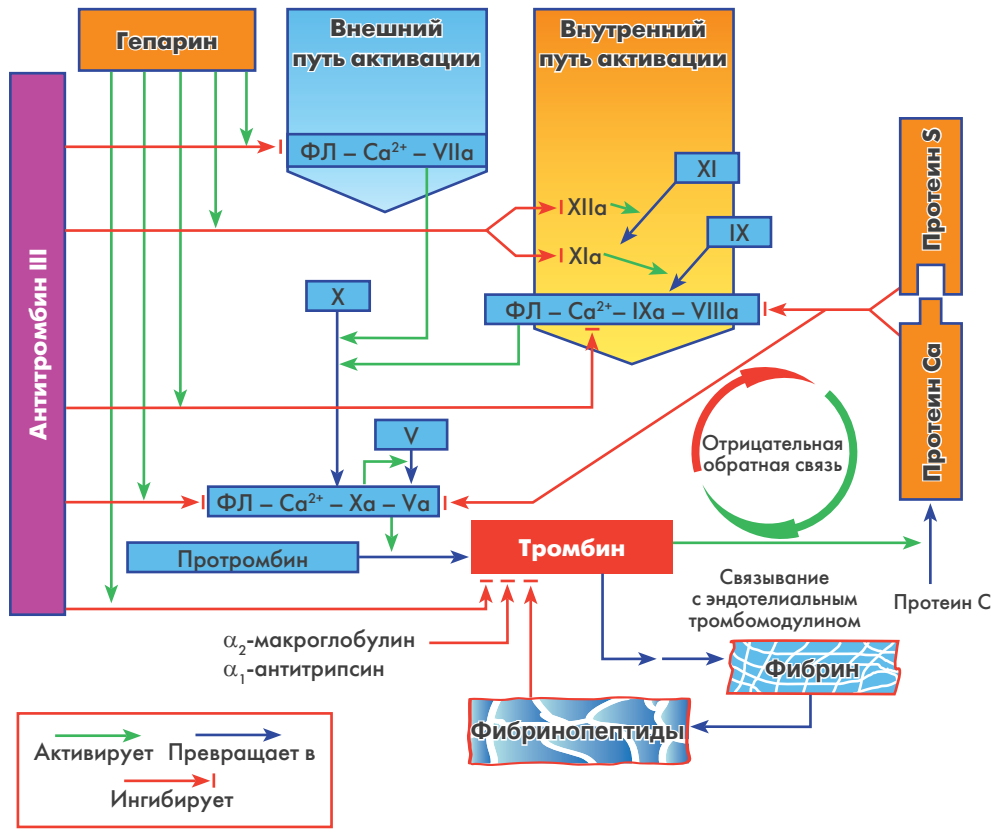
NB Важно знать, что:

1. Физиологическая роль противосвертывающей системы заключается в поддержании крови в жидком состоянии и ограничении процесса тромбообразования.
2. Запуск противосвертывающей системы происходит параллельно активизации свертывающей системы, т. е. практически с появления первых порций активного фактора XII. Антикоагулянты блокируют лишь активные формы плазменных факторов крови.
3. Самоторможение системы гемостаза наблюдается на всех этапах свертывания.
4. Антикоагулянтная система быстро истощаема.
5. Антитромбин III, являясь кофактором гепарина, обеспечивает антикоагулянтную активность последнего.

Плазминовая (фибринолитическая) система

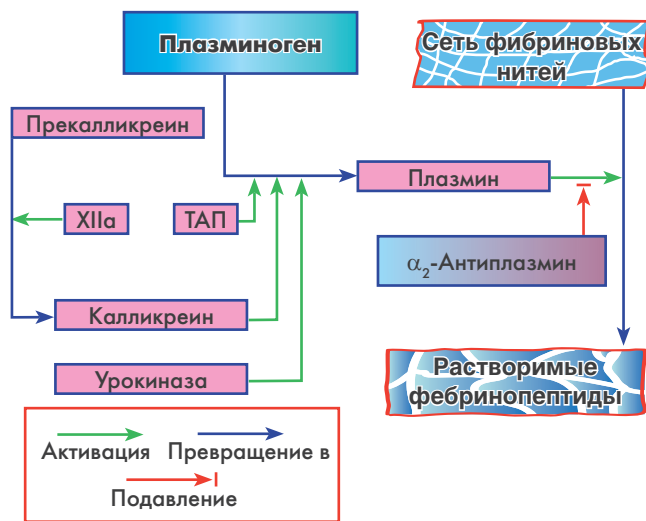
Физиологическая роль плазминовой системы заключается в лизисе фибрина (тромба) в кровеносном русле, т. е. восстановлении кровотока в сосуде после остановки кровотока.

Восстановление кровотока в сосуде, или его реканализация, обеспечивается лизирующим действием на



Примечание. ФЛ – фосфолипиды.

Рисунок 5. Противосвертывающая система: действие физиологических ингибиторов коагуляции (источник: <http://smed.ru>)



Примечание. ТАП – тканевой активатор плазминогена.

Рисунок 6. Плазминовая (фибринолитическая) система плазмы (источник: <http://smed.ru>)

тромб конечного продукта плазминовой системы – фермента плазима (фибринолизина), образующегося из неактивного профермента – плазминогена. Причем лизис тромба осуществляется на разных этапах формирования фибринового остова тромба: от фибрин-мономера, растворимых комплексов фибрин-мономера (РКМФ) и до фибрина I.

Плазминовая система состоит из двух звеньев:

- *плазминового* – основного звена фибринолиза; в плазминовое звено фибринолиза включают: плазминоген, тканевый (эндотелиальный) активатор плазминогена, проактиватор плазминогена, киназы: тканевые и бактериальные (стрептокиназа, стафилокиназа и др.), ингибиторы плазмина (антиплазмины), ингибиторы активаторов (антиактиваторы) плазминогена.
- *неплазминового* (клеточного фибринолиза) – фибринолитических компонентов лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов, непосредственно расщепляющих фибрин.

Активация плазминовой системы осуществляется аналогично активации процессов свертывания, как по

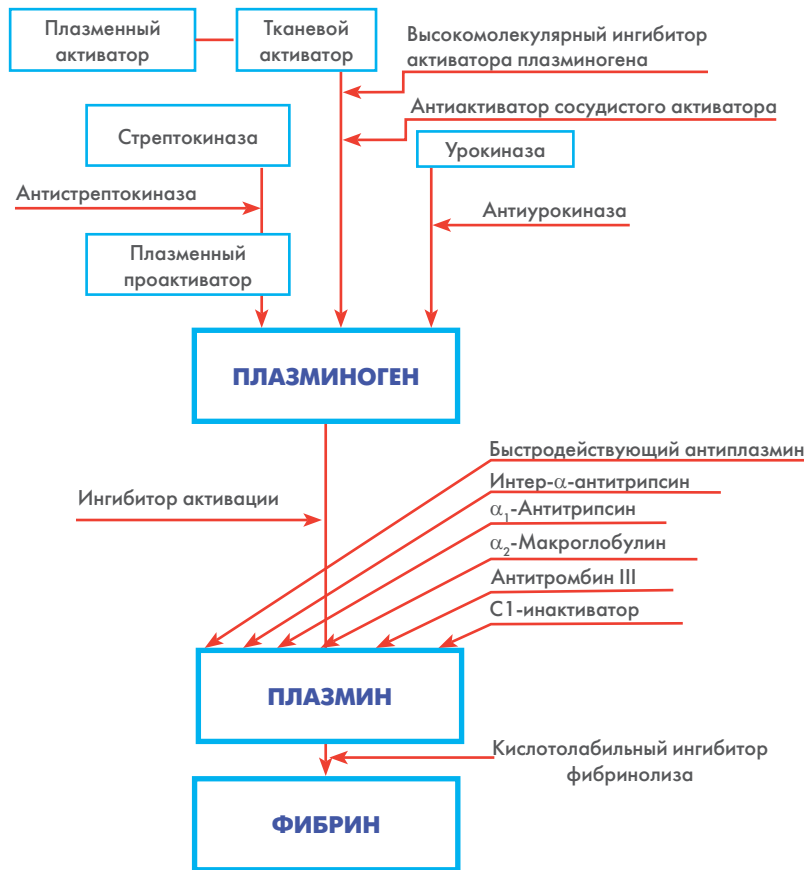
внешнему, так и по внутреннему механизмам (рис. 6).

Внутренняя активация процессов фибринолиза может быть вызвана активной формой фактора Хагемана и его фрагментом (XIa) в комплексе с калликреином и высокомолекулярным кининогеном. Следует помнить, что активация калликреин-кининовой системы возникает не только при свертывании крови, но и при многочисленных воспалительных и дегенеративных повреждениях внутренних органов.

Активация *внешнего механизма* индуцируется различными активаторами: тканевыми (белковым активатором тканевого типа – ТАП, синтезируемым в сосудистом эндотелии), а также содержащимися в различных секретах и экскретах (моче, молоке, слюне, желчи и т. д.) и клетках крови (эритроцитах, тромбоцитах, лейкоцитах).

Главным (конечным) продуктом плазминовой системы является фермент плазмин (фибринолизин), который вызывает последовательное расщепление фибриногена/фибрина с образованием продуктов деградации фибрина. Плазмин расщепляет также некоторые факторы свертывания крови (фибриноген, факторы V, VII, IX, XI, XII). Кроме того, образующиеся в процессе тромболитического процесса растворимые пептиды фибрина тормозят действие тромбина. Таким образом, плазмин не только растворяет образовавшийся тромб, но и препятствует дальнейшему свертыванию крови.

Помимо активаторов фибринолиза существуют и ингибиторы превращения плазминогена в плазмин (рис. 7), к которым относятся быстродействующий α_2 -антиплазмин, антитрипсин, α_2 -макроглобулин и др.



- Важно знать, что:**
1. Физиологическая роль плазминовой (фибринолитической) системы – это лизис тромба, т. е. восстановление кровотока в сосудах.
 2. Конечным продуктом плазминовой системы является плазмин (фибринолизин).
 3. Продукты деградации фибриногена/фибрина (ПДФ), образующиеся в результате действия плазмина, ингибируют как агрегацию тромбоцитов, так и процесс полимеризации фибринономеров, т. е. конечный этап свертывания – образование фибрина.
 4. Активация плазминовой системы может осуществляться как по внешнему, так и внутреннему механизмам. Активаторами могут выступать активаторы тканевого типа, вещества, содержащиеся в секретах, экскретах, клетках крови, а также активная форма XII фактора.
 5. Первичная активация плазминовой системы (без предшествующего свертывания крови) в подавляющем большинстве случаев вторично и возникает как следствие тромбозов, тромбоэмболий или ДВС-синдрома.
 6. Фактор Хагемана является универсальным активатором всех плазменных протеолитических систем – свертывающей, калликреин-кининовой, фибринолитической и системы комплемента.

Рисунок 7. Ингибиторы фибринолиза (по Г. В. Андреевко, 1979)

Продукты, образующиеся в результате фибринолиза, биологически активны и оказывают влияние на проницаемость и тонус кровеносных сосудов, свойства эндотелия, ингибируют агрегацию тромбоцитов и самосборку мономеров фибрина (действуют как дезагреганты и антикоагулянты), тормозят фибринолиз, оказывают активирующее влияние на макрофаги, взаимодействуют с системой комплемента.

Завершая обсуждение вопроса физиологии гемостаза, хотелось еще раз подчеркнуть особую его важность, так как тактика оказания помощи больным с геморрагическим синдромом, избираемая врачом, должна целиком и полностью базироваться на правильном понимании происхождения симптомов. Именно это предопределяет исход заболевания в каждом конкретном случае.

XII 3-їзд педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» 12–14 жовтня 2010 року, м. Київ

АНОНС

Наукова програма 3-їзду передбачає обговорення таких тем:

1. Актуальні питання організації медичної допомоги дітям;
2. Проблеми розвитку і виховання здорової дитини в сучасних умовах;
3. Сучасні аспекти раціонального вигодовування дітей раннього віку та харчування школярів;
4. Удосконалення надання медичної допомоги новонародженим;
5. Шкільна педіатрія: актуальні проблеми адаптації та здоров'я школярів;
6. Новітні технології діагностики, лікування та профілактики соціально значимих захворювань дитячого віку;
7. Сучасні технології генетичних досліджень в педіатрії;
8. Раціональна фармакотерапія в клінічній педіатрії;
9. Дитяча інвалідність: медичні, педагогічні та соціальні аспекти;
10. Екологічні проблеми та дитяча екопатологія в сучасних умовах;
11. Проблеми інфекційної патології дитячого віку та вакцинації на сучасному етапі;
12. Актуальні проблеми неврології, гематології та ендокринології дитячого віку;
13. Актуальні питання підготовки лікарів в області педіатрії на сучасному етапі розвитку суспільства;
14. Історичні аспекти розвитку педіатрії.

Більш детальна інформація та попередня реєстрація учасників 3-їзду – на сайті www.pediatrics.kiev.ua

Опыт применения препарата Трайфед экспекторант у детей раннего возраста с острым обструктивным бронхитом

А.С. Сенаторова, О.Л. Логвинова,
Харьковский национальный медицинский университет,
Д.А. Хоружевский,
Харьковская областная детская клиническая больница

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении острого обструктивного бронхита (ООБ) у детей раннего возраста, до настоящего времени проблема терапии обструктивного синдрома далека от полного решения. Заболеваемость у детей до 3 лет составляет 200 на 1000 детей [6]. Такой большой показатель частоты ООБ обусловлен сочетанием двух факторов: особенностями респираторного тракта у детей раннего возраста и специфичностью воздействия возбудителей [3].

В первые полтора года жизни на мелкие бронхи (диаметром менее 2 мм) приходится 80% всей поверхности легких, тогда как в 6 лет – уже 20%, а, согласно правилу Пуазеля, резистентность воздухоносных путей обратно пропорциональна их радиусу в 4-й степени. В развитии бронхиальной обструкции определенную роль играют **возрастные особенности**, свойственные детям первых трех лет жизни. Наиболее значимой *морфологической особенностью* респираторного тракта ребенка раннего возраста считается узость бронхов, значительно влияющая на аэродинамическое сопротивление. Кроме того, для детей раннего возраста характерны податливость хрящей бронхиального тракта, недостаточная ригидность костной структуры грудной клетки, свободно реагирующей втяжением уступчивых мест на повышение сопротивления в воздухоносных путях, а также особенности положения и строения диафрагмы. Значительно отягощают течение бронхообструктивного синдрома у детей структурные особенности бронхиальной стенки: большое количество бокаловидных клеток, выделяющих слизь, и повышенная вязкость бронхиального секрета, обусловленная высоким уровнем сиаловой кислоты [1].

Особенности иммунитета ребенка раннего возраста потенцируют отек, гиперсекрецию и гиперреактивность бронхов [3]. На ранний детский возраст приходится *критический период развития* иммунной системы, когда на антигенные воздействия иммунная система дает неадекватный или даже парадоксальный ответ: он может оказаться недостаточным для защиты либо чрезмерным, гиперергическим (аллергическим).

С 6 месяцев жизни иммунитет ребенка характеризуется ослаблением гуморального звена в связи с элиминацией материнских антител. Сохраняется супрессорная направленность иммунных реакций при выраженном лимфоцитозе в крови. Дети сохраняют очень высокую чувствительность к респираторному синцитиальному вирусу, вирусам парагриппа, аденовирусам, являющимися основными этиологическими факторами ООБ. Проявляется недостаточность системы местного иммунитета (повторные острые респираторные вирусные инфекции). На второй и третий годы жизни дифференцируются клоны В-лимфоцитов, синтезирующие субклассы IgG1 и IgG3. Однако синтез субклассов IgG2 и IgG4 запаздывает. Супрессорная направленность иммунной системы сменяется преобладанием хелперной функции по отношению к клонам В-лимфоцитов, синтезирующим IgM. Система местного иммунитета остается неразвитой, дети по-прежнему чувствительны к вирусным инфекциям – основным возбудителям острого обструктивного бронхита [3].

Наиболее частыми **этиологическими факторами** в развитии острого обструктивного бронхита у детей до 3 лет являются респираторные вирусы: респираторно-синцитиальный вирус (около 50%), вирус парагриппа, реже – аденовирус и вирус гриппа [2; 6]. Своеобразие морфологических изменений, характерная для этих инфекций, в определенной степени объясняет выраженность бронхиальной обструкции. Восприимчивость к *респираторно-синцитиальной инфекции* наиболее высока у детей от 4-5 месяцев до 3 лет [6]. Респираторно-синцитиальный вирус поражает преимущественно нижние отделы дыхательных путей, наблюдается поражение трахеи, бронхов, бронхиол и легких. Развивающийся отек слизистой оболочки, спазм и скопление экссудата способствуют частичной закупорке бронхов или полной закупорке бронхов и бронхиол, в результате возникает бронхообструктивный синдром и нарастает его выраженность. В отличие от респираторно-синцитиального вируса, первичная репликация вируса *парагриппа* происходит в эпителиальных клетках слизистой оболочки носа и гортани. Развивается локальный экссудативный

воспалительный процесс, наиболее выраженный в гортани. Нарушение барьерной функции слизистой оболочки дыхательных путей способствует развитию обструкции и активации вторичной бактериальной флоры [2, 6]. В соответствии с концепцией входных ворот, *аденовирус* первоначально локализуется в эпителиоцитах слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Его репродукция осуществляется только внутри эпителиальных клеток и в регионарных лимфатических узлах. При этом подавляется фагоцитарная активность клеток системы макрофагов и повышается проницаемость тканей, вследствие чего вирус проникает в ток крови. Поражение различных отделов дыхательного тракта происходит последовательно. В процесс вовлекаются слизистая оболочка носа, глотки, трахеи и затем бронхов с развитием бронхообструкции [2].

Регуляция тонуса бронхов контролируется несколькими физиологическими механизмами, включающими сложные взаимодействия рецепторно-клеточного звена и системы медиаторов. К ним относятся холинергическая, адренергическая, нейрогуморальная системы регуляции и, конечно, реакции воспаления. Активация каскада иммунных реакций, при воздействии респираторных вирусов, способствует выходу в периферический кровоток медиаторов 1 типа (гистамина, серотонина и др.). Помимо гистамина, важную роль в патогенезе воспаления играют медиаторы 2 типа (эйкозаноиды). Под действием циклооксигеназы из арахидоновой кислоты синтезируются простагландины, тромбоксан и простациклин, а под действием липооксигеназы – лейкотриены. В результате происходит увеличение проницаемости сосудов, появление отека слизистой оболочки бронхов, гиперсекреция вязкой слизи, развитие бронхоспазма. Основным механизмом в патогенезе бронхоспазма является активация холинергических нервных волокон, приводящая к увеличению продукции ацетилхолина и повышению концентрации гуанилатциклазы, которая способствует поступлению ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток, тем самым стимулируя бронхоконстрикцию. Стимуляция α_2 -адренорецепторов катехоламинами, так же как повышение концентрации цАМФ, уменьшает проявления бронхоспазма. В.К. Таточенко рассматривает острый обструктивный бронхит при респираторно-синцитиальной и парагриппозной инфекциях как защитную, приспособительную реакцию организма, имеющую целью в условиях поражения реснитчатого эпителия защитить легочную паренхиму от попадания бактерий из верхних дыхательных путей. Однако, как и всякая приспособительная реакция, данное заболевание может стать причиной выраженной дыхательной недостаточности [6].

Целью нашего исследования явилось изучение терапевтической эффективности и переносимости препарата *Трайфед экспекторант* у детей раннего возраста с ООБ.

Материалы и методы

Исследовано 60 детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, имеющих симптомы острого обструктивного бронхита, госпитализированных в пульмонологиче-

ское и инфекционно-боксованное отделения Харьковской областной детской клинической больницы. Основная группа (30 больных) получала противовирусную (в некоторых случаях антибактериальную) терапию, а также препарат Трайфед экспекторант. Детям в возрасте от 6 месяцев до 2 лет Трайфед экспекторант назначали в дозе 1,25 мл 3 раза в день, пациентам от 2 до 3 лет – 2,5 мл 3 раза в день. Группу сравнения составили 30 детей с ООБ, в схему лечения которых входили другие отхаркивающие препараты.

Трайфед экспекторант – комплексное симптоматическое средство для лечения воспалений верхних и нижних дыхательных путей. Выпускается в виде сиропа (5 мл сиропа содержат: трипролидина гидрохлорида 1,25 мг, псевдоэфедрина гидрохлорида 30 мг, гвайфенезина 100 мг). Комбинация эффектов трипролидина, псевдоэфедрина и гвайфенезина в препарате Трайфед экспекторант дает возможность эффективно влиять на патоморфологические изменения при остром обструктивном бронхите: отек, гиперсекрецию, гиперреактивность бронхов. Трипролидин проявляет блокирующее действие на H_1 -рецепторы гистамина, снижая проницаемость сосудов и уменьшая отек. Псевдоэфедрин оказывает прямое действие на адренорецепторы слизистой оболочки дыхательных путей, вызывая сужение сосудов, которое приводит к устранению отека слизистой оболочки носовой полости и уменьшению гиперемии тканей, при этом увеличивая просвет дыхательных путей. Имея прямое бронхолитическое действие, псевдоэфедрин устраняет спазм гладкой мускулатуры бронхов. Гвайфенезин усиливает секрецию бронхиальных желез и активизирует активность мерцательного эпителия бронхов, содействуя продвижению мокроты дыхательными путями и ее выведению.

При наблюдении за пациентами проводились стандартные общеклинические обследования. Изучались жалобы и физикальные данные до назначения медикаментозного лечения, на третьи сутки лечения и спустя 7 дней терапии. Эффективность терапии изучали на основании оценки выраженности бронхообструктивного синдрома, улучшения реологических свойств мокроты, выздоровления пациента.

Результаты и их обсуждение

Анализ клинических данных показал, что жалобы на непродуктивный кашель и экспираторную одышку предъявляли все пациенты. Субфебрильная температура тела была выявлена у 14 (47%) детей основной группы и у 16 (53%) пациентов группы сравнения ($p > 0,05$). Одинаково часто в обеих группах отмечалось беспокойство у ребенка (у 47% детей в каждой группе, $p > 0,05$).

В состоянии средней тяжести в стационар поступило 19 (63%) пациентов основной группы и 21 (70%) – группы сравнения ($p > 0,05$). У 11 (37%) пациентов основной группы и у 9 (30%) группы сравнения выявлено тяжелое состояние при поступлении в клинику ($p > 0,05$). У всех детей тяжесть состояния была обусловлена бронхообструктивным синдромом. С одинаковой частотой выявлено дисгармоничное физическое развитие за счет превышения массы тела: у 20 (68%) больных основной группы и у 14 (47%) детей группы сравнения.

В основной группе физикальные изменения со стороны бронхолегочной системы наблюдались у всех детей с острым обструктивным бронхитом. При перкуссии легочный звук с коробочным оттенком имел место у 25 (83%) пациентов; ослабленное дыхание — у 23 (77%) больных, жесткое — у 9 (30%) детей; сухие свистящие хрипы выслушивались у 22 (73%) пациентов; мелкопузырчатые хрипы — у 19 (63%) детей. У детей группы сравнения физикальные данные достоверно не отличались от показателей пациентов основной группы ($p > 0,05$): коробочный звук при перкуссии — у 24 (80%) пациентов, ослабленное дыхание у 20 (67%), свистящие хрипы — у 24 (80%), мелкопузырчатые хрипы — у 21 (70%) ребенка.

У всех детей на первые сутки поступления в стационар проводились смывы и иммунофлюоресцентный анализ материала с целью выявления вирусов. В основной группе у 6 (20%) детей выявлен аденовирус, у 4 (13%) пациентов — парагрипп и только у одного ребенка (3%) респираторно-синцитиальный вирус, что нами трактовалось как сложность выделения последнего с учетом его локализации в нижних отделах респираторного тракта. В группе сравнения аденовирус выделен у 6 (20%) детей, парагрипп у 3 (10%) больных, а респираторно-синцитиальный вирус не выделен вовсе. Таким образом, результаты иммунофлюоресцентного анализа существенно не отличались ($p > 0,05$).

На фоне проводимой терапии **Трайфедом** **экспекторантом** у 18 (60%) больных основной группы отмечена положительная динамика клинических проявлений уже на 3 сутки заболевания: нормализовалась частота дыхания, уменьшилась одышка. В группе сравнения на 3 сутки лечения одышка уменьшилась только у 11 (36%) ($p > 0,05$), тахипноэ сохранялось у 14 (46%) детей. Что касается физикальных показателей, то в группе детей, у которых схема лечения включала Трайфед экспекторант, на 3 сутки заболевания только у 13 (43%) пациентов сохранялось ослабление дыхания, а у 4 детей (13%) выслушивались сухие хрипы. Мелкопузырчатые хрипы сохранялись при аускультации у большинства детей основной группы (67%).

В группе сравнения на 3 сутки терапии показатели были достоверно хуже: ослабление дыхания выслушивалось у 20 (66%) больных ($p < 0,05$), сухие хрипы выявлялись у 13 (43%) пациентов ($p < 0,05$), а мелкопузырчатые хрипы сохранялись у 21 (70%) ребенка.

Уже через неделю на фоне приема Трайфед экспекторанта у 83% больных основной группы купированы вентиляционные нарушения, у 80% — исчезли мелко-

пузырчатые хрипы. В группе сравнения бронхообструктивный синдром купирован к 7 дню у 24 (80%) пациентов, а мелкопузырчатые хрипы исчезли у 26 (87%) детей.

За период наблюдения у одного ребенка, принимавшего Трайфед экспекторант, отмечалась умеренная сонливость, при этом ребенок хорошо ел, прибавлял в массу тела. 29 (96%) детей переносили препарат хорошо.

На основании полученных данных можно сделать **выводы**:

1. Высокая частота заболеваемости у пациентов до 3 лет обусловлена особенностями респираторного тракта и специфичностью воздействия возбудителей.

2. Регуляция тонуса бронхов контролируется взаимодействующими холинергической, адренергической, нейругуморальной системами и реакциями воспаления.

3. Комбинация эффектов трипролидина, псевдоэфедрина и гвайфенезина в препарате Трайфед экспекторант дает возможность эффективно влиять на патоморфологические изменения при остром обструктивном бронхите: отек, гиперсекрецию, гиперреактивность бронхов.

4. Трайфед экспекторант позволяет в более ранние сроки ликвидировать синдром бронхообструкции у детей раннего возраста.

5. Трайфед экспекторант отличается удобством применения, хорошей переносимостью и безопасностью, что особенно важно для детей раннего возраста.

6. Применение препарата Трайфед экспекторант может быть рекомендовано в комплексной терапии пациентов раннего возраста с острым обструктивным бронхитом.

Литература

1. Зильбер А.П. Респираторная медицина. — Петрозаводск: Издательство Петрозаводского университета, 1996. — 487 с.
2. Инфекционные болезни / Е.П.Шувалова — М.: Медицина, 1995. — 655 с.
3. Клиническая иммунология и аллергология / Караулов А.В., Земсков А.М., Земсков В.М. / Под ред. Караулова А.В.. — М.: МИА, 2002. — 650 с.
4. Мощич П.С. Медицина дитинства // Захворювання дихальної системи. Бронхіт. — К.: Здоров'я, 1994. — С. 48-60.
5. Мостюк А.І Медицина дитинства // Гострі респіраторні вірусні інфекції. — К.: Здоров'я, 1999. — С. 57-67.
6. Практическая пульмонология детского возраста / Таточенко В.К., Рачинский С.В., Волков И.К., Федоров А.М. / Под ред. Таточенко В.К. — М.: Медицина, 2000. — 261 с.

Про оптимізацію лікування синдрому зригування у дітей з перинатальною патологією центральної нервової системи

О.Г. Шадрін, Т.Л. Марушко, Р.В. Марушко, В.М. Фисун,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України», м. Київ

Поряд із первинною малюковою регургітацією за рахунок анатомо-фізіологічної незрілості верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) велике поширення серед новонароджених та дітей раннього віку має *синдром зригування, або вторинна функціональна регургітація (ФР)*. Як правило, вона пов'язана із перинатальним ураженням центральної нервової системи (ЦНС) і є проявом *вегето-вісцерального синдрому (ВВС)*. Дослідженнями доведена висока частота гастроінтестинальних порушень у немовлят з патологією ЦНС [2, 9]. При огляді такі діти зазвичай мають також інші симптоми ВВС: як із боку ШКТ (гіперсалівація, функціональна діарея або закрепи, кишкові кольки), так і загальні – підвищена збудливість, порушення сну та неспокій, порушення мікроциркуляції (мармуровість шкірних покривів, акроціаноз, холодні кінцівки), розлади терморегуляції (схильність до гіпо- або гіпертермії), лабільність серцево-судинної та дихальної систем (тахікардія або схильність до брадикардії, порушення ритму дихання, тахіпноє).

Як показав аналіз літератури, патогенез функціональних порушень ШКТ при перинатальних ураженнях ЦНС у дітей раннього віку вивчений недостатньо. В поодиноких роботах показано, що в основі розвитку синдрому зригування у дітей раннього віку з перинатальним ураженням ЦНС лежить порушення корково-підкоркових взаємовідносин та функцій підкоркових систем, які призводять до дисбалансу вегетативної нервової системи [5]. При цьому можливим є посилення впливу як парасимпатичного, так і симпатичного відділу вегетативної системи, що зумовлює різноманітність клінічної картини.

Розвиток зригувань у немовлят з ВВС пов'язують із спазмом сфінктерів верхніх відділів ШКТ. Типовим прикладом розвитку ФР внаслідок перинатального ураження ЦНС є пілороспазм, в основі якого лежить гіпертонус симпатичного відділу нервової системи та порушення іннервації верхніх відділів травного тракту, що призводить до спастичного скорочення м'язів пілоричного відділу шлунка. Але досить часто при патології ЦНС виникає також порушення роботи (спазм) інших

сфінктерів ШКТ та біліарної системи, тону м'язів гладкої мускулатури стравоходу, шлунка, кишечника. Встановлено також, що характер ураження ЦНС впливає на рівень рН шлунка – посилення кортикальних регуляторних впливів на субкортикальні супроводжується підвищенням рівня кислотоутворення, в той час як зниження коркових функцій призводить до його зменшення [9]. Клінічні дослідження показали, що у дітей з дисбалансом вегетативної нервової системи в результаті перинатального ураження ЦНС досить часто й швидко розвивається езофагіт; у старшому віці такі діти мають високий ризик розвитку хронічної гастродуоденальної патології, в тому числі виразкової хвороби [14].

Найчастіше зригування внаслідок перинатального ураження ЦНС з'являються наприкінці періоду ранньої неонатальної адаптації, їхня інтенсивність коливається протягом доби, вони можуть спостерігатись як безпосередньо після годування, так і через 1-2 години, що залежить від характеру порушень в роботі сфінктерного апарату ШКТ.

Згідно з рекомендаціями ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування), що базуються на розумінні патогенезу первинної ФР, лікування даної патології повинно бути комплексним і розподіленим на декілька послідовних етапів (терапія Step-up) [13].

Терапія синдрому зригувань включає:

- роз'яснювальну роботу з метою психологічної підтримки та заспокоєння батьків;
- постуральну терапію (терапію положенням);
- нормалізацію режиму годувань та проведення адекватної дієтотерапії, вибір якої залежить від виду вигодовування дитини;
- а також, при неефективності вищезгаданих заходів, застосування медикаментозної терапії.

Дієтотерапія синдрому зригувань передбачає такі заходи. Рекомендується годувати дитину частіше меншими порціями. Виходячи із даних про роль харчової алергії в розвитку ФР, при грудному вигодовуванні аналізується та корегується раціон харчування матері (із

раціону виключаються продукти, що можуть викликати підвищене газоутворення та метеоризм у малюка), за необхідності призначається гіпоалергенна дієта. За відсутності ефекту від цих заходів та при значній інтенсивності зригувань використовують загусники (їх дають дитині в невеликій кількості на початку годування). Для цього краще застосовувати рисову безмолочну кашу або рисовий відвар промислового виробництва (1-2 чайні ложки розводять в 30-40 мл зцідженого грудного молока і дають дитині з ложечки). Необхідно пам'ятати, що ФР не може бути причиною переведу дитини на штучне вигодовування.

При штучному вигодовуванні дитина повинна отримувати адаптовану молочну суміш. Перевагу надають казеїновим сумішам (в шлунку казеїн утворює більш щільний згусток, що сприяє зменшенню зригувань). За відсутності позитивної динаміки дитині призначається спеціалізований продукт харчування – *антирефлюксну молочну суміш*, в'язкість якої підвищена за рахунок введення до складу продукту спеціальних загущувачів. В якості таких загущувачів використовують два види полісахаридів: неперетравлювані (камедь, яка становить основу клейковини ріжкового дерева) або перетравлювані (модифікований рисовий крохмаль). Антирефлюксна суміш призначається диференційовано, залежно від стану здоров'я дитини та вираженості ФР: інтенсивні зригування та схильність до закрепів є показанням до застосування сумішей, що містять камедь (вони діють швидше та інтенсивніше, мають м'який послаблювальний ефект); малоінтенсивні та помірні зригування за нормальних випорожнень або схильності до діареї є показанням для призначення суміші, що в якості загущувача містить крохмаль. Антирефлюксні суміші можуть бути призначені як в повному обсязі, так і для часткової заміни годувань. Тривалість застосування визначається індивідуально, а після досягнення стійкого терапевтичного ефекту дитина переводиться на вигодовування звичайною адаптованою сумішшю.

Клінічний досвід застосування антирефлюксних сумішей довів їх ефективність [8]. В той же час деякі науковці підкреслюють, що ефекти впливу цих сумішей на дитячий організм до теперішнього часу повністю не встановлені. Так, в літературі є повідомлення про зміну кислотоутворювальної функції шлунку при застосуванні антирефлюксних сумішей [3]. Разом із тим існує тенденція до самостійного (без призначення лікаря) застосування таких сумішей батьками. Проведене в Росії опитування показало, що батьки майже в 7 разів частіше застосовували антирефлюксні суміші самостійно, ніж за призначенням лікаря.

За відсутності ефекту від лікування ФР із застосуванням постуральної та дієтотерапії рекомендується використання *медикаментозної терапії* (прокінетиків, блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів, інгібіторів протонної помпи). Але застосування цих препаратів у новонароджених та дітей раннього віку значно обмежене через протипоказання для їх використання в ранньому віці та високий ризик розвитку ускладнень.

Достатню увагу при лікуванні первинної ФР необхідно приділяти також заходам для зменшення метеориз-

му, аерофагії, кишкових кольок, корекції кишкового дисбіозу та призначенню відповідних препаратів.

Тим часом клінічний досвід свідчить, що заходи, успішно застосовувані для лікування первинної ФР (постуральна терапія, дієтотерапія тощо), у немовлят із вторинною ФР, зумовленою перинатальним ураженням ЦНС, не мають вираженого ефекту, незважаючи на їх наявність у численних рекомендаціях. Патогенетично обґрунтованим, за даними деяких дослідників, є включення до комплексу терапії спазмолітичних засобів [10]. Вибір препарату із спазмолітичною дією в педіатричній практиці і, зокрема, в неонатології, пов'язаний із значним ризиком розвитку ускладнень, таких як транквілізаторний вплив на ЦНС (при застосуванні центральних М-холінолітиків), тахікардія, зниження артеріального тиску, судоми, атонія кишечника, порушення сечовипускання (при застосуванні більшості периферичних холінолітиків). Тому основною вимогою до препаратів спазмолітичної дії для застосування у дітей раннього віку, зокрема у новонароджених із перинатальною патологією, є висока селективність до М-холінорецепторів органів травлення, відсутність побічних ефектів і протипоказань.

Цим вимогам відповідає периферичний М-холіноблокатор селективної дії – прифініум бромід, який на ринку України присутній під торговою назвою **Ріабал** (компанія «Мегаком»). Особливістю даного препарату є властивість вибірково блокувати М-холінорецептори ШКТ, біліарної та сечовивідної системи. При ентеральному введенні Ріабал повільно всмоктується і забезпечує тривалий терапевтичний ефект. Препарат характеризується високою біодоступністю, має не тільки спазмолітичні, але й антисекреторні властивості. Тому Ріабал не лише усуває біль та спазм м'язів, а й зменшує гіперсекрецію, завдяки чому є ефективним при функціональній диспепсії, виразковій хворобі, функціональній діареї. У ряді робіт доведена ефективність даного лікарського засобу в терапії функціональних захворювань органів травлення та біліарної системи у дітей [1, 4, 6].

З огляду на високий рівень безпеки, препарат Ріабал дозволений для використання у дітей раннього віку, в тому числі у новонароджених. Необхідно відмітити, що препарат Ріабал – єдиний в Україні спазмолітик у формі сиропу, що дозволяє точно розрахувати дозу препарату й уникнути ризику передозування при використанні в дітей раннього віку. Однак відомостей про застосування Ріабалу в неонатологічній практиці на сьогодні недостатньо, літературні дані обмежені повідомленнями про ефективність застосування Ріабалу в лікуванні кишкових кольок у дітей перших місяців життя [7].

Метою цієї роботи було дослідження клінічної ефективності та безпеки застосування препарату Ріабал в комплексній терапії функціональної регургітації у новонароджених із перинатальним ураженням ЦНС.

Матеріал та методи дослідження

Ми спостерігали за 40 новонародженими із перинатальною патологією, які були переведені у відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України на другий етап виходжування після відділення реанімації та інтенсивної терапії новонароджених.

Критерієм включення дитини в дослідження була наявність синдрому зригувань на тлі перинатального ураження ЦНС.

Серед усіх дітей доношених було 28, недоношених – 12 (гестаційний вік 33-35 тижнів, маса при народженні 1800-2500 г), у тому числі 4 дитини із двієнь. У 10 доношених дітей була затримка внутрішньоутробного розвитку.

29 дітей народилися природним шляхом, 11 дітей – шляхом кесаревого розтину. Помірну або важку асфіксію в пологах визначали у 18 дітей.

Усі діти як основне чи супутнє захворювання мали перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, синдром вегетовісцеральних порушень, а також інші неврологічні синдроми, серед яких найчастіше траплялися синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості (у 27 дітей) та синдром рухових порушень (у 24 дітей). 10 дітей мали синдром ліквородинамічних порушень, 9 дітей – синдром пригнічення. У 8 дітей виявлено внутрішньощлункові крововиливи II-III ступеня, у 4 дітей – кефалогематома тім'яної кістки (однобічна або двобічна). 26 дітей мали також інші функціональні розлади ШКТ – порушення характеру випорожнень (закреп або діарею), утруднення дефекації, метеоризм, кишкові кольки. Клінічні або субклінічні прояви функціональних порушень біліарної системи (збільшення розмірів печінки, підвищення ехогенності та неоднорідності структури паренхіми печінки, збільшення щільності стінок внутрішньопечінкових жовчних протоків при ультразвуковому дослідженні, помірне збільшення в крові рівня кон'югованої фракції білірубіну, лужної фосфатази, підвищення активності аланін- та аспартатамінотрансаминаз при їх співвідношенні ≤ 1) були виявлені у 28 дітей.

Методом рандомізації всі діти були поділені на дві групи:

- 1 (основну) групу становили 25 дітей, яким до комплексу відновлювальної терапії було включено препарат Ріабал;
- в 2 групу (групу порівняння) увійшли 15 дітей з аналогічною патологією, які отримували традиційну відновлювальну терапію без включення спазмолітиків.

Діти 1 групи отримували препарат Ріабал у формі сиропу (1,5 мг прифініуму броміду в 1 мл сиропу) в добовій дозі 1 мг/кг маси тіла тричі на день. Середня тривалість прийому препарату становила 10 днів. Випадків відміни препарату в зв'язку з появою побічних ефектів не було.

Основним критерієм ефективності застосування препарату був термін корекції зригувань. Інтенсивність регургітації оцінювали за 5-бальною шкалою, що відображає частоту та об'єм зригувань, відповідно до загальноприйнятої класифікації [3]. Враховувались також показники фізичного розвитку, загальний стан дитини, апетит, характер випорожнень, інтенсивність інших проявів дисфункції ШКТ, динаміка неврологічної симптоматики, дані ультразвукового дослідження гепатобіліарної системи, біохімічного дослідження крові. Переносимість препарату оцінювали за реакцією дитини на прийом препарату, наявністю побічних ефектів із боку

неврологічної та серцево-судинної системи, алергічних реакцій.

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічне спостереження показало, що у більшості дітей 1 групи (17 дітей – 68%) відмічалося швидке зменшення інтенсивності та частоти зригувань після початку прийому Ріабалу. Так, на початку дослідження середній показник інтенсивності регургітації в даній групі становив 3,1 бали, в тому числі оцінку 2 бали мали 7 дітей, 3 бали – 10 дітей, 4 бали – 8 дітей.

Позитивна динаміка зазначена нами вже на 2-3 добу прийому препарату (показник інтенсивності регургітації – 2,2 бали). На 7 добу прийому цей показник становив 0,9 балів, у тому числі оцінку 0 балів мали 8 дітей, 1 бал – 12 дітей, 2 бали – 3 дитини, 3 бали – 2 дитини. При цьому зменшення інтенсивності зригувань на ≥ 2 бали відмічено у 16 дітей, на 1 бал – у 7 дітей. Через 10 днів після початку комплексної терапії з включенням препарату Ріабал 15 дітей не мали зригувань, 7 дітей мали епізодичні, малоінтенсивні зригування. У 3 дітей, незважаючи на проведену терапію та зменшення частоти і об'єму зригувань, вони залишалися досить довго на високому рівні (2-3 бали), що слугувало підставою до подальшого обстеження та поглиблення терапії.

При огляді дітей через 7-10 днів після закінчення прийому Ріабалу виявлено, що зригування не поновилися після відміни препарату в більшості дітей (90,9%), що свідчить про стійкий терапевтичний ефект.

Вивчення динаміки синдрому зригувань у дітей групи порівняння показало, що середня інтенсивність регургітації на початку дослідження становила 3,2 бали, тобто достовірно не відрізнялася від показника в основній групі. На 2-3 добу спостереження показник інтенсивності регургітації в другій групі практично не змінився і становив 2,9 балів, а при обстеженні на 7 добу мав тенденцію до зниження, що можна пояснити позитивною динамікою комплексного лікування перинатального ураження ЦНС. Тим часом середня інтенсивність зригувань на 7 добу спостереження в 2-й групі становила 2,1 балів, що більше ніж вдвічі вище, ніж в 1-й групі. При цьому зменшення інтенсивності зригувань на ≥ 2 бали відмічено у 3 дітей, на 1 бал – у 7 дітей. У 5 дітей 2-ї групи інтенсивність зригувань в динаміці спостереження практично не змінилася.

Інші клінічні прояви дисфункції ШКТ (кишкові кольки, метеоризм, аерофагія, нестабільність характеру випорожнень), які були відмічені на початку обстеження у 18 дітей 1-ї групи в динаміці застосування препарату Ріабал, повністю зникли у 12 дітей і значно зменшилися у 6 дітей. Найбільш вираженим та швидким був вплив Ріабалу на частоту та тривалість епізодів кишкових кольок. Так, інтенсивні кишкові кольки на момент початку спостереження періодично виникали у 17 дітей 1-ї групи. Матері 14 із них (82,3%) вже на 2-3 добу прийому препарату відмітили значне зменшення абдомінального болю у дітей (як частоти виникнення, так і тривалості епізодів кольок), завдяки чому поліпшилися самопочуття, апетит, сон та настрій немовлят.

У 70% обстежених дітей на початку дослідження виявлено збільшення розмірів печінки, підвищення ехогенності та неоднорідність структури паренхіми печінки, збільшення щільності стінок внутрішньопечінкових жовчних протоків, помірне збільшення в крові рівня кон'югованої фракції білірубіну, активності аланін- та аспартатамінотрансаминаз при їх співвідношенні ≤ 1 , що було нами розцінено як прояви неонатального холестазу, значну роль в розвитку якого відводять моторно-тонічним дисфункціям жовчних шляхів та сфінктерів [12]. Враховуючи дані літератури про ефективність застосування Ріабалу при дискінезії жовчовивідних шляхів у дітей старшого віку [6], ми проаналізували динаміку ультразвукових та біохімічних маркерів холестазу в дітей порівнюваних груп. Виявлено, що зазначені порушення з боку гепатобіліарної системи на початку дослідження мали 18 дітей 1-ї групи. При їх обстеженні через 7-10 днів після початку прийому Ріабалу в переважній більшості (17 із 18 дітей) виявлено зниження рівня прямої фракції білірубіну, зменшення активності трансаминаз, зменшення розмірів печінки, поліпшення структури паренхіми печінки та стінок внутрішньопечінкових жовчних протоків, що можна пояснити нормалізацією роботи біліарної системи та поліпшенням виділення жовчі. В динаміці спостереження 10 дітей 2-ї групи, які мали прояви неонатального холестазу на початку дослідження, виявлено, що проведення традиційної відновлювальної терапії перинатального ураження ЦНС суттєво не вплинуло на стан гепатобіліарної системи, що слугувало підставою для посилення терапії та призначення препаратів із метою ліквідації холестазу.

Таким чином, нами виявлено, що включення препарату Ріабал не тільки дозволяє зменшити інтенсивність зригувань у новонароджених із перинатальним ураженням ЦНС, а й позитивно впливає на стан мікроциркуляції та покращує роботу гепатобіліарної системи дитини.

Індивідуальна переносимість препарату була хорошою у всіх 25 обстежених дітей 1-ї групи. В динаміці прийому Ріабалу в жодному випадку не спостерігали будь-яких негативних впливів на загальний стан, роботу нервової, серцево-судинної та дихальної системи дітей. Алергічних реакцій також відмічено не було.

Висновки

Функціональна регургітація у дітей раннього віку, в тому числі новонароджених, може бути первинною (внаслідок анатомо-функціональної незрілості ШКТ) та вторинною (найчастіше – при перинатальному ураженні ЦНС), що визначає різні підходи до терапії.

Відмічена висока ефективність застосування препарату Ріабал у дітей із синдромом регургітації на тлі перинатального ураження ЦНС – виявлено значне зменшення інтенсивності зригувань, спостерігалася пози-

тивна динаміка інших проявів вегето-вісцерального синдрому, нормалізація роботи жовчовидільної системи, стійкий терапевтичний ефект препарату. Препарат Ріабал має достатній рівень безпеки, при його застосуванні у новонароджених не виявлено побічних ефектів. Рідка лікарська форма препарату (сіроп) дозволяє легко його дозувати і є зручною при використанні у новонароджених та дітей раннього віку.

Література

1. Белоусов Ю.В., Шутова Е.В. Риабал в детской гастроэнтерологической практике // Современная педиатрия. – 2008. – № 3. – С. 84-86.
2. Бердникова Е.К., Кешишян Е.С. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста // Русский Медицинский Журнал. – 2006. – № 14 (19). – С. 1397-1400.
3. Дубровская М.И., Мухина Ю.Г., Шумилов П.В. и соавт. Синдром срыгиваний и рвоты у детей первого года жизни: дифференциальная диагностика и тактика ведения // Педиатрия. – 2007. – Т. 86. – № 6. – С. 96-101.
4. Денисова М.Ф., Донде С.М. Клиническая оценка применения препарата Риабал у детей с заболеваниями органов пищеварения // Современная педиатрия. – 2006. – № 2. – С. 73-74.
5. Копылова Е.Б., Петрова О.А., Шилиев Р.Р. и соавт. Вегетативные дисфункции у грудных детей с гастроинтестинальными нарушениями на фоне перинатального поражения ЦНС // Педиатрия. – 2004. – № 2. – С. 19-22.
6. Марушко Ю.В., Бойко Н.С., Лисовець Н.С. Досвід застосування препарату Ріабал у комплексній терапії дисфункції біліарної системи у дітей // Медична газета «Здоров'я України». – 2009. – № 19 (1). – С. 54-56.
7. Нагорная Н.В., Бордюгова Е.В., Дубовая А.В. Болевой абдоминальный синдром у детей. Место спазмолитических препаратов в его устранении // Здоровье ребенка. – 2009. – № 4 (19). – С. 49-52.
8. Няньковский С., Добрянский Д., Марушко Ю. та співав. Харчування дітей раннього віку: теорія і практика / Навч. посібник. – Львів, 2009. – 288 с.
9. Полковниченко Л.М. Роль вегетативної нервової системи в розвитку функціональних захворювань кишечника у дітей раннього віку (огляд літератури) // Український Медичний Часопис. – 2009. – № 6 (74). – С. 77-80.
10. Практическое руководство по неонатологии / Под ред. Г.В. Язык. – М., 2008. – 344 с.
11. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. Gastroenterology 2006; 130 (5): 1377-1390.
12. Fischler B., et al. Aetiological factors in neonatal cholestasis. Acta Paediatr 2001; 90: 88-92.
13. Gottrand F. The occurrence and nutritional management of gastroesophageal reflux in infants. Nutricia Baby Food Symposium, ESPGHAN 2 June 2005; 3-4.
14. Iacono G., Merolla R., Amico D. et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. Dig Liver Dis 2005; 37 (6): 432-438.

Лікування лихоманки у дітей: рандомізоване контрольоване дослідження ефективності та безпеки ібупрофену та парацетамолу

Щорічно лихоманка спостерігається у 70% дітей дошкільного віку, спричиняючи у них дискомфорт, зниження повсякденної активності, порушення апетиту та сну. Серед усіх звернень до телефонної служби медичної допомоги та поліклінік Національної охорони здоров'я Великої Британії відповідно 22% та 5% випадків стосуються дітей дошкільного віку, здебільшого пацієнтів з лихоманкою та інфекціями дихальних шляхів.

Серед лікарів та батьків дедалі зростає тенденція до використання комбінації парацетамолу та ібупрофену з метою лікування лихоманки, незважаючи на відсутність переконливих доказів клінічної ефективності та доцільності такої терапії.

Нещодавно опубліковано результати дослідження РІТСН (*Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children*), **головною метою** якого було:

1. Порівняти відносну клінічну ефективність комбінованої терапії ібупрофеном та парацетамолом з ефективністю монотерапії кожним з цих препаратів щодо часу, протягом якого лихоманка була відсутня, у дітей, які лікувались амбулаторно.

2. Порівняти відносну клінічну ефективність комбінованої терапії ібупрофеном та парацетамолом з ефективністю монотерапії кожним з цих препаратів щодо усунення дискомфорту, пов'язаного з лихоманкою.

3. Здійснити економічну оцінку кожного виду лікування з точки зору Національної системи здоров'я та батьків.

Методи

Дизайн

У рандомізованому сліпому дослідженні використовували три схеми терапії: комбінована терапія ібупрофеном і парацетамолом, монотерапія парацетамолом, монотерапія ібупрофеном.

Клінічні умови проведення

Залучення пацієнтів до дослідження відбувалось таким чином:

- за інформацією від медичних

сестер місцевих закладів первинної медичної допомоги Національної охорони здоров'я;

- за повідомленнями закладів Національної охорони здоров'я про дітей, які потенційно відповідають критеріям включення (дистанційно);

- за зверненнями батьків, які контактували з організаторами дослідження у відповідь на оголошення у місцевій пресі.

Учасники

До дослідження залучали дітей віком 6 міс – 6 років з лихоманкою (37,8-41 °С) при захворюванні, яке можна лікувати амбулаторно. Критеріями виключення були: потреба у госпіталізації, клінічно виражена дегідратація, участь в іншому дослідженні, попередня участь в дослідженні РІТСН, непереносимість досліджуваних препаратів, алергія до них або протипоказання, хронічні неврологічні захворювання у дитини, а також невміння батьків читати та писати англійською.

Медикаментозне лікування

Фармакотерапія полягала у рекомендованому прийомі препаратів протягом часу до 48 год: парацетамол кожні 4-6 год (максимально 4 дози на добу) та ібупрофен кожні 6-8 год (максимально 3 дози на добу). Батько або мати дитини отримували дві пляшечки, принаймні одна з яких містила активну речовину (**рисунок**). Пацієнти, медсестри, які брали участь в дослідженні, та дослідники не знали про справжній вміст пляшечок.

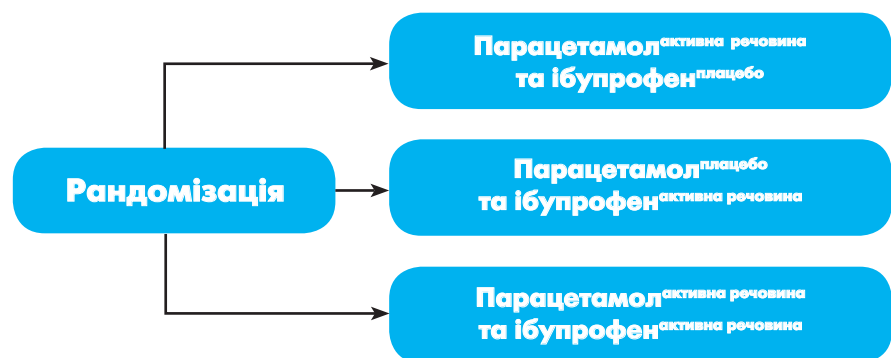


Рисунок. Рандомізація пацієнтів

Доза препарату розраховувалась за вагою дитини: для парацетамолу – 15 мг/кг, а для ібупрофену – 10 мг/кг.

Основні кінцеві точки

Первинними кінцевими точками були час, протягом якого не спостерігалася лихоманка через 4 год після прийому ліків, а також дискомфорт, пов'язаний з наявністю високої температури, наприкінці 48 год. Для цього проводили регулярне вимірювання температури в паховій западині та вели щоденники симптомів.

Вторинними кінцевими точками були швидкість нормалізації температури; час відсутності лихоманки протягом перших 24 год; інші пов'язані з лихоманкою симптоми (апетит, активність та сон); аксилярна температура та побічні ефекти наприкінці 24 год, 48 год та 5 доби. Прямі витрати для системи Національної охорони здоров'я та батьків оцінювали на 2 та 5 добу; для розрахунку використовували вартість ліків, за якою батьки могли їх купувати в аптеці у відділі для продажу безрецептурних препаратів.

Таблиця. Кінцеві точки дослідження ефективності парацетамолу, ібупрофену та комбінованої терапії в лікуванні лихоманки в дітей

Кінцева точка	Групи, кількість дітей (відсоток)		
	Парацетамол (n=52)	Ібупрофен (n=52)	Парацетамол + ібупрофен (n=52)
Первинні кінцеві точки			
Час, протягом якого не спостерігалася лихоманка через 4 год після прийому ліків, хв*	116,2 (65,0)	157,2 (57,6)	171,1 (40,8)
Відсутність дискомфорту наприкінці 48 год	34 (65%)	37 (71%)	36 (69%)
Вторинні кінцеві точки протягом 24 год			
Швидкість нормалізації температури, хв*	71,0 (69,1)	42,2 (33,5)	45,5 (34,3)
Час відсутності лихоманки протягом перших 24 год, хв*	940,3 (362,9)	1055,5 (328,3)	1217,4 (237,6)
Відсутність дискомфорту	22 (44%)	36 (69%)	29 (56%)
Нормальна активність	20 (40%)	20 (58%)	23 (48%)
Нормальний апетит	10 (21%)	14 (27%)	14 (29%)
Нормальний сон	17 (37%)	13 (50%)	20 (37%)
Одужання	4 (8%)	9 (17%)	7 (13%)
Вторинні кінцеві точки наприкінці 48 год			
Середня температура, °C*	36,4 (0,89)	36,4 (0,85)	36,6 (1,01)
Нормальна активність	31 (60%)	37 (73%)	28 (54%)
Нормальний апетит	21 (41%)	22 (44%)	21 (41%)
Нормальний сон	27 (52%)	31 (61%)	25 (48%)
Одужання	15 (29%)	14 (27%)	12 (23%)
Вторинні кінцеві точки наприкінці 5 доби			
Середня температура, °C*	36,2 (0,93)	36,1 (0,78)	36,0 (0,66)
Відсутність дискомфорту	43 (88%)	38 (81%)	38 (76%)
Нормальна активність	44 (90%)	39 (85%)	37 (73%)
Нормальний сон	31 (62%)	25 (50%)	27 (53%)
Нормальний апетит	29 (58%)	29 (59%)	32 (62%)
Одужання	21 (40%)	17 (33%)	19 (37%)

Примітки. За нормальну вважалась температура нижча 37,2 °C.
*Середнє значення (стандартне відхилення).

Результати
Кількість учасників

Початково до дослідження було залучено 3746 дітей за допомогою медсестер із місцевих закладів охорони здоров'я (м. Брістоль та околиці), 641 за дистанційними повідомленнями та 128 при погодженні батьків. Після ретельної оцінки всіх критеріїв включення та виключення остаточно в аналіз було включено 156 дітей. Оцінюючи час, протягом якого лихоманка була відсутня, проаналізовано дані 52, 51 і 50 дітей у групах парацетамолу, ібупрофену та комбінованої терапії відповідно. Для аналізу дискомфорту, пов'язаного з лихоманкою, було використано дані 52 дітей в кожній групі.

Клінічні показники дітей усіх трьох груп після проведеного лікування наведені у **таблиці**.

Усунення лихоманки

Щодо часу, протягом якого не спостерігалася лихоманка через 4 год після прийому ліків, комбінована терапія перевершувала монотерапію парацетамолом (скорегована різниця становила 55 хв; 95% довірчий інтервал [ДІ] 33-77 хв; $p < 0,001$) і була такою ж ефективною як монотерапія ібупрофеном (скорегована різниця 16 хв; 95% 6-39 хв; $p = 0,2$).

Комбінована терапія усувала лихоманку на 23 хв швидше, ніж парацетамол (95% ДІ 2-45 хв; $p = 0,015$), але була порівнянною за швидкістю з ібупрофеном (скорегована різниця становила 3 хв; 95% ДІ 24-18 хв; $p = 0,8$).

За часом відсутності лихоманки протягом перших 24 год після прийому ліків комбінована терапія перевершувала парацетамол (скорегована різниця 4,4 год; 95% ДІ 2,4-6,3 год; $p < 0,001$) та ібупрофен (скорегована різниця 2,5 год; 95% 0,6-4,5 год; $p = 0,008$)

Дискомфорт

Оцінюючи ефективність терапії щодо зменшення дискомфорту або інших симптомів, пов'язаних з лихоманкою, не було виявлено значущої різниці між трьома групами дітей. Так, наприкінці 48 год лікування (первинна кінцева точка) більшість дітей одужали, дискомфорт був відсутній у 65%, 71% і 69% пацієнтів у групах парацетамолу, ібупрофену та комбінованої терапії відповідно. Загалом дослідницький аналіз показав, що діти з вищою температурою мали більший дискомфорт.

Побічні реакції

Усі три групи істотно не відрізнялися за частотою побічних

реакцій. Серед останніх найчастіше (17,3-23,1%) спостерігалася діарея, в одиничних випадках відзначали блювання, висипку, кашель, холодність тіла дитини на дотик. Рекомендована максимальна добова доза була перевищена у 8% випадків при прийомі парацетамолу та у 11% – при застосуванні ібупрофену.

Оцінка витрат на лікування

Аналіз витрат на лікування протягом 5 днів показав, що завдяки меншій частоті звернень батьків до медичних закладів комбінована терапія виявилась найдешевшим підходом для Національної охорони здоров'я. Крім того, застосування комбінованої терапії було найменш затратним і для батьків, що пов'язано з меншими витратами на проїзд до медичних закладів та меншою кількістю пропущених робочих днів. Слід однак підкреслити, що ці дані не мають належної статистичної значущості.

Висновки

Для лікування дітей з лихоманкою у якості першого вибору рекомендовано призначити ібупрофен (і радити батькам у першу чергу вживати саме цей препарат). За відсутності ефективності такої терапії через 24 год слід розглянути доцільність застосування комбінованого лікування (ібупрофен + парацетамол), оцінивши з цією метою його відносні ризики (ненавмисне перевищення максимальної рекомендованої дози) та користь (додаткові 2,5 год без лихоманки).

Підготувала Наталія Ткаченко за матеріалами A.D. Hay, N.M. Redmond, C. Costelloe, A.A. Montgomery, M. Fletcher, S. Hollinghurst, T.J. Peters. «Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial» (Health Technology Assessment 2009; 13: (27): 1-163)

Междисциплинарный журнал для практикующих врачей

Периодичность: 10 номеров в год

Тираж: 10 000 экз.

Подписной индекс: 94977

Увеличение читательской аудитории обеспечивает Интернет-ресурс: <http://kiai.com.ua>

Силімарин зменшує токсичний вплив доксорубіцину

Завдяки своїм гепатопротекторним властивостям силімарин використовується як натуральний препарат для лікування захворювань печінки. Відомо, що силімарин може впливати на апоптичні сигнали, проявляючи при цьому антиоксидантні властивості.

Patel N. et al. (відділення фармацевтичних наук, Університет Лонг-Айленда, США) досліджували гепатотоксичний потенціал доксорубіцину, відомого кардіотоксину. Крім того учені поставили за мету з'ясувати, чи попередній вплив силімарину може запобігти гепатотоксичності доксорубіцину. Автори припустили, що зниження гепатотоксичності під впливом силімарину може відбутися шляхом зменшення індукованого доксорубіцином оксидативного стресу, модуляції експресії сигнальних білків апоптозу (наприклад, Bcl-xL) і врешті решт мінімізації загибелі клітин печінки внаслідок апоптозу або некрозу. Групи піддослідних мишей лінії ICR розподілили за отримуваною речовиною: контроль, виключно доксорубіцин, виключно силімарин, доксорубіцин через 2 дні після завершення курсу (14 днів) силімарину. Вплив доксорубіцину оцінювали через 48 год після його уведення.

Застосування доксорубіцину призводило до вираженого пошкодження печінки (збільшення концентрації аланінамінотрансферази у сироватці крові більш ніж у 50 разів), розвитку оксидативного стресу (збільшення рівня малонового альдегіду більш ніж у 20 разів), прямого пошкодження ДНК (збільшення фрагментації ДНК більш ніж у 15 разів). Пошкодження геному і оксидативний стрес порушували стабільність геному, відображенням чого було підвищення активності PARP і експресії p53 (білків, які беруть участь у процесах апоптозу). Спостерігалось також зниження рівня білка Bcl-xL, підвищена інтенсивність накопичення цитохрому С в цитозолі, що супроводжувалося підвищеним індексом апоптичної та некротичної клітинної смерті. Важливим є той факт, що попереднє уведення силімарину приводило до зниження гепатотоксичності доксорубіцину і, в результаті, до зменшення апоптозу і некрозу клітин. У тварин, які отримували силімарин, після застосування доксорубіцину рівень експресії тканинного білка Bcl-xL перевищував контрольний.

Підсумовуючи отримані дані, Patel N. et al. зазначають, що силімарин:

- зменшує, відстрочує початок або запобігає токсичній дії доксорубіцину, яка зазвичай супроводжується продукцією гідроксильних радикалів;
- діє як антиоксидант, обмежуючи розвиток оксидативного стресу;
- захищає цілісність геному;
- запобігає апоптозу і некрозу гепатоцитів, збільшуючи рівень антиапоптичного білка Bcl-xL і мінімізуючи вихід проапоптичного цитохрому з мітохондрій клітин печінки.

Таким чином, результати проведеного дослідження демонструють гепатопротекторний ефект силімарину і вказують на його захисний потенціал щодо інших органів, включаючи серце, при лікуванні доксорубіцином.

Patel N., Joseph C., Corcoran G.B., Ray S.D. *Silymarin modulates doxorubicin-induced oxidative stress, Bcl-xL and p53 expression while preventing apoptotic and necrotic cell death in the liver. Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 245 (2): 143-52.

Силімарин пригнічує проліферацію Т-лімфоцитів і продукцію цитокінів *in vitro* у пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С

Силімарин, екстракт з розторопші плямистої (*Silybum marianum*), протягом століть використовувався для лікування хронічних захворювань печінки. Незважаючи на високу частоту застосування препаратів на основі силімарину у пацієнтів з гепатитом С, його клінічна ефективність залишається недостатньо вивченою.

Мета дослідження С. Morishima et al. (відділення вірусології, медичний факультет Вашингтонського університету, США) полягала у встановленні впливу силімарину *in vitro* на імунні функції, які можуть пояснювати клінічний ефект силімарину при лікуванні гепатиту С.

Ізольовані моноцити периферичної крові і Т-лімфоцити хворих на гепатит С і здорових осіб досліджували *in vitro*, оцінюючи їх здатність до відповіді на неспецифічні та антигенні стимули в присутності стандартизованого препарату силімарину (МК001) або без нього.

Мінімальний токсичний вплив силімарину на моноцити периферичної крові спостерігався в концентрації 5-40 мкг/мл. МК001 дозозалежно інгібував секрецію TNF- α , інтерферону- γ , IL-2 моноцитами периферичної крові, стимульованими анти-CD3. До того ж силімарин пригнічував проліферацію Т-лімфоцитів CD4+, які були стимульовані антигенами вірусу гепатиту С, *Candida* і правця, та HLA-A2/HCV1406-1415-специфічних Т-лімфоцитів CD8+ у відповідь на алогенну стимуляцію. МК001 також інгібував секрецію TNF- α й інтерферону- γ Т-лімфоцитами при їх стимуляції антигенами правця і *Candida*. Крім того, силімарин пригнічував активацію ядерного фактору кВ після опосередкованої рецепторами Т-лімфоцитів стимуляції Т-клітин лінії Jurkat, наслідком чого було інгібування проліферації Т-клітин лінії Jurkat і секреції ними IL-2. Таким чином, силімарин здатен пригнічувати проліферацію Т-лімфоцитів і секрецію ними прозапальних цитокінів. Це може бути одним з механізмів клінічної ефективності силімарину при лікуванні гепатиту С.

Morishima C., Shuhart M.C., Wang C.C., et al. *Silymarin inhibits in vitro T-cell proliferation and cytokine production in hepatitis C virus infection. Gastroenterology* 2010; 138 (2): 671-81.



КАРСИЛ® – надасть печінці НОВИХ СИЛ!



- ✓ Надійний рослинний захист
- ✓ Ефективне відновлення клітин печінки
- ✓ Комплексне рішення в лікуванні захворювань печінки



 **sopharma**
BULGARIA

для лечения и профилактики заболеваний печени

 **sopharma**
BULGARIA

 **sopharma**
BULGARIA

Протокол діагностики та лікування функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей

Кишкові кольки

КИШКОВІ КОЛЬКИ
Шифр МКБ – K59.0

1. Визначення

Кишкові кольки проявляються раптовими і вираженими нападами плачу і неспокою немовлят протягом 3 і більше годин упродовж доби не менше 3 днів на тиждень протягом хоча б одного тижня.

2. Критерії діагностики

Клінічна картина дитячих кольок достатньо характерна. Зазвичай кольки вперше проявляються на 3-4-му тижні життя дитини. Найбільш характерний час доби для кольок – вечірні години. У дітей місячного віку кишкові кольки повторюються 1-2 рази на тиждень і тривають до 30 хвилин, потім збільшується їх інтенсивність і тривалість.

Напад кольок, як правило, починається раптово, дитина голосно і пронизливо кричить. Так звані пароксизми можуть тривати довго, може відмічатися почервоніння обличчя або блідість носо-губного трикутника. Живіт піддутий і напружений, ноги підтягнуті до живота і можуть миттєво випрямлятися, стопи часто холодні на дотик, руки притиснуті до тулуба. У важких випадках напад іноді закінчується тільки після того, як дитина повністю виснажена. Часто помітне полегшення настає відразу після дефекації. Напади виникають під час або відразу після годування.

Незважаючи на те що напади кишкових кольок повторюються часто і є достатньо страхітливою картиною для батьків, можна вважати, що реально загальний стан дитини не порушений, в період між нападами вона спокійна, нормально прибавляє в масі тіла, має добрий апетит. Діти смочуть активно, інколи «жадібно».

У прояві кольок спостерігається закономірність, яка називається «Правилом трьох»: кольки починаються в перші 3 тижні життя, продовжуються близько 3 годин на день і спостерігаються переважно у дітей перших 3 місяців життя.

Діагноз кишкових кольок встановлюють на підставі критеріїв Римського консенсусу III, які представлені в таблиці.

Таблиця. Римські критерії III діагностики дитячих кольок

Діагноз встановлюють за наявності всіх перерахованих нижче ознак у дитини до 4-місячного віку:

1. Пароксизми дратівливості, неспокою або крику, які починаються і припиняються без очевидної причини
2. Тривалість епізодів 3 або більше годин на день, і вони з'являються не менше 3 днів на тиждень протягом хоча б 1 тижня
3. Відсутні ознаки прогресування

3. Принципи лікування

Мета терапії – ліквідувати першопричини кишкових кольок у дитини, а також коригувати моторні і функціональні порушення.

Психотерапія

При лікуванні хворих з кишковими кольками необхідно, перш за все, створити заспокійливу обстановку в сім'ї. Важливо підтримати психоемоційний стан матері, заспокоїти батьків, пояснивши їм, що кишкові кольки зустрічаються у більшості немовлят, не представляють загрози для життя і найближчим часом повинні пройти при правильному догляді та лікуванні [D¹].

Дієтотерапія

Матерям немовлят, які знаходяться на природному вигодовуванні, слід нормалізувати раціон харчування. Зокрема, необхідна гіпоалергенна дієта, при якій слід виключити з раціону коров'яче молоко [B] (Jakobsson, Lindberg, 1983). При штучному вигодовуванні немовлят рекомендуються гіпоалергенні суміші [A] (Lucassen et al., 1998).

Необхідно також внести корективи в режим годування дитини: інтервали між годуваннями скоротити і, відповідно, зменшити об'єм разового годування (особливо при штучному вигодовуванні).

Дуже важливим заходом є постуральна терапія. Після годування необхідно потримати дитину в нахиленому положенні (під кутом 45°, животиком вниз) протягом

10-15 хвилин, для відходження повітря, заковтнутого під час годування. Між годуваннями і під час нападу кольок малюка викладають на живіт [D] (Е.К. Бердникова, Е.С. Кешишян, 2007).

Фармакотерапія

Для корекції функціонального стану кишечника доцільно використовувати фітопрепарати з вітрогінною і м'якою спазмолітичною дією [C] (Е.К. Бердникова, Е.С. Кешишян, 2007).

При розвитку кишкових кольок на фоні дисбіотичних порушень рекомендоване виявлення причини, а в подальшому – застосування пробіотичних препаратів [C] (Е.С. Кешишян, 2007; Savino et al., 2007).

Для лікування кишкових кольок у немовлят рекомендується застосувати дицикломін, який є антихолінергічним засобом, що блокує переважно М-холінорецептори, розташовані в гладких м'язах, ендокринних залозах і деяких утвореннях ЦНС, і статистично значуще знижує частоту виникнення нападів кишкових кольок [A] (Lucassen et al., 1998; Т. Килгур, С. Уейд, 2005; Kilgour, Wade, 2006). На жаль, при застосуванні дицикломіна нерідко спостерігаються досить серйозні побічні ефекти. Так, на фоні застосування дицикломіна можуть виникати дихальні розлади, судоми, непритомний стан, асфіксія, м'язова гіпотонія і кома.

З метою лікування дитячих кольок рекомендують використовувати симетикон, який входить до складу різних лікарських препаратів. Препарати симетикона, які мають вітрогонну дію, знижують поверхневий натяг бульбашок газу в хімусі й у слизу в просвіті кишківника, приводячи до розриву або злиття бульбашок, зменшуючи таким чином газоутворення і метеоризм. Гази, що вивільняються при цьому, можуть поглинатися стінками кишківника або виводитися з організму завдяки перистальтиці. Враховуючи механізм дії, ці препарати навряд чи можуть служити засобом профілактики кольок. Необхідно мати на увазі, що якщо в генезі кольки провідну роль відіграє метеоризм, то ефект буде суттєвим. Якщо в генезі переважає порушення перистальтики за рахунок незрілості іннервації кишківника, то ефект буде значно меншим [C].

За відсутності позитивного ефекту при кишкових кольках призначаються прокінетики і спазмолітичні препарати, а для зняття гостроти болю в момент кольки застосовують газовідвідну трубку або клізму [D].

¹Тут і далі в квадратних дужках рівні доказовості.

A (I) – окреме високоякісне рандомізоване контрольоване дослідження, систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень та/або високоякісний мета-аналіз. Рекомендації цього рівня є найбільш достовірними і науково обґрунтованими.

B (II-III) – високоякісний систематичний огляд когортних досліджень або досліджень «випадок-контроль», високоякісне когортне дослідження або дослідження «випадок-контроль». Рекомендації цього рівня мають високий рівень достовірності та можуть бути підґрунтям для прийняття клінічного рішення.

C (IV) – дослідження серії випадків, когортне дослідження або дослідження «випадок-контроль» без рандомізації. Рекомендації цього рівня використовуються для обґрунтування певних клінічних рішень при відсутності доказів рівня A (I) і B (II-III).

D (V) – експериментальні дослідження або думка експертів. Рекомендації цього рівня використовуються для прийняття клінічних рішень у разі, якщо дослідження рівнів A(I), B(II-III), C(IV) не проводилися.

КАРМІНАТИВУМ БЕБІНОС®

Допомога малятам при кольках та здутті живота

КАРМІНАТИВУМ БЕБІНОС® – спеціально розроблений для немовлят та маленьких дітей засіб для запобігання і лікування здуття та шлунково-кишкового болю, а також нормалізації функції кишечника.

Що означає КАРМІНАТИВУМ?

Це спосіб екстрагування біологічно-активних речовин із рослин, при якому в готовому екстракті (водно-спиртовому 1:1) містяться жирні і водорозчинні компоненти (він у декілька разів активніший за звичайні водні або спиртові екстракти).

Що означає БЕБІНОС?

Дитячий, спеціально розроблений для дітей з народження і до шкільного віку.

КАРМІНАТИВУМ БЕБІНОС® містить лікувальні рослинні екстракти, які нормалізують функцію травної системи, діючи на патогенетичні причини виникнення кольок:

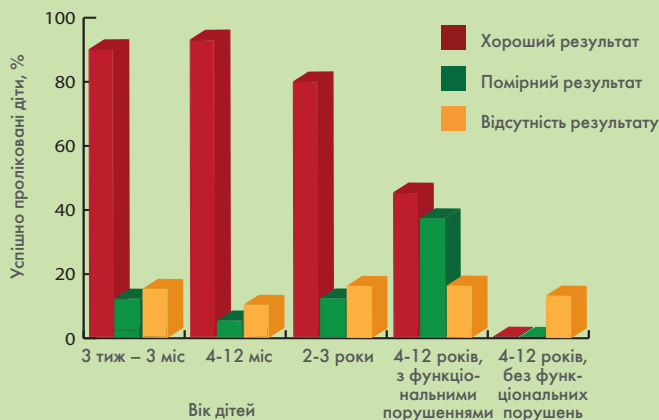
- **Фенхель** – спазмолітична дія, нормалізує рухову активність кишечника, підсилює синтез холецистокініну (регулює виділення травних соків);
- **Ромашка** – вітрогонна, спазмолітична дія, активує 5-HT₄ серотонінові рецептори кишечника і регулює моторику травного каналу;
- **Коріандр** – спазмолітична дія, нормалізує активність серотонінергічної системи (нормалізація моторики).

На відміну від синтетичних засобів, які використовуються для гасіння дрібнопухирцевої піни у кишечнику, лікувальні рослинні екстракти в складі **КАРМІНАТИВУМ БЕБІНОС®** мають розширений спектр дії.



Результати дослідження терапевтичного ефекту

КАРМІНАТИВУМ БЕБІНОС® в окремих вікових групах дітей



Weikmann E. Extracta Paediatrica 15, 1991, P. 26-28

Результати: при прийомі препарату у дітей віком до 3 років із гострим розладом кишечника (метеоризм, здуття живота, кольки) **хороший результат лікування відзначений у 88% пацієнтів.** При цьому ніяких побічних явищ не зареєстровано.

Особливості КАРМІНАТИВУМ БЕБІНОС®

- **КАРМІНАТИВУМ БЕБІНОС®** – натуральний засіб, спеціально розроблений для малят.
- **КАРМІНАТИВУМ БЕБІНОС®** – діє швидко і тривалий час.
- Завдяки натуральному складу **КАРМІНАТИВУМ БЕБІНОС®** гарантоване безпечне лікування малят.
- **КАРМІНАТИВУМ БЕБІНОС®** не містить консервантів та барвників.
- **КАРМІНАТИВУМ БЕБІНОС®** – економічне лікування. Однієї упаковки вистачає більш ніж на місяць застосування.



Виробник:
ТОВ «Дентінокс Гесельшафт фармасьютіше
препарати Ленк та Шуппан», Німеччина.



Офіційний дистриб'ютор:
Фармацевтична Компанія «Артур-К»,
с. Чайки, вул. В. Чайки, 4, Києво-Святошинський р-н,
Київська обл., Україна, 08130
Тел/факс: (044) 391-54-79 www.arturk.com.ua

Руководство по ведению гастроэзофагеального рефлюкса в клинической педиатрической практике

Совместные рекомендации Североамериканского и Европейского обществ по педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии¹ (2009 г.)

Международная группа из 9 педиатров-гастроэнтерологов и 2 эпидемиологов, направленных двумя Обществами, разработала эти руководства на основе дельфийского метода². Положения основаны на систематическом поиске литературных данных с использованием оптимально доступных доказательств из базы PubMed, кумулятивного указателя по литературе для среднего медицинского и вспомогательного персонала и библиографических баз данных.

Комитет трижды собирался на встречи. Согласованность по всем вопросам достигалась посредством метода номинальной группы – структурированного количественного метода. Публикации оценивались с при-

менением уровней доказательств Оксфордского Центра доказательной медицины. Уровень доказательств каждой из рекомендаций, подготовленных комитетом, был определен с использованием степеней достоверности рекомендаций Оксфордского Центра.

В ходе работы проанализировано более 600 публикаций. Данный документ представляет собой основанные на доказательствах руководства по диагностике и ведению гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в детской популяции. Он предназначен для использования в повседневной практике, для разработки будущих практических клинических руководств и в качестве основы клинических исследований.

Краткие рекомендации по диагностическим подходам

Рекомендация	Среднее количество голосов (диапазон) ³	Уровень доказательства
У младенцев и детей ясельного возраста (до 2,5 лет) отсутствует симптом или группа симптомов, на основе которых можно достоверно диагностировать ГЭРБ или прогнозировать эффект лечения	5,9 (5-7)	B ⁴
У детей более старшего возраста и подростков (до 18 лет) данных анамнеза и физикального осмотра обычно достаточно для обоснованной постановки диагноза ГЭРБ и назначения терапии	5,3 (4-6)	C ⁵
Контроль уровня pH в пищеводе является адекватным и достоверным показателем лишь степени воздействия кислоты на пищевод	6,5 (6-7)	B
Комбинированная множественная регистрация импеданса и pH в пищеводе предпочтительнее, чем контроль только уровня pH, для оценки симптомов, ассоциированных с ГЭР	6,5 (6-7)	B

¹North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition.

²Дельфийский метод – метод экспертной оценки будущего, т. е. экспертного прогнозирования. Суть его состоит в организации систематического сбора экспертных оценок – мнений специально подобранных экспертов; их математико-статистической обработки; корректировки экспертами своих оценок на основе каждого цикла обработки. При этом используется строгая процедура обмена мнениями, обеспечивающая по возможности беспристрастность выводов (прим. переводчика).

³Число голосов составляло от 1 (наименьшее совпадение) до 7 (наибольшее совпадение).

⁴Уровень B: последовательное ретроспективное когортное, диагностическое когортное, экологическое исследование; исследование исходов, исследование методом случай-контроль; экстраполяции результатов исследований уровня A.

⁵Уровень C: исследование серии случаев или экстраполяции результатов исследований уровня B.

Продолжение кратких рекомендаций по диагностическим подходам

Рекомендация	Среднее количество голосов (диапазон)	Уровень доказательства
Повреждения пищевода, вызываемые рефлюксом, определяются методом эндоскопии как видимые разрушения слизистой оболочки дистальной части пищевода	6,2 (5-7)	C
Проведение эндоскопической биопсии при наличии эзофагита не позволяет определить, является ли причиной его развития рефлюкс	6,4 (5-7)	B
Отсутствие гистологических изменений не исключает наличия рефлюксной болезни	6,8 (6-7)	B
При проведении эндоскопии рекомендовано гистологическое исследование пищевода для диагностирования пищевода Барретта и других причин эзофагитов (не ГЭР)	6,0 (5-7)	C
Рентгеноскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта не позволяет диагностировать ГЭРБ, но позволяет обнаружить анатомические патологии	6,8 (6-7)	B
Возможно использование ядерной сцинтиграфии для диагностирования аспирации у пациентов с хроническими стойкими респираторными симптомами, но данный метод не рекомендован у пациентов с другими симптомами, потенциально связанными с ГЭР	6,3 (5-7)	B
Наличие пепсина в бронхо-альвеолярной промывной жидкости свидетельствует об аспирации, связанной с ГЭР, но клиническая полезность данного показателя остается недостаточно исследованной	6,2 (5-7)	B
Обнаружение перегруженных липидами макрофагов недостаточно специфично и чувствительно для диагностики аспирации, связанной с ГЭР		B
Нет доказательств в поддержку проведения эмпирической пробной медикаментозной терапии у младенцев и детей младшего возраста с симптомами, позволяющими предположить у них ГЭРБ	6,5 (6-7)	B
У детей более старшего возраста и подростков с изжогой и болью в груди могут применяться ограниченные по времени пробные курсы кислотоподавляющей терапии с целью определить, является ли ГЭР причиной симптомов	6,4 (5-7)	C

Краткие рекомендации по подходам к лечению

Рекомендация	Среднее количество голосов (диапазон)	Уровень доказательства
Есть доказательства в поддержку того, что у младенцев со срыгиванием, находящихся на искусственном вскармливании, целесообразно проводить 2-4-недельные пробные курсы вскармливания смесями с высокогидролизированным протеином	6,4 (6-7)	B
Усложнение формулы (переход с негидролизированных формул на высокогидролизированные) приводит к уменьшению видимых проявлений рефлюкса (регургитации)	6,9 (6-7)	A ⁶

⁶ Уровень А: последовательное рандомизированное контролируемое клиническое исследование; когортное исследование с результатами, не допускающими отступлений или компромиссов (по принципу «все или ничего»); клинически аргументированные критерии, подтвержденные для различных популяций.

Продолжение кратких рекомендаций по подходам к лечению

Рекомендация	Среднее количество голосов (диапазон)	Уровень доказательства
Положение лежа на животе или на боку связано с повышенной частотой синдрома внезапной младенческой смерти. У младенцев от рождения до 12 мес риск синдрома внезапной младенческой смерти перевешивает потенциальные преимущества сна в положении лежа на животе. Таким образом, обычно рекомендуется сон в положении на спине	6,8 (6-7)	A
У детей более старшего возраста и у подростков нет доказательств в поддержку специфических ограничений диеты для уменьшения симптомов ГЭР. У взрослых существует связь между ожирением и приемом пищи в ночные часы с ГЭР	6,6 (5-7)	A
У подростков, страдающих ГЭРБ, сон на левом боку и приподнятое положение изголовья кровати может уменьшить симптомы ГЭР	6,0 (5-7)	B
Терапия блокаторами H ₂ -гистаминовых рецепторов (H ₂ -блокаторами) ведет к облегчению симптомов и заживлению слизистой оболочки	6,2 (5-7)	A
Терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) ведет к более эффективному облегчению симптомов и излечиванию эзофагита, чем терапия H ₂ -блокаторами	6,2 (5-7)	A
Потенциальные побочные эффекты от приема всех доступных в настоящее время прокинетиков перевешивают потенциальные преимущества. Данных в поддержку рутинного применения метоклопрамида, эритромицина, бетанехола и домперидона при ГЭРБ недостаточно	6,4 (6-7)	C
Длительная терапия буферными веществами, альгинатами и сукральфатом при ГЭРБ не рекомендована, поскольку доступна более эффективная альтернатива (прием H ₂ -блокаторов и ИПП)	6,5 (6-7)	A
Возможность хирургических вмешательств с целью устранения рефлюкса может быть рассмотрена только у детей с ГЭРБ и неблагоприятным исходом оптимизированной медикаментозной терапии либо при длительной зависимости от медикаментозного лечения, продолжению которого препятствует недостаточная приверженность или предпочтения пациента, либо при осложнениях, угрожающих жизни пациента	6,4 (5-7)	C

Краткие рекомендации по ведению младенцев и детей при подозрении на ГЭРБ

Рекомендация	Среднее количество голосов (диапазон)	Уровень доказательства
У младенцев с повторяющейся регургитацией для установления диагноза неосложненного ГЭР в большинстве случаев достаточно тщательно составленного анамнеза и физикального обследования с особым вниманием в отношениистораживающих признаков	6,7 (6-7)	C
В случаях неосложненной регургитации у младенцев рекомендованы беседы с родителями с целью обучить их, успокоить и дать упреждающие рекомендации	6,7 (6-7)	C
В дополнение к беседе, направленной на то, чтобы обучить родителей, успокоить их и дать упреждающие рекомендации, следует рекомендовать усложнение формулы (переход с негидролизированных формул на высокогидролизированные) при искусственном вскармливании. В большинстве случаев никаких других вмешательств не требуется. В случаях, если симптомы ухудшаются или не разрешаются по достижении ребенком возраста 12-18 мес или развиваютсястораживающие признаки, рекомендовано направление к педиатру-гастроэнтерологу	7 (7-7)	A

Продолжение кратких рекомендаций по ведению младенцев и детей при подозрении на ГЭРБ

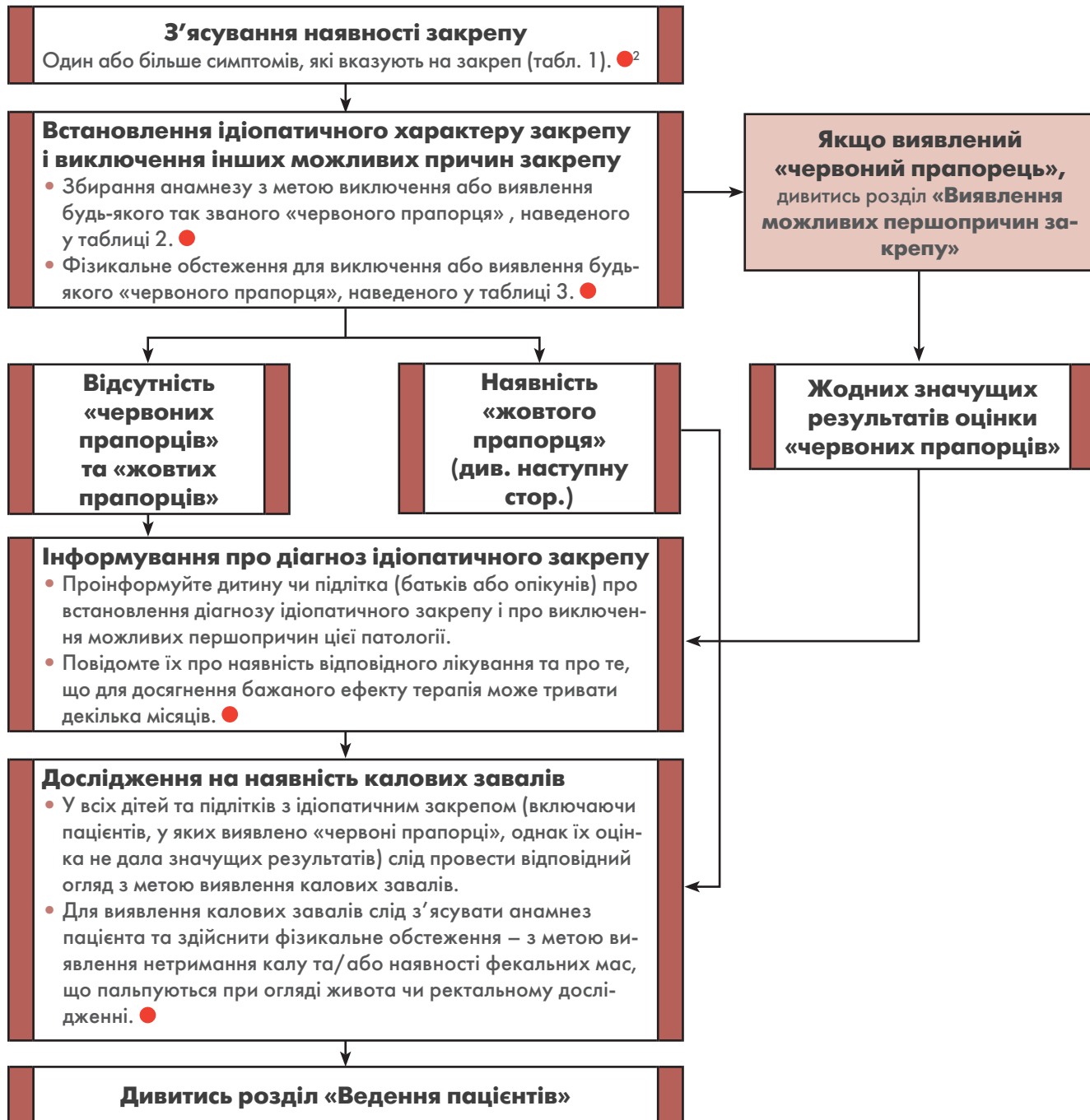
Рекомендация	Среднее количество голосов (диапазон)	Уровень доказательства
У младенцев с регургитацией/срыгиванием и недостаточной прибавкой в весе, несмотря на адекватное потребление пищи, рекомендовано исследование мочи, полный клинический анализ крови, исследование содержания электролитов, соотношения мочевины/креатинин, а также тесты на целиакию; следует обсудить возможность проведения рентгеноскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Рекомендованная диетотерапия включает 2-недельный пробный курс с применением высокогидролизованной/аминокислотной формулы, усложненной формулы или с повышением энергоемкости рациона. Если диетотерапия не приводит к улучшению и/или исследования не обнаруживают патологии, рекомендовано направление к педиатру-гастроэнтерологу	6,2 (6-7)	D ⁷
У младенцев с необъяснимым плачем, раздражительностью или нарушенным поведением, здоровых в остальных отношениях, нет доказательств в поддержку кислотоподавляющей терапии	7,0 (7-7)	A
Для лечения хронической изжоги у детей старшего возраста и подростков рекомендована модификация образа жизни и пробный прием ИПП в течение 4 нед	6,4 (6-7)	A
В случае разрешения симптомов продолжать терапию ИПП в течение 3 мес. Если хроническая изжога персистирует или рецидивирует после курса терапии, рекомендовано направление к педиатру-гастроэнтерологу	6,4 (6-7)	D
При наличии у младенца или ребенка рефлюкс-эзофажита начальная терапия заключается в модификации образа жизни и приеме ИПП. В большинстве случаев эффективность терапии можно контролировать по степени ослабления симптомов	6,3 (5-7)	A
В случае отказа младенцев от пищи кислотоподавляющая терапия без предварительной диагностической оценки не рекомендована	6,5 (5-7)	D
При дисфагии (затрудненном глотании) или одинофагии (боли при глотании) у детей рекомендовано проведение рентгенограммы пищевода с использованием бария, обычно с последующей эндоскопией верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Кислотоподавляющая терапия без предварительной диагностической оценки не рекомендована	6,1 (5-7)	D
У подавляющего большинства младенцев рефлюкс не связан с патологической остановкой дыхания или случаями явной угрозы для жизни, хотя у некоторых детей прослеживается явная временная связь. Если у младенцев предполагается такая связь или симптомы рецидивируют, может быть проведена регистрация импеданса и pH в пищеводе в комбинации с полисомнографическим исследованием для установления причины и следствия	5,6 (5-6)	B
Пациентов с астмой и изжогой следует лечить от изжоги. Несмотря на большое количество исследований патологического рефлюкса у пациентов с астмой, лишь у некоторых пациентов с симптомами астмы в ночное время или стероид-зависимой трудноконтролируемой астмой может принести пользу длительная медикаментозная терапия или антирефлюксная хирургия	6,1 (5-7)	B

⁷Уровень D: мнение экспертов без определенной критической оценки или основанное на данных физиологии, лабораторных исследований или основных принципах.

Реферативный обзор подготовила Наталия Купко по материалам «Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines» (J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49: 498-547).

Закрепи у дітей та підлітків Рекомендації NICE¹ (травень 2010 р.)

Збір анамнезу та фізикальне обстеження



¹National Institute for Health and Clinical Excellence – Національний інститут якості медичної допомоги (Велика Британія).

²Ключові положення рекомендацій.

³«Червоний прапорець» («red flag») – симптом тривоги; важлива ознака, на яку потрібно звернути увагу. У цьому тексті під «червоними прапорцями» маються на увазі симптоми, які вказують на інше захворювання, ніж ідіопатичний закреп.

⁴«Жовтий прапорець» («amber flag») – симптом, який вказує на можливість ідіопатичного закрепу.

Виявлення можливих першопричин закрепчу

Виявлення «червоних прапорців»

Не слід лікувати захворювання як закріп. Необхідно **негайно направити** дитину до відповідного спеціаліста. ●

Відставання в рості («жовтий прапорець»)

Якщо під час з'ясування анамнезу або фізикального обстеження є ознаки відставання в рості, слід лікувати закріп і провести дослідження на виявлення целіакії та гіпотироїдизму.

Жорстоке поведження («жовтий прапорець»)

Якщо під час з'ясування анамнезу або фізикального обстеження виявлені ознаки жорстокого поведження з дітьми, призначте лікування закречу та вживте відповідних заходів.

Пальцеве дослідження прямої кишки

- Дітей віком до 1 року з ідіопатичним закречом, які не відповідають на оптимальну терапію протягом 4 тижнів, негайно направте до відповідного спеціаліста для здійснення пальцевого дослідження прямої кишки, виявлення можливих анатомічних порушень або хвороби Гіршпрунга.
- Дітей віком від 1 року і підлітків з ідіопатичним закречом, у яких виявлені «червоні прапорці», негайно направте до відповідного спеціаліста для здійснення пальцевого дослідження прямої кишки, виявлення можливих анатомічних порушень або хвороби Гіршпрунга (табл. 2, 3). ●
- Пальцеве дослідження прямої кишки повинен проводити тільки спеціаліст, кваліфікований для визначення анатомічних порушень або хвороби Гіршпрунга.
- Необхідно забезпечити:
 - конфіденційність та повагу до інтимної сфери пацієнта;
 - інформовану згоду дитини або підлітка (батьків або офіційного опікуна, якщо дитина не в змозі її дати), яка письмово задокументована;
 - присутність особи, яка супроводжує дитину;
 - урахування інтересів дитини щодо ступеня оголення тіла та статі лікаря, який проводить дослідження;
 - внесення отриманих результатів у документацію.

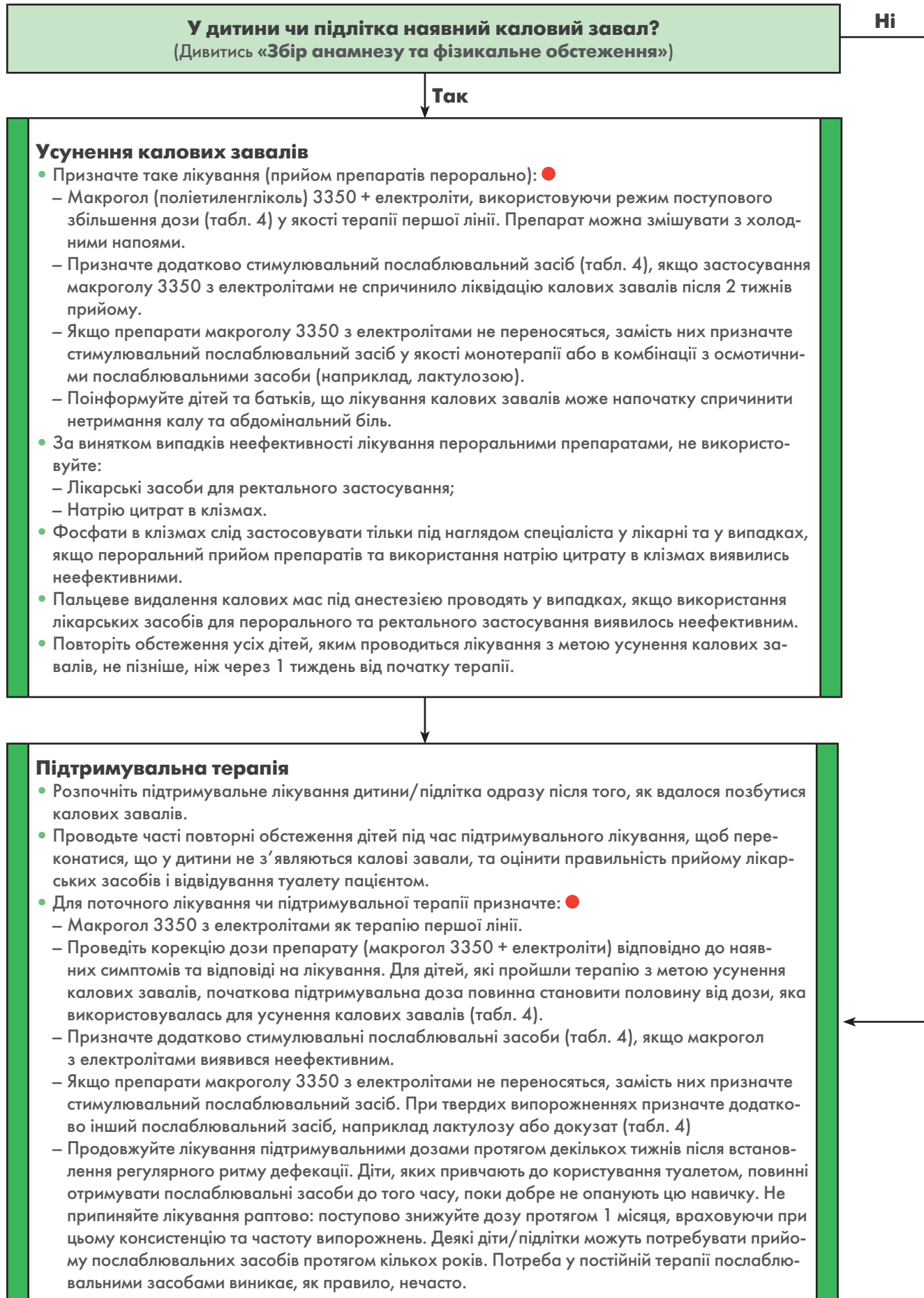
Методи, які зазвичай не слід використовувати

- Не проводьте **біопсію прямої кишки**, за винятком випадків клінічних ознак хвороби Гіршпрунга (на момент обстеження або в минулому) або наявності цього захворювання в сімейному анамнезі.
- Не застосовуйте **аноректальну манометрію** з метою виключення хвороби Гіршпрунга у дітей/підлітків з хронічними закречами.

При з'ясуванні діагнозу ідіопатичного закречу не слід використовувати такі дослідження:

- УЗД органів черевної порожнини;
- Гастроінтестинальна ендоскопія;
- Оглядова рентгенографія черевної порожнини;
- Дослідження кишкового транзиту.

Ведення пацієнтів із закрепами



Дієта і спосіб життя

Не слід використовувати тільки дієтичний підхід як терапію першої лінії ●

- Необхідно лікувати закріп за допомогою послаблювальних засобів у комбінації з використанням:
 - поведінкових підходів (які передбачають обговорення з дитиною проблеми і відсутність каральних заходів), підібраних відповідно до розвитку дитини/підлітка. Це може включати заплановане користування туалетом і психологічну підтримку в досягненні регулярного ритму дефекації, ведення і обговорення відповідного щоденника, надання інформації про закрепи, використання системи заохочень і винагород;
 - змін у харчуванні, які передбачають досягнення збалансованої дієти та достатнього споживання рідини.
- Проінформуйте батьків та дітей / підлітків (якщо це доцільно), що збалансована дієта повинна включати: ●
 - адекватне споживання рідини (табл. 5);
 - адекватне споживання харчових волокон. Порекомендуйте включати до раціону їжу з високим вмістом харчових волокон (фрукти, овочі, хліб з високим вмістом волокон, печені боби і готові сніданки з цільного зерна) (не підходить для дітей, які знаходяться виключно на грудному вигодовуванні). Не слід рекомендувати необроблені висівки, які можуть спричинити здуття, метеоризм і знизити всмоктування харчових мікроелементів.
- Надайте письмову інформацію щодо дієти та споживання рідин дітям/підліткам та їх сім'ям.
- Приписувати дієту, яка передбачає виключення коров'ячого молока, потрібно тільки за рекомендацією відповідного спеціаліста.
- Порекомендуйте пацієнтам щоденні фізичні навантаження, підібрані до рівня розвитку дитини та індивідуальних можливостей, як складову підтримувальної терапії.

Інформація та підтримка

- Проводьте індивідуальне спостереження за пацієнтами і аналізуйте їх відповідь на лікування, що передбачає оцінку частоти, кількості та консистенції випорожнень (використовуйте наведену нижче Брістольську шкалу). Таке спостереження включає спілкування з дітьми/підлітками або їх батьками/опікунами:
 - телефонні або очні консультації;
 - надання детальної інформації про захворювання і його лікування;
 - надання усної інформації, доповненої (але не заміненої) в письмовій або електронній (веб-сайт) формі, про те, як працює кишечник, які симптоми можуть свідчити про серйозні проблеми, як правильно приймати ліки, що слід очікувати від послаблювальних засобів, як правильно ходити в туалет, що є причиною закрепів, які критерії розпізнавання ризику ситуацій щодо спричинення рецидивів (погіршення симптомів, нетримання випорожнень), чому важливо здійснювати тривале лікування за рекомендаціями лікаря.
- Надайте дітям і підліткам, що страждають на ідіопатичний закріп, а також їхнім сім'ям контактні дані спеціалістів, включаючи шкільних медичних сестер, які можуть забезпечити поточну підтримку. ●
- Дійте узгоджено зі шкільною медсестрою для кращого забезпечення інформацією та здійснення підтримки пацієнтів.
- Направте дітей/підлітків з ідіопатичним закрепом, які не відповідають на початкове лікування протягом 3 міс, до спеціаліста для подальшого обстеження.

Обстеження фахівцями більш вузької спеціалізації

Клінічне обстеження

- Здійсніть тестування на наявність целіакії та гіпотироїдизму під час ведення пацієнтів із закрепами, які важко піддаються лікуванню, якщо це пропонує відповідний спеціаліст
- Під час ведення дітей з закрепами, які важко піддаються лікуванню, розгляньте доцільність проведення зазначених досліджень, якщо це пропонує відповідний спеціаліст:
 - рентгенографія;
 - дослідження кишкового транзиту;
 - УЗД органів черевної порожнини.

Психологічний вплив та корекція поведінки

- Не використовуйте біологічний зворотний зв'язок⁵ у поточному лікуванні.
- Не направляйте у плановому порядку дітей/підлітків з ідіопатичним закрепом до психолога або дитячого центру психологічної допомоги, за винятком випадків, коли буде встановлена імовірна користь від психологічного втручання.

Хірургічне втручання

- Якщо симптоми закрепу не зникають, направте дитину/підлітка до дитячого хірургічного центру для оцінки можливості проведення хірургічного видалення калу у пацієнта.
- Переконайтесь, що всі пацієнти, направлені на згадану процедуру, отримують підтримку, інформацію та спостерігаються у хірурга.

⁵Метод лікування, основним завданням якого є навчання саморегуляції (розслаблення анального сфінктера під час натужування) за допомогою спеціальної апаратури (наприклад, анальна манометрія та електроміографія).

Таблиця 1. Ключові положення збору анамнезу для встановлення діагнозу ідіопатичного закрепу залежно від віку

Ключові показники	Можливі результати у дітей до 1 року	Можливі результати у дітей від 1 року та підлітків
Характеристики випорожнень	Менше 3 епізодів оформлених випорожнень (тип 3 або 4 за Брістольською шкалою [табл. 6]) (не стосується дітей віком від 6 тижнів, які знаходяться виключно на грудному вигодовуванні)	Менше 3 епізодів оформлених випорожнень (тип 3 або 4 за Брістольською шкалою [табл. 6])
	Тверді великі за об'ємом випорожнення	Нетримання калу (зазвичай випорожнення дуже рідкі [неоформлені], смердючі [мають більш неприємний запах, ніж нормальні], виходять невідчутно; можуть також бути густі та липкі або сухі та пластівчасті)
	Овечий кал (тип 1 за Брістольською шкалою [табл. 6])	Овечий кал (тип 1 за Брістольською шкалою [табл. 6]) Дуже великі за об'ємом нечасті випорожнення
Симптоми, асоційовані з актом дефекації	Неспокій під час акту дефекації	Поганий апетит, який поліпшується при відходженні великих випорожнень
	Кровотеча, асоційована з твердими випорожненнями	Посилення і зменшення абдомінального болю при відходженні випорожнень Поза, характерна для затримання випорожнення дитиною: прямі ноги, навшпиньки, вигинання спини
	Натужування	Натужування Біль в області анального отвору
Анамнез	Епізоди закрепів в минулому	Епізоди закрепів в минулому
	Анальна тріщина: свіжа або в минулому	Анальна тріщина: свіжа або в минулому Болючі рухи кишечника і кровотеча, асоційовані з твердими випорожненнями

Таблиця 2. Ключові положення збору анамнезу для диференціювання ідіопатичного закрепу від інших можливих патологій

Ключові показники	Результати і діагностичні «ключі», які вказують на ідіопатичний закріп	«Червоні прапорці» – результати і діагностичні «ключі», які вказують на першопричину або інше захворювання, ніж ідіопатичний закріп
Час появи закрепу та можливі провокуючі фактори	У дітей до 1 року: <ul style="list-style-type: none"> Розпочинається через декілька тижнів після народження Явні провокуючі фактори, які збігаються з початком симптомів: тріщина, зміни у дієті, інфекційні захворювання У дітей від 1 року та підлітків: <ul style="list-style-type: none"> Розпочинається через декілька тижнів після народження Явні провокуючі фактори, які збігаються з початком симптомів: тріщина; зміни у дієті, часі привчання до туалету; інфекційні захворювання; переїзд в інше мешкання; початок відвідувань садка/школи; страхи і фобії; значні зміни в родині; прийом препаратів 	Спостерігається від народження або з перших тижнів життя
Відходження меконія	Нормальний (протягом 48 год після народження у доношених дітей)	Затримка/відсутність відходження меконія (більше ніж 48 год після народження у доношених дітей)
Характер випорожнень		Овечий кал (більш ймовірний у дітей до 1 року)

Продовження таблиці 2

Ключові показники	Результати і діагностичні «ключі», які вказують на ідіопатичний закріп	«Червоні прапорці» – результати і діагностичні «ключі», які вказують на першопричину або інше захворювання, ніж ідіопатичний закріп
Ріст та загальний стан здоров'я	<p>У дітей до 1 року:</p> <ul style="list-style-type: none"> Загалом стан добрий, вага та зріст в межах норми <p>У дітей від 1 року та підлітків:</p> <ul style="list-style-type: none"> Загалом стан добрий, вага та зріст в межах норми, дитина у хорошій формі та активна 	Відсутність «червоних прапорців», але можуть бути «жовті прапорці» (див. нижче)
Симптоми з боку нижніх кінцівок/ розвиток рухових функцій	Відсутність неврологічних порушень в нижніх кінцівках (таких як падіння у дітей/підлітків від 1 року), нормальний розвиток рухових функцій	Невідома в минулому або недіагностована слабкість в ногах, затримка розвитку рухових функцій
Живіт		Здуття живота і блювання
Дієта та споживання рідини	<p>У дітей до 1 року:</p> <ul style="list-style-type: none"> Зміна молочної суміші, відлучення від грудей, недостатнє споживання рідини <p>У дітей від 1 року та підлітків:</p> <ul style="list-style-type: none"> Погане харчування та/або недостатнє споживання рідини в анамнезі 	
<p>«Жовті прапорці»: можливий ідіопатичний закріп (дивіться розділ «Виявлення можливих першопричин закрепу» Ріст і загальний стан здоров'я: Відставання в рості. Особисті/родинні/соціальні фактори: Виявлення симптомів, які дають підстави припустити можливість жорстокого поводження з дитиною.</p>		

Таблиця 3. Ключові положення фізикального обстеження для встановлення діагнозу «ідіопатичний закріп»

Ключові показники	Результати і діагностичні «ключі», які вказують на ідіопатичний закріп	«Червоні прапорці» – результати і діагностичні «ключі», які вказують на першопричину або інше захворювання, ніж ідіопатичний закріп
Огляд перианальної ділянки: вигляд, розміщення, прохідність ануса тощо	Нормальний вигляд анального отвору та перианальної області	Відхилення від норми у вигляді, розміщенні або прохідності ануса: свищі, гематоми, множинні тріщини, звужений або відкритий задній прохід, переднє зміщення анального отвору, відсутність анального рефлексу
Огляд живота	Живіт м'який. Плоский або роздутий живіт, що можна пояснити віковими особливостями або надмірною вагою	Виразене здуття живота
Обстеження хребта, попереково-крижової ділянки, сідниць	Нормальний вигляд шкіри та анатомічних структур попереково-крижової та сідничної ділянок	Відхилення від норми: асиметрія або сплюснення м'язів сідниць, крижова агенезія, знебарвлена шкіра, невуси або свищі, гіпертріхоз, ліпома, сколіоз
Дослідження нервово-м'язового апарату нижніх кінцівок, включаючи тонус і силу м'язів	Нормальна хода. Нормальний тонус і сила м'язів нижніх кінцівок	Деформації нижніх кінцівок, такі як клишоногість Симптоми з боку нервово-м'язового апарату, які не можна пояснити будь-якою наявною патологією (наприклад, церебральним паралічем)
Оцінка рефлексів в рамках дослідження нервово-м'язового апарату нижніх кінцівок (повинна проводитись тільки за умови, якщо «червоні прапорці» в анамнезі або за даними фізикального обстеження наводять на думку про появу неврологічного розладу)	Рефлекси наявні, мають нормальну амплітуду	Порушення рефлексів

Таблиця 4. Рекомендовані дози послаблювальних засобів

Препарат	Рекомендована доза
Осмотичні засоби	
Макрогол (поліетиленгліколь) 3350 + електроліти	Препарати для дітей Порошок для приготування розчину для перорального застосування. Один пакетик містить: макрогол 3350 6,563 г; натрію бікарбонат 89,3 мг; натрію хлорид 175,4 мг; калію хлорид 25,1 мг (без ароматизаторів)
	<ul style="list-style-type: none"> • Усунення калових завалів <ul style="list-style-type: none"> – Діти до 1 року: 0,5-1 пакетик щоденно*; – Діти 1-5 років: 2 пакетики на 1-й день, потім 4 пакетики щоденно протягом 2 днів, після цього 6 пакетики протягом наступних 2 днів, потім 8 пакетики щоденно*; – Діти 5-12 років: 4 пакетики на 1-й день, потім кожен день збільшувати на 2 пакетики до дози 12 пакетики на добу** • Підтримувальна терапія (хронічний закріп, профілактика калових завалів) <ul style="list-style-type: none"> – Діти до 1 року: 0,5-1 пакетик щоденно*; – Діти 1-6 років: 1 пакетик щоденно; корекція дози до досягнення регулярного стулу м'якої консистенції (максимально 4 пакетики на добу)***; – Діти 6-12 років: 2 пакетики щоденно; корекція дози до досягнення регулярного стулу м'якої консистенції (максимально 4 пакетики на добу)
	Препарати для пацієнтів від 12 років Порошок для приготування розчину для перорального застосування. Один пакетик містить: макрогол 3350 13,125 г; натрію бікарбонат 178,5 мг; натрію хлорид 350,7 мг; калію хлорид 46,6 мг (без ароматизаторів)
	<ul style="list-style-type: none"> • Усунення калових завалів <ul style="list-style-type: none"> – Діти/підлітки 12-18 років: 4 пакетики на 1-й день, потім щоденно збільшувати на 2 пакетики до дози 8 пакетики на добу* • Підтримувальна терапія (хронічний закріп, профілактика калових завалів) <ul style="list-style-type: none"> – Діти/підлітки 12-18 років: 1-3 пакетики щоденно, за декілька прийомів, корекція дози відповідно до відповіді на терапію; підтримувальна доза зазвичай становить 1-2 пакетики щоденно
Лактулоза	<ul style="list-style-type: none"> • Діти від 1 міс до 1 року: 2,5 мл двічі на добу; корекція дози відповідно до відповіді на лікування • Діти від 1 до 5 років: 2,5-10 мл двічі на добу; корекція дози відповідно до відповіді на терапію* • Діти/підлітки віком 5-18 років: 5-20 мл двічі на добу; корекція дози відповідно до відповіді на лікування*
Стимулювальні послаблювальні засоби	
Натрію пікосульфат	Еліксир (5 мл/5 мг)* <ul style="list-style-type: none"> • Діти 1 міс – 4 роки: 2,5-10 мг 1 раз на добу • Діти/підлітки 4-18 років: 2,5-20 мг 1 раз на добу Таблетки по 2,5 мг* <ul style="list-style-type: none"> • Діти/підлітки 4-18 років: 2,5-20 мг 1 раз на добу
Бісакодил	Перорально* <ul style="list-style-type: none"> • Діти/підлітки 4-18 років: 5-20 мг 1 раз на добу Ректально (супозиторії)*; <ul style="list-style-type: none"> • Діти/підлітки 2-18 років: 5-10 мг 1 раз на добу
Сена	Сироп (7,5 мг/5 мл) <ul style="list-style-type: none"> • Діти 1 міс – 4 роки: 2,5-10 мл 1 раз на добу; • Діти/підлітки 4-18 років: 2,5-20 мг 1 раз на добу Таблетки по 7,5 мг <ul style="list-style-type: none"> • Діти 2-4 роки: 0,5-2 таблетки 1 раз на добу; • Діти 4-6 років: 0,5-4 таблетки 1 раз на добу; • Діти/підлітки 6-18 років: 1-4 таблетки 1 раз на добу
Натрію докузат	<ul style="list-style-type: none"> • Діти 6 міс – 2 роки: 12,5 мг 3 рази на добу; • Діти 2-12 років: 12,5-25 мг 3 рази на добу (використовуйте розчини для перорального застосування для дітей); • Діти/підлітки 12-18 років: до 500 мг щоденно, розділити на декілька прийомів

Примітка. Всі перераховані препарати застосовують перорально, якщо не вказано інше. Дози наведені відповідно до Британського національного формуляру для дітей 2009 р. (БНФД, British National Formulary for Children), якщо не вказано інше. У випадках, коли рекомендована доза відрізняється від наведеної у формулярі, необхідна поінформована згода. При застосуванні лікарських форм у дітей у віці, для якого препарат не передбачений, також потрібна задокументована поінформована згода.

* Доза не відповідає наведеній у БНФД.

** Схема лікування не відповідає наведеній у БНФД.








*** Для дітей до 2 років доза не відповідає наведеній у БНФД.

Таблиця 5. Дієтичні рекомендації Інституту медицини США

Вік	Загальна кількість спожитої води на добу (включаючи воду в харчових продуктах)	Кількість спожитої води у вигляді напоїв на добу
Немовлята 0-6 міс	700 мл із грудного молока	
7-12 міс	800 мл з молока та прикорму	600 мл
1-3 роки	1300 мл	900 мл
4-8 років	1700 мл	1200 мл
Хлопчики	9-13 років	2400 мл
Дівчатка		2100 мл
Хлопчики	14-18 років	3300 мл
Дівчатка		2300 мл

Примітка. Кількісні значення рідини подані для забезпечення адекватного її споживання і не мають інтерпретуватися як точні показники. Більшу загальну кількість спожитої води потребують діти, які фізично активні або знаходяться у середовищі з високою температурою. Слід відмітити, що діти і підлітки з ожирінням також можуть потребувати споживання води у більших кількостях.

Таблиця 6. Брістольська шкала форми випорожнень

Тип 1		Окремі тверді грудки, подібні до горіхів (виходять важко)
Тип 2		У формі ковбаски, але грудкуваті
Тип 3		Подібні до ковбаски, з потрісканою поверхнею
Тип 4		Подібні до ковбаски або змії, гладкі та м'які
Тип 5		М'які кульки з чіткими межами (виходять легко)
Тип 6		М'які утворення з нерівними краями, кашоподібні випорожнення
Тип 7		Водянисті, без твердих включень, повністю рідкі

Реферативний огляд підготувала Наталія Ткаченко на основі матеріалів «Constipation in children and young people: diagnosis and management of idiopathic childhood constipation in primary and secondary care. NICE clinical guideline 99» (www.nice.org.uk)

Застосування соматотропіну для лікування затримки росту в дітей Рекомендації NICE (травень 2010 р.)

1. Соматотропін (рекомбінантний людський гормон росту) рекомендований для лікування дітей із затримкою росту, асоційованою з будь-яким із таких станів: дефіцит гормону росту; синдром Шерешевського – Тернера; синдром Прадера – Віллі; хронічна ниркова недостатність; народження дитини з низькою масою тіла для гестаційного віку, з подальшою затримкою росту у віці 4 років і старше; патологія гомеобокс-вмісного гена низькорослості SHOX (Short stature homeobox-containing gene).

2. Лікування соматотропіном слід проводити під наглядом педіатра зі спеціальною підготовкою і досвідом лікування захворювань, пов'язаних із порушенням секреції гормону росту в дітей. Препарат має бути обраний на основі індивідуального підходу, після аргументованого обговорення з пацієнтом і/або особою, що ним опікується, переваг і недоліків наявних препаратів, необхідності терапії і очікуваної прихильності до лікування. За можливості обирати з декількох препаратів слід зупинитись на найменш дорогому.

3. Лікування соматотропіном слід припинити за будь-якої з наступних умов: швидкість росту збільшується менш ніж на 50% від вихідного рівня протягом першого року лікування; наближається досягнення остаточного зросту, а швидкість росту становить менше 2 см на рік; існують непереборні проблеми щодо прихильності до лікування; досягнутий остаточний зріст.

Рішення про припинення лікування має бути прийняте лише після консультування пацієнта і/або особи, що ним опікується, педіатром, який спеціалізується на лікуванні патологій, пов'язаних із гормоном росту в дітей, або ендокринологом, який спеціалізується на лікуванні дорослих, якщо пацієнт переведений із дитячої поліклініки до дорослої.

За матеріалами «Human growth hormone (somatotropin) for the treatment of growth failure in children. NICE technology appraisal guidance 188» (www.nice.org.uk)

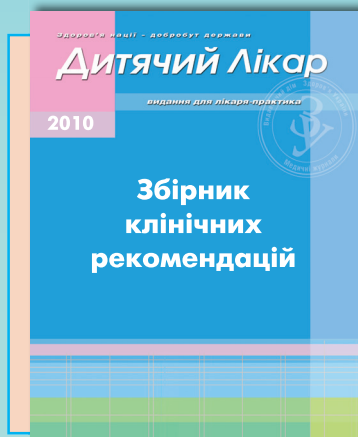
УВАГА! цікава пропозиція

Шановні читачі!

З вересня розпочинається передплата журналу «Дитячий лікар» на 2011 р.

Усі читачі, які оформлять річну передплату журналу «Дитячий лікар» на 2011 р.,
БЕЗКОШТОВНО отримують

«Збірник клінічних рекомендацій журналу «Дитячий лікар» – 2010».



«Збірник клінічних рекомендацій журналу «Дитячий лікар» – 2010»

включатиме вибрані рекомендації закордонних товариств і протоколи МОЗ останніх років, які будуть висвітлювати такі теми:

- Бронхіальна астма;
- Діарея та блювання, спричинені гастроентеритом;
- Синдром дефіциту уваги та гіперкінетичні розлади;
- Закрепи;
- Гастроєзофагеальний рефлюкс;
- Бактеріальний менінгіт та інші

У 2011 році передбачено 6 виходів журналу. Вартість річної передплати – 150 грн.

Оформити передплату на наше видання Ви можете у будь-якому відділенні зв'язку за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я України. Медицина».

Передплатний індекс – 37812

Реквізити:

ТОВ «Медіа-агентство «Інфомедіа», ЄДРПОУ 33145946, р/р 26007301362049,
МФО 322153, філія «Залізничне відділення ПАТ Промінвестбанк в м. Києві»;
вул. Багговутівська, 29, м. Київ, 04107

Заповнену друкованими літерами анкету та копію квитанції про оплату надсилайте до 31 грудня 2010 року

поштою на адресу:

редакція журналу «Дитячий лікар», вул. Світлицького, 35а, м. Київ, 04123

або факсом: (044) 391-31-40

або на електронну адресу: Tkachenko@id-zu.com

з поміткою «Дитячий лікар – збірник 2010»

Анкета

Збірник клінічних рекомендацій журналу «Дитячий лікар» – 2010

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): _____