Зміст

Погляд фахівця

Пребіотики і пробіотики – можливості
профілактичного і лікувального використання у дітей
С.Л. Няньковський. 5

Лихорадка у детей
С.П. Кривопустов. 10

Лекція

Физиология и патология гемостаза
Часть 2. Патология сосудисто-тромбоцитарного звена
гемостаза: методы диагностики, интерпретация результатов
О.С. Третьякова. 16

Огляд

Психогенный кашель у детей
А.В. Катилов, Д.В. Дмитриев, Ю.А. Бородина 24

К вопросу о функциональном профилактическом питании детей
А.В. Тяжкая, Л.М. Казакова и др. 28

Застосування фармакокінетичних/фармакодинамічних критеріїв
для прогнозу клінічної ефективності лікування
гострого середнього отиту в дітей. 34

Лихорадка у детей: механизмы возникновения и лечение
Л.В. Квашнина, Ю.А. Маковкина 38

Клінічні дослідження

Цефикс в ступенчатой терапии пиелонефрита у детей
Д.Д. Иванов, С.В. Кушниренко. 46

Неинвазивная диагностика хеликобактерной инфекции
у детей путем качественного определения антигенов
H. pylori в кале (CITO TEST H. Pylori Ag)
Ю.В. Белоусов, Н.В. Павленко. 50

Вплив ентеросорбції на стан антитоксичної
резистентності та імунологічної реактивності
у дітей з гломерулонефритом
І.В. Багдасарова, Б.С. Шейман та ін.. 54

Досвід застосування препарату Аква Маріс Стронг
у дітей з гострим ринітом та гострим риносинуїтом
А.Л. Косаковський, І.А. Косаківська, Н.І. Жабінець 58

Микробиологическая безопасность цефподоксима
проксетила (Цефодокса) при лечении детей
с острыми респираторными заболеваниями
Л.Н. Боярская, Ю.В. Котлова и др. 62

Рекомендації

Ведення пацієнтів з болем у горлі та показання
до тонзилектомії
Рекомендації NICE (квітень 2010 р.) 66

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Засновник
Ігор Іванченко

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
№ 14097-3068Р від 19.05.2008 р.

Передплатний індекс 37812
Журнал видається 4 рази на рік.

Підписано до друку 04.10.2010 р.
Надруковано ТОВ «Видавничий дім «Авангпост-Прим», вул. Сурикова, 3, м. Київ, 03035

Наклад 10 000 примірників

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

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

Пребіотики і пробіотики – можливості профілактичного і лікувального використання у дітей

Д.м.н., професор
С.Л. Няньковський

С.Л. Няньковський,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Протягом тисяч років існування людини склалися доволі непрості її зв'язки з оточуючим світом, який заселений різноманітними мікроорганізмами. Проте симбіотичні, еволюційно сформовані взаємозв'язки людини і мікроорганізмів зазнають руйнівних впливів біологічно неповноцінного харчування (раннє штучне вигодовування, зменшення кількості рослинної їжі, кулінарна обробка і очищення їжі, тривале зберігання), хімічних агентів, медичних та імунотропних препаратів, дезінфікуючих розчинів, антибіотиків, щеплень. Дисбаланс мікрофлори організму, який ми часто називаємо дисбіозом, може бути своєрідним індикатором патології дитини на різних етапах її розвитку, показником перенапруження і виснаження компенсаторних резервів фізіологічних систем організму, що у подальшому може призводити до формування різноманітної гострої та хронічної патології.

За всю історію медицини людству вдалося подолати тільки одне інфекційне захворювання – натуральну віспу. Тимчасові успіхи у боротьбі з іншими захворюваннями, в тому числі туберкульозом, дифтерією, поліомієлітом, вірусними інфекціями, пневмоніями, змінюються появою нових, резистентних до дії лікарських препаратів, збудників і нових захворювань, таких як СНІД, пташиний та свинячий грип, лихоманка Ебола тощо. На думку професора І. Богадєльнікова та інших вчених, у природі існує матеріальна основа для безкінечного утворення патогенів, перед якими людська популяція стає беззахисною. Вчені пояснюють це значним впливом людини на мікробні взаємовідносини. На їхню думку, застосування вакцинацій, антибіотиків, хіміопрепаратів на фоні значних екологічних змін умов проживання людини змінює, пригнічує або навіть виключає на тривалий час дію ряду бактерій і вірусів, змінюючи баланс їх взаємовідносин між собою і організмом людини. Це зумовлює появу нових або якісно змінених збудників інфекційних захворювань, часто на фоні пригніченого імунітету людини [1, 2].

Але наскільки значним є вплив мікроорганізмів на організм господаря? Чи не перебільшуємо ми важливість збереження особливостей біоценозу шкіри й слизових оболонок?

На сьогоднішній день вважають, що загальна кількість соматичних клітин людини дорівнює 10^{13}, і що на кожну клітину припадає від 10 до 100 мікробних клітин. При цьому площа контакту внутрішнього середовища з мікроорганізмами тільки в травній системі становить близько 300 м^2, що дорівнює площі великого стадіону. Ми не завжди можемо навіть уявити складність цієї взаємодії, тому що більшість мікроорганізмів не можуть рости на штучних середовищах, і наші знання щодо їх особливостей є доволі обмеженими. Проте ми знаємо, що мікроорганізми, які заселяють різноманітні біотопи людини, беруть участь у процесах формування і регуляції різноманітних біохімічних реакцій, імунної відповіді, харчової толерантності, протипухлинного захисту. Відомо, що за рахунок мікробів ми маємо, додатково до своєї спадкової програми, близько 40 генів, які продуктивно працюють на наш організм. Фактично, дисбіози призводять до скорочення додаткової спадкової програми, яку отримує організм від мікробів-симбіонтів. А в сукупному геномі людини й мікроорганізмів, які її «заселяють», геном людини займає всього трохи більше 1%. Тому не можна переоцінити вплив бактерій-симбіонтів на організм людини і важливість збалансованого паралельного існування людини і оточуючих мікроорганізмів [3, 4].

Сьогодні існують різноманітні шляхи боротьби з більшістю захворювань людини. Перший, який вже став традиційним і звиклим для більшості лікарів, – це масивне застосування все більш сучасних і активних антибіотиків при будь-яких захворюваннях, що супроводжуються ознаками запалення тканин і підвищенням температури. І ми спокійно сприймаємо масове профілактичне призначення антибіотиків при вірусних інфекціях у дітей, коли просто відсутня точка прикладання їх активності, призначення комбінацій антибіотиків при народженні недоношених дітей, при пневмонії, незрозумілих гіпертерміях, гелікобактерній інфекції. А що далі? Профілактичний щоденний прийом антибіотиків за сніданком? Збільшення доз і ускладнення комбінацій?

В той же час існує й інший шлях боротьби з патогенними і умовно патогенними мікроорганізмами – збільшення в організмі людини кількості корисних мікро-

Book_4(6).indb 5
05.10.2010 12:24:35

організмів, які будуть конкурентно гальмувати розвиток небезпечних для здоров'я людини мікроорганізмів, сприяти відновленню природної рівноваги біоценозу і еволюційних механізмів захисту. З цією метою застосовують пребіотики і пробіотики.

Давайте спробуємо розібратися у термінології: яка між ними різниця? Що саме і в якій ситуації доцільно використовувати?

Уперше термін **«пребіотики»** був застосований G. Gibson та M. Roberfroid у 1995 р. Вони визначили, що пребіотики – це речовини, які не перетравлюються і зумовлюють корисний для організму господаря фізіологічний ефект селективної стимуляції і збільшення кількості або активності індигенних бактерій [5]. M. Roberfroid у 2007 році уточнив це визначення, зазначивши, що ***пребіотики – це харчові компоненти, які селективно ферментуються і дозволяють викликати специфічні зміни в складі та/або активності гастроінтестинальної мікрофлори з користю для здоров'я господаря [6]***. При цьому серед значної кількості речовин, які мають подібні властивості, вчений виділив 2 основні групи з вираженим біфідогенним ефектом: *пребіотики інулінової групи* (інулін, олігофруктоза, фруктоолігосахариди [ФОС]) та *галактоолігосахариди* (ГОС) [6]. Інші автори відносять до важливих пребіотичних речовин ще лактулозу. Існують й інші, нові пребіотики, клінічний ефект яких на сьогоднішній день вивчений недостатньо. Пребіотичні речовини знаходяться у рослинах (злаки, бобові, банани, цибуля, спаржа), грудному молоці.

Уперше дитина зустрічається з пребіотиками, коли робить перший ковток материнського молока. Відомо, що до народження шлунково-кишковий тракт дитини не містить бактерій. Під час народження дитини здійснюється його швидка колонізація бактеріями, які входять до складу інтестинальної та вагінальної флори матері. Після цього склад мікрофлори змінюється внаслідок дії факторів навколишнього середовища, найбільш важливим з яких є характер харчування дитини. Ще у 1900 р. Tissier довів, що у дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні, основним компонентом мікрофлори кишок є біфідобактерії. Біфідодомінантна мікрофлора має чіткі захисні функції і сприяє формуванню механізмів імунної відповіді. В той же час у дітей на штучному вигодовуванні кількість біфідо- та лактофлори суттєво зменшується, що часто супроводжується різноманітними імунологічними порушеннями [3].

Перевага біфідобактерій у складі мікрофлори товстих кишок дітей, вигодовуваних грудьми, пояснюється кількома факторами, які присутні у грудному молоці матері. Це *молочна сироватка, нуклеотиди, лактоферин* та *олігосахариди*. Останні є другою за кількістю вуглеводною фракцією молока після лактози. Вони не розщеплюються ферментами шлунка, підшлункової залози та компонентами жовчі та в незмінному вигляді досягають товстих кишок, де здійснюють функцію пребіотиків, стимулюючи ріст біфідобактерій і супутніх лактобактерій [7]. ***Олігосахариди*** (ОС) виконують пребіотичну функцію завдяки тому, що вони підлягають процесу ферментації біфідобактеріями у товстих кишках і слугують останнім факторами росту. Ферментація відбувається за рахунок анаеробних процесів з утворенням більш дрібних частинок, які захоплюються бактеріальними клітинами і включаються в метаболізм із виділенням певної кількості енергії і деяких кінцевих продуктів, наприклад, коротколанцюгових жирних кислот. Таким чином, при потраплянні олігосахаридів у шлунково-кишковий тракт дитини відбувається формування фізіологічного мікробіоценозу кишок. Це надзвичайно важливо, тому що нормальна мікрофлора кишок дитини виконує безліч важливих функцій, включаючи процеси метаболічної адаптації, ферментації компонентів їжі, синтезу вітамінів і біологічно активних речовин. Вона бере участь у трофічній функції, конкурує з патогенними мікроорганізмами за харчові речовини і ділянки зв'язування, виробляє субстанції, що інгібують ріст патогенів, реалізує імунологічні захисні механізми, стимулює експресію генів, які відповідають за транскрипцію і трансляцію молекул цитокінів, забезпечує синтез факторів росту, необхідних для стимуляції проліферації і відновлення пошкоджених ділянок слизової оболонки [3].

Щоб зрозуміти відмінність між грудним і коров'ячим молоком, слід знати, що у молозиві концентрація нейтральних олігосахаридів (пребіотиків) становить 20-22 г/л, у зрілому грудному молоці – 10-13 г/л, тоді як у коров'ячому – менше 0,1 г/л, що є фатально недостатнім для забезпечення нормального розвитку колонізаційної мікрофлори. В грудному молоці присутні й кислі олігосахариди, проте їх концентрація у 10 разів менша [8]. Цей складний комплекс, який налічує близько 130 різних олігосахаридів, довгий час не могли синтезувати і ввести у суміші для дитячого харчування.

Пребіотичну концепцію грудного молока найбільш вдало реалізували вчені голландського наукового центру Numico Research у кінці XX сторіччя, які розробили, запатентували і вперше ввели у дитячі суміші лінійки Nutrilon *оригінальну пребіотичну суміш*. Вона складалася з 90% коротколанцюгових *галактоолігосахаридів* (ГОС) і 10% довголанцюгових *фруктоолігосахаридів* (ФОС) і була розроблена з урахуванням результатів аналізу складу олігосахаридів грудного молока. Це викликало певну революцію у підходах до дитячого харчування. На підставі досліджень найбільш вдалою була визнана концентрація олігосахаридів у сумішах 0,8 г/100 мл, яка забезпечує оптимальний біфідогенний ефект, подібний до дії олігосахаридів грудного молока. Ця суміш ГОС/ФОС відома під назвою «Immunofortis», її ефективність перевірена у численних дослідженнях високого рівня доказовості. Це привело до того, що **суміш для дитячого харчування, яка не містить олігосахаридів, не може вважатися повноцінним замінником грудного молока, оскільки не забезпечує дітям таких показників розвитку і метаболічного профілю, такого колонізуючого потенціалу й імуномодулюючої активності, як у дітей на природному вигодовуванні [9].**

Очевидно, що на сьогоднішній день ми маємо користуватися у своїй практичній діяльності даними, що ґрунтуються на принципах доказової медицини, тобто перевірені у відповідних, належним чином проведених клінічних дослідженнях. Чи маємо ми такі дані щодо пребіотиків – олігосахаридів?

Book_4(6).indb 6
05.10.2010 12:24:35

Найбільш відомими європейськими дослідниками ефективності застосування суміші ГОС/ФОС у дітей при штучному вигодовуванні є Guido Moro, Günther Boehm, Sertac Arslanoglu і Johann Garssen. Саме вони зі своїми колегами довели в контрольованих клінічних дослідженнях, що ***додавання до продуктів для вигодовування дітей суміші ГОС/ФОС («Immunofortis») у дозі 0,8 г/100 мл дає такі результати:***

- збільшує кількість біфідобактерій і лактофлори у випорожненнях дітей;
- зменшує кількість умовно патогенних штамів мікроорганізмів;
- нормалізує pH і консистенцію випорожнень [10];
- зміцнює імунну систему дитини протягом першого місяця життя;
- зменшує кількість захворювань дитини [11], частоту атопічного дерматиту у дітей перших 6 міс життя з групи ризику [12];
- стимулює і регулює імунну систему малюка подібно до компонентів грудного молока [13];
- знижує захворюваність на кишкові та респіраторні інфекції, ризик повторних інфекцій верхніх дихальних шляхів, зменшує використання антибіотиків [14, 15];
- зменшує кількість IgE, випадків симптомів алергії (атопічного дерматиту, бронхіальних симптомів та гострих алергічних шкірних реакцій) протягом перших 2 років життя дитини;
- удвічі зменшує захворюваність на гострі діареї, середній отит та інфекції, лікування яких потребує антибіотиків [16, 17, 19, 20].

Дані всіх таких клінічних досліджень вказують, що суміш пребіотичних олігосахаридів (ГОС/ФОС) має біфідогенний ефект, відіграє свою роль в профілактиці алергії, знижує захворюваність на інфекційні хвороби і природним шляхом зміцнює імунну систему немовлят.

Підсумовуючи світовий досвід, можна зробити висновок, що пребіотики, в тому числі пребіотики грудного молока і ГОС/ФОС молочних сумішей селективно збільшують кількість біфідо- і лактофлори у товстих кишках, розм'якшують випорожнення, регулюють перистальтику і pH кишок, збільшують резистентність до колонізації кишковими патогенами, мають доведений імуномодулювальний і імуностимулювальний ефект, позитивно впливають на продукцію і обмін жирних кислот, зменшують рівень холестеролу, поліпшують всмоктування кальцію і магнію, мінералізацію кісток, мають важливу трофічну і антинеопластичну функції. Активні дослідження ефекту використання пребіотиків у дітей перших років життя тривають, вивчається їх ефективність, корисність, можливі побічні дії [21].

Якщо зважити на те, що основна дія пребіотиків полягає у модифікації мікрофлори кишок, то виникає логічне питання: чи не краще відразу призначити дитині певні штами живих бактерій для досягнення позитивного клінічного ефекту? Однозначної відповіді на це запитання ще не існує.

Вперше термін **«пробіотик»** – фармакологічний препарат або біологічно активна добавка (БАД), що містить культуру нормальної мікрофлори людини, яка позитивно впливає на мікрофлору кишок та організм господаря – запропонували у 1965 році D. Lilly та R. Stillwell [22]. Спочатку під пробіотиками мали на увазі субстанції, які сприяли розвитку бактерій. Пізніше – живі бактерії, які нормалізували мікрофлору кишок. У подальшому сенс цього визначення неодноразово змінювався. Вчені зауважили, що пробіотичний ефект спостерігається і при застосуванні неживих бактерій або їх ДНК. Певний час термін «пробіотик» у західній медичній літературі визначався, як «препарат мікробних клітин або їх компонентів із корисним впливом на здоров'я та самопочуття господаря» або як «препарат на основі кишкових коменсалів, здатних здійснювати біологічний контроль в організмі, який має регуляторні, тригерні (пускові) властивості». Проте у 2002 році комітет FAO/WHO у своєму спільному рапорті визначив ***поняття пробіотик як «живі бактерії, при споживанні яких у відповідних кількостях має місце корисний ефект для здоров'я господаря» [23]***. У сумісному висновку було визначено, що основні штами пробіотиків первинно належать до двох генерацій: *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, які мають бути виділені з організму здорової людини, мати здатність вижити при проходженні через травну систему і розмножитися в товстому кишечнику [24]. При цьому штами *Enterococcus* не рекомендувалися до використання в якості пробіотиків. [25]. Було визначено, що всі штами пробіотиків мають бути названі згідно з Інтернаціональним Кодом, внесені до інтернаціональної колекції штамів, і що ідентифікація штамів має здійснюватися за допомогою фенотипічних тестів та генетичних методів визначення послідовності ДНК і 16sРНК. Культури штамів рекомендували зберігати у відповідних умовах, періодично проводити ідентифікацію штамів і їх пробіотичних властивостей. Було зазначено, що за результатами жодного тесту *in vitro* не можна прогнозувати пробіотичну активність штамів в організмі людини, а їх активність має визначатися в клінічних дослідженнях, які проводяться згідно з прийнятими стандартами доказової медицини. Позитивний ефект має бути співвіднесений із дозуванням і тривалістю використання кожного продукту або штаму [24]. Аналіз безпечності має включати визначення можливості передачі антибактеріальної або медикаментозної резистентності, властивої деяким пробіотичним мікроорганізмам. Експертна група додатково рекомендувала, щоб сухе молоко й дитячі молочні суміші, які містять живі лактобактерії, зберігали адекватну кількість життєздатних пробіотичних бактерій із стабільними пробіотичними властивостями протягом усього терміну зберігання, а на етикетці молочних сумішей були зазначені специфікації мікробних штамів і пропорції життєздатних мікроорганізмів [24]. Принциповим є те, що твердження щодо корисних властивостей конкретних штамів бактерій мають бути обов'язково підтверджені науковим досвідом, обґрунтовним клінічними дослідженнями. Опубліковане пізніше «Керівництво з оцінки пробіотиків» додатково підкреслило необхідність оцінки безпеки пробіотиків, ризику інфікування, імовірності розвитку септичного процесу у людей зі скомпрометованою імунною системою. В свою чергу Французька Агенція Хар-

Book_4(6).indb 7
05.10.2010 12:24:36

чової Безпеки (AFFSA – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) визначила принципи безпечного застосування пробіотиків у маленьких дітей, виключивши генетично модифіковані та нежиттєздатні мікроорганізми з формулювання «пробіотик» [26]. У звіті визначають 2 особливих періоди модифікації колонізаційної флори кишечника: перший тиждень життя, коли у дитини, яка вигодовується грудьми, розвивається мікрофлора з домінуванням біфідобактерій (або, якщо вона перебуває на штучному вигодовуванні, в неї розвивається більш різноманітний комплекс мікрофлори). Другий період формування мікрофлори кишечника припадає на той час, коли дитина переходить на додаткове харчування. У звіті був зроблений висновок, що можливі наслідки для здоров'я, пов'язані з формуванням ензиматичної активності більш різноманітної мікрофлори кишок у дітей на штучному харчуванні, залишаються невивченими.

На сьогодні ми маємо кілька типів пробіотичних препаратів, які широко використовують у якості лікувальних і профілактичних засобів. Це *монопрепарати*, які мають тільки один штам бактерій, і *мультипробіотики*, які містять від 2 до 16 штамів бактерій. Дещо окремо знаходяться *синбіотикі*, які містять як пребіотичні речовини (наприклад, інулін), так і пробіотичні штами живих бактерій. В науковій літературі існують дискусії щодо порівняльної ефективності використання моно- і мультипробіотиків та синбіотиків. На сьогоднішній день немає остаточних переконливих даних щодо переваги одних чи інших, хоча слід очікувати, що синбіотичні препарати матимуть кращий ефект за рахунок синергічної дії. Слід зазначити, що збільшення кількості штамів мікроорганізмів в одному препараті далеко не завжди супроводжується більш вираженим клінічним ефектом [27].

Якщо ще відносно недавно пробіотики не рекомендували недоношеним, новонародженим і дітям перших 6 місяців життя, то сьогодні погляди дещо змінилися. Використання пробіотиків – живих мікроорганізмів – вважають перспективним методом профілактики і лікування для дітей різних вікових груп. ***Найбільш часто показаннями для застосування пробіотиків, на думку вчених [21],*** є:

- профілактика некротизуючого коліту у недоношених дітей;
- необхідність застосування імуномодулювального ефекту у дітей;
- профілактика/лікування алергічних захворювань та реакцій харчової гіперчутливості у дітей;
- біотерапія із заміщенням антибіотикорезистентних штамів атибіотикочутливими;
- запобігання транслокаціям патогенних бактерій у внутрішні середовища організму;
- необхідність більш швидкого збільшення маси тіла;
- ерадикація деяких видів бактерій із організму (наприклад, *Helicobacter pylori*);
- відновлення мікрофлори кишок після застосування антибіотиків;
- нормалізація мікрофлори кишок відповідно до особливостей дієти;
- поліпшення метаболізму оксалатів;
- запобігання впливу потенційно небезпечних хімічних речовин;
- пригнічення патогенних мікроорганізмів у стаціонарних хворих;
- профілактика/лікування інфекцій сечовидільної системи;
- лікування інфекційних, в т. ч. вірусних діарей;
- поліпшення абсорбції кальцію та ліпідного спектру;
- лікування хронічних запальних захворювань кишок, хвороби Крона;
- потреба в допоміжній терапії при лікуванні аутоімунних захворювань: астми, ревматоїдного артриту, цукрового діабету I типу.

На сьогоднішній день розглядають можливості профілактичного/лікувального використання певних штамів живих мікроорганізмів навіть при таких захворюваннях, як колоректальний рак, аутизм, ожиріння.

Проблема, пов'язана з використанням пробіотиків, полягає у тому, що їх застосування вимагає чіткої відповіді на принципове питання – а які саме штами живих бактерій слід використовувати з профілактичною або лікувальною метою? І відповісти на це питання, особливо з урахуванням значних бізнес-інтересів і тиску з боку фармакологічних фірм, доволі важко. На перших етапах мова йшла про необхідність простого збагачення лакто- і біфідофлори кишечника, підтверджуваного аналізом випорожнень, у дітей із ознаками дисбактеріозу і, відповідно, про зменшення кількості умовно патогенних мікроорганізмів. Але на сьогодні доведено, що для різноманітних захворювань і патологічних станів характерним є переважання певних штамів бактерій з однієї групи, що суттєво ускладнює діагностику порушень мікробіоценозу та його корекцію. Так, у більш ранніх роботах було показано, що нестача лакто- та біфідобактерій з одночасним збільшенням кількості *Staphylococcus aureus, Clostridium* spp. може призводити до зменшення харчової толерантності, розвитку алергічних реакцій і атопічного дерматиту. У більш пізніх наукових працях було доведено, що у складі бактеріальної мікрофлори дітей з алергією і дітей-неалергіків спостерігаються різні штами біфідобактерій (відповідно, *B. adolescentis* і *B. bifidum*); різні штами лактобактерій присутні у здорових дітей і дітей з ожирінням, аутоімунними захворюваннями, гіперліпідемією [27, 28].

Це ще раз зумовлює доцільність використання в лікувальній практиці тільки тих пробіотиків, які довели свою ефективність у сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях.

Найбільш дослідженим пребіотичним штамом із доведеним клінічним ефектом більшість дослідників вважають *L. rhamnosus GG* (LGG). Добре вивченими є такі пробіотичні штами, як *B. lactis, B. breve, B. bifidus, B. infantis, B. lactis Bb12, B. animalis, B. longum, B. thermophilum, Streptococcus thermophilus, Saccharomyces boulardii, L. reuteri, L. rhamnosus, L. bulgaricus, L. casei, L. acidophilus, L. sporogenes, L. cellobiosus, L. curvatus, L. fermentum, L. plantarum*. Значна кількість досліджень присвячена вивченню ефективності одночасного застосування 2-3 різних пробіотичних штамів [28-31].

Book_4(6).indb 8
05.10.2010 12:24:36

На нашому ринку представлені різноманітні пробіотичні препарати і БАД. Найбільш цікавими з них, призначеними для дітей раннього віку, є краплі Біфі-форм Бебі (містять *B. lactis Bb12* та *Str. thermophilus*, дозволені з перших днів життя), краплі BioGaia (містять *L. reuteri Protectis*, дозволені з перших днів життя). Дітям старшим 6 місяців рекомендований Біфі-форм Дитячий у вигляді порошків або жувальних таблеток (містить *L. rhamnosus GG, B. lactis Bb12*, вітамін B_1 та вітамін B_6), для дітей старше 6 років доцільно застосовувати оптимальний синбіотик Біфі-форм Комплекс (містить пробіотичні штами *B. lactis Bb12, L. rhamnosus GG, L. acidophilus* та пребіотик інулін). Дітям, які можуть проковтнути капсулу з препаратом, можна призначити Біфі-форм *(B. longum, E. faecium)*, Лінекс *(*містить *L. acidophillus, B. infantis, E. faecium)*, Лацидофіл *(L. acidophilus R0052 і L. rhamnosus R0011)*. Застосування таких препаратів, як Ентерол, Ентерожерміна є доволі ефективними при різноманітних діареях.

З практичної точки зору слід пам'ятати, що ефективність пробіотичної терапії залежить не тільки від штамів бактеріальних препаратів і їх доз, але й від тривалості застосування препаратів. Мінімально ефективним терміном прийому живих бактерій вважають 2 тижні. При лікуванні пієлонефритів термін терапії пробіотиками може сягати 6 місяців. З певною обережністю слід використовувати пробіотики у дітей перших 6 місяців життя (для цього мають бути чіткі клінічні й мікробіологічні показання), у дітей з важкими імунодефіцитними станами. Дещо сумнівним виглядає і необхідність застосування пробіотичних препаратів при однократному курсі антибактеріальної терапії у дітей старшого віку.

Порівнюючи ефективність застосування пре- і пробіотиків, слід врахувати, що пребіотики забезпечують фізіологічний шлях регуляції мікрофлори шлунково-кишкового тракту, вони не мають антигенних властивостей і можливостей формування антибіотикорезистентності, здатні впливати на структуру індигенного шару кишок; пом'якшують фекалії, стимулюють перистальтику кишок, нормалізують випорожнення дитини. Використання пробіотиків дозволяє швидше досягти клінічного ефекту і нормалізації обмінних порушень. При виражених порушеннях мікробіоценозу кишок, ряді гострих і хронічних захворювань доцільно використовувати синбіотики – препарати, що мають у своєму складі як пребіотики, так і пробіотики.

Таким чином, на сьогоднішній день завдяки використанню пребіотиків і пробіотиків ми маємо можливість селективно змінювати склад мікрофлори кишок і опосередковано впливати на різноманітні імунологічні, метаболічні та захисні механізми з користю для здоров'я пацієнта. При виборі препаратів доцільно враховувати як власний досвід, так і дані доказової медицини. В перспективі завдяки подібним препаратам ми зможемо здійснювати фізіологічну регуляцію ряду патологічних процесів і захворювань.

Література

1. Андрейчин М.А. Новые этиологические формы инфекционных болезней // Инфекционные болезни. – 2005. – № 1. – С. 59-68.

2. Богадельников И.В. Человек и микроорганизмы – за кем будущее //Новости медицины и фармации.–2007.– № 13.–С.12-13.

3. Няньковський С. Добрянський Д., Марушко Ю. та ін. Харчування дітей раннього віку: теорія і практика. – Львів: Ліга-Прес, 2009. – 288 с.

4. Няньковський С., Шаєвська Х., Заричанський Я. Роль пробіотиків у профілактиці і лікуванні захворювань у дітей та дорослих // Здоров'я України – 2005. – № 8. – С.40-41.

5. Gibson G.R., Roberfroid M. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. J Nutr 1995; 125: 1401-12.

6. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. J Nutr 2007; 137: 830-837.

7. Pediatric Nutrition in Practice. – Ed. by B.Koletzko. – Basel: Karger, 2008. – 305 p.

8. Boehm G., Fanaro S., Jelinek J., et al. Prebiotic concept for infant nutrition. Acta Paediatrica 2003; 92 (suppl 441): 64-67.

9. Boehm G., Stahl B., Jelinek J., et al. Prebiotic carbohydrates in human milk and formulas. Acta Paediatrica 2005; 94 (Suppl 449): 18-21.

10. Moro G., Minoli I., Mosca M., et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002; 34: 291-295.

11. Boehm G., Stahl B., Garssen J., et al. Prebiotics in infant formulas: immune modulators during infancy. Nutrafoods 2005; 4: 51-57.

12. Moro G., Arslanoglu S., Stahl B., et al. A mixture of prebiotic ligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. Arch Dis Child. 2006; 91: 814-819.

13. Fanaro S., Ntherboehm G., Garssen J., et al. Galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides as prebiotics in infant formulas: A review. Acta Paediatrica 2005; 94 (suppl 449): 22-26.

14. Moro G., Arslanoglu S. Reproducing the bifidogenic effect of human milk in formula-fed infants: Why and how? Acta Paediatrica 2005; 94: 14-17.

15. Bruzzese E, Volpicelli M, Salvini F, et al. Early administration of GOS/FOS prevents intestinal and respiratory infections in infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 42: E95.

16. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first six months of life. J Nutr 2007; 137: 2420-2424.

17. Bruzzese E., Volpicelli M., Squeglia V., et al. A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: An observational study. Clinical Nutrition 2009; 2: 1-6.

18. Boehm G., Stahl B.. Supplement: Effects of probiotics and prebiotics oligosaccharides from milk. J Nutr 2007; 137: 847-849.

19. Rao S., Srinivasjois R., Patole S. Prebiotic Supplementation in full-term neonates: a systematic review of randomized controlled trials. Arch Pediatr Adolesc Med 2009; 163: 755-764.

20. Arslanoglu S., Moro G.E., Schmitt J., et al. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. J Nutr 2008; 138: 1091-1095.

21. Sherman P., Cabana M., Gibson G., et al. Potential roles and clinical utility of prebiotics in newborns, infants, and children: Proceedings from a Global Prebiotic Summit Meeting, New York City, June 27-28, 2008. J Pediatr 2009; 155: S61-70.

22. Lilly D.M., Stillwell R.H. Probiotics: Growth promoting factors produced by microorganisms. Science 1965; 147: 747-748.

23. FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organisation). Joint FAO/WHO Working Group Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada: 2002.

24. Agostoni C., Axelson I., Braegger C., et al. Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by ESPGHAN Committee on nutrition. J Ped Gastroenterol Nutr 2004; 38: 365-374.

25. FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organisation). Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk With Live Lactic Acid Bacteria. – Cordoba, Argentina: 2001.

26. AFSSA (Agence Francaise de Securite Sanitaire des Aliments). Alimentation Infantile et Modification de la Flore Intestinale (working document). 2003 – 136 p.

27. Probiotics in Pediatric Medicine /Ed. By S.Michail, P.Sherman. – Humana Press. – 2009. – 352 p.

28. Rinne M., Kalliomaki M., et al. Probiotic intervention in the first months of life: short-term effects on gastrointestinal symptoms and long-term effects on gut microbiota. J Ped Gastroenterol Nutr 2006; 43: 200-205.

29. Szajewska H. Probiotics and prebiotics in preterm infants: Where are we? Where are we going? www://elsevier.com/locate/earlhumdev

30. Collins M.D., Gibson G.R.. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. Am J Clin Nutr 1999; 69: 1052-1057.

31. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity (Review) The Cochrane Library. – 2009. – Issue 4.

Book_4(6).indb 9
05.10.2010 12:24:36

Лихорадка у детей

Д.м.н., профессор
С.П. Кривопустов

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

Лихорадка – один из самых частых и важнейших клинических симптомов различных заболеваний детского возраста. В течение первых двух лет жизни у ребенка отмечается обычно 4-6 эпизодов повышения температуры тела; лихорадка у детей наблюдается при 35% амбулаторных обращений в педиатрии и 20% госпитализаций в детские отделения неотложной помощи в мире (J.R. Avner, 2006; M. Auron, 2009; A. Van den Bruel et al., 2010).

Лихорадкой у детей следует считать повышение температуры тела в прямой кишке:
- **в возрасте до 3 мес > 38,0 °С;**
- **от 3 мес до 2 лет > 38,3 °С;**
- **старше 2 лет > 38,0 °С.**

Принято считать, что в подмышечной впадине температура на 0,8-1,0 °С ниже ректальной, а в полости рта и наружном слуховом проходе – на 0,5-0,6 °С. Температура тела в норме колеблется в течение дня – самая низкая отмечается ночью и утром (2.00-6.00 ч), самая высокая – вечером (17.00-19.00 ч). Она также повышается в течение 30 мин после выполнения ребенком физических упражнений и в течение 1 ч после приема горячей жидкости или пищи.

В настоящее время большинство специалистов считают, что температура тела у ребенка должна считаться повышенной, если она превышает 37,2 °С при аксиллярном измерении или 38,0 °С при ректальном измерении (B.R. Totapally, 2005 и др.). В соответствии со стратегией ВОЗ/ЮНИСЕФ по интегрированному ведению болезней детского возраста, лихорадкой считают аксиллярную температуру тела 37,5 °С и выше, при этом указано, что ректальная температура приблизительно на 0,5 °С выше аксиллярной (2008).

Американская академия педиатрии рекомендует измерять температуру тела у детей:
- до 3 мес ректально;
- от 3 мес до 3 лет ректально или аксиллярно;
- от 4 до 5 лет – ректально, орально или аксиллярно;
- старше 5 лет – орально или аксиллярно.

На практике, когда родители ребенка говорят, что он «весь горит», они обычно бывают правы, субъективная оценка родителями температуры тела у ребенка имеет чувствительность 75-85% и специфичность 75-85% (J.R. Avner, 2006).

Субфебрильной называют лихорадку до 38 °С, фебрильной – при 38,1-41 °С (высокой фебрильной или пиретической – при 39,1-41 °С), гиперпиретической – при > 41°С. *По типу лихорадки* выделяют: постоянную (febris continua) – с разницей между утренней и вечерней температурой не более 1 °С; послабляющую (febris remittens) – с суточным колебанием температуры > 1 °С; перемежающую (febris intermittens) – как remittens, но утренний минимум лежит в пределах нормы; истощающую (febris hectica) – когда суточные колебания температуры могут превышать 3 °С, с изнуряющими потами; обратную (febris inversus) – с утренней температурой выше вечерней; нерегулярную (febris irregularis) – с чередованием различных типов лихорадки. *По форме лихорадки* – волнообразную (febris undulans) и возвратную (febris recurrens). В своем развитии лихорадка всегда проходит *3 стадии*: на первой стадии температура повышается (stadia incrementi), на второй – удерживается некоторое время на повышенном уровне (stadia fastigi), а на третьей – снижается до исходной (stadia decrementi).

В целом лихорадка может быть следствием инфекций, вакцинации, тканевых повреждений (травма, ожог), злокачественных заболеваний (лейкемия, лимфома, метастазирующие заболевания), приема некоторых лекарств (лекарственная лихорадка), диффузных болезней соединительной ткани, гранулематозных заболеваний (саркоидоз), эндокринных (тиреотоксикоз, феохромоцитома), метаболических нарушений (уремия, подагра), генетических нарушений (семейная средиземноморская лихорадка) и других причин.

При инфекционной лихорадке экзогенные пирогены действуют на моноциты, макрофаги и другие клетки, заставляя их продуцировать эндогенные пирогены. Так, гранулоциты и макрофаги синтезируют и выделяют такие эндогенные пирогены, как интерлейкин 1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактор некроза опухолей и интерфероны. Мишенью для действия эндогенных пирогенов является терморегуляторный центр – преоптическая

Book_4(6).indb 10
05.10.2010 12:24:37

область переднего гипоталамуса, которая синтезирует простагландин E_2, индуцирующий лихорадку. ИЛ-1 стимулирует секрецию простагландинов, амилоидов А и Р, С-реактивного белка, гаптоглобина, α_1-антитрипсина и церулоплазмина, инициируется продукция ИЛ-2 Т-лимфоцитами и повышается экспрессия клеточных Ig-рецепторов, а также происходит усиление пролиферации В-лимфоцитов и стимуляция секреции антител.

Таким образом, вначале лихорадка имеет защитное биологическое значение для затруднения размножения вирусов и бактерий, их гибели. При адекватной реакции ребенка на повышение температуры тела теплоотдача соответствует повышенной теплопродукции, что клинически проявляется розовой или умеренно гиперемированной окраской кожи, влажной и теплой на ощупь (так называемая *розовая лихорадка*). Тахикардия и учащение дыхания соответствуют уровню температуры тела, и такой вариант лихорадки считается прогностически благоприятным.

Продукция тепла, сочетающаяся с лихорадкой, увеличивает потребление кислорода (на каждый 1 °С выше 37 °С уровень потребления кислорода увеличивается на 13%), продукцию двуокиси углерода и сердечный выброс. Если реакция ребенка на повышение температуры тела неадекватна и теплоотдача существенно меньше теплопродукции, то клинически наблюдаются выраженное нарушение состояния и самочувствия ребенка, озноб, кожа бледная, холодные стопы и ладони (так называемая *бледная лихорадка*), наблюдается чрезмерная тахикардия, одышка. Такое течение лихорадки прогностически неблагоприятно и является прямым показанием для оказания неотложной помощи.

Быстрый и неадекватный подъем температуры тела сопровождается нарушением кровообращения, обмена веществ в организме и прогрессивно возрастающей дисфункцией жизненно важных органов и систем организма, включая отек головного мозга. Так, на фоне патологии центральной нервной системы лихорадка может спровоцировать развитие приступа судорог, возможно усиление притока крови к мозгу и повышение внутричерепного давления. Лихорадка может существенно усугублять предсуществующую кардиальную или легочную недостаточность у пациента. На практике чаще повреждение головного мозга обусловлено осложнениями основного заболевания, которое является причиной лихорадки (например, менингитом), чем собственно высокой температурой тела, а разрушительное действие температуры > 42 °С базируется на данных о влиянии *in vitro* на ферментные системы.

Врачи и родители должны помнить о том, что **при высокой лихорадке могут быть фебрильные судороги, которые проявляются, как правило, в возрасте от 6 мес до 5 лет и имеют генетическую предрасположенность.** При отсутствии предрасполагающих факторов само по себе повышение температуры тела обычно не вызывает судорог, однако лихорадка снижает порог судорожной готовности у лиц, страдающих судорожным синдромом, в частности, при предрасположенности к фебрильным судогогам.

Часто в начале лихорадки или в разгаре ее, если температура тела резко колеблется, наблюдается озноб. *Озноб* – это вызванное спазмом поверхностных кожных кровеносных сосудов ощущение холода, сопровождающееся мышечной дрожью (главным образом жевательных мышц, затем мышц плечевого пояса, спины и конечностей) и спазмом кожных мышц («гусиная кожа»). При ознобе отдача тепла организмом во внешнюю среду уменьшается, а выработка его возрастает вследствие мышечных сокращений, что ведет к повышению температуры тела, после чего озноб обычно заканчивается.

Очень высокие цифры температуры (> 41 °С) чаще всего имеют центральный генез в результате дисфункции ЦНС или перегревания. Температура < 36 °С чаще связана с воздействием холода, гипотиреозом или передозировкой антипиретиков. Терминологически «лихорадка» отличается от «гипертермии» тем, что лихорадка возникает из-за смещения установочной точки в гипоталамусе чаще ввиду запуска пирогенных цитокинов, а *гипертермия* – состояние, при котором нарушено функционирование системы терморегуляции (например, при тепловом ударе, нарушениях со стороны гипоталамуса при травме и др.).

Емкое определение этих состояний приводит B.R. Totapally (2005). Лихорадка – управляемое повышение температуры ядра при повышении установочной точки гипоталамического термостата в ответ на физиологическую угрозу хозяину. Лихорадка является частью температурного ответа, характеризующегося цитокин-медиированным подъемом температуры ядра. Под гипертермией подразумевают нерегулируемое повышение температуры ядра, при котором воспалительные цитокины играют минимальную роль. Гипертермия связана с нарушениями в контроле терморегуляции и характеризуется стойким повышением температуры ядра, отсутствием суточных колебаний температуры тела, не реагирует на антипиретические лекарственные средства. Когда температура тела превышает 41 °С, это называют гиперпирексией.

Следует отличать понятие «лихорадка без явного инфекционного очага» и «лихорадка неизвестного происхождения». О *«лихорадке без явного инфекционного очага»* говорят, когда ее продолжительность не превышает 1 нед, а данные анамнеза и клинического исследования не позволяют выявить причины. Термин *«лихорадка неизвестного происхождения или неясной этиологии»* применяют в случае, если у ребенка с лихорадкой данные тщательно собранного анамнеза, клинического осмотра и лабораторного обследования не позволяют установить диагноз в течение 2 недель (некоторые специалисты считают, что в течение 3 недель для амбулаторных или 1 недели для стационарных пациентов).

При «лихорадке без явного инфекционного очага» у детей раннего возраста нужно исключить, прежде всего, вирусные инфекции, менингит, пневмонию, инфекции мочевой системы, остеомиелит или артрит, инфекции желудочно-кишечного тракта и бактериемию. Многие дети с лихорадкой при отсутствии очага инфекции не нуждаются в антимикробной терапии, так как нередко причиной лихорадочного состояния является вирусная инфекция. Однако при этом особо нужно помнить, что не менее частая причина лихорадки – ин-

Book_4(6).indb 11
05.10.2010 12:24:37

фекция мочевой системы, а ведущим ее этиологическим фактором является *E. coli*, что требует назначения соответствующих антимикробных средств.

В почти половине случаев «лихорадки неясной этиологии» ее причиной оказываются инфекционные заболевания, но возможны также системные заболевания соединительной ткани, новообразования и др. Из инфекционных заболеваний на первом месте – инфекции органов дыхания, за ними следуют инфекции мочевой системы, костей и ЦНС. По данным J.C.J. Gartner. (1992), в 10,7% случаев «лихорадки неясной этиологии» диагноз не удавалось поставить, а у 12,6% лихорадка разрешилась естественным путем без лечения.

У ребенка с лихорадкой после тщательно собранного анамнеза, проводится клиническое обследование, где акцент должен быть сделан, в частности, на:

- оценке наличия сыпи;
- оценке физического развития (в частности, динамики массы тела);
- признаках интоксикации;
- осмотре конъюнктивы (например, при аденовирусной инфекции, кори, др.);
- наличии насморка, симптомов синусита;
- осмотре глотки, измерении частоты дыхания, наличия хрипов и других физикальных явлений при аускультации легких;
- наличии кардиальных шумов, дизритмии;
- гепатомегалии, спленомегалии;
- осмотре костей и суставов.

Лабораторные тесты включают анализ крови (в частности, количество лейкоцитов, количество и морфология эритроцитов, СОЭ, уровень С-реактивного белка, прокальцитонина), мочи, бактериологическое исследование крови, мочи, кала, по показаниям иммунологические тесты на вирус Эпштейна – Барр и цитомегаловирус, болезнь кошачьих царапин, гепатиты А, В, С, определение титра антистрептолизина-О и др. Обсуждается люмбальная пункция и исследование спинномозговой жидкости. Из инструментальных методов могут быть актуальными рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография параназальных пазух, грудной клетки, живота, магнитно-резонансная томография костей таза и конечностей и др. **В дифференциальной диагностике вирусных и бактериальных инфекций респираторного тракта** для определения бактериальной этиологии заболевания рационально использовать рекомендации В.К. Таточенко (2009) по данным анализа крови: лейкоцитов $> 15 \times 10^9$, нейтрофилов $> 10 \times 10^9$, палочкоядерных $> 1,5 \times 10^9$, С-реактивный белок > 30 мг/л, прокальцитонин > 2 нг/мл.

Известны 3 больших проспективных исследования в мире (Бостонское, Филадельфийское, Рочестерское), где были установлены *критерии низкой вероятности бактериальной инфекции у грудных детей с лихорадкой*. По данным исследования в Рочестерском университете, критериями низкого риска тяжелой бактериальной инфекции у детей до 3 мес с лихорадкой без явного инфекционного очага являются: отсутствие среднего отита, инфекции кожи, признаков остеомиелита или артрита, количество лейкоцитов 5000-15 000 в 1 мкл, абсолютное количество палочкоядерных нейтрофилов ≤ 1500 в 1 мкл, менее 10 лейкоцитов в поле зрения в анализе мочи. По данным Бостонского исследования: лейкоцитоз < 20 000, лейкоцитов в поле зрения в анализе мочи < 10, отсутствие инфильтратов на рентгенограмме грудной клетки, число лейкоцитов в 1 мкл ликвора < 10.

По данным Филадельфийского исследования: лейкоцитоз < 15 000, в анализе мочи лейкоцитов в поле зрения < 10 и отсутствие бактерий, отсутствие инфильтратов на рентгенограмме грудной клетки, число лейкоцитов в 1 мкл ликвора < 8, отношение палочкоядерных нейтрофилов к их общему числу < 0,2. При этом наибольшая чувствительность (100%) и специфичность (100%) свойственна именно Филадельфиским критериям (J.R. Avner, 2006).

В Йельском университете (США) была разработана шкала, призванная помочь врачам в обнаружении серьезных заболеваний при лихорадке у детей в возрасте от 2-3 до 24-36 мес. Данная Yale Acute Illness Observation Scales оценивает 6 клинических симптомом и признаков (характер плача, реакцию на присутствие родителей, состояние бодрствования, цвет кожи, степень гидратации, общительность) от 1 балла (норма) до 5 баллов (сильно выраженный признак).

Особое значение имеет **дифференциальная диагностика лихорадки с петехеальной сыпью**. Кроме менингококцемии, которую необходимо подозревать прежде всего, следует знать, что ее могут вызывать сепсис, риккетсиозы, вирусные инфекции (в частности, Коксаки А9, ECHO 9, Эпштейна – Барр, цитомегаловирус), а также неинфекционные заболевания (например, пурпура Шенлейна – Геноха при васкулите, тромбоцитопения при лейкемии и др.)

Менингококцемия – генерализованная форма менингококковой инфекции, характеризующаяся бактериемией с массивной гибелью менингококков и проявляющаяся симптоматикой острой септицемии с развитием инфекционно-токсического шока и тромбогеморрагическим синдромом. Начало острое, часто первым симптомом является внезапное повышение температуры тела до высоких цифр. Важный симптом заболевания – геморрагическая звездчатая сыпь на коже. На догоспитальном этапе лечение менингококковой инфекции должно начинаться немедленно, запрещается транспортировать больного без оказания медицинской помощи. Должны быть обеспечены венозный доступ и инфузионная терапия, оксигенотерапия, антимикробная, глюкокортикостероидная, посиндромная терапия согласно соответствующим протоколам лечения.

Геморрагические лихорадки – группа острых инфекционных заболеваний с лихорадочными реакциями и разнообразными геморрагиями. Эти лихорадки подразделяются на отдельные нозологические формы по характеру клинического течения, особенностям возбудителя и в соответствии с географической областью распространения, обусловленной природной очаговостью этих болезней. Возбудители геморрагических лихорадок относятся к семействам вирусов (тогавирусы, буньявирусы, аренавирусы, филовирусы), общим свойством которых является высокий тропизм к эндотелию сосудов. К ним относятся, в частности, такие лихорадки

Book_4(6).indb 12
05.10.2010 12:24:37

как Крымская-Конго, Омская, Кьясанурского леса, желтая, Денге, Чикунгунья, долины Рифт, геморрагическая с почечным синдромом, Аргентинская, Боливийская, Венесуэльская, Бразильская, Марбурга, Эбола.

Дифференциальный диагноз лихорадки и лимфаденопатии у детей требует исключить инфекции, злокачественные новообразования, различные воспалительные и аутоиммунные заболевания. Многие инфекционные агенты вызывают лихорадку и лимфаденопатию, при этом следует знать, что увеличение единственного лимфатического узла с лихорадкой обычно вызывают *Fracisella tularensis, Bartonella henselae* и различные микобактерии. Оцарапывание кошкой соответствует способу передачи *B. henselae*. Туляремия наиболее часто распространяется при укусе или оцарапывании диким животным. Наиболее частыми злокачественными заболеваниями являются острая лимфобластная лейкемия, лимфома и нейробластома. Среди системных заболеваний соединительной ткани необходимо, прежде всего, исключать системный ювенильный ревматоидный артрит, синдромы системного васкулита и системную красную волчанку.

Периодическая лихорадка должна предусматривать дифференциацию между семейной средиземноморской лихорадкой, PFAPA (синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита, аденопатии), синдромами гипер-IgD, TRAPS, Макла – Уэлса.

Острая ревматическая лихорадка представляет собой системное заболевание соединительной ткани с преимущественной локализацией процесса в сердечно-сосудистой системе, развивающееся после инфицирования β-гемолитическим стрептококком группы А предрасположенных лиц, главным образом детей 7-15 лет. Несмотря на то, что распространенность и заболеваемость острой ревматической лихорадкой в последние десятилетия в развитых странах значительно снизилась, не следует забывать постулат J. Rotta: «ревматизм не исчезнет, пока циркулирует β-гемолитический стрептококк группы А».

Нейтропеническая лихорадка – это повышение температуры тела у пациентов с нейтропенией (количеством нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9$/л), обусловленной заболеванием или проведением химио- или лучевой терапии. Лихорадка у пациентов с нейтропенией в 80% случаев связана с развитием инфекции: в 40% удается получить микробиологические подтверждения инфекции, в 20% диагноз основан на клинических данных и еще в 20% не исключается возможность инфекционного заболевания. Определяющим моментом в развитии инфекционных осложнений является не только уровень, но и длительность нейтропении. Признаки локального инфекционного процесса у больных с нейтропенией часто отсутствуют, и единственным симптомом инфекции зачастую является лишь лихорадка.

У новорожденных и младенцев первых месяцев жизни перегревание является важнейшей причиной лихорадки, так же как и инфекционные факторы. Важно следить за поддержанием оптимального теплового режима новорожденного ребенка. Хорошим клиническим приемом, позволяющим отличить лихорадку, обусловленную заболеванием, от возможного перегрева, является определение разницы между температурой кожи живота и кожи пятки. Если они одинаковы, то возможен перегрев, а более низкая температура пятки чаще указывает на инфекционную лихорадку с периферической вазоконстрикцией.

Особая настороженность педиатров и семейных врачей к лихорадке у детей в возрасте до 2 мес связана с тем, что именно в этой возрастной группе более высок риск тяжелой бактериальной инфекции (около 10%); иммунная система может оказаться не в состоянии препятствовать инфекционному процессу; клиническая интерпретация симптомов в этом возрасте наиболее сложна. Все лихорадящие дети младше 3 мес, у которых начальные проявления лихорадки сопровождались токсической реакцией, должны быть госпитализированы в стационар с обязательным полным обследованием и назначением антимикробной терапии.

Представляет практический интерес **алгоритм действия врача при лихорадке у ребенка в возрасте от 2 мес до 5 лет, разработанный ВОЗ (2005).** Так, *при сборе анамнеза* необходимо обратить внимание на:

- продолжительность лихорадки;
- наличие кожной сыпи;
- ригидность мышц затылка;
- головную боль;
- боль при мочеиспускании;
- боль в ухе;
- посещение регионов, где распространена малярия.

При физикальном обследовании ребенка с лихорадкой акцент необходимо следать на такие клинические проявления, как ригидность затылочных мышц (менингит), болезненность суставов (артрит), учащенное дыхание или втяжение грудной клетки (пневмония), петехеальная сыпь (менингококковая инфекция), изменения слизистой оболочки глотки (инфекция глотки), болезненность в ухе и изменения при отоскопии (отит), желтуха, выраженная бледность ладоней, патологические изменения при пальпации живота.

Проблемно ориентированный подход к ведению лихорадки выделяет: инфекционную лихорадку без локальных симптомов (исключить септицемию, инфекцию мочевой системы, ВИЧ-инфекцию, малярию, брюшной тиф и др.), инфекционную лихорадку с локальными симптомами, но без сыпи (исключить вирусную инфекцию верхних дыхательных путей, пневмонию, менингит, острый средний отит, мастоидит, остеомиелит, септический артрит, инфекцию кожи и мягких тканей, абсцесс глотки, синусит и др.), лихорадку с сыпью (исключить менингококковую инфекцию, корь и др.) Отдельно выделяют лихорадку продолжительностью более 7 дней, при которой особое значение приобретает исключение абсцессов различной локализации, инфекционного эндокардита, острой ревматической лихорадки, туберкулеза, различных других заболеваний, распространенных в местности проживания ребенка.

Клиницист всегда должен обращать внимание на **соотношение выраженности лихорадки и частоты сердечных сокращений.** Так, при повышении температуры тела на 1 °С, частота сердечных сокращений (ЧСС) увеличивается на 8-12 сокращений в минуту. В терапии широко известно правило Либермейстера (K. Liebermeister, не-

Book_4(6).indb 13
05.10.2010 12:24:38

мецкий врач, 1833-1901 гг.): повышение температуры на 1 °С приводит к учащению пульса в среднем на 8 ударов в 1 мин. В исследовании Hanna & Greenes (2004) изучали связь между ЧСС и температурой тела у детей в возрасте до 1 года – с каждым повышением температуры на 1 °С ЧСС в покое возрастала на 9,6 ударов в мин. Отклонения от этой закономерности свидетельствует о наличии относительной брадикардии или тахикардии. Это, в частности, может помочь заподозрить поражение сердечно-сосудистой системы у ребенка.

A. Van den Bruel et al. (2010) констатируют, что до настоящего времени педиатрам сложно прогнозировать тяжесть течения инфекции на основании ее первичных клинических проявлений. Идентификация клинических симптомов, имеющих значение для подтверждения либо исключения возможной тяжелой инфекции на амбулаторном этапе медицинской помощи детям, была целью систематического обзора, проведенного Европейской научно-исследовательской рабочей группой. В результате поиска по электронным базам данных (Medline, Embase, DARE, CINAHL) первоначально было отобрано 1939 исследований, посвященных тяжелой инфекции у детей (1982-2007). Оказалось, что диагностическая ценность повышенной температуры зависела от распространенности тяжелых инфекций в месте исследования. Позитивную значимость она имела лишь в местах с минимальной распространенностью тяжелых инфекций, где подъем температуры > 40 °С повышал вероятность заболевания у ребенка с 0,8% до 5%. Напротив, отсутствие высокой температуры (< 38,5-38,9 °С) было самым значимым признаком исключения тяжелых инфекций в местах с их высокой распространенностью; хотя этот симптом в некоторых из этих центров не имел диагностической ценности. Йельская шкала для оценки состояния ребенка с лихорадкой в возрасте от 1,5 мес до 3 лет имела низкую информационную значимость для подтверждения либо исключения диагноза тяжелых инфекций.

Нередко возникает вопрос – можно ли объяснить лихорадку прорезыванием зубов? Некоторые исследования и клинический практический опыт показывают, что при этом возможно незначительное повышение температуры тела, однако высокая лихорадка у ребенка не должна связываться с реакцией на прорезывание зубов. В амбулаторной педиатрии наиболее часто лихорадка у детей наблюдается: при острых респираторных вирусных инфекциях и гриппе, при остром среднем отите, остром тонзиллофарингите, острых синуситах, остром бронхите, пневмонии, при детских инфекционных заболеваниях, например, кори, ветряной оспе, при инфекции мочевой системы, при кишечных инфекциях, после вакцинации.

Ребенок с лихорадкой нуждается в постельном режиме. Для усиления теплоотдачи необходимо раздеть ребенка. Температура воздуха в комнате должна быть в пределах обычного физиологического режима. Важно обеспечить адекватное увлажнение воздуха в детской комнате. Обязательно обильное питье для обеспечения повышенной теплоотдачи за счет обильного потоотделения. Кормление ребенка обеспечивается в зависимости от аппетита, нельзя кормить малыша насильно. Весьма полезна углеводистая пища, а свежее молоко при лихорадке не рекомендовано. Особенно важно следить за профилактикой дегидратации ребенка с лихорадкой.

Из ***физических методов*** борьбы с лихорадкой возможно обтирание кожи водой (температура воды 29,4-32 °С). При этом не рекомендованы обтирания спиртом с водой, водкой, уксусом (возможность всасывания через кожу) или ледяной водой (резкое снижение температуры тела вызывает спазм сосудов и уменьшение теплоотдачи). Важным является контроль опорожнения кишечника.

Лихорадка с аксиллярной температурой < 38-38,5 °С у ранее здоровых детей, как правило, не требует медикаментозного лечения. В англоязычной литературе признано, что при ректальной температуре у детей старше 3 мес при цифрах 38,0-39,0 °С нет показаний к антипиретикам, а при цифрах 39,1-41,2 °С показаны антипиретики. Важно учитывать преморбидный фон: лихорадка может ухудшить сердечную недостаточность у больных с заболеванием сердца или хронической анемией (например, при серповидно-клеточной анемии), легочную недостаточность у больных с хронической патологией легких и нарушения метаболизма у детей с диабетом, врожденными нарушениями обмена.

В целом стадия снижения температуры начинается после исчерпания запаса экзогенных пирогенов или прекращения образования эндогенных пирогенов под действием внутренних (естественных) или экзогенных (лекарственных) антипиретических факторов. Таким образом, по показаниям проводится медикаментозная терапия лихорадки. Важнейшая задача – не только уменьшить дискомфорт пациента, но и предотвратить дегидратацию, фебрильные судороги. Удобно использовать рекомендации В.К. Таточенко (2005) относительно показаний к снижению температуры с помощью жаропонижающих средств. Так, показания к антипиретикам у ранее здоровых детей в возрасте старше 3 мес: температура > 39,0 °С и/или мышечная ломота, головная боль; у детей с фебрильными судорогами в анамнезе: > 38-38,5 °С; у детей с тяжелыми заболеваниями сердца, легких, ЦНС: > 38,5 °С; у детей первых 3 мес жизни: > 38 °С.

При выборе лекарственного средства для медикаментозного лечения лихорадки нужно помнить, что аспирин противопоказан пациентам до 15-летнего возраста при ОРВИ, гриппе, ветряной оспе ввиду высокого риска развития синдрома Рейе. Должно быть резко ограничено использование метамизола в связи с риском развития агранулоцитоза.

Как правило, педиатры рекомендуют парацетамол (ацетаминофен) или ибупрофен.

Преимущество методики чередования парацетамола и ибупрофена не получило в настоящее время убедительной доказательной базы, хотя нередко используется в практике.

В дальнейшем, наряду со снижением повышенной температуры тела у ребенка, необходимо выяснить причину лихорадки и направить терапевтические усилия на ее устранение. Курсовое применение антипиретиков без

Book_4(6).indb 14
05.10.2010 12:24:38

уточнения причин лихорадки недопустимо, важно лечение основного заболевания, вызвавшего лихорадку.

Вопросы, связанные с лихорадкой, в педиатрии активно изучаются. Например, A. Pisacane etc. (2010) опубликовали проспективное когортное исследование на базе Центра детской вакцинации Университета Федерика II (Италия) с включением 460 детей первого года жизни и показали, что грудное вскармливание способствует снижению частоты возникновения лихорадки после проведения вакцинации.

Литература

1. Волосовець О.П., Кривопустов С.П. Кишеньковий довідник педіатра і сімейного лікаря (амбулаторна педіатрія). – Харків: Новое слово, 2010.

2. Геппе Н.А., Малахов А.Б. Лихорадка у детей. Причины развития и методы лечения // Здоровье ребенка. – 2009. – № 1 (16).

3. Карманный справочник по оказанию стационарной помощи детям. Руководство по ведению наиболее распространенных заболеваний в условиях ограниченных ресурсов. – ВОЗ. – 2005.

4. Крамарев С.А. Лечение лихорадки у детей (лекция для врачей) // Современная педиатрия. – 2006. – № 3 (12).

5. Секреты лечения детских инфекций / Клейн Дж. Д., Заутис Т.Е. Пер. с англ. – М.: Издательство БИНОМ, 2007.

6. Секреты неотложной педиатрии / Стивен М. Селбст, Кейт Кронэн. Пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2006.

7. Секреты педиатрии / Полин Р.А., Дитмар М.Ф. Пер. с англ. – М. – СПб.: Издательство БИНОМ, 1999.

8. Ann Van den Bruel et al. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. Lancet 2010; 375.

9. Balagangadhar R., Totapally M. D. Лихорадка, "лихорадкофобия" и гипертермия: Что нужно знать педиатру? // International Pediatrics. – 2005. – 20 (2).

10. Integrated management of childhood illness. IMCI chart booklet – standard. World Health Organization; UNICEF. – 2008.

11. Mackowiak PA. Temperature regulation and the pathogenesis of fever. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone; 2005.

12. Nelson Textbook of Pediatrics. Robert M. Kliegman, Richard E. Behrman, Hal B. Jenson, Bonita F. Stanton, 18th edition, Saunders, 2007.

ДАЙДЖЕСТ

Тривале застосування антибіотиків для профілактики рецидивів інфекцій сечовивідних шляхів у дітей: результати мета-аналізу

У мета-аналізі рандомізованих контрольованих досліджень оцінювали ефективність і безпеку тривалого профілактичного застосування антибіотиків (АБ) при рецидивуючих інфекціях сечовивідних шляхів (ІСШ) у дітей.

Для 11 досліджень із загальною кількістю пацієнтів 2046 оцінювали: частоту виникнення рецидивів ІСШ з клінічною і лабораторною симптоматикою; повторні позитивні результати бактеріологічного дослідження сечі; появу нових або погіршення наявних рубцевих змін в паренхімі нирок; частоту і структуру небажаних явищ під час і після лікування.

Аналіз показав, що частота виникнення симптоматичних рецидивів ІСШ статистично достовірно не розрізнялася для групи, що отримувала АБ (12,4%), і контрольної групи (відношення ризиків [ВР] 0,83; 95% ДІ 0,66-1,05). Подальший аналіз чутливості та підгруповий аналіз з урахуванням наявності або відсутності у пацієнтів міхурно-сечовідного рефлюксу, демографічних даних пацієнтів і супутніх захворювань, анамнезу з ІСШ, локалізації ІСШ і тривалості лікування також не виявив достовірних відмінностей між групами. Проте коли дослідження розділили за якістю, тільки в дослідженнях з прихованим розподілом до групи профілактичного отримання антибіотиків або до контрольної групи було зафіксовано зниження частоти рецидивів ІСШ на фоні АБ-профілактики.

Призначення АБ знижувало ризик повторних позитивних результатів бактеріологічного дослідження сечі (ВР 0,50; 95% ДІ 0,34-0,74). Підгруповий аналіз, обмежений пацієнтами без міхурно-сечовідного рефлюксу, продемонстрував аналогічні результати (ВР 0,52; 95% ДІ 0,33-0,83), тоді як у пацієнтів з рефлюксом відзначалося статистично недостовірне зниження ризику позитивних результатів бактеріологічного дослідження сечі (ВР 0,82; 95% ДІ 0,61-1,09).

У семи дослідженнях було встановлено, що частота виникнення нових або погіршення наявних рубцевих змін в паренхімі нирок достовірно не відрізнялася між групами (ВР 0,95; 95% ДІ 0,51-1,78).

Отже, профілактичне призначення АБ дітям із рецидивуючими ІСШ для зниження ймовірності виникнення рецидивів не має достатньої доказової бази. Оскільки розглянуті в мета-аналізі дослідження мали обмеження з методологічного дизайну, потрібне проведення великомасштабних високоякісних подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень у цієї категорії пацієнтів.

Dai B., Liu Y., Jia J., Mei C. Long-term antibiotics for the prevention of recurrent urinary tract infection in children: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. 2010; 95: 499-508

Book_4(6).indb 15
05.10.2010 12:24:38

Физиология и патология гемостаза

Часть 2. Патология сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза: методы диагностики, интерпретация результатов

Д.м.н., профессор
О.С. Третьякова

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

Патология системы гемокоагуляции в педиатрической практике может быть представлена как *тромбозами*, так и *геморрагическим синдромом*. Однако наиболее часто многие заболевания у детей сопровождает именно геморрагический синдром, отличительным признаком которого является повышенная кровоточивость. Развитие геморрагического синдрома у детей может быть обусловлено различными патогенетическими механизмами, в том числе первичной патологией системы гемостаза, метаболическими сдвигами, нарушением функции печени и др.

В условиях патологии возникновение геморрагического синдрома может быть обусловлено:

- нарушением сосудистой проницаемости *(вазопатии)*;
- количественным и/или качественным дефектом тромбоцитарного звена гемостаза *(тромбоцитопении, тромбоцитопатии)*;
- патологией коагуляционного звена гемостаза: дефицитом коагулянтов или повышенным содержанием антикоагулянтов *(коагулопатии)*.

Геморрагические диатезы – это группа заболеваний, объединенных общим симптомом – повышенной кровоточивостью (геморрагическим синдромом).

Классификация геморрагических диатезов

Вазопатии

1. Наследственные:
- болезнь Рандю – Ослера;
- пурпура при наследственной патологии соединительной ткани: синдром Элерса – Данло (синдром гиперэластической кожи), синдром Марфана, врожденная ломкость костей, синдром Луи-Бар (телеангиэктазии кожи с атаксией) и др.;
- синдром Казабаха – Меррит: гемангиома в сочетании с тромбоцитопенией и анемией;
- ангиоматоз сетчатки Гиппеля – Линдау;
- идиопатический гемосидероз легких и др.

2. Приобретенные:
- геморрагический васкулит и другие виды аллергических васкулитов;
- симптоматические васкулиты при системных заболеваниях соединительной ткани, медикаментозных и пищевых аллергозах;
- инфекционные и токсические вазопатии;
- гиповитаминозные вазопатии при дефиците витаминов С, Р и др.

Тромбоцитопении

1. Первичные: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, наследственные тромбоцитопении;

2. Вторичные (симптоматические): при системной красной волчанке, диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС-синдроме), гемобластозах, апластических анемиях, иммунодефицитных состояниях (в том числе и ВИЧ-инфекции), хроническом гепатите, инфекционных заболеваниях (в том числе и TORCH-инфекциях) и др.

Среди тромбоцитопений различают группы:

1. Наследственные. Основная масса наследственных тромбоцитопений – это в основном тромбоцитопатии, т. е. нарушения функциональных свойств тромбоцитов. Встречаются относительно редко.

2. Приобретенные – обусловленные:
- иммунными нарушениями (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура);
- механической травмой тромбоцитов (гемангиомы, гиперспленизм и др.);
- угнетением пролиферации клеток костного мозга (при апластических анемиях, химических и радиационных повреждениях костного мозга);
- замещением костного мозга опухолевой тканью (гемобластозы);
- соматической мутацией (болезнь Маркиафавы – Микели);
- повышенным потреблением тромбоцитов (ДВС-синдром, тромбозы);
- дефицитом витамина B_{12} и фолиевой кислоты.

Тромбоцитопатии

1. Наследственные – расстройства:
- адгезии тромбоцитов (синдром Бернара – Сулье и др.);
- агрегации (тромбастения Гланцмана и др.);
- освобождения внутритромбоцитарных субстанций:

Book_4(6).indb 16
05.10.2010 12:24:39

а) дефицит α-гранул (синдром «серых» тромбоцитов);
б) дефицит δ-гранул;
в) другие дефекты секреции;
- прокоагуляционной активности;
- функции тромбоцитов при других наследственных дефектах.

2. Приобретенные – обусловленные:
- действием лекарственных препаратов;
- хронической почечной недостаточностью;
- наличием антитромбоцитарных антител;
- экстракорпоральным кровообращением;
- хроническими заболеваниями печени;
- гематологической патологией, а именно:

– миелопролиферативными заболеваниями;
– миелодисплазией и острой лейкемией;
– приобретенным синдромом Виллебранда.

Коагулопатии

1. Наследственные:
– гемофилия А или В;
– болезнь (синдром) Виллебранда;
– редкие формы: дефицит факторов I (дисфибриногенемии), II, V, VII, X, XI (ранее – гемофилия С), XII, XIII.

2. Приобретенные:
– дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания (геморрагическая болезнь новорожденных);
– ДВС-синдром;
– антикоагулянтная терапия препаратами кумариновой группы, гепарином;
– иммунокоагулопатии.

Геморрагический синдром реализуется в виде геморрагической сыпи и кровотечений, однако имеет свои особенности в зависимости от причин его вызывающих, а также механизма развития. Он может проявляться в виде:
- *петехий* (мелкоточечных кровоизлияний) при нарушении сосудистой проницаемости;
- *экхимозов и кровотечений* из микроциркуляторного русла при тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях;
- *гематом, гемартрозов* и отсроченных во времени *кровотечений* при коагулопатиях.

Однако рассматривать развитие геморрагического синдрома только в таком упрощенном варианте было бы некорректно, так как зачастую имеет место сочетанная патология (например, при нарушении состояния тромбоцитов нарушается и сосудистая проницаемость, т. е. помимо экхимозов возникают и петехии).

Понимание закономерностей развития геморрагического синдрома имеет практическую значимость, так как позволяет правильно определить направление диагностического поиска, оценить клиническую ситуацию, избрать адекватную, а значит, и эффективную лечебную тактику.

Клинико-лабораторные критерии патологии первичного (сосудисто-тромбоцитарного) звена гемостаза

Клиническими эквивалентами нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза являются:
- *петехии* – мелкоточечные (диапедезные) кровоизлияния, возникающие в результате пропотевания эритроцитов через неповрежденную сосудистую стенку вследствие нарушения ее проницаемости (сосудистый компонент);
- *экхимозы* (в быту называемые «синяками»), возникновение которых обусловлено нарушением трофики сосуда (прежде всего за счет снижения ангиотрофической функции тромбоцитов) с последующим снижением эластичности, и в результате – нарушением целостности сосуда. Последнее влечет за собой выход форменных элементов крови за пределы поврежденного сосуда, инфильтрацию ими окружающих тканей и формирование экхимозов.
- *кровотечения* из сосудов микроциркуляторного русла (наиболее частыми являются десневые, носовые, реже – маточные, почечные, кишечные и др.).

Методы исследования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

Выбор методов оценки сосудисто-тромбоцитарного гемостаза зависит в первую очередь от клинических проявлений заболевания и склонности больного к кровотечениям или тромбозам. Тесты оценки первичного гемостаза подразделяют на основные (базисные) и дополнительные.

К наиболее распространенным базисным методам исследования первичного гемостаза относят:
- клинические пробы на резистентность капилляров;
- лабораторные методы оценки состояния тромбоцитов.

Пробы на резистентность (ломкость) капилляров. Клиническими тестами, свидетельствующими о патологии первичного звена гемостаза (и прежде всего его сосудистого компонента), являются положительные клинические пробы на резистентность (ломкость) капилляров – щипка, жгута и проба Кончаловского – Румпеля – Леде (манжеточная). Последняя проба являеется наиболее корректной и часто используемой.

Методика проведения пробы Кончаловского – Румпеля – Леде: на верхней части ладонной поверхности предплечья очерчивают круг диаметром 5 см. На плечо накладывают манжету от тонометра и поддерживают в течение 5 мин давление на уровне 90-100 мм рт. ст. Через 5 мин после снятия манжеты (после восстановления кровообращения в конечности) подсчитывают число геморрагий в очерченном круге. В норме количество петехий не превышает 10, при 11-20 геморрагиях проба считается слабо положительной, при 20-30 – положительной, более 30 – резко положительной. Оценивается не только число, но и размеры кровоизлияний: в норме они не превышают 1 мм в диаметре.

Лабораторные показатели, свидетельствующие о нарушении сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза:
- увеличение длительности кровотечения;
- наличие тромбоцитопении или тромбоцитоза;
- изменения тромбоцитарных индексов;
- нарушение функционального состояния тромбоцитов: адгезии, индуцированной агрегации с АДФ, коллагеном, адреналином, тромбином, ристоцетином (определение активности фактора Виллебранда) и другими веществами.

Book_4(6).indb 17
05.10.2010 12:24:39

Время (длительность) кровотечения. Этот показатель характеризует функциональную активность тромбоцитов и их взаимодействие с сосудистой стенкой. Фактически это время от момента нанесения стандартной раны кожи до момента прекращения вытекания крови, т. е. время остановки кровотечения. В норме для формирования первичного тромбоцитарного тромба, т. е. первичной остановки кровотечения, организму необходимо от 2 до 4 мин.

Наиболее распространенным лабораторным тестом, отражающим этот процесс, является определение времени кровотечения по Дуке (определение длительности кровотечения из микрососудов без дополнительной компрессии). Существуют также методы определения времени кровотечения на фоне венозного стаза (сдавление плеча манжетой до 40 мм рт. ст. с проколами или надрезами кожи предплечья) – пробы Айви, Борхгревинка и др.

Принцип метода определения времени кровотечения по Дуке: фиксируется время остановки кровотечения из капилляров и венул кожи, целостность которых нарушается строго дозированно с помощью плоского ланцета для получения крови из пальца или специального скарификатора с ограничителем глубины разреза. Выступающие капли крови промокают каждые 15-30 сек фильтровальной бумагой, не прикасаясь к ране. Время засекается с помощью секундомера. Как только наступает момент, когда фильтровальная бумага становится чистой, т. е. прекращается образование новых капель крови, секундомер выключают и определяют общую длительность кровотечения, а также оценивают размеры капель. Существуют многочисленные модификации этого теста, основанные на точном измерении длительности кровотечения из ранки на мочке уха, мякоти ногтевой фаланги пальца руки или верхней трети ладонной поверхности предплечья. *Единицы измерения: минуты. Референсные значения: 2-4 мин.*

Увеличение времени кровотечения наблюдается при выраженных тромбоцитопениях или/и тяжелых нарушениях их функции (тромбоцитопатиях). Следует также помнить, что у 60% больных с умеренно выраженной патологией тромбоцитов тест оказывается малоинформативным, и результат этого анализа находится в пределах нормы. Помимо малой информативности этого теста к его недостаткам следует отнести:

- низкую чувствительность: отсутствие удлинения времени кровотечения не всегда позволяет исключить нарушения тромбоцитарного или сосудистого компонентов первичного гемостаза;
- низкую специфичность, т. к. не позволяет однозначно интерпретировать результаты метода.

К достоинствам метода следует отнести его простоту, так как определение времени кровотечения по Дуке возможно непосредственно у постели больного и не требует наличия лаборанта, что немаловажно в экстренных ситуациях, развивающихся довольно часто в ночное время, и вдали от клинических больниц.

Этот тест не выявляет всех тромбоцитарных нарушений, хотя справедливости ради следует признать, что фактически такого метода не существует вовсе. Определение времени кровотечения по Дуке следует рассматривать как скрининговый тест, использование которого позволяет помимо тромбоцитопений заподозрить тромбоцитопатии различного генеза, болезнь Виллебранда и нарушения проагрегантных свойств сосудистой стенки.

В тоже время при выявлении патологии нецелесообразно проводить повторение этого исследования, необходимо использовать более чувствительные и специфические методы.

Определение количества тромбоцитов. Наибольшее распространение в настоящее время получили три метода подсчета тромбоцитов в крови: подсчет в камере Горяева; подсчет в мазках крови; электронно-автоматический метод. Каждый из них имеет свои достоинства и недостатки.

Метод подсчета тромбоцитов в камере Горяева проводится по стандартной методике с учетом разведения крови и объема большого квадрата счетной сетки Горяева с применением фазово-контрастного микроскопа для лучшего контрастирования тромбоцитов. Он является наиболее точным, но достаточно трудоемким.

Метод подсчета тромбоцитов в окрашенных мазках крови по Фонио основан на подсчете числа тромбоцитов на 1000 эритроцитов с последующим пересчетом на 1 л крови. Кровь смешивают с раствором магнезии сульфата или ЭДТА . Мазки готовят на предметных стеклах и окрашивают их по Романовскому – Гимзе. В каждом поле зрения микроскопа подсчитывают число эритроцитов и тромбоцитов, передвигая мазок до тех пор, пока не будут просчитаны 1000 эритроцитов. Зная число эритроцитов в 1 л крови, рассчитывают количество тромбоцитов в этом объеме. Однако следует учитывать, что у больных с анемией достоверность полученного результата выглядит весьма сомнительно.

Автоматический метод подсчета тромбоцитов с использованием современных электронных приборов значительно облегчает и ускоряет исследование, в связи с чем находит в последние годы все большее распространение в клинической практике. *Единицы измерения: $n \times 10^9$/л. Референсные значения: 180-380 $\times 10^9$/л.*

Напомним, что тромбоциты (кровяные пластинки, бляшки Биццоцеро) – это плоские безъядерные образования овальной или округлой формы с гладкой поверхностью диаметром 2-4 мкм, окруженные мембраной **(рис. 1а)**. При соприкосновении с какой-либо чужеродной поверхностью тромбоциты становятся активированными и приобретают звездчатую форму с нитевидными отростками (псевдоподиями) **(рис. 1б)**.

Кровяные пластинки образуются в красном костном мозге путем отщепления участков цитоплазмы от гигантских клеток – мегакариоцитов. Фактически тромбоциты – это безъядерные фрагменты их цитоплазмы. Из каждого такого мегакариоцита может возникнуть до 1000 тромбоцитов. Средняя продолжительность жизни тромбоцитов в норме составляет 6,9 ± 0,3 дня (с колебаниями от 5 до 11 дней), при тромбоцитопенической пурпуре срок их жизни резко укорачивается (вплоть до 0,7 ± 0,1 дня). Разрушение кровяных пластинок происходит преимущественно в селезенке.

У здорового человека количество тромбоцитов в периферической крови подвержено значительным колебаниям в течение суток – от 180 до 380 $\times 10^9$/л.

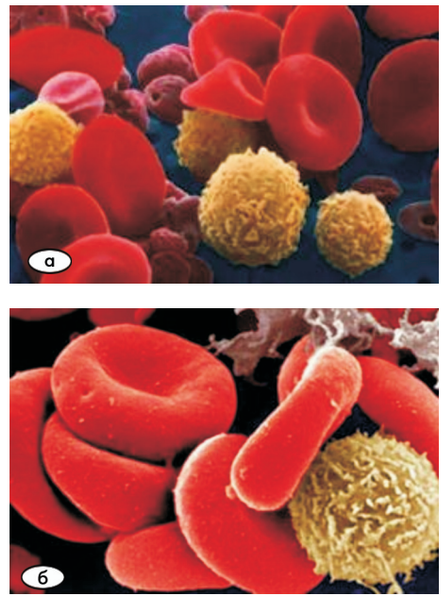
Book_4(6).indb 18
05.10.2010 12:24:40

Тромбоцитопенией считается снижение количества тромбоцитов периферической крови менее 150 × 10^9 /л. Она сопровождает:

- *врожденные тромбоцитопении:*
  - синдром Вискотта – Олдрича;
  - синдром Чедиака – Хигаси;
  - синдром Фанкони;
  - аномалия Мея – Хеглина;
  - синдром Бернара – Сулье (гигантских тромбоцитов) и др.
- *приобретенные тромбоцитопении:*
  - в периоде новорожденности: недоношенность, гемолитическую болезнь новорожденных, неонатальную тромбоцитопеническую пурпуру и др.;
  - острый ДВС-синдром;
  - острую лейкемию и миелодиспластические синдромы;
  - метастазы опухолей в костный мозг;
  - гипо(а)пластические анемии;
  - мегалобластные анемии;
  - нарушение образования в организме тромбоцитопоэтина;
  - иммунные процессы (системную красную волчанку и др. системные заболевания соединительной ткани, антифосфолипидный синдром, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунный тиреоидит и др.)
  - тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (болезнь Мошковица);
  - гемолитико-уремический синдром;
  - синдром Фишера – Эванса (приобретенную аутоиммунную гемолитическую анемию в сочетании с аутоиммунной тромбоцитопенией);
  - лекарственную тромбоцитопению, в том числе гепарин-индуцированную тромбоцитопению;
  - тромбоз почечных вен;
  - спленомегалию и гепатолиенальный синдром;
  - тромбоцитопению, ассоциированную с инфекцией (вирусные и бактериальные инфекции, риккетсиоз, малярию, токсоплазмоз);
  - застойную сердечную недостаточность;
  - эклампсию и преэклампсию;
  - гемодиализ у больных с хронической почечной недостаточностью, гемосорбцию;
  - интенсивную гемотрансфузионную терапию;
  - химиотерапию и лучевую терапию;
  - пароксизмальную ночную гемоглобинурию.

Повышение числа тромбоцитов, или *тромбоцитоз* – увеличение числа тромбоцитов более 400 × 10^9/л отмечается при:

- мегакариоцитарных и миелолейкемиях, эритремии;
- вторичных, реактивных тромбоцитозах в случаях спленэктомии (через 1-3 недели);
- внутриполостных кровоизлияниях после оперативных вмешательств;
- подостром токсико-инфекционном ДВС-синдроме (спустя 7-10 дней от начала);
- перенесенном остром кровотечении;
- болезни Кавасаки;
- злокачественных новообразованиях (предвестник опухоли легкого, поджелудочной железы) и других причинах хронического ДВС-синдрома.



Примечание: красным цветом обозначены эритроциты, желтым -– лейкоциты, сиреневым – тромбоциты.

Рисунок 1. Тромбоциты в крови: а – неактивные (источник: http://www.medkurs.ru); б – активированные (источник: http://zdorovevsem.ru)

Тромбоцитарные индексы. При проведении исследования тромбоцитов аппаратным методом помимо их количества вычисляют тромбоцитарные индексы (MPV, PDV – тромбоцитарную гистограмму и PCT).

- *MPV (mean platelet volume – средний объем тромбоцитов)* увеличивается с возрастом: с 8,6- 8,9 фл у детей 1-5 лет до 9,5 – 10,6 фл у людей старше 70 лет. «Молодые» (юные) кровяные пластинки имеют больший объем, поэтому при ускорении тромбоцитопоэза средний объем тромбоцитов возрастает. *Единицы измерения: фемтолитр (фл, fL; 1 фл = 1 мкм^3). Референсные значения: 7,0 – 11,0 фл.*

Увеличение среднего объема тромбоцитов наблюдается у больных с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, тиреотоксикозом, сахарным диабетом, миелопролиферативными заболеваниями, атеросклерозом, а также у курильщиков и лиц, страдающих алкоголизмом. MPV снижается после спленэктомии, при синдроме Вискотта – Олдрича.

- *PDV (platelet distribution width – ширина распределения тромбоцитов по объему)* количественно отражает гетерогенность популяции этих клеток по размерам, т. е. степень анизоцитоза тромбоцитов **(рис. 2)**. Наличие в крови преимущественно молодых форм приводит к сдвигу гистограммы вправо, старые клетки располагаются в гистограмме слева. *Единицы измерения: %. Референсные значения: 15,0-17,0%.*
- *PCT (platelet crit – тромбокрит)* является параметром, который отражает долю объема цельной крови, занимаемую тромбоцитами. Он аналогичен гематокриту. *Единицы измерения: %. Референсные значения: 0,108-0,282%.*

Функциональное состояние тромбоцитов. При оценке функционального состояния тромбоцитов следует помнить, что тромбоциты находятся в кровотоке в виде неактивированных и активированных форм. В крови они находятся в плазменном слое, около 10% из них – вблизи эндотелия, т. е. осуществляют питание сосудистой стенки. Активация пластинок наступает в результате контакта с активирующей поверхностью и действия некоторых факторов свертывания. Активированные

Book_4(6).indb 19
05.10.2010 12:24:40

тромбоциты продуцируют ряд веществ, необходимых для гемостаза. Среди них выделяют эндогенные и экзогенные.

К *эндогенным факторам* тромбоцитов относят:

- *Фактор 1 – тромбоцитарный акцелератор* – глобулин, участвующий в образовании протромбиназы и ускоряющий образование тромбина из протромбина, подобно V плазменному фактору. В норме находится в неактивном состоянии. Для его перевода в активное состояние необходимо наличие незначительного количества (даже следов) тромбина.
- *Фактор 2 – акцелератор тромбина* (син.: *фибринопластический фактор*), синтезируемый в тромбоцитах белок, ускоряющий превращение фибриногена в фибрин.
- *Фактор 3 – тромбоцитарный тромбопластин* (син.: *тромбопластин кровяной, частичный тромбопластин, тромбопластический фактор пластинок, мембранный фосфолипидный фактор*). Представляет собой липопротеид. Служит матрицей для взаимодействия плазменных факторов гемокоагуляции, образования их активных комплексов. По своим свойствам он идентичен кефалину и мембранному фактору эритроцитов – эритроцитину, эритрофосфатиду. Необходим для эндогенного образования протромбиназы, способствующей превращению протромбина в тромбин.
- *Фактор 4 – антигепариновый*. Обладает выраженной антигепариновой активностью за счет нейтрализации гепариновой активности плазмы. Освобождению фактора 4 из тромбоцитов способствует тромбин, а отчасти – и фактор Хагемана. Снижение количества тромбоцитов повышает чувствительность крови к гепарину.
- *Фактор 5 – агглютинабельный* (син.: *фибриноген тромбоцитов, фибриногеноподобный фактор свертываемый*) иммунологически идентичен фибриногену. Интенсивно выделяется из тромбоцитов под влиянием тромбина. Фактор 5 тромбоцитов принимает участие в агрегации тромбоцитов и тем самым способствует созданию прочного тромба.
- *Фактор 6 – тромбостенин* (син.: *ретрактоэнзим, ретрактозим*), представляет собой сократительный белок тромбоцитов, напоминающий актомиозин мышечных волокон. При сокращении тромбостенина происходит ретракция кровяного сгустка. При этом тромбоциты подтягиваются друг к другу, что в свою очередь приводит к сближению нитей фибрина. Сгусток обезвоживается, становится более компактным.
- *Фактор 7 – антитромбопластический (*син.: *тромбоцитарный котромбопластин)*. Препятствует образованию активной протромбиназы, а также замедляет перевод протромбина в тромбин. В присутствии гепарина его антикоагулянтное действие усиливается.

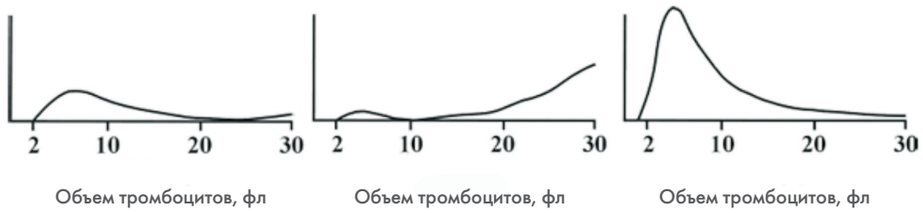


Рисунок 2. Тромбоцитарная гистограмма: а – в норме; б – при тромбоцитопении; в – при гипертромбоцитозе (за счет наличия макротромбоцитов)

- *Фактор 8 – антифибринолитический (*син.: *антифибринолизин)*.
- *Фактор 9 – фибринстабилизирующий фактор* – вещество, аналогичное фактору XIII плазмы. Участвует в стабилизации фибрина (превращении растворимого фибрина в нерастворимый).
- *Фактор 10 – серотонин* (син.: *5-гидрокситриптамин, сосудосуживающий фактор*). Тромбоциты обогащаются серотонином при прохождении через сосуды желудочно-кишечного тракта и печени. Серотонин выделяется из тромбоцитов во время их агрегации, вызванной АДФ, адреналином, коллагеном. Серотонин обладает многими свойствами: дает сосудосуживающий эффект, изменяет артериальное давление, является антагонистом гепарина; при тромбоцитопении способен нормализовать ретракцию кровяного сгустка и в присутствии тромбина ускорять переход фибриногена в фибрин. Роль серотонина значима в течении аллергических реакций, в деятельности центральной нервной системы, сердца и сосудов, двигательного аппарата и в развитии инфекционных заболеваний.
- *Фактор 11 – АДФ (аденозиндифосфат)* – фактор агрегации тромбоцитов. При выходе на поверхность тромбоцитов АДФ способствует их склеиванию между собой. Кроме того, АДФ усиливает адгезию тромбоцитов к поврежденной стенке сосуда.

В качестве *экзогенных тромбоцитарных факторов* рассматривают адсорбировавшиеся на поверхности тромбоцитов различные плазменные факторы свертывания крови и фибринолиза – протромбин, тромбопластин, проакцелерин, конвертин, факторы VIII, IX, X, XI, XII, плазминоген и другие. Они образуют так называемую плазматическую атмосферу тромбоцитов, играющую роль в уплотнении и консолидации пластиночного тромба. Поэтому считается, что тромбоциты наиболее существенно влияют на интенсивность и скорость локального свертывания в зоне тромбообразования, а не на процесс свертывания крови вообще.

Функциональное состояние тромбоцитов выясняют с помощью оценки их адгезии, агрегации. Среди многочисленных методов определения *адгезивности тромбоцитов* наибольшее распространение получил метод определения ретенции на стеклянных шариках. Метод основан на подсчете числа тромбоцитов в венозной крови до и после ее пропускания с определенной скоростью через стандартную колонку со стеклянными шариками.

Методика определения ретенции (адгезивности) тромбоцитов: в полиэтиленовый или силиконированный

Book_4(6).indb 20
05.10.2010 12:24:40

Таблица 1. Индуцированная агрегация тромбоцитов

Индуцирующий агент	Пределы нормальных значений (%)	Трактовка результатов
АДФ	50 – 75	Снижение агрегации: при приобретенных тромбоцитопатиях (при пернициозной анемии, остром и хроническом лейкозах, миеломе)
Коллаген	69 – 93	Снижение при синдроме Вискотта – Олдрича, уремии
Адреналин	42 – 92	Снижение при тромбастении, синдроме Вискотта – Олдрича
Ристомицин	50 – 150	Снижение при болезни Виллебранда

стеклянный шприц набирают 2 мл свежевзятой крови с добавлением лимоннокислого натрия (цитратной крови), присоединяют к нему полихлорвиниловую трубку (колонку) со стеклянными шариками диаметром 0,2-0,4 мм и устанавливают шприц в инфузионный насос, позволяющий опорожнять шприц со скоростью 2 мл в минуту. Количество тромбоцитов определяют дважды: до и после пропускания крови через колонку со стеклянными шариками.

Индекс ретенции (адгезивности) тромбоцитов рассчитывают по формуле:

$$ИР = (A - B/A) \times 100\ (\%),$$

где ИР – индекс ретенции (адгезивности); А – количество тромбоцитов в крови до пропускания ее через колонку; В – количество тромбоцитов в крови после ее прохождения через колонку.

Единицы измерения: %. Референсные значения: 20-55%.

Интерпретация результатов. Уменьшение этого показателя свидетельствует о нарушении адгезии тромбоцитов и встречается при многих врожденных тромбоцитопатиях (тромбастения Гланцмана, болезнь Бернара – Сулье, болезнь Виллебранда и др.).

Важную роль в формировании тромбоцитарной агрегации играют производные арахидоновой кислоты: тромбоксан A_2 – мощный агрегирующий и сосудосуживающий агент, образующийся в тромбоцитах; простациклин (PGI_2) – основной ингибитор агрегации, вырабатывающийся в сосудистой стенке.

Агрегацию тромбоцитов исследуют в обогащенной тромбоцитами плазме крови с помощью специальных фотометров (агрегомеров) либо макро- (микроскопически) – путем подсчета тромбоцитарных агрегатов и свободнолежащих тромбоцитов (качественные методы). Вариант исследования агрегации тромбоцитов на стекле (по А.С. Шитиковой) менее чувствителен, чем метод с применением агрегометра, но требует меньше времени и используется при скрининге для отбора пациентов с грубыми нарушениями тромбоцитарного гемостаза (выраженной тромбоцитопенией или тромбоцитопатией) в группу риска для профилактики, например, интра- и послеоперационных кровотечений. Преимущества имеет графическая регистрация процесса на агрегометре, но выполнение такого рода исследований требует большого количества плазмы и затрат времени. Принципы определения агрегационной активности основываются на регистрации агрегации по изменению оптической плотности богатой тромбоцитами плазмы (оптические или турбодиметрические агрегометры) и электропроводности в цельной крови (кондуктометрические агрегометры).

Агрегационную функцию тромбоцитов определяют при воздействии различных физиологических агрегирующих (индуцирующих) агентов **(табл. 1)**. При исследовании функций тромбоцитов индуктор агрегации добавляется к плазме, обогащенной тромбоцитами. Для исследования индуцированной агрегации тромбоцитов используют физиологические индукторы, такие как тромбин, адреналин, АДФ, коллаген и др. Кроме того, существуют специальные индукторы, такие как ристоцетин (ристомицин). Этот индуктор инициирует связывание фактора Виллебранда с мембранным рецептором Ib-IX тромбоцитов и таким образом вызывает их агрегацию. Для диагностики большинства наследственных и приобретенных тромбоцитопатий достаточно исследования функциональных параметров тромбоцитов с использованием четырех агонистов: *АДФ, адреналина, коллагена* и *ристомицина*.

Полученные агрегатограммы анализируют по нескольким количественным параметрам: времени начала агрегации после добавления соответствующего стимулятора; амплитуде агрегатограммы на 2 и 6-й минутах; общей площади агрегатограммы и др.

В зависимости от используемого стимулятора и его дозы агрегатограмма может иметь различную форму. В виде одной большой волны агрегации - при использовании в качестве стимуляторов агрегации коллагена, тромбина и ристомицина; двухволновой агрегатограммы – при добавлении к тромбоцитарной плазме малых доз АДФ.

Интерпретация результатов. При оценке агрегаторгамм, полученных при использовании в качестве стимулятора малых доз АДФ, следует учитывать, что: *первая волна* регистрируемой кривой отражает начальную агрегацию тромбоцитов, обусловленную введением извне стимулятора этого процесса; *вторая волна* связана с реакцией высвобождения из тромбоцитов собственных биологически активных веществ (адреналина, АДФ, тромбоксана A_2 и др.), которые усиливают начавшуюся агрегацию кровяных пластинок.

В тоже время отсутствие на агрегатограммах, полученных при использовании в качестве стимулятора малых доз АДФ, второй волны агрегации свидетельствует об уменьшении в тромбоцитах количества гранул, содержащих биологически активные вещества (недостаточность пула хранения), или о нарушении реакции высвобождения этих веществ из тромбоцитов.

Результаты исследования функционального состояния кровяных пластинок позволяют диагностировать тромбоцитопатии, нозологическая принадлежность которых обусловлена характерным нарушением тех или

Book_4(6).indb 21
05.10.2010 12:24:41

Таблица 2. Изменение показателей функционального состояния тромбоцитов при тромбоцитопатиях

Состояние	Адгезия (ретенция) тромбоцитов	Реакция на индуктор агрегации						Ретракция кровяного сгустка
		АДФ и адреналин		Арахидоновая кислота	Тромбин	Коллаген	Ристомицин/ристоцетин	
		Первая волна	Вторая волна					
Болезнь Виллебранда	снижена	норма	норма	норма	норма	норма	снижена	норма
Синдром Бернара – Сулье	снижена	норма/снижена	норма/снижена	норма	норма/снижена	норма	снижена	норма
Тромбастения Гланцмана	снижена	снижена	снижена	снижена	снижена	снижена	+/-	нарушена
Аспириноподобный синдром	норма/снижена	норма	снижена	снижена	+/-	снижена	+/-	норма
Синдром «серых» тромбоцитов»	нарушена	норма	снижена	норма/снижена	+/-	снижена	+/-	-

иных функциональных свойств тромбоцитов или их сочетанием **(табл. 2)**.

Повышение агрегационной активности тромбоцитов характерно для претромботических состояний, идиопатического тромбоцитоза, тромбозов, инфарктов органов, атеросклероза, васкулитов, а также беременности.

Снижение агрегации наблюдается при первичных (врожденных) и вторичных (симптоматических) тромбоцитопатиях, в том числе и при лечении дезагрегантами.

Ретракция кровяного сгустка. Оценить состояние первичного звена гемостаза помогает также определение ретракции кровяного сгустка. В клинической практике чаще используют непрямые методы оценки ретракции сгустка. Один из них заключается в определении объема сыворотки, выделяемой при ретракции сгустка крови, по отношению к объему плазмы исследуемой крови.

Методика исследования ретракции кровяного сгустка: в градуированную центрифужную пробирку набирают 5 мл крови, опускают в нее деревянную палочку и помещают пробирку в водяную баню. В исследуемой крови определяют показатель гематокрита. Через 1 ч после свертывания крови сгусток, прикрепившийся к палочке, удаляют, дав жидкой части стечь обратно в пробирку. Далее измеряют объем жидкости, оставшейся в пробирке, центрифугируют ее при 3000 об/мин в течение 5 минут и измеряют объем осевших эритроцитов. Искомый объем сыворотки определяют по разнице между объемом оставшейся в пробирке жидкости и объемом эритроцитов.

Ретракцию сгустка рассчитывают по формуле:

$$Ретракция\ сгустка = ОС/ОП,$$

где ОС — объем сыворотки после ретракции сгустка, ОП — объем плазмы перед началом исследования.

Объем плазмы можно определить следующим образом:

$$ОП = ОК \times (100 - Ht)/100,$$

где ОК — объем исследуемой крови, Ht — гематокрит.

Объем сыворотки крови после ретракции сгустка всегда меньше объема плазмы перед началом исследования, так как часть жидкой части крови остается в сгустке. Чем больше сокращается сгусток, тем больше в пробирке остается сыворотки и наоборот. *Единицы измерения: %. Референсные значения: 40-95%.*

Интерпретация результатов. Следует учитывать, что этот тест является слабочувствительным, и его уменьшение наблюдается лишь при выраженных тромбоцитопениях и тромбастении Гланцмана.

Помимо этих методов по показаниям для оценки состояния тромбоцитов применяют электронно-микроскопические (изучение ультраструктуры тромбоцитов), радиоизотопные (определение продолжительности жизни тромбоцитов), гистологические (исследование мегакариоцитов в срезах костного мозга) и иммунологические (определение антитромбоцитарных антител) методы исследования.

Алгоритм диагностики нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

Довольно часто в практической деятельности диагностика конкретной причины кровоточивости, обусловленной дефектом первичного (сосудисто-тромбоцитарного) гемостаза, достаточно сложна. В ряде случаев она требует использования сложных лабораторных методов исследования функции и микроструктур тромбоцитов, которые зачастую являются трудоемкими и не находят широкого клинического применения. Тем не менее при проведении диагностического поиска следует учитывать несколько *важных принципов:*

- Обследование больных с геморрагическим синдромом следует начинать с определения наиболее простых показателей: количества тромбоцитов в крови, длительности кровотечения, тромбоцитарных индексов.
- В случае выявления тромбоцитопении первый этап дифференциальной диагностики должен быть направлен на исключение аплазии кроветворения, гемобластозов, B_{12}-дефицитной анемии, болезни Маркиафавы-Микели, метастазов злокачественных опухолей в костный мозг, а также ДВС-синдрома. С целью исключения этих заболеваний проводятся стернальная пункция, трепанобиопсия, гастродуоденоскопия, рентгенологическое исследование легких, УЗИ-исследование и др.

Book_4(6).indb 22
05.10.2010 12:24:41

- При отсутствии вышеперечисленных патологий необходимо последовательно исключить возможность гетероиммунной формы идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (реакция на лекарственные препараты или на острую вирусную инфекцию) и симптоматических (вторичных) аутоиммунных форм тромбоцитопений, развившихся на фоне другого основного патологического процесса: системной красной волчанки, ревматоидного артрита, хронического лимфолейкоза, хронического гепатита, цирроза печени и др.
- При исключении гетероиммунной формы идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и вторичных тромбоцитопений следует думать о возможной аутоиммунной форме идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. В этих случаях помогают данные анамнеза (в том числе семейного), результаты иммунологических методов исследования (выявление антитромбоцитарных антител) и др.
- Если же число тромбоцитов в крови оказалось нормальным, то следует проводить диагностический поиск заболеваний, в основе которых лежит нарушение функций тромбоцитов – тромбоцитопатий.
- При выявлении признаков нарушенного высвобождения (снижение второй волны агрегации при использовании малых доз АДФ) целесообразно прибегнуть к более сложным методам исследования, включая электронную микроскопию.

Интерпретация результатов исследования состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза

1. Наличие тромбоцитопении с нормальными значениями показателей вторичного звена гемостаза (активированного частичного тромбопластинового времени – АЧТВ, протромбинового индекса – ПИ, тромбинового времени – ТВ) свидетельствует о патологии тромбоцитарного звена гемостаза:
   - нарушении образования тромбоцитов и/или их предшественников (мегакариоцитов) в костном мозге (гипоплазия или аплазия костного мозга),
   - повышенном разрушении тромбоцитов при аутоиммунных процессах (выработка антител к собственным тромбоцитам), их механическом разрушении.

2. Тромбоцитопения с повышенным АЧТВ, ПИ развивается при повышенном потреблении тромбоцитов и факторов коагуляции (при ДВС-синдроме, вызванном ядами токсикозе, патологии печени).

3. Нормальное число тромбоцитов с нормальными значениями АЧТВ, ПИ и наличием проявлений геморрагического диатеза наблюдается при тромбоцитопатиях.

NB Важно знать, что:

1. Патология первичного звена гемостаза проявляется геморрагической сыпью в виде петехий, экхимозов, а также кровотечениями из сосудов микроциркуляторного русла (носовыми, десневыми и т. д.).

2. Положительные пробы на резистентность капилляров свидетельствуют о повышенной ломкости микрососудов, что нередко может быть связано со вторичным повреждением сосудистой стенки, обусловленным тромбоцитопенией, и/или тромбоцитопатией (снижением функции кровяных пластинок).

3. Основными лабораторными критериями патологии сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза является удлинение времени кровотечения, тромбоцитопения или нарушение функций тромбоцитов (адгезии, агрегации и т. д.).

ДАЙДЖЕСТ

Грудне вигодовування у віці до 4 місяців може захистити дітей від інфекцій дихальної системи і шлунково-кишкового тракту

За результатами популяційного проспективного когортного дослідження, проведеного на базі Медичного центру Эразмуса (Роттердам, Нідерланди), виключно грудне вигодовування (ВГВ) знижує ризик виникнення інфекційної патології у дітей до 1 року.

Оцінювали вплив тривалості ВГВ на частоту виникнення інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів та шлунково-кишкового тракту (ІВДШ, ІНДШ, ІШКТ) у дітей молодшого віку.

У дослідження були включені 4164 пацієнти, батьки яких заповнювали запитальники щодо тривалості ГВ (виключно штучне вигодовування; частково ГВ до 4 міс, потім штучне; частково ГВ до 4-6 міс; ВГВ до 4 міс, потім штучне; ВГВ до 4 міс, потім змішане; ВГВ до 6 міс) і частоти відвідування лікарів із приводу ІВДШ, ІНДШ та ІШКТ у віці до 12 міс.

Ризик виникнення ІВДШ, ІНДШ та ІШКТ у віці до 6 міс був нижчий у дітей, які отримували ВГВ до 4 міс і потім змішане, порівняно з дітьми, які отримували тільки молочні суміші. Скореговане відношення шансів (ВШ) становило 0,65 (95% ДІ 0,51-0,83) для ІВДШ, 0,50 (95% ДІ 0,32-0,79) для ІНДШ і 0,41 (95% ДІ 0,26-0,64) для ІШКТ. Скореговане ВШ для ІНДШ у дітей 7-12 міс – 0,46 (95% ДІ 0,31-0,69).

У дітей, які отримували ВГВ щонайменше до 6 міс, були відмічені аналогічні тенденції. Змішане вигодовування навіть до 6 міс не приводило до статистично достовірного зниження частоти виникнення інфекцій, що вивчалися.

Отже, ВГВ до 4 міс і потім змішане сприяє значущому зниженню захворюваності дітей до 1 року на інфекції дихальних шляхів і ШКТ. Результати узгоджуються зі стратегією ВООЗ, що рекомендує ВГВ протягом принаймні 4 міс, а краще – до 6 міс.

Duijts L., Jaddoe V., Hofman A., Moll H. Prolonged and exclusive breastfeeding reduces the risk of infectious diseases in infancy. Pediatrics 2010; 126 (1): e18-25

Book_4(6).indb 23
05.10.2010 12:24:42

Психогенный кашель у детей

А.В. Катилов[1,2], Д.В. Дмитриев[1], Ю.А. Бородина[2],
[1]Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
[2]Винницкая областная детская клиническая больница

К.м.н., ассистент
А.В. Катилов

Ассистент
Д.В. Дмитриев

Ю.А. Бородина

Кашель является наиболее частой причиной обращения за первичной медицинской помощью в педиатрической практике. В процессе своей деятельности педиатр может столкнуться с особой группой детей, чьи родители предъявляют жалобы на длительный кашель, не поддающийся различным методам терапии, и при тщательном обследовании которых не обнаруживается никаких объективных изменений со стороны внутренних органов.

В значительной части таких случаев не только родители, но и врач не подозревают возможности связи кашля с расстройствами психоэмоциональной сферы ребенка. При этом следует помнить, что к наиболее частым психоневрологическим нарушениям у детей относятся тикозные расстройства (тики). К сожалению, подавляющие большинство медицинских работников ассоциируют тики исключительно с сокращением мимических мышц, забывая о возможности включения в патологический процесс голосовой мускулатуры, что, собственно, и носит название *вокальных тиков,* или *психогенного кашля* («кашель симулянта» по данным литературы середины 20 века). Таким образом, этиопатогенез психогенного кашля и классических тиков в общем клиническом представлении имеет единую структуру.

В типичных случаях **тики** – это короткие, относительно элементарные и стереотипные движения, которые могут подавляться усилием воли на короткий период времени [1].

Тикозные расстройства распространены в педиатрической практике достаточно широко. По данным немногочисленных исследований, тики имеют до 20% детей в возрасте до 10 лет. Хотя распространенность тиков, несомненно, шире, так как простые, мало нарушающие деятельность ребенка гиперкинезы часто остаются незамеченными и самостоятельно исчезают. Ограниченное время общения педиатра с ребенком на приеме и наличие у него сопутствующих патологий маскируют данное состояние.

В большинстве случаев тики появляются в возрасте старше 2 лет с пиком заболевания в возрасте от 4 до 8 лет. Это, вероятно, обусловлено сменой привычной для ребенка обстановки, требующей приспособления и адаптации: первое посещение детского сада или школы, которые для некоторых детей могут быть значительным стрессом, особенно для воспитывающихся в атмосфере гиперопеки.

Среди больных с тиками в 4-6 раз преобладают лица мужского пола [3]. В любом возрасте в структуре тиков моторные преобладают над вокальними [4].

Несмотря на длительное течение заболевания и резистентность к различным методам терапии, тики у 50% детей самостоятельно проходят к 18 годам. Отмечено, что у детей, у которых тики начались между 6-8 годами, течение заболевания имеет более благоприятный прогноз [6].

Этиология и патогенез тиков остаются до конца не изученными. Существуют две основные теории возникновения тиков: психологическая и генетическая [4]. В свою очередь основную роль в *психологической теории* играет стресс, т. е тикозные гиперкинезы и, в частности, психогенный кашель являются следствием внешних психотравмирующих факторов. При этом до сих пор четко не разграничена значимость острого или хронического психотравмирующего фактора в возникновении тикозных нарушений. Меньшую роль в возникновении тиков отводят триггерной теории, когда тики являются

Book_4(6).indb 24
05.10.2010 12:24:42

одним из этапов развития обсессивно-компульсивного расстройства личности. Заслуживает также внимания мнение, когда тики расценивают как нормальный этап моторно-эмоционального развития у гиперактивных детей, не требующий лечения (психодинамическая теория) [4]. Для ребенка, находящегося в состоянии постоянной тревожности, тики являются дополнительной патологической формой психомоторной разрядки, уменьшающей внутреннее напряжение [8].

Согласно *генетической теории*, склонность к тикам передается по аутосомно-доминантному типу наследования с неполной пенетрантностью и различной экспрессивностью. Установлено, что на выраженность тиков влияет ген андрогеновых рецепторов, который находится на Х-хромосоме, что и объясняет большую частоту тиков у мальчиков [1].

Имеются данные, свидетельствующие о роли отягощенного перинатального анамнеза (асфиксия, гипоксическо-ишемические повреждения ЦНС, кровоизлияния в желудочки, внутриутробная инфекция), способствующего более раннему появлению тиков и их более тяжелому течению [4, 15].

Принято считать, что основными психотравмирующими факторами, способствующими возникновению тиков, являются неблагоприятная эмоциональная обстановка в семье, просмотр фильмов ужасов, конфликты со сверстниками, посещение детского сада или школы. Следует отметить, что большинство исследователей отводят главенствующую роль в генезе тиков психотравмирующим триггерам именно в семье. Жестокое обращение не только с самим ребенком, но и с одним из родителей, чаще с матерью, является значительным психотравмирующим фактором.

Несмотря на то, что в практической медицине данное состояние иногда называют «тиками первого сентября», роль школы в их возникновении достаточно незначительная. Появление тиков после первых дней пребывания в школе, по данным литературы, отмечается только у 8,5% детей. Тем не менее, школьные экзамены и конфликты с учителями и одноклассниками в состоянии увеличить частоту и тяжесть проявления заболевания. Было замечено, что тики усиливаются в присутствии родителей, учителей или медицинских работников [4, 15].

Развитие у одного из близких ребенку людей хронического заболевания легких может привести к неосознанному копированию кашля, который будет иметь психогенный характер [15].

Нередко психогенный кашель возникает у эмоционально лабильного ребенка после перенесенного заболевания респираторного тракта, когда после выздоровления у пациента сохраняется кашель в дневное время суток с увеличением его частоты во второй половине дня и отсутствием ночью. Повышенная тревожность матери, концентрация внимания на респираторных симптомах могут быть причиной закрепления кашлевого рефлекса у ребенка. Повторные респираторные инфекции, вероятно, в большинстве случаев являются пусковым механизмом психогенного кашля.

К сожалению, точного общепринятого определения психогенного кашля на сегодняшний день нет. Тем не менее подобные состояния в практике встречаются достаточно часто; по данным некоторых исследований, психогенный кашель составляет 10% в структуре хронического кашля [11].

Для тиков характерны: суточная зависимость – усиление вечером и отсутствие во время сна, сезонные обострения в осенне-зимний период, и, как указывалось ранее, возрастная динамика.

В подавляющем большинстве случаев первые эпизоды тиков проявляются в детском возрасте. В связи с этим в международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) тикозные расстройства находятся в главе «Поведенческие и эмоциональные расстройства, начинающиеся в детском возрасте». Согласно современной унифицированной классификации, все тики подразделяются на следующие группы: *первичные* (спорадические и семейные) и *вторичные* (наследственные и приобретенные) [3]. Психогенный кашель (вокальные тики) наряду с моторными тиками относится к первичным тикам. Моторные тики проявляются соответствующими движениями, вокальные – определенной голосовой продукцией. [2].

Для более полного представления о тиках необходимо учитывать, что все тики подразделяются на локальные (простые) и распространенные (сложные). При **локальных** гиперкинезах в действие вовлекается одна мышечная группа, в основном мимическая или голосовая мускулатура. Клинически это проявляется: учащенным морганием, зажмуриванием, сжиманием губ, сплевыванием, подергиванием углов рта и крыльев носа, широким открыванием рта, заведением взора, поднятием бровей. Локальные тики имеют благоприятный прогноз в 90% случаев. В случае **распространенных** тиков в действие вовлекаются несколько групп мышц: мимические, головы, шеи, плечевого пояса, верхних конечностей и др. Сокращение вовлеченных групп мышц отмечается в определенном порядке: от верхней части лица к нижним конечностям. Локальные тики меньше влияют на социальную адаптацию ребенка, чем сложные [2, 3]. Простые вокальные тики редко замечаются родителями, а сложные вокальные тики, особенно копролалия и эхолалия, обращают на себя внимание и в сочетании с моторными тиками могут расцениваться родителями как баловство и упрямство.

Простые вокальные тики характеризуются низкими и высокими тонами, в их воспроизведении участвуют мышцы носоглотки и гортани. К ним относятся кашель или покашливание, шмыганье носом, шумное дыхание, хмыканье, «прочистка горла». Мышцы носоглотки формируют низкие по тембру звуки, а мускулатура гортани участвует в воспроизведении высоких звуков. Последние встречаются реже, и к ним относятся визг и свист, воспроизведение гласных звуков (а, у, и). В динамике характер вокальных тиков может меняться, например, подкашливание переходить в хмыканье или шумное дыхание [7].

Именно высокие вокальные тики сочетаются с моторными (например, со вздрагиванием). Следует отметить, что у конкретного пациента, имеющего простые тики, в определенный промежуток времени могут отмечаться или вокальные, или только мимические тики.

Book_4(6).indb 25
05.10.2010 12:24:43

При ***сложных вокальных тиках*** ребенок высказывает усеченные или полноценные слова. Сложные вокальные тики включают эхолалию, копролалию и палилалию. **Эхолалия** – повторение слов и фраз, произнесенных другим человеком. **Палилалия** – навязчивое повторение собственного последнего слова; проявляется быстрой, неровной речью. Чаще наблюдается **копролалия** – внезапное, неосознанное выкрикивание или произнесение непристойных или нецензурных слов или фраз [2, 7]. Копролалия является наиболее частой составляющей синдрома Туретта, при котором отмечается сочетание распространенных моторных и вокальных простых и сложных тиков [6].

Необходимо отметить, что при изучении кашля у детей отсутствуют точные методы его измерения. При этом достоверность информации, преподносимой родителями, крайне невысокая. Кроме того, необходимо помнить о наличии так называемого физиологического кашля, который значительно чаще встречается у детей, чем у взрослых. Поэтому на данный момент остается открытым вопрос: какой интенсивности кашель следует расценивать как норму? Частота эпизодов кашля значительно варьирует у пациентов при отсутствии заболеваний органов дыхания. Исследования у здоровых детей, без анамнестических указаний на астму и респираторные заболевания, показали, что средняя частота кашля за сутки составила 11,3 раза, с вариацией значений от 1 до 34 раз [5].

Для оценки тяжести клинической картины тиков рекомендуется оценивать количество гиперкинезов (в том числе и психогенного кашля) в течение 20 минут наблюдения за пациентом, осуществляемого во время осмотра. Исходя из этого, тики по частоте разделяют на единичные (меньше 10 за 20 минут), серийные (от 10 до 30) и статусные (от 30 до 120 и более) [7]. Данному распределению по степени тяжести подлежат как моторные, так и вокальные тики, в частности, психогенный кашель. Детей обычно этот кашель не беспокоит, он мешает родителям, учителям или друзьям. Единственной жалобой родителей является длительный кашель или покашливание у ребенка на фоне нормального самочувствия. Применение муколитиков или подавляющих кашель средств и тем более антибиотиков в таких случаях неэффективно. Диагностировать вокальные тики более сложно, чем моторные. Появление длительного кашля приводит к изнуряющим поискам инфекций или органической патологии.

Безусловно, перед тем как определить психогенный характер кашля и степень его тяжести, нужно исключить в первую очередь такие нозологии, как бронхиальная астма, синдром постназального затекания слизи, инородное тело в респираторном тракте, муковисцидоз и инфекционные заболевания. Не следует забывать и о такой причине кашля у детей, как курение, в том числе и пассивное.

Клиническая картина психогенного кашля может иметь два варианта течения: транзиторное и хроническое. Для *транзиторного* течения тиков характерно полное исчезновение симптомов заболевания в течение одного года. Для *хронического* течения заболевания характерно наличие периодов обострения и ремиссий, отмечаемых на протяжении нескольких лет. Под полной ремиссией понимают отсутствие тиков, при неполной ремиссии остаются единичные, локальные тики, возникающие чаще после эмоциональных перегрузок. В свою очередь хроническое течение может быть ремиттирующим, стационарным и прогрессирующим [6, 7].

Наиболее частым вариантом хронического формы заболевания является *ремиттирующее* (волнообразное) течение. При этом наблюдается смена периодов обострений тиков, возникающих на фоне интенсивных эмоциональных или умственных загрузок, периодами их полного регресса. Обострения тиков длятся от нескольких недель до 3 месяцев, а периоды ремиссии могут сохраняться от нескольких месяцев до года. В редких случаях периоды ремиссии наблюдаются до 5-6 лет.

Для стационарного типа течения заболевания характерны стойкие моторные или вокальные тики различных групп мышц, которые беспрерывно длятся на протяжении 2-3 лет.

Редким и наиболее тяжелым вариантом хронической формы заболевания является *прогрессирующее* (прогредиентное) течение, характеризующееся абсолютным отсутствием ремиссий. При этой форме часто наблюдается переход локальных тиков в распространенные, имеющие высокую резистентность к проводимой терапии. Подобный тип течения заболевания чаще отмечается у мальчиков. Следует учитывать, что неблагоприятным прогностическим признаком является наличие у ребенка копролалии [6].

Детям, имеющим тики, свойственны общие психоэмоциональные личностные особенности. Чаще всего это развитые и смышленые дети, имеющие множество занятий и увлечений, подвергающиеся многочисленным нагрузкам в школе и во внеурочное время. Для них характерны повышенная эмоциональная чувствительность, демонстративность поведения, ранимость, острая реакция на критику. В коллективе, как правило, имеют проблемы со сверстниками, им важна оценка и отношение к ним других людей. Эти дети часто расцениваются окружающими как гордые, упрямые и несговорчивые.

Таким образом, можно выделить следующие **основные клинические характеристики психогенного кашля**:

- дебют часто в раннем возрасте (3-4 года);
- постоянный, навязчивый сухой кашель;
- характер кашля не меняется в течение дня, недели, месяца;
- возникает без видимой причины и не сопровождается какими-либо другими симптомами поражения дыхательных путей;
- может возникать или усиливаться в стрессовых ситуациях;
- кашель присутствует только днем, исчезает во время сна;
- у большинства пациентов отмечается суточная и сезонная зависимость кашля, кашель усиливается вечером и обостряется в осенне-зимний период;
- симптоматика часто ухудшается в подростковом возрасте;
- отсутствие эффекта β_2-агонистов, деконгестантов и противокашлевых средств;
- кашель не усиливается при интенсивной физической нагрузке;

Book_4(6).indb 26
05.10.2010 12:24:43

- при быстром разговоре, чтении стихов кашель уменьшается или исчезает;
- кашель редко длится более 1 года.

У пациентов с психогенным кашлем нередко отмечается гипервентиляционный синдром, проявляющийся дыхательным дискомфортом в виде чувства неудовлетворенности вдохом, который больные описывают как одышку, нехватку воздуха и даже удушье. Это ощущение усиливается в душных помещениях. Характерны частые вздохи и зевота, отмечаемые самими больными или родителями. Часто при этом наблюдаются жалобы на боли в сердце, нарушение ритма, чувство тревоги и страха и другие проявления вегетативной дисфункции.

Таким образом, при осмотре ребенка с жалобами на длительный кашель в первую очередь следует обратить внимание на отсутствие корреляции между жалобами пациента и другими симптомами поражения дыхательных путей, а именно: затрудненного носового дыхания, одышки в анамнезе и патологических аускультативных изменений над легкими.

Важная роль отводится спирографии при дифференциальной диагностике с бронхиальной астмой, протекающей без классических приступов удушья. У таких пациентов отсутствует основной клинический признак хронического поражения нижних дыхательных путей – эмфизематозная грудная клетка. При пробе с физической нагрузкой (20-30 приседаний) наблюдается уменьшение интенсивности психогенного кашля или его кратковременное исчезновение за счет физиологической гипервентиляции, подавляющей активность кашлевого центра. В клинической практике проста для выполнения проба с открыванием рта и максимальным высовыванием языка и обязательным дыханием через рот, что прерывает психогенный кашель на время выполнения пробы. В то время как кашель, связанный с органическим поражением дыхательных путей, остановить невозможно. Ни при каких обстоятельствах для психогенного кашля не характерно отделение мокроты. В случае психогенного кашля не отмечается снижение FEV_1*, отсутствует ухудшение показателей при пробе с физической нагрузкой и отсутствует повышение FEV_1 от применения β_2-агонистов короткого действия (сальбутамол). В отдельных случаях с целью дифференциальной диагностики таким пациентам возможно назначение сальбутамола на 3-4 дня, которое не приводит к уменьшению или изменению характера кашля при его психогенной природе.

Лечение психогенного кашля, как и вокальных тиков в целом, является сложной и не всегда решаемой задачей. По данным большинства исследователей, основное место в лечении отводится психотерапии и созданию оптимального микроклимата в семье и в детском учреждении. Лечение лучше проводить амбулаторно, так как в условиях стационара тики могут значительно усилиться [3].

Родители не должны уделять чрезмерное внимание тикам. Попытки наказывать, одергивать ребенка в момент тиков, проявлять свое негативное отношение к ним недопустимы. В ответ на замечания и указывание на подобное поведение ребенок акцентирует свое внимание на кашле, что в дальнейшем еще больше его усиливает. Родителям рекомендуется отмечать, под воздействием каких факторов возникает психогенный кашель [2].

Даются рекомендации общего характера. Необходимо максимально рационализировать режим дня ребенка. Свести к минимуму просмотр телевизионных передач, занятия на компьютере, нормализовать ночной и дневной сон. Рекомендованы регулярные физические нагрузки в виде общеукрепляющей или лечебной физкультуры, занятия спортом [8].

Следует ограничить употребление продуктов, содержащих кофеин (чай, кофе, газированные напитки, шоколад). Обогатить рацион продуктами, содержащими магний (зеленые овощи, горох, орехи и т. д.)

Перед назначением медикаментозного лечения нужно определить, стоит ли подвергать ребенка влиянию лекарственных средств. Фармакологическое лечение показано лишь в том случае, если психогенный кашель нарушает социальную адаптацию и межличностные взаимоотношения [2]. Если это лечение все-таки назначено, то желательно стремиться к минимальным эффективным дозам [8].

По данным литературы, наибольшая эффективность (около 80%) при медикаментозном лечении вокальных тиков отмечается при назначении *нейролептиков* [6]. Однако наряду с терапевтическим действием нейролептики обладают и значительными побочными эффектами, особенно при длительных курсах лечения. Эти препараты могут вызывать головные боли, сонливость, нарушение концентрации внимания, беспокойство, тревогу, страх, экстрапирамидные нарушения, повышение мышечного тонуса [6]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина могут быть эффективными при сопутствующих обсессивно-компульсивных нарушениях. Рекомендуется применение среднесуточных доз. Хотя антидепрессанты этой группы и обладают минимально выраженными побочными эффектами, все же они имеются. Наиболее часты нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, реже диарея. Стимуляторы центральной нервной системы, улучшая симптомы гиперактивного поведения, способны, однако, усиливать тики у некоторых детей [2].

В качестве вспомогательных средств возможно применение общеукрепляющих, ноотропных препаратов, хотя эффективность их при вокальных тиках не доказана.

Таким образом, основным положением лечения психогенного кашля является не его подавление, а создание условий для нормального окружающего микроклимата.

Безусловно, при выявлении педиатром психогенного кашля у ребенка главная роль в подтверждении диагноза и назначении лечения отводится детскому психиатру.

Список литературы находится в редакции

*Forced expiratory volume – объем форсированного выдоха в первую секунду.

Book_4(6).indb 27
05.10.2010 12:24:43

К вопросу о функциональном профилактическом питании детей

А.В. Тяжкая, Л.М. Казакова, М.М. Васюкова, Е.А. Строй,
Национальный университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

Известно, что развившиеся в раннем возрасте микроэкологические нарушения чрезвычайно сложно поддаются коррекции у детей старшего возраста и взрослых. В то время как нормально сформировавшаяся, здоровая микробная экосистема ребенка является достаточно устойчивой и имеет высокий компенсаторный потенциал. Наблюдения авторов показывают, что процесс становления нормобиоценозов у детей стал более длительным. Даже у практически здоровых детей к концу периода новорожденности в большинстве случаев концентрация индигенной флоры значительно ниже нормы. Это способствует пролиферации условно-патогенной флоры, которая, «закрепившись» в приэпителиальной зоне, элиминируется медленно [8].

Поэтому важным является своевременный, правильный процесс первичного формирования микрофлоры пищеварительной системы – как физиологически оправданный подход к профилактике многих патологических состояний у детей и уменьшению числа «часто болеющих», а также как один из эффективных факторов улучшения здоровья населения.

Для направленного создания или восстановления микробиоценоза в последнее время все шире применяют термин «функциональное питание». Это новая концепция, подразумевающая оптимизацию микробной экологии пищеварительного тракта с помощью включения в повседневный рацион продуктов естественного происхождения, содержащих живые бифидо- и лактобактерии, бифидогенные факторы, пищевые волокна, антиоксиданты и их комплексы и т. д., которые благоприятно воздействуют на функциональные возможности организма ребенка и помогают снизить риск развития дисбактериоза кишечника [1, 2, 3, 13, 15, 20].

Основным направлением профилактики микроэкологических нарушений у детей является пропаганда естественного вскармливания детей, оздоровление женщин, которое должно начинаться с самого раннего их детства, а также рационализация питания.

Диета ребенка должна быть полноценной, обеспечивающей суточное поступление белков, жиров, углеводов в возрастных потребностях. **Для детей первого года жизни оптимальным является вскармливание грудным молоком, которое в своем составе имеет уникальные пребиотики – олигосахариды (ОС)**. Эти низкомолекулярные углеводы содержатся в значительном количестве в женском молоке, тогда как в коровьем молоке и обычных молочных смесях их очень мало [1, 2, 11, 19]. Описано 130 видов ОС, химическая структура которых изучена с помощью ядерной магнитно-резонансной спектроскопии и масс-спектроскопии (Stah et al., 1994). Каждый ОС представляет собой комбинацию глюкозы, галактозы, сиаловой кислоты, фукозы и N-ацетилглюкозамина с многочисленными и различными связями между ними. Благодаря этому именно олигосахариды («бифидус-фактор») обладают важной способностью влиять на характер кишечной микрофлоры новорожденных и детей первого года жизни. Достигая толстой кишки в неизмененном виде, олигосахариды в нижних ее отделах ферментируются молочнокислыми бактериями и увеличивают бактериальную массу молочнокислых бактерий (являясь для них источником энергии), объем химуса, усиливают кишечную перистальтику. В зрелом женском молоке количество олигосахаридов достигает 10-15 г/л, в молозиве в 2 раза выше, что соответствует 16-32% от общего содержания лактозы [10]. Таким образом, олигосахаридам женского молока принадлежит решающая роль в формировании неонатальной экосистемы желудочно-кишечного тракта, наряду с бифидо- и лактобактериями, находящимся в грудном молоке [11, 13, 19].

Целесообразным является **обязательное употребление в пищу продуктов (в возрастном ассортименте и количествах), способствующих развитию нормальной флоры кишечника, обладающих свойствами пребиотиков** [2, 3, 9, 11, 15, 16]. Это те же ***олигосахариды***, которые, кроме грудного молока, есть в луке репчатом, чесноке, тыкве, моркови, кабачках, кукурузных хлопьях, овсяной крупе, сое и др. *Фруктоолигосахариды* (ФОС) в наибольшем количестве содержатся в яблоках, абрикосах, гранатах, бананах, а также ягодах (смородине черной, землянике лесной, клюкве, бруснике, чернике, малине, рябине, шиповнике) и вызывают более чем десятикратное повышение уровня бифидобактерий и лактобактерий кишечника при их ежедневном употреблении [18]. Рекомендуется съедать не менее 5 порций фруктов и овощей в день. Пребиотическим действием обладают *полисахариды* растений: например, инулин (полимер фруктозы), который содержится в корнях цикория, одуванчика, а также клубнях топинамбура, или земляной груши (10-12% инулина.). Еще одно бифидогенное вещество – *раффиноза* – содержится в фасоли, горохе [14].

Book_4(6).indb 28 05.10.2010 12:24:44

Включение в рацион питания ***пищевых волокон*** – неперевариваемых полисахаридов (пектины, легнины, целлюлоза, гемицеллюлоза и др.) целесообразно не только в связи с их пребиотическим действием, но еще и потому, что они являются естественными энтеросорбентами [17]. Пищевые волокна делятся на две группы: водонерастворимые, или истинные (целлюлоза, гемицеллюлоза, лигнин), ускоряющие прохождение пищи по пищевому каналу, и водорастворимые полисахариды (пектин, фитин, камеди, слизь), которые замедляют прохождение пищи, обволакивают пищевые вещества, уменьшают доступ к ним пищеварительных ферментов. Основным источником нерастворимой клетчатки (целлюлоза, гемицеллюлоза, лигнин) являются зерновые продукты, в первую очередь отруби (пшеничные, ржаные, овсяные, ячменные). *Целлюлозы* содержится много в свежих ягодах, фруктах и овощах, особенно в кожуре, поэтому их нужно есть не очищая. В меньшем количестве целлюлоза находится в сухофруктах. *Лигнина*, наряду с зерновыми продуктами, довольно много в клеточных оболочках растительных продуктов. *Пектином* (полисахарид, образующийся из моносахаридов и галактуроновой кислоты) насыщены цитрусовые, яблоки, груши, сливы, черная смородина, свекла, морская капуста и др. *Фитин* содержится в семенах растений. *Слизи*, *камеди* широко представлены в растениях, а среди пищевых продуктов в наибольшем количестве содержатся в овсяной, перловой крупах, рисе. Слизей много в семенах льна и подорожника. Доказана важная регулирующая роль пищевых волокон, особенно водонерастворимых и пектина, в отношении кишечной микрофлоры, поскольку они перевариваются бактериями толстого кишечника и являются для них источником энергии и пластического материала. Образующиеся в процессе переваривания короткоцепочечные жирные кислоты (уксусная, пропионовая, масляная и др.) необходимы для нормального функционирования кишечного эпителия и регуляции моторики толстой кишки (антидиарейный эффект), а также для поддержания минерального обмена (способствуют всасыванию кальция и магния).

Содержание пищевых волокон в продуктах разное. Высокое содержание пищевых волокон (5 г и более на 100 г продукта) обнаружено в отрубях зерновых, пшенице, кукурузе, овсяной, ржаной крупе (муке), лесных орехах, инжире. Среднее содержание (2-4 г на 100 г продукта) – в бобовых, моркови, чесноке, клюкве, черноплодной рябине, смородине, ежевике, капусте любого вида, бананах, кураге, клубнике, малине, сушеном шиповнике, хлебе из белковой отрубной муки. Взрослые должны получать в сутки не менее 20-35 г пищевых волокон. В рафинированных продуктах (мука тонкого помола, сахар, многие кондитерские изделия, осветленные фруктовые и овощные соки и т. д.) пищевые волокна, как и другие пребиотики, практически отсутствуют [3, 9, 14].

Многие естественные пребиотики обладают антибактериальным действием. В **таблице 1** представлены овощи, ягоды и фрукты с наиболее выраженным антибактериальным действием [5, 6].

Таблица 1. Антибактериальные свойства овощей, ягод, фруктов

Продукт	Направленность антибактериального действия
Чеснок	Протей, клебсиелла, синегнойная палочка
Редька	Протей, клебсиелла, синегнойная палочка
Хрен, укроп, тимьян	Протей, клебсиелла
Лук, красный перец	Кишечная палочка
Морковь	Грибы, простейшие
Рябина красная, черноплодная	Стафилококк, энтерококк, протей, клебсиелла
Земляника, малина, барбарис	Стафилококк, стрептококк, энтеробактер
Яблоки, черника	Шигелла, протей, клебсиелла
Брусника	Грибы
Гранат	Шигелла, кишечная палочка
Абрикос	Протей, клебсиелла, энтеробактер, синегнойная палочка
Клюква	Сальмонелла, шигелла, протей, клебсиелла

При невозможности обеспечить ребенка грудным молоком наряду со сладкими адаптированными смесями из коровьего молока показаны **адаптированные смеси, обогащенные защитными факторами путем заквашивания с помощью ацидофильной палочки, бифидобактерий или путем добавления пребиотиков:** лактулозы, инулина, пищевых волокон. Олигосахариды в смесях представлены галактоолигосахаридами (ГОС), которые получены путем синтеза из лактозы и галактозы, а также ФОС, синтезированными из фруктозы и сахарозы или полученными при энзиматическом гидролизе инулина. В некоторые смеси пребиотик ФОС добавляется в виде бананового, яблочного пектина. При одновременном добавлении ГОС и ФОС оптимальным является их соотношение 90% к 10% [11]. Имеющиеся на отечественном рынке адаптированные смеси с пребиотиками и/или пробиотиками представлены в **таблицах 2, 3**.

В рацион ребенка старше года должно входить не менее 600-500 мл молочных продуктов в сутки, с обязательным включением кисломолочных (не менее 1/3 суточного объема пищи) [5]. В процессе кисломолочного брожения происходят несколько процессов: снижается количество лактозы, которая под влиянием бактерий закваски превращается в молочную кислоту, увеличивается количество некоторых витаминов, например, фолиевой кислоты, ниацина, происходит расщепление до пептидов некоторого количества белка.

Кефир приготавливается ферментированием коровьего молока закваской. Закваска представляет собою «зерна» белковых образований, в толще которых содержатся *лактобациллы*, лактококки, *ацетобактерии и грибки* (молочные *дрожжи типа Торула*) и другие микроорганизмы. Добавление кефирных «зерен» вызывает ферментацию молока с образованием конечного продукта – кефира. Для получения йогурта используется другая комбинация бактерий: *L. bulgaricus, Str. thermophilus* [12, 21].

Book_4(6).indb 29
05.10.2010 12:24:44

Таблица 2. Адаптированные детские смеси с пробиотиками

Название смеси	Фирма-производитель	Возраст назначения	Вид пробиотичного микроорганизма
НАН кисломолочный 1	«Нестле», Швейцария	0-6 мес	***B. lactis (Bb 12), L. helveticus, Str. thermophilus***
НАН кисломолочный 2		6-12 мес	
НАН 1 Protect Start Бифидогенный эффект (B)		0-6 мес	***B. longum, L. rhamnosis***
НАН 2 Protect Grow с бифидобактериями (BI)		6-12 мес	
НАН 3 Protect Grow с бифидобактериями (BI)		1-3 года	
Детское растворимое молочко Junior с бифидобактериями		1-3 года	***B. bifidum***
ХИПП 1 с пробиотиком	«ХИПП», Германия	0-4 мес	***L. reuteri***
ХИПП 2 с пробиотиком		4-12 мес	
ХИПП ГА 2 Plus		4-12 мес	
Семпер–Бэби	«Семпер», Швеция	6-12 мес	***Lactobacillus (F 19)***
Нутрилак–бифи	«Нутритек», Россия	0-12 мес	***B. bifidum***

Таблица 3. Адаптированные смеси с пребиотиками

Название смеси	Фирма-производитель	Возраст назначения	Название пребиотика
Семпер Бифидус 1	«Семпер», Швеция	0-6 мес	**Лактулоза (12,5%)***
Семпер Бифидус 2		6-12 мес	
Лазана Бифидус	«Лазана», Германия	0-12 мес	**Лактулоза (12,5%)**
Лазана 3		С 8 мес	
Фрисолак 1	«Фризленд Фудс», Голландия	0-6 мес	**ГОС**
Фрисолак 2		6-12 мес	
Фрисопре		Недоношенным	
Фрисолак ГА 1		0-6 мес	
Фрисолак ГА2		6-12 мес	
Хумана Pre	«Хумана», Германия	0-3 мес	**ГОС**
Хумана 1		3-6 мес	
Хумана 2		6-10 мес	
Хумана 3		10 мес-3 года	
Хумана HN		0-12 мес	**ГОС+ ФОС****
Хумана HN+MCT		0-12мес	**ФОС**
Хумана ГА 2		6-10 мес	**ГОС**
Хумана ГА 3		10 мес-3 года	
Хумана ЛП		**Для детей всех возрастов**	**ФОС**
Хумана ЛП+СЦТ			
Нестоген 1	«Нестле», Швейцария	0-6 мес	**ГОС + ФОС**
Нестоген 2		6-10 мес	
Нестоген 3		10 мес – 3 года	
Нутрилон 1	«Нутриция», Голландия	0-6 мес	**ГОС**
Нутрилон 2		6-12 мес	
Нутрилон 3		С 1 года	
Нутрилон ГА 1		0-6 мес	
Нутрилон ГА2		6-12 мес	
Детолакт Бифидус	СП «Аттис -Т», с. Белино, Одесская обл., Украина	0-12 мес.	**Лактулоза (10%)**
Детолакт 1 плюс		0-6 мес	**Лактулоза (2,5%)**

*Процентное содержание лактулозы от общего количества углеводов в 100 г смеси
** ФОС в смесях Хумана представлены банановым пектином

Book_4(6).indb 30 05.10.2010 12:24:44

По мнению педиатров, детям первых 8 месяцев жизни использование неадаптированных кисломолочных продуктов нежелательно. В этом случае наблюдается чрезмерная белковая нагрузка, что ведет к высокому риску развития метаболического ацидоза, накоплению избытка натрия, фосфора [7, 12]. Вышеуказанными последствиями адаптированные кисломолочные смеси не обладают. Их полезные свойства усиливают добавлением живых бифидо- и лактобактерий [4]. Также не рекомендуется раннее введение йогурта. Его прием желательно начинать на 2 году жизни, когда лучше сформирована собственная микрофлора кишечника. Это связано с наличием в йогурте болгарской палочки, свойства которой и ее влияние на желудочно-кишечный тракт малышей 1 года жизни еще изучаются.

На рынке Украины представлено много готовых неадаптированных кисломолочных продуктов. Это «Бифидокефир», «Бифидомолоко», «Йогурт», «Актимель», «Симбивит», «Бифивит», «Ацидофильное молоко», «Симбилакт» и др. Количество молочнокислых бактерий в 1 г продукта составляет не менее 10^7 живых бактерий. Большая часть их может использоваться как кисломолочные закваски **(табл. 4)**.

Для приготовления кисломолочного продукта используют указанные в таблице закваски, которые сейчас выпускаются в лиофилизированной форме во флаконах. Полученный после заквашивания кисломолочный продукт рекомендуют давать ребенку в объеме одного кормления в сутки до 3 лет и до 300-500 мл в два приема – после 3 лет. Не менее полезны каши с пре- и пробиотиками. Перечень каш, имеющихся на отечественном рынке, представлен в **таблице 5**.

Функциональное питание является мощным терапевтическим фактором, позволяющим предотвратить развитие нарушений функции желудочно-кишечного тракта.

Таблица 4. Кисломолочные закваски и диетические добавки

Продукт	Состав пробиотичных микроорганизмов (м/о)	Производитель	Доза м/о (в 1 флаконе 1 доза, КОЕ/г)	Возраст начала приема
Симбилакт Альба	*B. bifidum, B. longum, L. acidophilus, Lactococcus lactis ssp. diacetilactis, Lactococcus lactis ssp. cremoris, Propionibacterium, Acetobacter ssp. aceti*	Технологический Институт молока и мяса, Украина	10^{10} л/о м/о	С 6 мес
Симбилакт Альба с лактулозой	+ лактулозы 50 мг			
Бифивит Альба	*B. bifidum, B. longum, Lactococcus lactis ssp. diacetilactis, Lactococcus lactis ssp. cremoris, Propionibacterium, Acetobacter ssp. aceti*		10^9 л/о м/о	С 6 мес
Йогурт	*Streptococcus salivarius ssp. thermophilus, L. bulgaricus, L. acidophilus*		10^{10} л/о м/о	После 1 года
Йогурт Альба с лактулозой	+ лактулозы 50 мг			
Виталакт	Закваска кефирная с добавлением стрептококка (лактококка) типа *Leuconostoc lactis*		10^9 л/о м/о	После 1 года
Симбивит	Препарат Симбитер, содержащий 14 видов м/о: бифидобактерий, молочнокислых , пропионовокислых, лактококков	ООО фирма «О.Д. Пролисок», Украина	10^9 л/о м/о	С 6 мес
Ацидофильное молоко	*L. acidophilus*	Технологический Институт молока и мяса, Украина	10^9 л/о м/о	С 6 мес
Актимель	*L. bulgaricus, Str. thermophilus, L. casei defensis*	«Danon», Германия	10^7-10^8, жидкий продукт	После 1 года

Примечание. л/о – лиофилизированный; м/о – микроорганизмы.

Book_4(6).indb 31
05.10.2010 12:24:45

Таблица 5. Каши, обогащенные пре- и пробиотиками

Наименование продукта	Фирма-производитель	Используемые пре- и пробиотики
Каши «Помогайка»:	«Нестле», Швейцария	
- «Счастливых снов» 5 злаков с липовым цветом		***B. lactis, ФОС, инулин***
- 8 злаков		***B. lactis***
- рис, кукуруза		
- овес, пшеница с черносливом		***B. lactis, ФОС, инулин***
- кисломолочная каша 8 злаков		***Lactobacilus, Str. thermophillus, йогурт***
Пшенично-рисовая каша	«Семпер», Швеция	***Lactobacillus***
Каши «Доброе утро»:		***Инулин***
- рисовая с корицей;		
- манная с медом		
Кукурузная каша	«Колинска», Словения	***Инулин***
Рисовая каша	«Бэби», Словения	***Инулин***
Гречневая каша		
Каши «Карапуз»:	ООО «Південний консервний завод дитячого харчування», Херсон, Украина	***B. lactis***
- мультизлаковая 8 злаков		
- рисово-кукурузная		

Список литературы находится в редакции

ДАЙДЖЕСТ

Взаємозв'язок між перенесеною вітряною віспою і розвитком у подальшому атопічного дерматиту в дитячому віці: результати дослідження типу «випадок-контроль»

Вітряна віспа – поширене в ранньому дитячому віці інфекційне захворювання, яке викликає вірус *Varicella zoster*, захищає дитину від виникнення бронхіальної астми та інших атопічних хвороб.

Метою ретроспективного дослідження типу «випадок-контроль» стало визначити, чи дійсно вірус оперізувального герпесу запобігає розвитку атопічної патології.

У ході дослідження за період з 2005 по 2007 рр. випадковим чином було відібрано 256 дітей і підлітків віком 1-18 років із атопічним дерматитом. Групу контролю, відповідну за статтю та віком, становили 422 здорові дитини.

Одноразовий епізод інфекції, викликаної вірусом *Varicella zoster*, призводив до зменшення ризику розвитку атопічного дерматиту (метод умовної логістичної регресії, відношення шансів (ВШ) 0,55; 95% ДІ 0,34-0,89, $p = 0,01$). Слід зазначити, що протективний ефект вірусу оперізувального герпесу був статистично достовірний у тому випадку, якщо на вітряну віспу дитина хворіла у віці 0-8 років (ВШ 0,56; 95% ДІ 0,35-0,90, $p = 0,02$), але не у віці 8-18 років (ВШ 0,50; 95% ДІ 0,19-1,31, $p = 0,16$).

Вірус *Varicella zoster* приводив до зниження ризику розвитку середньо-тяжкого атопічного дерматиту (метод мультиноміальної логістичної регресії, ВШ 0,008; 95% ДІ 0,04-0,15, $p < 0,0001$) або тяжкого атопічного дерматиту (ВШ 0,04; 95% ДІ 0,01-0,13, $p < 0,0001$). Крім того, у дітей, що перехворіли на вітряну віспу, відзначався тривалішій показник виживаності без атопічного дерматиту (модель Каплана – Мейєра, в середньому 15,3 року, 95% ДІ 10,9-18,0) в порівнянні з групою контролю (в середньому 7,5 років, 95% ДІ 4,8-11,9, логарифмічний ранговий критерій, $p < 0,0001$). Діти, що перенесли вітряну віспу, в порівнянні з дітьми, прищепленими від *Varicella zoster*, у яких в подальшому розвинувся атопічний дерматит, рідше відвідували лікаря з приводу цього захворювання (метод логістичної регресії, ВШ 0,17; 95% ДІ 0,06-0,51, $p = 0,001$).

Таким чином, перенесена в дитинстві вітряна віспа захищає дитину впродовж 10 років від атопічного дерматиту, сприяє відстроченню початку виникнення симптомів атопічного дерматиту і зменшує тяжкість захворювання і кількість візитів до лікаря.

Silverberg J.I., Norowitz K.B., Kleiman E., Silverberg N.B., Durkin H.G., Joks R., Smith-Norowitz T.A. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Association between varicella zoster virus infection and atopic dermatitis in early and late childhood: A case-control study. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126 (2): 300-305

Book_4(6).indb 32 05.10.2010 12:24:45

РІАБАЛ
(сироп)

Інформація для спеціалістів. З повною інформацією про препарат Ви можете ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Р.п.: №UA/2908/02/01

Відчуття внутрішнього комфорту

- РІАБАЛ – спазмолітик у формі сиропу, спеціально розроблений для дітей найбільш раннього віку.
- Як спазмолітик РІАБАЛ усуває головну причину кишкової коліки – спазм і порушення моторики кишківника.
- РІАБАЛ позбавить малюка від кишкової коліки і знизить рівень тривоги батьків

МЕГАКОМ
Фармацевтична компанія

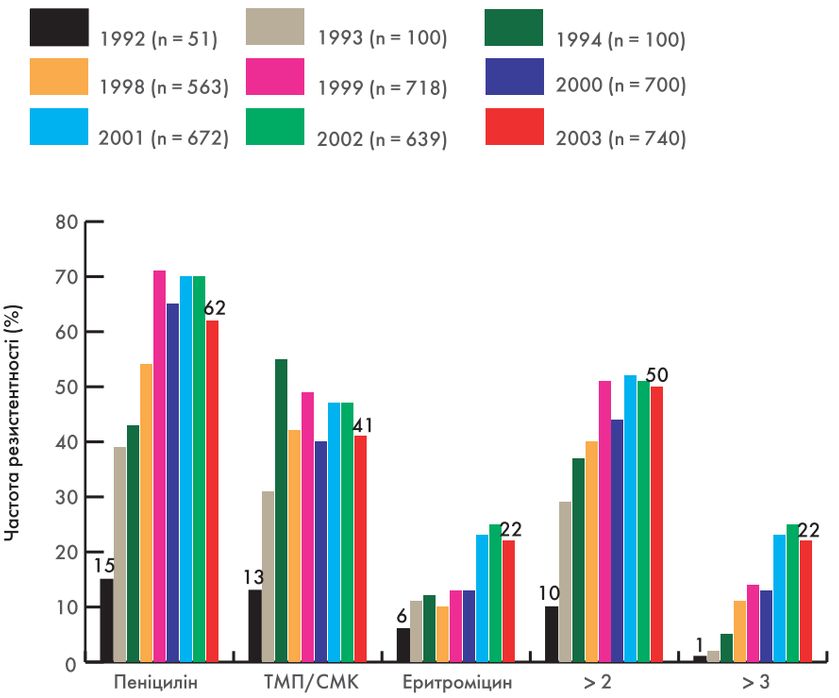
Мегаком дає можливість українському лікарю реалізовувати свою найважливішу функцію - зцілювати, а українському пацієнту з будь-яким достатком - право на одужання.

Book_4(6).indb 33 05.10.2010 12:24:45

Застосування фармакокінетичних/ фармакодинамічних критеріїв для прогнозу клінічної ефективності лікування гострого середнього отиту в дітей

Рон Даган,
професор кафедри педіатрії та інфекційних захворювань
Негевського університету імені Бен-Гуріона, Ізраїль

Протягом останнього десятиліття зріс інтерес до використання фармакокінетичних (ФК) та фармакодинамічних (ФД) параметрів у якості предикторів бактеріологічної та клінічної ефективності протимікробних препаратів. Активність β-лактамних антибіотиків, таких як цефалоспорини та пеніциліни, є часозалежною. При застосуванні цих лікарських засобів важливо, щоб режим дозування забезпечував максимальну тривалість часу, протягом якого концентрація незв'язаної фракції препарату в сироватці крові перевищує мінімальну пригнічувальну концентрацію (МПК) антибіотика стосовно бактерій, ерадикація яких є метою лікування. Якщо концентрація незв'язаної фракції препарату в сироватці крові перевищує МПК протягом 40-50% часу від тривалості інтервалу між його прийомами, вона є предиктором успішної бактеріальної ерадикації та може бути окреслена як ФД/ФК гранична концентрація для цього режиму дозування. Використання ФД/ФК параметрів у якості точного прогностичного показника клінічної ефективності можна оцінити тільки при застосуванні їх у певній клінічній ситуації. Підхід з використанням ФД/ФК параметрів був здійснений при лікуванні дітей з гострим середнім отитом (ГСО) – захворюванням, збудником якого найчастіше виступає антибіотикорезистентний *S. pneumoniae*.



Примітки. ТМП/СМК – триметоприм/сульфаметоксазол; > 2 – резистентні більше ніж до двох класів антибіотиків; > 3 – резистентні більше ніж до трьох класів антибіотиків.

Рисунок 1. Частота антибіотикорезистентності ізолятів пневмокока, виділених із рідини в порожнині середнього вуха, за даними клінічних випадків гострого середнього отиту, реєстрованих в південному Ізраїлі протягом 1992-2003 рр. (адаптовано з R. Dagan et al., 2000; G. Barkai, et al. 2005)

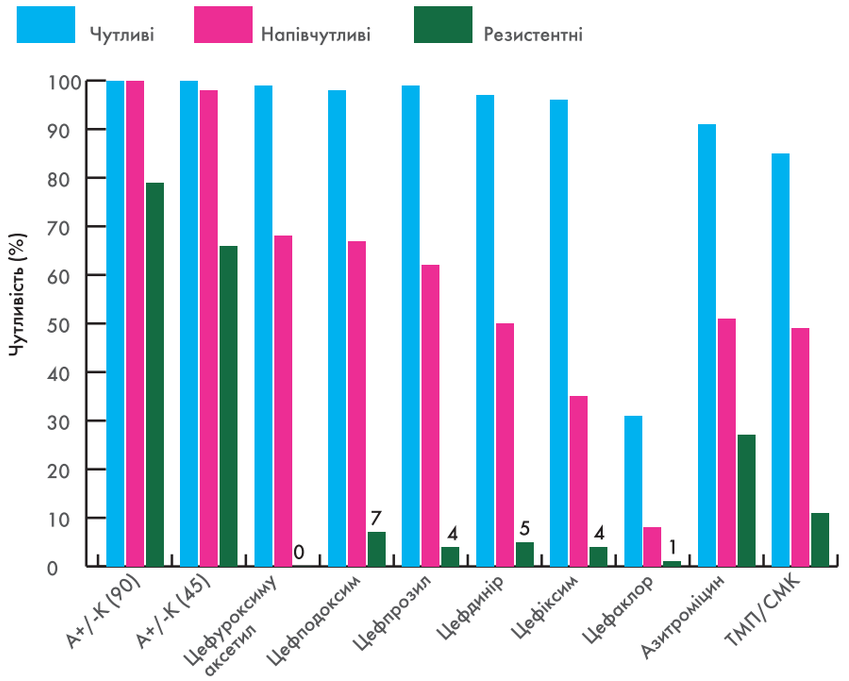
Дослідження з двократним тимпаноцентезом у пацієнтів з гострим середнім отитом

Огляд дослідження

Дослідження, які передбачали двократний тимпаноцентез (отримання рідини з порожнини середнього вуха до та після лікування) у дітей з ГСО, проводили загалом протягом 11 років. Їх здійснювали на базі відділення дитячих інфекційних хвороб медичного центру Університету Сорока та факультету охорони здоров'я Університету імені Бен-Гуріона (Ізраїль). В результаті були отримані унікальні дані. Тимпаноцентез із подальшим культивуванням та визначенням патогену (-ів) проводився під час включення в дослідження до призначення фармакотерапії та на 4-6 день. Клінічний стан пацієнта оцінювали після проведення терапії, на 10 день дослідження.

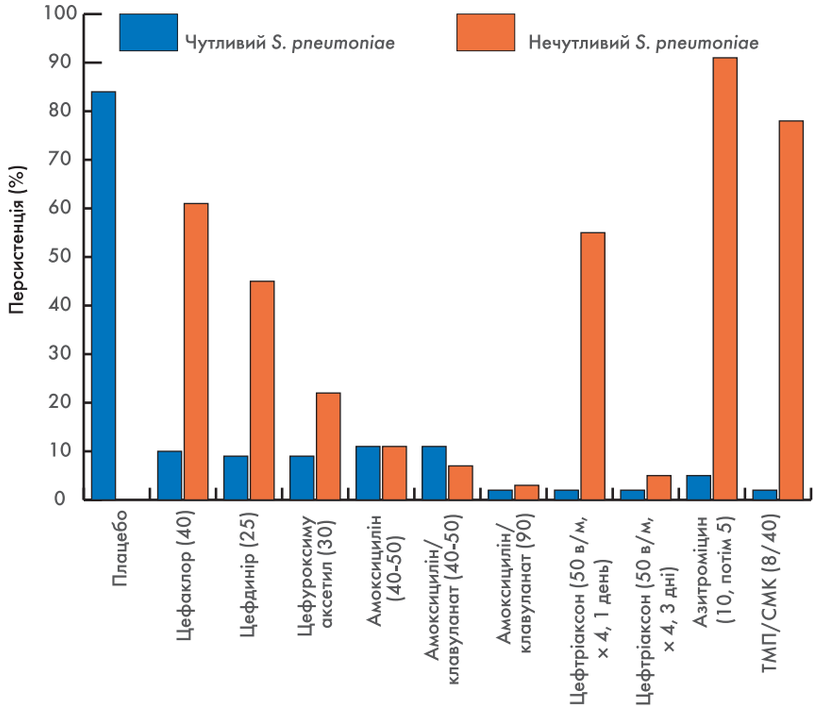
При ГСО у багатьох хворих одужання відбувається спонтанно. Аналіз рідини з середнього вуха при ГСО показав, що частота персистенції бактерії, яка спричинила захворювання, варіює залежно від

Book_4(6).indb 34
05.10.2010 12:24:47



Примітки. А+/-К (90) – амоксицилін у дозі 90 мг/кг/добу з або без клавуланату, А+/-К (45) – амоксицилін у дозі 45 мг/кг/добу з або без клавуланату, ТМП/СМК – триметоприм/сульфаметоксазол.

Рисунок 2. ФК/ФД чутливість пеніциліночутливих, напівчутливих до пеніциліну та пеніцилінорезистентних ізолятів *S. pneumoniae*



Примітки. Значення, наведені у дужках, є дозами в мг/кг/добу. Всі препарати приймаються перорально, за винятком цефтріаксону, який вводиться внутрішньом'язово за 4 рази. ТМП/СМК – триметоприм/сульфаметоксазол.

Рисунок 3. Персистенція *S. pneumoniae* через 3-5 днів після початку лікування гострого середнього отиту за даними досліджень, у яких проводили двократний тимпаноцентез (V.M. Howie, J.H. Ploussard, 1972; R. Dagan, E. Leibovitz, 2002; C.D. Marchant, R. Dagan, 2003)

виду збудника. За даними одного дослідження, на 2-7 день захворювання персистенцію *S. pneumoniae* у рідині з порожнини середнього вуха спостерігали у 82% випадків, у той час як для *H. influenzae* частота персистенції становила тільки 52%. Це потрібно брати до уваги, оцінюючи клінічну та бактеріологічну ефективність антибіотика.

Важливість бактеріальної ерадикації в лікуванні гострого середнього отиту

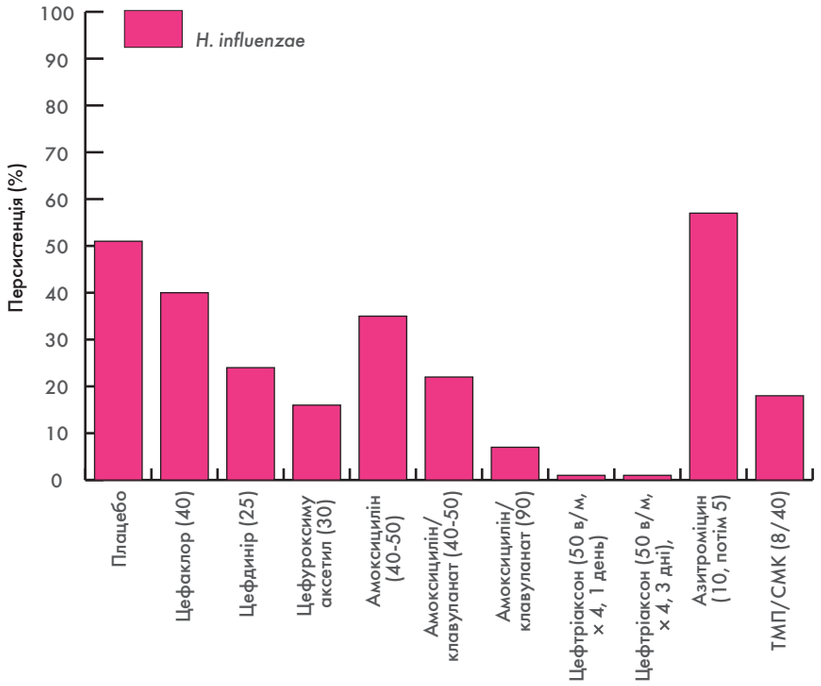
Первинна роль антибактеріальних препаратів, які застосовуються для лікування ГСО, полягає у ерадикації патогенів із середнього вуха. У зв'язку зі зростанням частоти резистентності мікроорганізмів на сьогодні ерадикація є більшою проблемою, ніж у 80-х роках минулого століття.

Частота антибіотикорезистентності, включаючи множинну, *S. pneumoniae* значно підвищилась з 1992 **(рис. 1)**. Прогнозування чутливості пеніциліночутливих, напівчутливих до пеніциліну та пеніцилінорезистентних штамів *S. pneumoniae* **(рис. 2)** дає змогу припустити, що здатність до ерадикації цього патогену буде мати невелика кількість антибактеріальних препаратів. За допомогою ФД/ФК параметрів можна передбачити, що близько 80% пеніцилінорезистентних ізолятів *S. pneumoniae* залишаються чутливими до високих доз (90 мг/кг/добу за 2 прийоми) амоксициліну/клавуланату, а 65-70% – до стандартних доз (45 мг/кг/добу за 2 прийоми) цього препарату, в той же час ці ізоляти не будуть чутливими до досліджених пероральних цефалоспоринів.

Результати досліджень із двократним проведенням тимпаноцентезу

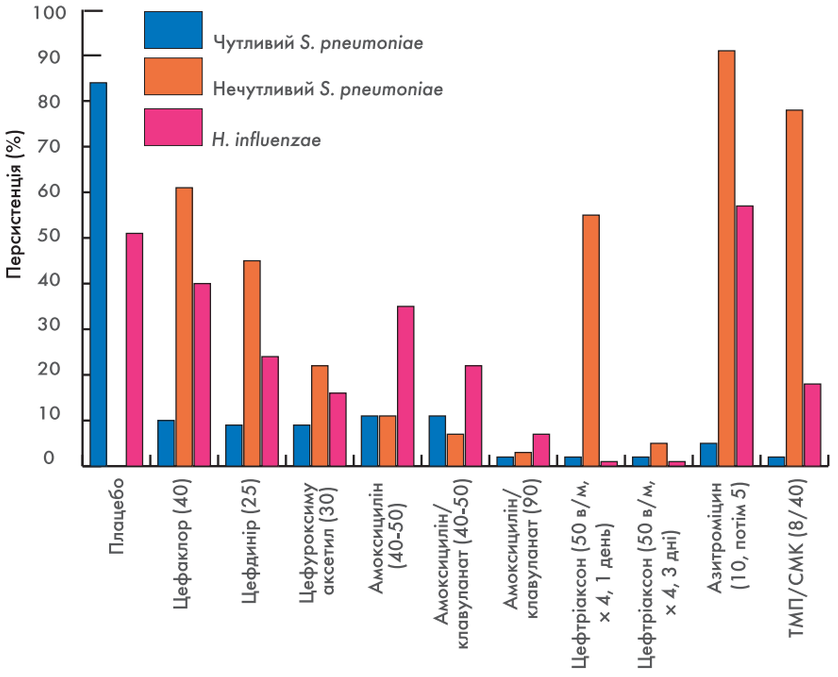
Бактеріологічну неефективність для низки антибіотиків встановлювали за даними досліджень, у яких проводився двократний тимпаноцентез з метою вивчення чутливості ізолятів пеніциліночутливого і пеніцилінорезистентного *S. pneumoniae* та *H. influenzae* **(рис. 3, 4)**. Комбінування цих двох серій результатів **(рис. 5)** показало, що амоксицилін/клавуланат для перорального застосування у високих дозах (90 мг/кг/добу за 2 прийоми) та цефтріаксон

Book_4(6).indb 35
05.10.2010 12:24:48



Примітки. Значення, наведені у дужках, є дозами в мг/кг/добу. Всі препарати приймаються перорально, за винятком цефтріаксону, який вводиться внутрішньом'язово за 4 рази. ТМП/СМК – триметоприм/сульфаметоксазол.

Рисунок 4. Персистенція *H. influenzae* через 3-5 днів після початку лікування гострого середнього отиту за даними досліджень, у яких проводили двократний тимпаноцентез (V.M. Howie, J.H. Ploussard, 1972; R. Dagan, E. Leibovitz, 2002; C.D. Marchant, R. Dagan, 2003)



Примітки. Значення, наведені у дужках, є дозами в мг/кг/добу. Всі препарати приймаються перорально, за винятком цефтріаксону, який вводиться внутрішньом'язово за 4 рази. ТМП/СМК – триметоприм/сульфаметоксазол.

Рисунок 5. Персистенція бактерій через 3-5 днів після початку лікування гострого середнього отиту за даними досліджень, у яких проводили двократний тимпаноцентез (V.M. Howie, J.H. Ploussard, 1972; R. Dagan, E. Leibovitz, 2002; C.D. Marchant, R. Dagan, 2003)

для ін'єкцій у дозі 1 г на добу протягом 3 діб є єдиними препаратами, здатними ефективно запобігти персистенції всіх трьох збудників.

Зіставлення цих результатів з даними щодо чутливості на основі ФК/ФД граничних значень концентрації показало, що використання ФК/ФД критеріїв дало змогу точно передбачити ефективність амоксициліну/клавуланату в дозі 90 мг/кг/добу у лікуванні ГСО.

Зв'язок між бактеріальною ерадикацією та клінічною ефективністю

Подальший аналіз даних досліджень, в яких проводили двократний тимпаноцентез, продемонстрував чітку кореляцію між відсутністю ерадикації бактерій в рідині з порожнини середнього вуха та відсутністю позитивної динаміки клінічних показників наприкінці лікування. У одному мультицентровому сліпому дослідженні вивчали ефективність лікування дітей віком 6-30 міс з ГСО, яким призначали амоксицилін/клавуланат у високих дозах (90/6,4 мг/кг/добу за два прийоми протягом 10 днів) або азитроміцин (10 мг/кг у перший день, після цього – 5 мг/кг/добу протягом 4 днів).

Показник клінічної ефективності наприкінці терапії становив 90,5% для амоксициліну/клавуланату і 80,9% для азитроміцину ($P < 0,01$), а під час терапії – відповідно, 94,9 і 88,0% ($P < 0,05$). Під час лікування ерадикацію патогенів, клінічно значущу роль яких встановлено до початку терапії, відзначено у 94,2% дітей, які отримували амоксицилін/клавуланат, у порівнянні з 70,3% дітей, які приймали азитроміцин ($P < 0,001$). Таким чином, амоксицилін/клавуланат продемонстрував високу бактеріологічну і, відповідно, високу клінічну ефективність.

Висновки

Результати досліджень з двократним тимпаноцентезом у дітей з гострим середнім отитом показали, що використання ФД/ФК параметрів є цінним для прогнозу клінічної ефективності лікування. У дітей з гострим середнім отитом призначення високих доз амоксициліну/клавуланату (90 мг/кг/добу за 2 прийоми), в порівнянні з іншими дозволеними для застосування перо-

Book_4(6).indb 36
05.10.2010 12:24:48

ральними лікарськими засобами, приводило до найвищих показників ерадикації двох патогенів, які є найбільш імовірними причинами захворювання.

Ці дані вплинули на фахівців, які визначають принципи призначення лікарських засобів. Наприклад, в 2004 р. Американська академія педіатрів розробила рекомендації з лікування гострого середнього отиту, в яких амоксицилін у дозі 80-90 мг/кг виступав як препарат першого вибору для лікування цього захворювання. Пацієнтам з тяжкою оталгією або лихоманкою та хворим, які потребують призначення препаратів з додатковою активністю проти β-лактамаз *H. influenzae* і *M. catarrhalis* (факторами ризику наявності цих патогенів є відвідування дитячих закладів, прийом антибіотиків протягом попередніх 30 днів, вік до 2 років), було рекомендовано амоксицилін/клавуланат у дозі 80-90 мг/кг/добу з цефтріаксоном у дозі 1 г на добу протягом 3 днів у якості терапії другої лінії. Крім того, амоксицилін/клавуланат рекомендовано застосовувати у хворих, яким початково був призначений амоксицилін і у яких не було відзначено поліпшення клінічного стану.

Підготувала Наталія Ткаченко за матеріалами R. Dagan. «The use of pharmacokinetic/pharmacodynamic principles to predict clinical outcome in paediatric acute otitis media» (Int J Antimicrob Agents. 2007;30 (Suppl 2): 127-30). Матеріали надані ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна»

Публікується за підтримки компанії «ГлаксоСмітКляйн»
AGMT/10/UA/29.09.2010/3984

***

XII Съезд педиатров Украины

gsk GlaxoSmithKline

Сателлитный симпозиум компании ГлаксоСмитКляйн

«Проблемные вопросы терапии инфекций дыхательных путей у детей»

AGMT/01/UA/20.09.2010/3951

В программе симпозиума доклад Рона Дагана

«Инфекции дыхательных путей у детей: терапия в эру антибиотикорезистентности»

Профессор Рон Даган – президент Всемирного общества детских инфекционных болезней (WSPID), член Американского общества инфекционных болезней, руководитель отделения детских инфекционных болезней в медицинском центре Университета Soroka в г. Беэр-Шеве (Израиль), профессор кафедры педиатрии и инфекционных болезней Негевского университета им. Бен-Гуриона (Израиль).

Киев, Дом Кино,
ул. Саксаганского, 6
вторник,12 октября 2010 г.,
14.00-15.00

Аугментин™
оригінальний амоксицилін/клавуланат

Book_4(6).indb 37
05.10.2010 12:24:48

Лихорадка у детей: механизмы возникновения и лечение

Д.м.н., профессор
Л.В. Квашнина

Л.В. Квашнина, Ю.А. Маковкина,
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Лихорадка – это повышение температуры тела относительно нормальных суточных величин, обусловленное изменениями в терморегуляторном центре. Этот центр расположен в передней гипоталамической области и обеспечивает постоянство температуры тела, поддерживая равновесие между теплопродукцией (особенно в мышечной ткани и печени) и теплоотдачей. Гипертермия – это повышение температуры тела без участия гипоталамуса, как правило, вследствие недостаточной теплоотдачи (например, при физической нагрузке, приеме лекарственных средств, уменьшающих потоотделение, и высокой температуре окружающей среды).

Не существует четко определенных показателей нормальной температуры. Это обусловлено тем, что температура тела изменяется в зависимости от возраста, времени суток, физической активности, условий окружающей среды. Такая индивидуальная вариабельность ограничивает применение средних величин температуры тела, взятых из исследований популяции.

Более точно можно описать нормальную температуру тела как диапазон величин для каждого индивидуума.

Почему же сложилось мнение, что нормальная температура тела равна 36,6 °С?

Это связано с исследованиями немецкого врача Карла Вундерлиха, который в 1868 г. провел миллион измерений у 25 тыс пациентов с помощью термометра длиной примерно 30 см для измерений аксиллярной температуры и установил, что «нормальная» температура тела человека 36,6 °С.

Типичный циркадный ритм вариаций температуры тела устанавливается к 2 годам жизни. Самая высокая температура обычно отмечается во второй половине дня (17.00-19.00), а минимальная ранним утром (2.00-6.00). Дневные колебания составляют от 0,1 до 1,3 °С.

Средняя суточная температура в полости рта у здоровых людей 18-40 лет составляет 36,8 ± 0,4°С (минимальная – в 6:00 и максимальная – между 16:00 и 18:00). Суточные колебания температуры составляют 0,5 °С, реже – 1 °С. У 99% здоровых людей температура в полости рта в 6:00 не превышает 37,2 °С, а в 16:00 – 37,7 °С. Таким образом, о лихорадке можно говорить, если температура в полости рта выше 37,2 °С утром и 37,7 °С вечером. Температура в прямой кишке обычно на 0,6 °С выше, чем в полости рта; очень близка к ней температура свежевыпущенной мочи. Температура в нижнем отделе пищевода лучше всего отражает температуру ядра тела. В отличие от гипертермии при лихорадке утренняя температура обычно ниже вечерней (как в норме). Единой классификации уровня температуры тела до сегодняшнего дня не существует. Принято различать: субфебрилитет – температура тела 37-37,9 °С; умеренную лихорадку – 38-39,9 °С; высокую – 40-40,9 °С и гиперпирексию – выше 41 °С. Причины изменения температуры тела, включая значительные ее колебания, настолько разнообразны, что их установление представляет немалые трудности даже для опытных врачей. Между тем определение этиологических факторов дает реальные возможности для оптимального терапевтического воздействия. Условно можно выделить три группы причинно-значимых факторов, обусловливающих повышение температуры тела человека:

– обусловливающие гипертермию – тепловой удар, гипертиреоз, отравление ядами и токсинами;

– обусловливающие лихорадку – инфекционные и неинфекционные заболевания;

– вызывающие нормальные колебания – физическая нагрузка, прием пищи, циркадные ритмы.

Согласно классическим представлениям, развитие лихорадки связано с цитокинами – интерлейкинами

Book_4(6).indb 38
05.10.2010 12:24:49

(ИЛ)-1β и 6, фактором некроза опухолей α (ФНО-α) и т. д., выделяемыми преимущественно активированными периферическими мононуклеарными фагоцитами и другими иммунными клетками. Учитывая что прямое проникновение высокогидрофильных белков-цитокинов к центрам терморегуляции головного мозга в пределах передней преоптической области гипоталамуса ограничено гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ), установлены механизмы передачи сигналов, опосредованные через цитокины. С одной стороны, цитокины, транспортируемые кровотоком, могут воздействовать на участки, лишенные ГЭБ, так называемые паравентрикулярные органы. С другой – циркулирующие цитокины могут взаимодействовать с их специфическими рецепторами на эндотелиальных и периваскулярных клетках головного мозга и таким образом стимулировать высвобождение из этих структур пирогенных медиаторов в мозговую ткань.

Лихорадочный ответ необходим как неотъемлемая часть защитной реакции организма. Положительное действие лихорадки заключается в ослаблении бактериальной пролиферации и поддержании мембранного гомеостаза во время заболевания. Высокая температура тела препятствует синтезу липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательными бактериями. Несмотря на большое количество аргументов в пользу необходимости умеренного повышения температуры тела во время инфекции, при повышении температуры выше определенных значений лихорадка может стать опасной. Известно, что в организме существуют механизмы регуляции температуры, не позволяющие ей подниматься выше 41 °С, поскольку при этом возникает возможность повреждения прежде всего головного мозга.

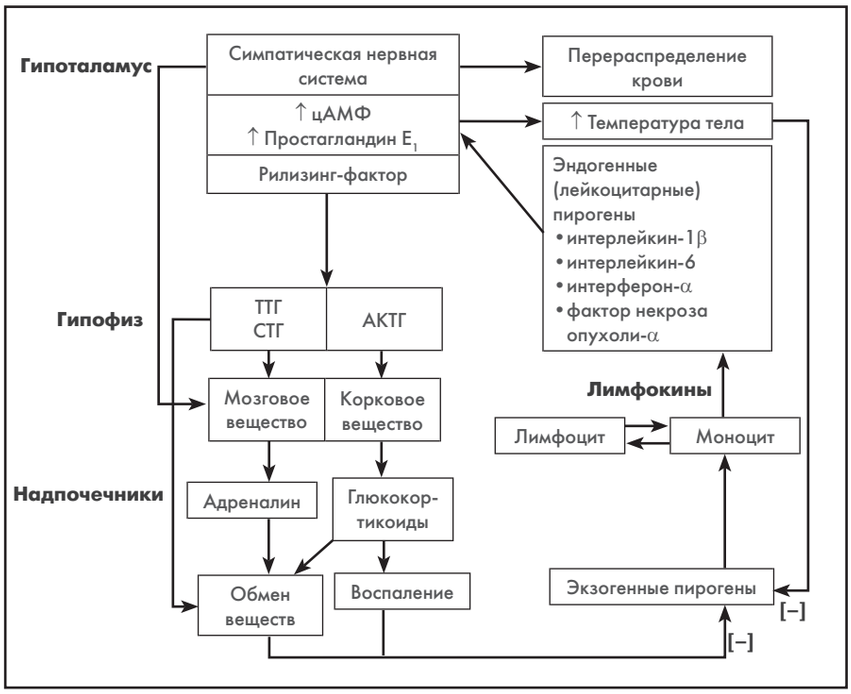


Рисунок 1. Схема патогенеза лихорадки
АКТГ – адренокортикотропный гормон; СТГ – соматотропный гормон; ТТГ – тиреотропный гормон.

Следовательно, физиологические жаропонижающие системы регулируют величину и продолжительность лихорадочного ответа по принципу обратной связи **(рис. 1)**. Эти механизмы, опосредованные эндогенными антипиретиками, могут реализоваться на различных уровнях, ответственных за индукцию и течение лихорадки. Эндогенные антипиретики (глюкокортикоиды, нейропептиды, цитокины и т. д.), как и экзогенные, являются агентами, которые понижают высокую температуру тела и предотвращают развитие лихорадки, но при этом не влияют на нормальную температуру.

Полагают, что жаропонижающие эффекты глюкокортикоидов опосредованы различными механизмами. Прежде всего они модулируют синтез цитокинов. Взаимодействие бактериальных ЛПС или молекулярных комплексов болезнетворных микроорганизмов с их соответствующими рецепторами приводит к транслокации ядерных факторов транскрипции κВ (NF-κB) и белка активации-1 (АР-1), которые вызывают экспрессию многочисленных генов, вовлеченных в воспаление, включая гены, кодирующие синтез ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α, обладающих полифункциональным механизмом действия. Транскрипция этих генов эффективно подавляется глюкокортикоидами на различных молекулярных уровнях, приводя к уменьшению синтеза эндогенного пирогена. Подавление NF-κB и АР-1 может происходить из-за прямого взаимодействия белок-белок между активированными ядерным глюкокортикоидным рецептором и факторами транскрипции, вовлеченными в генерацию воспалительных продуктов. Кроме того, описана регуляция белка-ингибитора NF-κB глюкокортикоидами. В свою очередь белок-ингибитор NF-κB предотвращает NF-κB-зависимую генную транскрипцию. Наконец, конкуренция глюкокортикоидов с NF-κB и АР-1 за необходимые молекулы коактиватора расценивается как возможность вызывать подавление экспрессии генов. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы циркулирующими цитокинами может быть рассмотрена как эффективная регуляция по типу обратной связи силы и продолжительности биологических эффектов активизированного каскада цитокинов. Эти эффекты включают проявления лихорадки, поэтому глюкокортикоиды могут рассматриваться как эндогенные антипиретики.

Однако действие глюкокортикоидов при лихорадке направлено не только на подавление синтеза эндогенных цитокинов. Установлено, что жаропонижающий эффект этих гормонов также опосредован липокортином-1, синтезирующимся под воздействием глюкокортикоидов белком, который угнетает фосфолипазу A_2 и понижает экс-

Book_4(6).indb 39
05.10.2010 12:24:49

прессию ЛПС-индуцированной циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), важного звена в патогенезе лихорадки.

Другим эндогенным антипиретиком является нейропептид аргинин-вазопрессин (АВП). Антипиретический эффект АВП опосредован активацией вазопрессинергических V1-рецепторов. Так, введение антагонистов V1-рецепторов в переднюю септальную область мозга повышало и пролонгировало лихорадку у крыс. В то же время электрическое возбуждение ядер stria terminalis – сигнал для нервных окончаний передней септальной области, содержащих АВП, – вызывало антипиретический эффект. Кроме того, электрофизиологические и нейроанатомические исследования показали многочисленные связи между лимбической и гипоталамической структурой. Эти данные позволяют отнести переднюю септальную область к терморегуляторным путям. Предполагается, что АВП модулирует активность нейронов передней септальной области, которые затем передают эту информацию в гипоталамические терморегуляторные структуры. С помощью нейрональной циркуляции, активированной интрасептальным выбросом АВП, ограничение лихорадки по силе и продолжительности может противодействовать изменениям в гипоталамической терморегуляторной системе, вызванным пирогенами. Кроме того, полагают, что при реализации антипиретического эффекта рассматриваемого нейропептида возможен синергизм между АВП-рецепторами и ферментом ЦОГ и присутствие АВП может повысить эффективность нестероидных противовоспалительных средств.

Доказано, что при внутрижелудочковом введении другого нейропептида (галанина) снижалась лихорадка у животных.

Основываясь на сведениях о наличии в ЦНС самостоятельной ренин-ангиотензиновой системы, было показано, что ангиотензин II мозга является одним из факторов эндогенного антипиреза. Центральное действие ангиотензина II приводит к снижению содержания β-эндорфина, норадреналина и повышению функциональной активности α-адренореактивных систем в гипоталамической области мозга, что способствует адаптации к теплу и повышению устойчивости к перегреванию. Одной из причин этих изменений, по-видимому, является способность ангиотензина II стимулировать повышение импульсной активности теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса в условиях повышения температуры тела. Предполагается, что повышение активности ренин-ангиотензиновой системы в центрах терморегуляции имеет значение в механизме жаропонижающего действия антипиретиков. Выявлено, что препараты, угнетающие активность ренин-ангиотензиновой системы, способны влиять на развитие пирогеналовой лихорадки. Предварительное введение в желудочки мозга блокатора ангиотензиновых рецепторов саралазина, ингибитора ренина пепстатина А, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента N-сукцинил-L-пролина способствует перегреванию и ускоряет развитие гипертермии.

Доказано, что в терморегуляции активное участие принимают меланокортины – пептиды, производные проопиомеланокортина (ПОМК). Преобладающим участком экспрессии ПОМК является аденогипофиз и две группы нейронов головного мозга. Основная меланокортин-продуцирующая группа нейронов ЦНС расположена в дугообразном ядре среднего гипоталамуса, откуда возбуждение передается в передний мозг и центры ствола мозга, вовлеченные в нейроэндокринную и автономную регуляцию. Вторая малочисленная группа нейронов расположена в каудальных отделах мозга. Проекции меланокортин-продуцирующих нейронов сконцентрированы в септальной и вентромедиальной преоптических областях гипоталамуса, которые являются основными центрами терморегуляции.

Принято считать, что в ЦНС существует несколько независимых систем антипиретического действия, включающих разные нейропептиды и способных вовлекаться в регуляцию температуры тела в различных сочетаниях и последовательности.

Установлено, что введение эстрогена и прогестерона крысам с удаленными яичниками сокращает продолжительность лихорадки вследствие снижения уровня ИЛ-1β в плазме и активности ЦОГ-2 в гипоталамусе. Однако присутствие АВП в терморегуляторных областях мозга зависит от непрерывной секреции андрогенов. Следовательно, существуют различные механизмы участия половых гормонов в эндогенном антипиретическом ответе: опосредованное – угнетение эндогенного синтеза цитокинов, и прямое действие на мозг путем модуляции нейрональных путей, которые вовлечены в эндогенный антипиретический ответ.

Гормон шишковидной железы мелатонин, модулирующий множество физиологических функций (циркадные ритмы, воспроизводство, сон, температуру тела и др.), косвенно влияет на снижение температуры тела при лихорадке, уменьшая экспрессию фермента ЦОГ-2 в мозге, вызванную ЛПС.

К основным эндогенным антипиретикам относятся жаропонижающие цитокины. Антагонист рецептора ИЛ-1 – эндогенная молекула, которая противодействует эффектам ИЛ-1β. При его экзогенном введении лихорадка, вызванная бактериальными ЛПС, купируется.

ИЛ-10 относится к группе противовоспалительных цитокинов. Он способен подавлять образование ИЛ-2, интерферона-7 Т-хелперами, ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α. Участие в механизмах антипиреза принимает также ИЛ-18.

ФНО-α часто характеризуется как эндогенный пироген, а не антипиретик, основываясь на том факте, что его введение вызывает лихорадку как у экспериментальных животных, так и у человека. Считают, что ФНО-α одновременно с повышением температуры усиливает высвобождение в головном мозге а-меланотропина, который, не выходя в кровоток, воздействует на центр терморегуляции, снижая температуру тела. Следует иметь в виду, что синтезированный в организме ФНО-α может нейтрализоваться полностью или частично ФНО-α-связывающим белком.

К эндогенным пирогенам, влияющим на терморегуляторный центр гипоталамуса, также относятся производные простагландинов (ПГ). ПГ E_2 является производным арахидоновой кислоты, которая образуется при расщеплении мембранных фосфолипидов фосфолипа-

Book_4(6).indb 40
05.10.2010 12:24:50

зой А. На втором этапе арахидоновая кислота преобразуется в простагландин H_2 циклооксигеназами.

Наконец, ПГ H_2 изомеризуется в ПГ E_2 простагландин-Е-синтетазой (ПГЕС). Для каждого из этих этапов существует несколько изоферментов. ЦОГ-2 и микросомальный ПГЕС-1 являются индуцибельными ферментами, которые регулируются NF-κB. Экспрессия ЦОГ-2 и микросомальной ПГЕС-1 в мозге и последующая секреция ПГ E_2 широко известны как основные этапы развития лихорадки. Однако при лихорадке также секретируется простагландин D_2 и его метаболит 15-дезоксипростагландин 12 (15дПГІ2). В моноцитах и фибробластах действие ПГ E_2 и 15дПГ2 вызывает повышение секреции ЦОГ-2. Предполагается наличие положительной обратной связи между повышенным уровнем простагландинов и ЛПС-индуцированной секрецией ЦОГ-2.

Показано, что в биотрансформации арахидоновой кислоты участвует не только ЦОГ-2, но и липооксигеназы и ферментная система цитохрома Р450. Липооксигеназный путь расщепления арахидоновой кислоты приводит к образованию лейкотриенов. При воспалении активация 5-липооксигеназы происходит при ее перемещении из цитозоля на ядерную мембрану, где образуется основная часть лейкотриенов. В то же время экспрессия 5-липооксигеназы в мозге стимулируется глюкокортикоидами, которые в значительных количествах выделяются при воспалении в целом и лихорадке, вызванной ЛПС, в частности. Этот факт может быть расценен как связь между продуктами деятельности 5-липооксигеназы и эндогенного антипиретического ответа. Существуют данные о том, что ингибитор липооксигеназы и цитохром-Р450-зависимой монооксигеназы так же, как и селективный ингибитор цитохром-Р450-зависимого пути окисления, усиливает лихорадку. Исследование роли цитохром-Р450-монооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты в эндогенном антипиретическом ответе показало, что этот путь приводит к формированию эпоксиэйкозаноидов, поэтому тоже относится к липооксигеназному пути. Блокада цитохром-Р450-зависимого пути превращения арахидоновой кислоты усиливала лихорадку, вызванную введением ИЛ-1β.

Экспериментально доказано модулирующее воздействие оксида азота (NO) на лихорадку. NO – широко распространенная молекула-посредник, которая вовлечена в регуляцию многочисленных иммунологических и автономных функций организма. После формирования основных (эндотелиальных и нейрональных) или индуцибельных изоформ фермента NO-синтазы оксид азота проявляет большинство своих физиологических эффектов, активируя гуанилатциклазу, и таким образом увеличивает уровень цГМФ в клетках-мишенях. Путь передачи сигнала в мозге опосредованно через NO-цГМФ участвует в контроле гомеостаза, включая регулирование температуры тела. Предполагается, что усиленный синтез NO может предотвратить лихорадку путем воздействия по типу положительной обратной связи на глутаматергические нейроны. В то время как в головном мозге модулирующее воздействие NO при лихорадке вызывает жаропонижающий эффект, его периферическая роль в формировании процесса неясна. Поскольку системное введение ингибиторов NO-синтазы снижает лихорадку, предполагается, что периферический NO может действовать как пирогенный сигнал для мозга. Однако существуют данные о том, что жаропонижающий эффект системного введения ингибитора NO-синтазы N-нитро-L-аргинина происходит вследствие подавления метаболической теплопродукции, и, таким образом, антипиретический эффект проявляется только в том случае, если лихорадка вызвана усиленной теплопродукцией, особенно при пониженной температуре окружающей среды.

Установлен эффект липокортина-1 (ЛК-1), представителя липокортинового ряда белков, который обнаруживается преимущественно в мозге и легких, на лихорадочный процесс. Он является мощным противовоспалительным агентом, действие которого связано с опосредованием эффектов глюкокортикоидов, включая подавление лихорадки, и торможением обратной связи в системе гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников. Кроме того, ЛК-1 влияет на ослабление лихорадочного ответа, связанного со старением. Выявлено, что N-концевой фрагмент ЛК-1 купирует ЛПС-индуцированный синтез ПГ E_2, экспрессию ЦОГ-2 и индуцибельной NO-синтазы в культуре микроглиальных клеток *in vitro*. Подавляющий эффект дексаметазона на ЛПС-индуцированный синтез NO в этих клетках блокировался введением экзогенного анти-ЛК-1. Это свидетельствует о том, что свойственная микроглиальным клеткам экспрессия ЛК-1 чувствительна к подавляющему действию глюкокортикоидов. Поскольку индукция ЦОГ-2-зависимого синтеза ПГ E_2 в микроглии вовлекается в пирогенный ответ на ЛПС и цитокины, по-видимому, эффекты ЛК-1 на микроглиальные клетки при лихорадке вносят определенный вклад в жаропонижающее действие глюкокортикоидов.

Итак, выявлено множество критериев, согласно которым различные биомолекулы относятся к эндогенным антипиретикам. Это подтверждено снижением температуры при введении данного вещества, увеличением его эндогенного синтеза при лихорадке, усилением лихорадочного ответа при нейтрализации биологического действия или блокаде эндогенного синтеза. Все соединения, описанные выше, обладают этими свойствами. Они снижают лихорадку при системном (глюкокортикоиды, антагонист рецептора ИЛ-1β, ИЛ-10 и др.) или центральном (АВП, α-меланотропин, NO и др.) введении. Доказано, что многие из эндогенных антипиретиков при лихорадке продуцируются в значительных количествах и могут играть физиологическую роль в регуляции лихорадочного ответа. Эксперименты по селективному блокированию предполагаемого эндогенного антипиретика приводили к пролонгированию или усилению лихорадки.

Таким образом, функционирование эндогенной антипиретической системы организма при лихорадке направлено на предотвращение повышения температуры тела до опасных значений.

В чем же состоит физиологический смысл лихорадки? Повышение температуры тела приносит организму

Book_4(6).indb 41
05.10.2010 12:24:50

некоторую физиологическую выгоду, включая усиление как клеточного, так и гуморального иммунитета, а также прямое антимикробное действие, стимулируя фагоцитарную и бактерицидную активность нейтрофилов и цитотоксическое действие лимфоцитов.

Снижение температуры ниже 38 °С подавляет продукцию эндогенных пирогенов, отрицательно влияя на качество иммунного ответа.

Защитный характер лихорадки при инфекционных заболеваниях убедительно продемонстрирован как в экспериментальных исследованиях (при подавлении температурной реакции у животных увеличивалась летальность), так и в клинических испытаниях – при этом у детей наблюдалось увеличение продолжительности лихорадочного периода, ослабление иммунного ответа, увеличение периода выделения вирусов при острых респираторных вирусных инфекциях.

Таким образом, лихорадка – это один из способов борьбы с инфекцией, который во многих случаях помогает выжить, поэтому в организме предусмотрено несколько механизмов развития лихорадки и присутствует большое количество эндогенных пирогенов.

В то же время имеются и отрицательные стороны лихорадки, которые отнюдь не сводятся к субъективно неприятным ощущениям. При повышении температуры тела на 1 °С потребление кислорода увеличивается на 13%, повышается потребность в жидкости и расход энергии. Это может быть опасно для больных с нарушенным коронарным и мозговым кровотоком, а также для плода. ИЛ-1 и ФНО-α ускоряют катаболизм в мышцах. Это приводит к снижению массы тела и отрицательному азотистому балансу, а образующиеся аминокислоты используются для глюконеогенеза, синтеза белков острой фазы воспаления и формирования активированных клонов лимфоцитов. Мышление при лихорадке замедлено, могут развиваться сопор и спутанность сознания, а у детей – эпилептические припадки, особенно если они уже возникали раньше. Однократное повышение температуры тела выше 37,8 °С в I триместре беременности удваивает риск пороков развития нервной трубки у плода.

Проявления лихорадочной реакции

Многие проявления лихорадочной реакции, такие как боль в спине, генерализованная миалгия, артралгия, снижение аппетита и сонливость, можно вызвать путем введения очищенных цитокинов и уменьшить при помощи ингибиторов циклооксигеназы. Озноб, нередко сопровождающий лихорадку, представляет собой ответ ЦНС на требование гипоталамуса увеличить теплопродукцию. Сепсис, перемежающаяся бактериемия при абсцессах, инфекционный эндокардит, многие инфекционные заболевания (например, лептоспироз, бруцеллез, содоку, хейверхиллская лихорадка, малярия, грипп), а также лейкозы, лимфомы, лимфогранулематоз, рак почки, печеночноклеточный рак и лекарственные лихорадки могут сопровождаться сильным ознобом с появлением «гусиной кожи», стуком зубов и сильной дрожью. При приеме жаропонижающих препаратов, устранении причины лихорадки или смене температуры тела включаются механизмы теплоотдачи, в том числе усиливается потоотделение. Нерегулярный прием жаропонижающих препаратов приводит к значительным перепадам температуры тела, которые тяжело переносятся больными.

Нарушения сознания часто сопровождают лихорадку у детей. Если не снизить температуру тела, эти нарушения могут прогрессировать от раздражительности до спутанности сознания или даже до сопора.

При лихорадке у грудных детей и в младшем детском возрасте, особенно в начале заболевания и при температуре тела выше 40 °С, могут развиться так называемые фебрильные припадки. В этом случае следует исключить поражение ЦНС, хотя припадки возможны и при его отсутствии.

Диагностика заболеваний, сопровождающихся лихорадкой, требует от врача всех знаний и умений, особенно при сборе анамнеза. Очень важна хронология симптомов, их связь с приемом лекарственных средств (в том числе и без назначения врача), хирургическими операциями. Выясняют, не было ли контакта с больными лихорадкой или инфекционными заболеваниями дома, в детском саду, в школе. Обращают внимание на травмы, укусы животных и насекомых, переливание крови, прививки, аллергические реакции или непереносимость лекарственных средств. Обязательно спрашивают, нет ли у остальных членов семьи туберкулеза или других инфекционных заболеваний, лихорадки, артритов, коллагенозов.

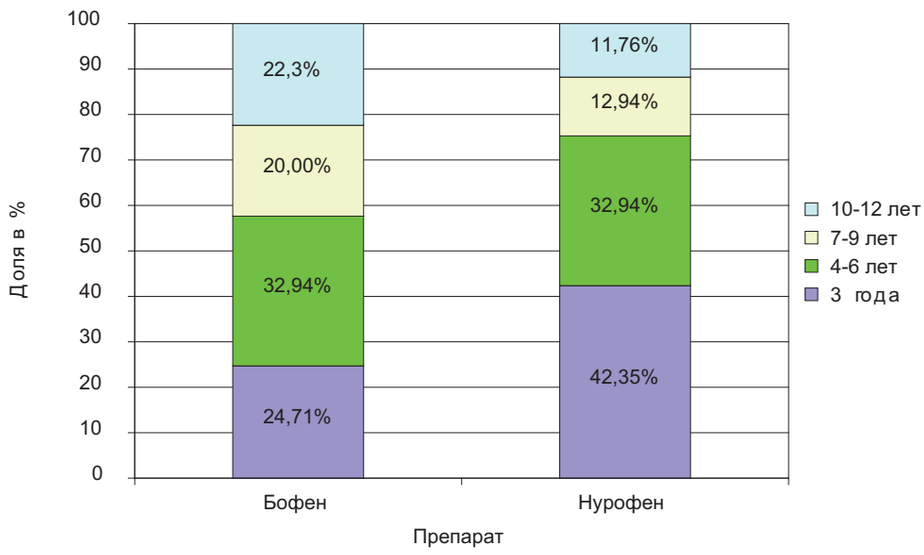


Рис. 2. Распределение пациентов в группах по возрастным категориям

Book_4(6).indb 42
05.10.2010 12:24:50

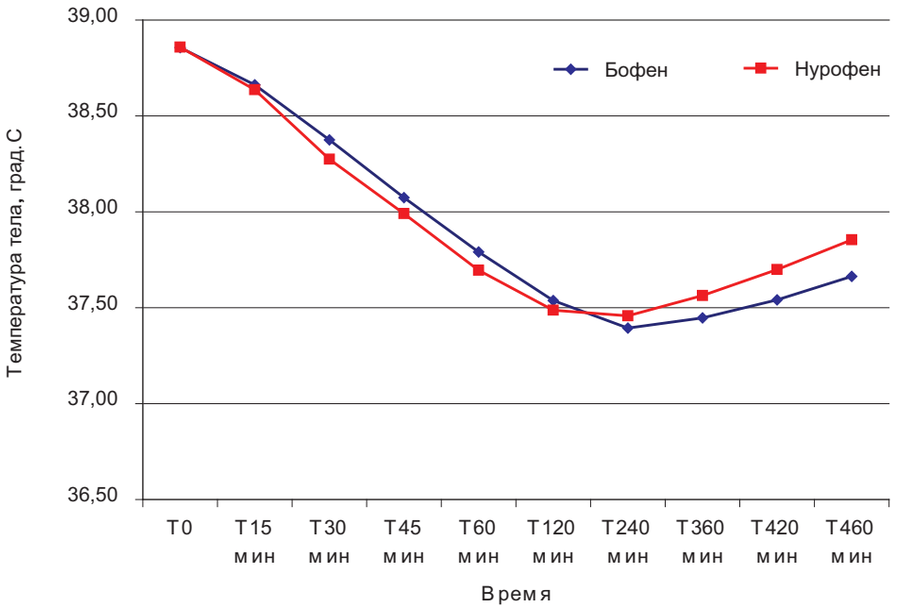


Рис. 3. Динамика температуры после 1-го приема в обеих группах

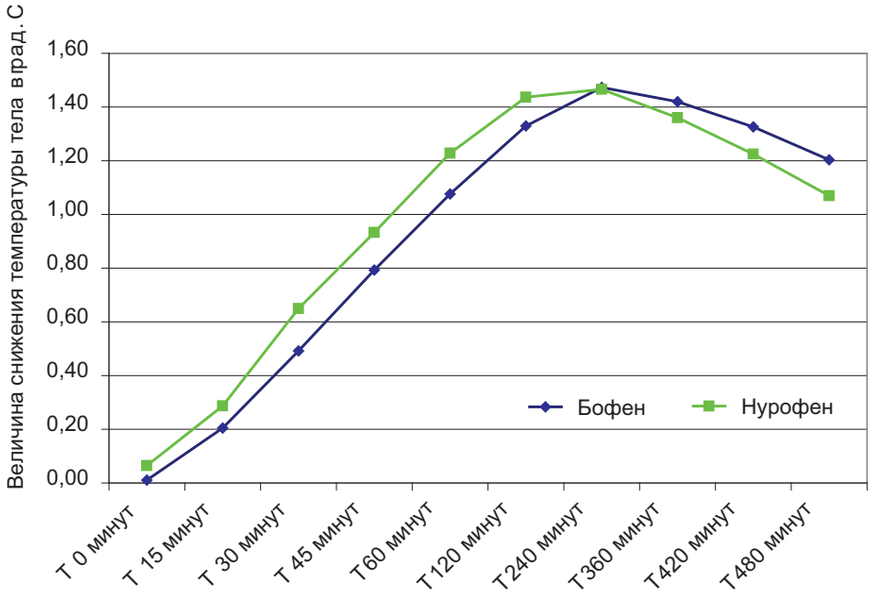


Рис. 4. Зависимость средних значений величины снижения температуры относительно исходной от времени

Типы лихорадки

Тип лихорадки может дать врачу важную информацию, но в наши дни из-за широкого применения жаропонижающих препаратов, глюкокортикоидов и антибиотиков редко можно увидеть классическую температурную кривую. Суточные колебания температуры при лихорадке обычно сохраняются или даже усиливаются. Исключение составляют брюшной тиф и милиарный туберкулез. При брюшном тифе, бруцеллезе, лептоспирозе, лекарственных лихорадках и при симуляции наблюдается относительная брадикардия. Причиной брадикардии при лихорадке может быть также атриовентрикулярная блокада (например, при ревматической атаке, болезни Лайма, вирусном миокардите и абсцессе клапанного кольца при инфекционном эндокардите).

Лихорадка может быть постоянной, перемежающейся, ремиттирующей или возвратной. При постоянной лихорадке суточные колебания температуры тела минимальны, при перемежающейся – усиливаются. Если суточные колебания температуры особенно велики, лихорадку называют гектической. Перемежающаяся и гектическая лихорадка может быть лекарственной или сопровождать системные инфекции и злокачественные новообразования.

Ремиттирующая лихорадка, при которой температура тела ежедневно снижается, но не до нормальной величины, типична для туберкулеза, вирусных и многих бактериальных инфекций и неинфекционных заболеваний. У новорожденных при хронической почечной и печеночной недостаточности, приеме глюкокортикоидов и септическом шоке лихорадочная реакция может отсутствовать, и тяжелая инфекция часто сопровождается гипотермией.

При возвратной лихорадке чередуются периоды высокой и нормальной температуры. Для малярии, вызванной *Plasmodium vivax*, характерно повышение температуры каждые 48 ч; такую малярию называют трехдневной. *Plasmodium malariae* вызывает четырехдневную малярию с повышением температуры каждые 72 ч. При болезни Лайма, хейверхиллской лихорадке и содоку лихорадка через несколько суток сменяется нормальной температурой, а затем наступает рецидив. При лихорадке Пеля – Эбштейна, типичной для лимфогранулематоза и лимфом, периоды высокой и нормальной температуры длятся по 3-10 сут. При периодической наследственной нейтропении лихорадка и нейтропения возникают каждые 21 сут.

Основной способ контроля температуры состоит в назначении антипиретических препаратов, которые изменяют температуру, заданную гипоталамусом, но не влияют на первоначальную причину лихорадки.

Book_4(6).indb 43
05.10.2010 12:24:51

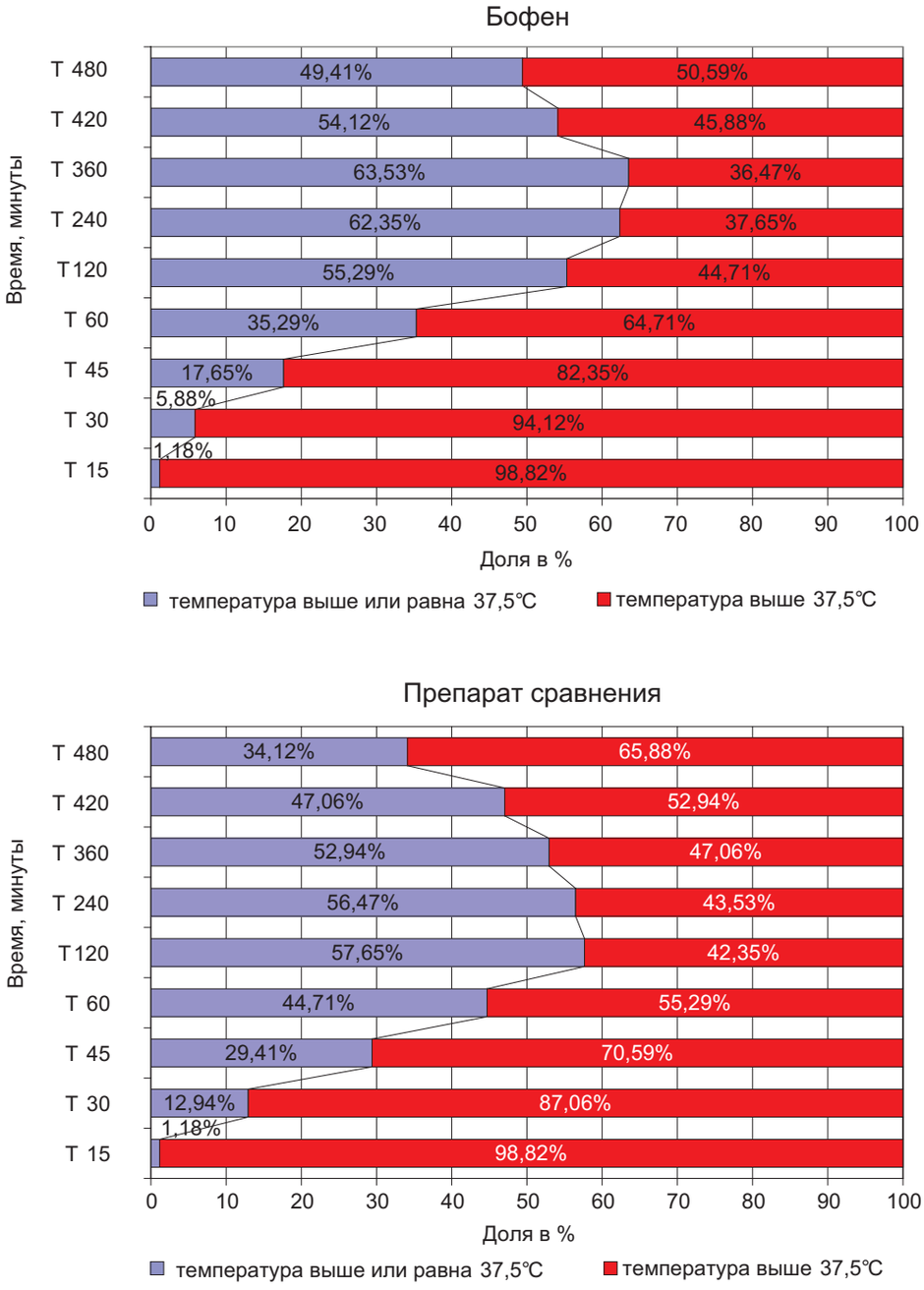


Рис. 5. Динамика достижения целевого уровня в основной (Бофен) и контрольной группах

Показаниями к назначению жаропонижающих средств являются:

– лихорадка с температурой тела в аксиллярной области выше 39 °С у детей до 5 лет;

– возраст повышенного риска возникновения фебрильных судорог;

– температура тела выше 38-38,5 °С у детей из группы риска, первых трех месяцев жизни, а также у детей, которые плохо ее переносят (снижение коммуникабельности, избыточное возбуждение, угнетение и т.п.).

По выраженности жаропонижающего эффекта антипиретики располагаются в следующей последовательности: вольтарен → метамизол → натрия (аналгин) → индометацин → напроксен → бутадион → парацетамол = ибупрофен = нимесулид = ацетилсалициловая кислота.

Всемирной организацией здравоохранения в качестве препаратов выбора при лихорадочных состояниях у детей рекомендованы парацетамол в дозе 10-15 мг/кг массы тела при максимальной суточной дозе 60 мг/кг массы тела и ибупрофен в дозе 5-10 мг/кг массы тела при максимальной суточной дозе 25-30 мг/кг массы тела.

Только парацетамол и ибупрофен полностью отвечают критериям безопасности и эффективности и официально рекомендуются ВОЗ для использования в педиатрической практике в качестве жаропонижающих средств.

Ибупрофен (производное фенилпропионовой кислоты) оказывает противовоспалительное, аналгезирующее и жаропонижающее действие, подавляет агрегацию тромбоцитов и при длительном применении оказывает десенсибилизирующий эффект. Механизм действия ибупрофена обусловлен замедлением биосинтеза простагландинов из арахидоновой кислоты за счет блокирования ферментов ЦОГ-1 и 2 как в центральной нервной системе, так и в тканях на периферии. После приема препарат быстро абсорбируется в пищеварительном тракте, максимальная концентрация активного вещества в плазме крови достигается через 1-2 ч. Период полувыведения составляет около 2 ч.

На фармацевтическом рынке Украины представлено большое количество препаратов, содержащих ибупрофен, среди которых можно выделить отечественный препарат Бофен, суспензия пероральная 100 мг/5 мл, (ЗАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ»).

Мы провели сравнительное клиническое исследование антипиретической эффективности и переносимости препаратов Бофен и Нурофен для детей, суспензия

Book_4(6).indb 44
05.10.2010 12:24:51

для перорального применения 100 мг/5 мл, при повышении температуры тела у детей **(рис. 2)**.

Оба препарата применяли вследующих дозах:

- 3-4 года – по 5,0 мл 3-4 р/сут;
- 4-7 лет – по 7,5 мл 3 р/сут;
- 7-10 лет – по 10,0 мл 3 р/сут;
- 10-12 лет – по 15,0 мл 3 р/сут.

В среднем максимальный жаропонижающий эффект наступил в группе Бофена через 237 мин, а в группе референтного препарата через 215 мин. Различия в наступлении максимального жаропонижающего эффекта в группах являются статистически незначимыми. Жаропонижающий эффект в группе Бофена длился в среднем 121 мин, а препарата сравнения – 131 мин **(рис. 3)**.

После первого приема препарата максимальное снижение температуры составило 1,65 °С в группе Бофена и 1,62 °С – референтного препарата. Относительный уровень максимального снижения температуры тела по сравнению с исходным составил 4,26% для группы Бофена и 4,34% – у пациентов, принимавших препарат сравнения **(рис. 4)**.

Несмотря на то, что через 2 ч после приема обоих препаратов целевой уровень температуры достигается у практически одинакового числа пациентов **(рис. 5)**, во все временные интервалы (от 4 до 8 ч) жаропонижающее действие Бофена выражено значительно сильнее, чем у препарата сравнения (62,35 и 56,47% – через 4 часа, 49,41 и 34,12% через 8 ч).

Общая переносимость препарата была хорошей у 97,65% в основной группе и 96,47% – в контрольной. Неудовлетворительная переносимость отмечена у 2,35% в основной группе и 3,53% – в контрольной.

Таким образом, исходно группы детей, получавших Бофен и препарат сравнения для детей, статистически и клинически значимо не отличались между собой по основному сравниваемому фактору – температуре тела. Оба препарата показали достаточную эффективность по снижению температуры тела у детей. Снижение температуры по сравнению с исходным состоянием было статистически значимым уже через 15 мин после приема препарата. Доказано, что препарат Бофен вызывает стойкое снижение повышенной температуры, что способствует улучшению общего и эмоционального состояния ребенка. Антипиретический эффект Бофена аналогичен действию референтного препарата. Применение суспензии Бофен у пациентов 3-12 лет с лихорадкой целесообразно назначать в дозах, аналогичных референтному препарату. Фармакотерапевтическая активность применения препарата Бофен, по данным статистической обработки материалов этого исследования, оценена как хорошая. Отсутствие токсического действия препарата Бофен позволяет отнести его к группе высокотолерантных фармакотерапевтических средств с антипиретическими свойствами.

Следует помнить, что назначение Бофена, как и других антипиретиков, при лихорадке у детей необходимо только при повышении температуры тела выше допустимых пределов с учетом вхождения или невхождения ребенка в группу риска. Препарат нельзя назначать для регулярного курсового приема 3-4 раза в день вне зависимости от уровня температуры тела в течение длительного времени. Повторную дозу препарата можно принимать лишь после нового повышения температуры тела, длительность его применения при лихорадке у детей не должна превышать 3-5 дней.

Ряд национальных педиатрических обществ рекомендуют применять ибупрофен как жаропонижающее средство 2-го ряда в следующих ситуациях:

– при инфекциях с выраженным воспалительным компонентом;

– в случаях, когда температура у детей сопровождается выраженными болевыми реакциями.

Статья Л.В. Квашниной, Ю.А. Маковкиной «Лихорадка у детей: механизмы возникновенияи лечение» опубликована в Медичній газеті «Здоров'я України» (№ 2(13) 2010), печатается с разрешения редакци

***

Book_4(6).indb 45
05.10.2010 12:24:51

Цефикс в ступенчатой терапии пиелонефрита у детей

Д.Д. Иванов, С.В. Кушниренко,
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Пиелонефрит – широко распространенное заболевание, занимающее одно из ведущих мест в структуре детской заболеваемости. Многочисленные фармакоэпидемиологические исследования свидетельствуют, что выбор антибиотика и, в большей степени, адекватной схемы терапии микробно-воспалительных заболеваний почек остается сложной задачей. Это связано с наличием широкого спектра потенциальных возбудителей, их изменчивостью, разным уровнем резистентности микроорганизмов в различных регионах и дефицитом информации по рассматриваемой проблеме.

На сегодняшний день Международное руководство по лечению инфекций мочевой системы 2006 г. (EAU[1], 2006) является опорным документом, представляющим критерии диагностики данных заболеваний и протоколы лечения по различным категориям пациентов [1]. В диагностике инфекций мочевой системы определено количество лейкоцитов (10 и более в мкл), свидетельствующее о воспалении, и уменьшено диагностически значимое количество микробных тел – 10^3/мл при циститах и 10^4/мл при пиелонефритах. Для детей руководство EAU 2006 рекомендует: инфузионная терапия и парентеральное введение антибиотиков (предпочтительнее цефалоспоринов III поколения) показаны только при тяжелых инфекциях мочевой системы; ступенчатая антибактериальная терапия и пероральный прием являются основой терапии пиелонефрита в большинстве случаев.

Основная идея ступенчатой терапии заключается в сокращении длительности парентерального введения антибиотика, что обеспечивает значительное уменьшение стоимости лечения и сокращение срока пребывания в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности лечения [2]. При амбулаторном применении антибиотиков следует отказаться от использования инъекционных форм антибактеральных препаратов [3]. Современные цефалоспорины адаптированы для использования у детей, характеризуются высокой биодоступностью, что позволяет достичь терапевтических концентраций препарата в биологических средах и тканях организма ребенка [4]. Использование современных пероральных антибактериальных препаратов в педиатрической практике является целиком оправданным и по показателям фармакоэкономического эффекта, благодаря своей высокой эффективности, снижению частоты осложнений и уменьшению количества дополнительных обследований.

Несмотря на то что арсенал доступных антибактериальных средств очень велик, во всех рекомендациях и консенсусах по антибактериальному лечению инфекций мочевыводящих путей и, в частности, пиелонефрита, доминирует класс цефалоспоринов [5]. Они составляют основу антибактериальной терапии не только в детской нефрологии, но и во многих других разделах педиатрии. Выбор пероральных цефалоспоринов невелик – цефиксим, цефтибутен и цефподоксим. Последний чаще позиционируется как препарат для лечения инфекций дыхательных путей. Цефтибутен не оправдал надежды на высокую эффективность при инфекциях мочевой системы. Таким образом, цефиксим является едва ли не единственным препаратом среди пероральных цефалоспоринов, который активно используется в терапии инфекций мочевой системы.

Среди генериков цефиксима (оригинальный препарат не зарегистрирован в Украине) Цефикс представлен в наиболее удобных для педиатрической практики формах выпуска и дозировках (порошок для приготовления суспензии 100 мг/5 мл по 30 и 60 мл и капсулы по 400 мг № 5). Современный пероральный антибактериальный препарат Цефикс – перспективный цефалоспориновый антибиотик III поколения с широким спектром действия, представлен в Украине компанией Мегаком. Цефикс высокоактивен в отношении грамположительных и грамотрицательных возбудителей, в том числе и продуцирующих β-лактамазы. Препарат оказывает выраженное бактерицидное действие, обусловленное угнетением синтеза клеточной мембраны

European Association of Urology - Европейская урологическая ассоциация

Book_4(6).indb 46
05.10.2010 12:24:52

микроорганизмов. Цефикс стабилен и обладает высокой биодоступностью. Особенность фармакокинетики современного препарата Цефикс позволила уменьшить частоту его применения до 1 раза в сутки. Элиминация препарата в неизмененном виде почками и отсутствие кумулятивного эффекта практически предотвращают развитие и появление побочных действий. Препарат предлагается применять в течение 7 дней, что позволяет назначать его при осложненных инфекциях нижних мочевых путей.

Нами уже накоплен позитивный опыт применения Цефикса при рецидивирующих циститах у детей и в случаях инфекций мочевой системы с неопределенной топикой заболевания [6]. В тоже время использование пероральных препаратов с первых дней лечения не всегда возможно, особенно при выраженном интоксикационном синдроме и дегидратации, что требует инфузионной терапии и, очевидно, внутривенного введения антибиотика. В подобных случаях мы, опираясь на опыт доказательной медицины, рекомендуем использование метода ступенчатой терапии: парентеральное введение цефалоспорина III генерации в первые 3-4 дня, затем – переход на пероральный цефалоспорин того же поколения (Цефикс) – 7 дней.

Целью работы было изучение эффективности, безопасности и переносимости препарата Цефикс в схеме ступенчатой терапии у детей с острым и хроническим неосложненным пиелонефритом в стадии обострения.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе нефрологического отделения Киевской городской детской клинической больницы № 1. Под наблюдением находилось 40 детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет. Среди них – 20 пациентов с острым пиелонефритом и 20 – с хроническим неосложненным пиелонефритом в стадии обострения без нарушения функции почек.

Диагноз острого и хронического пиелонефрита устанавливали на основании клинико-лабораторных данных, данных анамнеза, рентгенологического и микробиологического обследования согласно протоколу МЗ Украины. В зависимости от схемы лечения дети были разделены на 2 группы.

Пациенты I группы (n=20) в первые 3-4 дня пребывания в стационаре получали внутривенно антибактериальный препарат из группы цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефоперазон, цефтриаксон, цефтазидим 75 мг/кг в сутки) с последующим переходом на пероральный прием Цефикса на протяжении 7 дней. Детям в возрасте от 6 мес до 12 лет мы назначали Цефикс в виде суспензии из расчета 8 мг/кг в сутки, а пациентам более старшего возраста – в виде капсул по 400 мг 1 раз в сутки. Ступенчатая терапия назначалась при условии достижения позитивной динамики – нормализации температуры тела в течение 24-48 часов, тенденции к нормализации показателей общего анализа крови, улучшении/стабилизации клинической картины, возможности перорального приема пищи и жидкости, отсутствии нарушения всасывания в ЖКТ, низкой вероятности лекарственных взаимодействий.

Антибактериальную терапию при необходимости дополняли назначением биопрепаратов и нестероидных противовоспалительных средств в соответствующих возрастных дозах.

Адекватность выбора ступенчатой антибактериальной терапии и ее эффективность оценивали, прежде всего, по динамике температурной реакции и уменьшению проявлений интоксикации.

Эффективность терапии оценивали по срокам ликвидации микробно-воспалительного процесса – нормализации показателей общего анализа крови и анализов мочи (общего и по Нечипоренко), ликвидации интоксикационного синдрома; переносимости препарата и возможных побочных реакций.

Пациенты II группы (контроль, n=20) на протяжении 10 дней получали антибактериальный препарат внутримышечно (цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон, цефтазидим 75 мг/кг в сутки). Таким образом, длительность антибактериальной терапии в обеих группах составила 10 дней.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием непараметрического критерия χ^2 с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа. Уровень достоверности принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Интоксикационный синдром у детей с острым и хроническим пиелонефритом в активной стадии был представлен наличием: повышенной температуры (у всех пациентов), сниженного аппетита (у 62,5%), бледности кожных покровов (у 62,5%), периорбитальным цианозом (у 20%). Состояние детей клинически в большинстве случаев расценено как среднетяжелое. Интоксикационный синдром сочетался с классическими лабораторными признаками микробно-воспалительного процесса – нейтрофильной лейкоцитурией в сочетании с бактериурией, увеличенной СОЭ, лейкоцитозом, сдвигом лейкоцитарной формулы влево, в ряде случаев с анемией (27,5%). У детей обеих групп на 4 сутки лечения уменьшились, а у 50% исчезли симптомы интоксикации – нормализовалась температура тела, улучшился аппетит, кожные покровы приобрели розовый оттенок. Динамика температуры была важным критерием перевода детей I группы на пероральный прием Цефикса.

Анализ полученных клинико-лабораторных результатов продемонстрировал, что применение ступенчатой терапии при пиелонефрите у детей было эффективным. Результаты достоверно не отличались от таковых для группы контроля, получавшей парентерально цефалоспорины в течение всего периода лечения. Двухэтапное применение антибактериальных препаратов близкой химической структуры и спектра антибактериальной активности с переходом от парентерального к пероральному пути введения продемонстрировало, что достоверной разницы в динамике изменения показателей анализов крови и мочи у детей обеих групп не было. Нормализация таких показателей как СОЭ, количество палочкоядерных лейкоцитов зарегистрирована на 10 сутки у 9 больных (90%) I группы с острым пиело-

Book_4(6).indb 47
05.10.2010 12:24:52

нефритом и у 9 пациентов (90%) II группы с аналогичным диагнозом. У 9 пациентов I группы (90%) с острым пиелонефритом на 10 сутки ступенчатой терапии зарегистрирована нормализация показателей анализов мочи (общего и по Нечипоренко), что достоверно не отличается от сроков нормализации аналогичных показателей во II группе (90%). Данные представлены в **таблице 1**.

Таблица 1. Динамика показателей общего анализа крови у пациентов с острым пиелонефритом

Исследуемые группы	Нормализация показателей (10 сутки)			
	общего анализа крови		анализа мочи (общего и по Нечипоренко)	
	абс. кол-во больных	%	абс. кол-во больных	%
I группа (n = 10)	9	90	9	90
II группа (n = 10)	9	90	9	90

Примечание. Пациенты I группы: в первые 3-4 дня антибиотик из группы цефалоспоринов (75 мг/кг в сутки) внутривенно, затем 7 дней Цефикс перорально. Пациенты II группы (контроль): в течение 10 дней получали антибиотик из группы цефалоспоринов внутримышечно (75 мг/кг в сутки).

Полученные результаты показали также отсутствие достоверных различий в сроках нормализации показателей общего анализа крови у пациентов с хроническим пиелонефритом с разными схемами лечения. После проведения 10-дневного курса лечения хронического пиелонефрита в активной стадии была продемонстрирована полная нормализация анализов мочи у 80% пациентов I группы и у 80% пациентов II группы. Данные представлены в **таблице 2**.

Таблица 2. Динамика показателей общего анализа крови у пациентов с хроническим пиелонефритом

Исследуемые группы	Нормализация показателей (10 сутки)			
	общего анализа крови		анализа мочи (общего и по Нечипоренко)	
	абс. кол-во больных	%	абс. кол-во больных	%
I группа (n = 10)	9	90	8	80
II группа (n = 10)	8	80	8	80

Примечание. Пациенты I группы: в первые 3-4 дня антибиотик из группы цефалоспоринов (75 мг/кг в сутки) внутривенно, затем 7 дней Цефикс перорально. Пациенты II группы (контроль): в течение 10 дней получали антибиотик из группы цефалоспоринов внутримышечно (75 мг/кг в сутки).

Показатели биохимического анализа крови до и в конце проводимого лечения находились в пределах физиологических норм. Цефикс хорошо переносился пациентами. Аллергические реакции, дисбаланс в системе желудочно-кишечного тракта на фоне и после окончания приема Цефикса отсутствовали.

Таким образом, в ходе проведенного исследования продемонстрирована высокая эффективность, безопасность и хорошая переносимость препарата Цефикс в ступенчатой терапии острого и хронического пиелонефрита у детей. Препарат рекомендован протоколом лечения инфекций мочевой системы у детей, и полученные данные позволяют использовать Цефикс в ступенчатой терапии цефалоспоринами III поколения на основе данных доказательной медицины. В рассматриваемой схеме лечения ступенчатой терапия проводится не одним препаратом, а двумя, но относящимися к одной фармакологической группе. Это позволяет расширить как антимикробный спектр, так и приверженность пациента и его родителей к лечению. Кроме того, ступенчатая терапия в предложенном варианте (цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон или цефтазидим 3-4 дня в/в, а затем Цефикс 7 дней перорально) дает ряд клинических и экономических преимуществ не только пациенту, но и лечебному учреждению. Уменьшение количества инъекций делает лечение более комфортным, устраняя психологический дискомфорт у ребенка и уменьшая риск возникновения постинъекционных осложнений. Как возможный вариант данной схемы ступенчатой терапии может быть использовано в/м введение цефалоспорина III генерации в течение 3-4 дней, а затем переход на 7-дневный прием Цефикса.

Литература

1. Иванов Д.Д. Комментарий к Европейскому руководству по лечению инфекий мочевой ситемы // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – № 6(11). – С. 53-57.

2. Іванов Д.Д., Корж М.О. Нефрологія в практиці сімейного лікаря. – К.: Аврора плюс, 2006. – 272 с.

3. Іванов Д.Д., Кушніренко С.В., Мехатішвілі Н.П., Резник Т.К. Інфекції сечових шляхів і нирок у практиці сімейного лікаря: Методичні рекомендації. – К. – Д., 2006. – 20 с.

4. Волосовец А.П. Ступенчатая терапия: какие возможности имеются сегодня? // Медична газета «Здоров'я України». – 2007. – № 2/1.

5. Волосовец А.П., Кривопустов С.П. Цефалоспорины в практике современной педиатрии. – Харьков: Прапор. – 184 с.

6. Кушниренко С.В., Иванов Д.Д. Опыт применения препарата Цефикс при инфекциях мочевыводящей системы у детей // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – № 4 (09). – С. 2-4.

***

Book_4(6).indb 48
05.10.2010 12:24:52

ЦефіКс

Вихід знайдено…

- Пероральний цефалоспорин III генерації.
- Висока активність до грамнегативної флори.
- Стійкий до дії бета-лактамаз широкого спектру.
- Бактерицидний, з високою літичною активністю, що забезпечує більш швидкий терапевтичний ефект у порівнянні з іншими оральними цефалоспоринами[1].
- Пролонгована фармакокінетика та можливість застосування 1–2 рази на добу в дозах, що значно менші у порівнянні з іншими бета-лактамами; висока бактерицидність та більш рідке формування резистентності у межах стандартних терапевтичних схем лікування визначають переваги цефіксиму перед іншими групами антибіотиків[1].
- Широкі клінічні випробування та багаторічний досвід застосування цефіксиму показали його високу ефективність при гострих та ускладнених формах урологічної інфекції[1,2].
- Цефіксим ефективний при кишкових інфекціях, що викликані штамами сальмонел, шигел, патогенних ешерихій, що стійкі до дії антибіотиків, які традиційно використовуються при лікуванні цих захворювань[1].
- Може використовуватися на пероральному етапі ступеневої терапії після застосування парентеральних цефалоспоринів III-IV генерації[3].

1. И.П. Фомина, Л.Б. Смирнова.Современное значение орального цефалоспорина II поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций.
2. Н.А. Коровина, Э.Б. Мумладзе, И.Н. Захарова, Е.М. Овсянникова, В.И. Свинцицкая.Пероральные цефалоспорины II поколения при воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей.
3. Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов.Современная антимикробная химиотерапия. /Руководство для врачей/.

Інформація для спеціалістів. Більш детальна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування. Рп. № UA/4151/01/01 № UA/4151/02/01

МЕГАКОМ
Фармацевтична компанія

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

Неинвазивная диагностика хеликобактерной инфекции у детей путем качественного определения антигенов H. pylori в кале (CITO TEST H. Pylori Ag)

Ю.В. Белоусов, Н.В. Павленко,
Харьковская медицинская академия последипломного образования

Широкая распространенность инфекции *Helicobacter pylori* и ее связь с развитием многих хронических заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта сделали ее одной из главных проблем современной медицины. Важнейшим условием решения данной проблемы есть достоверная диагностика пилорического хеликобактериоза.

За прошедшие с момента открытия *H. pylori* годы разработано значительное количество методов его выявления [1, 4, 10, 12]. Каждый из них имеет свои преимущества и свои недостатки. Поэтому в конкретной ситуации выбор метода должен основываться на соотношении достоверность/эффективность/стоимость и отвечать поставленной задаче: скрининг, первичная диагностика или динамический контроль эффективности эрадикационной терапии [5, 7]. Выбор метода диагностики зависит и от условий, в которых выполняется исследование: необходимо учитывать возможность проведения эндоскопии и биопсии, оснащение лаборатории, наличие необходимой техники, инструментов, подготовку медицинского персонала. Кроме того, имеет значение и возраст ребенка. Все существующие на сегодняшний день методы лабораторной диагностики инфекции *H. pylori* делятся на инвазивные и неинвазивные. Инвазивные методы диагностики *H. pylori* предусматривают необходимость проведения эндоскопического исследования с последующим взятием биопсийного материала. К неинвазивным методам диагностики инфекции *H. pylori* относятся дыхательный уреазный тест: углеродный или аммиачный (материал – воздух, выдыхаемый пациентом после приема мочевины); молекулярно-биологический метод – ПЦР (материал – копрофильтрат, зубной налет, слюна); серологические методы (материал – сыворотка или плазма крови, капиллярная кровь, копрофильтрат).

Кроме того, методы диагностики *H. pylori* условно можно разделить на прямые, определяющие возбудителя или его генетический материал, и косвенные, обнаруживающие продукты метаболизма микроорганизма. На сегодняшний день все достоверные прямые методы диагностики *H. pylori* (гистологический, бактериологический, ПЦР) инвазивны [7, 15].

Приоритетными, перспективными и доступными для широкого применения в педиатрической практике должны стать именно неинвазивные – комфортные и высокоинформативные – методы диагностики инфекции *H. pylori*. Желательно, чтобы они были простыми в использовании, безболезненными и безопасными, применимыми на разных этапах наблюдения пациента (и для первичной [скрининговой] диагностики, и для контроля эффективности эрадикации) и не имели возрастных ограничений [2, 9, 13, 14]. Диагностические неинвазивные тесты на *H. pylori* должны иметь достаточную достоверность и информативность с высокой степенью специфичности и чувствительности, независимо от возраста ребенка.

Одним из таких методов диагностики *H. pylori* является CITO TEST H. Pylori Ag производства фирмы Cer Test Biotec. S.L. (Испания), представляемой в Украине компанией «ФАРМАСКО». CITO TEST H. Pylori Ag представляет собой удобную одношаговую иммунохроматографическую тест-систему для быстрого качественного выявления антигенов *H. pylori* в испражнениях человека [3, 6, 8].

Использование именно такой тест-ситемы отвечает основным положениям Консенсуса Маастрихт-3 и рекомендациям ESPGHAN (Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии), согласно которым для современной диагностики хеликобактериоза, в том числе у детей, целесообразным является использование уреазного дыхательного теста или определение антигена *H. pylori* в испражнениях [4, 6, 7, 11]. Диагностика с применением иммунохроматографической тест-системы для быстрого определения антигенов *H. pylori* в испражнениях сочетает в себе удобство, неинвазивность (что особенно важно для применения в детской гастроэнтерологии), быстроту получения результата, высокую чувствительность и специфичность. При этом отпадает потребность в сложной диагностической аппаратуре и специальных помещениях. В отличие от серологических методик, с помощью этого метода можно не только диагностировать инфицированность *H. pylori*, но и контролировать эффективность проведенной эрадикационной терапии.

Book_4(6).indb 50
05.10.2010 12:24:53

Во время тестирования образец материала (разбавленные специальным способом фекалии) вступает в реакцию с окрашенным конъюгатом (моноклональные антитела в виде красных микросфер), который был заранее нанесен на мембрану теста и высушен. Потом смесь мигрирует вдоль мембраны под действием капиллярной силы, и в случае положительного результата специфические антитела, которые присутствуют на тестовом участке, захватывают окрашенный конъюгат. Смесь продолжает продвигаться вдоль мембраны к иммобилизованным антителам, размещенным на контрольном участке теста, где появляется контрольная зеленая линия.

Интерпретация теста проводится следующим образом:

– только одна линия зеленого цвета (контрольная линия) появилась на белом центральном участке теста – тест отрицательный;
– в дополнение к зеленой контрольной линии появилась четкая красная линия – тест положительный;
– зеленая контрольная линия отсутствует – тест недействительный.

Согласно данным литературы, приведенный метод отличается высокой чувствительностью и специфичностью, прост в выполнении и не нуждается в специальном оборудовании и обученном персонале, результат исследования не зависит от возраста ребенка.

Материалы и методы

На кафедре педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования (ХМАПО) проведена апробация неинвазивного метода диагностики хеликобактерной инфекции у детей с использованием иммунохроматографической тест-системы для выявления антигенов *H. pylori* в образцах фекалий – стул-теста (CITO TEST H. Pylori Ag компании «ФАРМАСКО»).

В исследовании приняли участие 58 пациентов в возрасте 4-18 лет **(табл. 1)**, находившихся на обследовании и лечении в гастроэнтерологическом отделении Городской детской клинической больницы № 19, а также консультировавшихся сотрудниками кафедры педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии ХМАПО и лечившихся амбулаторно. Мальчиков было 25 (43,1%), девочек – 33 (56,9%).

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту

4-7 лет	8-12 лет	> 12 лет
8 (13,8%)	19 (32,5%)	31 (53,7%)

Диагноз **(табл. 2)** верифицировался по общепринятым стандартам на основании клинико-параклинических критериев. Основной метод инструментальной диагностики – фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) – был применен у 54 (93,1%) пациентов.

Диагностику инфекции *H. pylori* всем наблюдаемым проводили двумя неинвазивными методами:

– биохимическим – дыхательный уреазный аммиачный тест (Хелик-тест);

Таблица 2. Распределение пациентов по характеру основной патологии

Неязвенная диспепсия (ФД/ХГД)	ХЭГД	ЯБ ДПК
21 (36,2%)	25 (43,1%)	12 (20,7%)

Примечания. ФД – функциональная диспепсия; ХГД – хронический гастродуоденит; ХЭГД – хронический эрозивный гастродуоденит; ЯБ ДПК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

– иммунохроматографическим – скрининг-тест для выявления антигенов *H. pylori* в образцах фекалий – **стул-тест** (CITO TEST H. Pylori Ag, «ФАРМАСКО»).

Кроме того, 32 пациентам во время ФЭГДС дополнительно выполняли Хелпил-тест (инвазивный биоптатный уреазный метод определения *H. pylori*) для повышения достоверности проводимых исследований (общеизвестно, что наиболее достоверными остаются методы инвазивной диагностики и говорить о степени чувствительности и специфичности неинвазивных методов с точки зрения доказательной медицины необходимо лишь в сравнении с достоверными инвазивными методиками).

Результаты

Общая инфицированность *H. pylori* у обследованных пациентов составила 58%. Сопоставление данных двух применяемых неинвазивных тестов приведено в **таблице 3.**

Таблица 3. Сопоставление результатов диагностики инфекции *H. pylori* двумя неинвазивными методами (n=58)

CITO TEST H. Pylori Ag (стул-тест)		Хелик-тест (дыхательный уреазный аммиачный тест)	
(+)35 (60,4%)	(-)23 (39,6%)	(+)30 (52,1%)	(-)28 (47,9%)

Совпадение результатов отмечали у 50 (86,1%) обследованных, несовпадение имело место у 8 (13,9%) больных. Совпадение положительных (+) результатов выявили в 82,1% случаев (n = 23).

Полученные нами данные позволяют говорить о достаточной чувствительности и специфичности (93,3 и 82,1%, соответственно) метода неинвазивной диагностики инфекции *H. pylori* с помощью стул-теста CITO TEST H. Pylori Ag в сопоставлении с дыхательным тестом.

Совпадение результатов диагностики *H. pylori* по трем тестам (Хелик-тест, стул-тест, Хелпил-тест) было выявлено у 27 из 32 пациентов, что составило 84,3%.

Таким образом, результаты собственных исследований, при которых проводилось сопоставление инвазивных и неинвазивных методов диагностики инфекции *H. pylori*, позволили подтвердить высокую диагностическую достоверность иммунохроматографического скрининг-теста для выявления антигенов *H. pylori* в образцах фекалий – стул-теста (CITO TEST H. Pylori Ag, «ФАРМАСКО»).

Выводы

Диагностические методики использованы у 58 пациентов в возрасте 4-18 лет с патологией гастродуоденаль-

Book_4(6).indb 51
05.10.2010 12:24:53

ной зоны в период обострения. Общая инфицированность обследованных *H. pylori* составила 58%. Совпадение результатов всех тестов имело место в 84,3% случаев.

Результаты полученных нами данных несколько отличаются от представленных в литературе, что может быть обусловлено различным количеством проведенных исследований, но имеют достаточно высокую достоверность, чтобы рекомендовать стул-тест (CITO TEST H. Pylori Ag, «ФАРМАСКО») для широкого использования в педиатрической практике в качестве неинвазивного метода как для первичной скрининг-диагностики *H. pylori*, так и для контроля эффективности эрадикационной терапии.

Литература

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада-Х, 1998. – 496 с.

2. Белоусов Ю.В. Педіатричні аспекти консенсусу Маастрихт-3. / Белоусов Ю.В. // ПАГ – 2007. – № 4. – С. 88-89.

3. Белоусов Ю.В., Павленко Н.В. Діагностика та лікування хелкобактерної інфекції у дітей: позиція педіатра // В зб. матер. науково-практичної конференції «Педіатрична гастроентерологія та нутріціологія». – Х, 2010. – С. 23-25.

4. Диагностика и лечение хеликобактерной инфекции (Рекомендации третьей конференции Европейской группы по изучению H. pylori, 2005) //Клиническая фармакология и терапия. – 2006. – Т. 15. – № 1. – С. 32-35.

5. Корсунский А.А., Щербаков П.Л., Исаков В.А. «Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей». – М.: ИД Медпрактика-М., 2002. – 168 с.

6. Маастрихт - 3: как проводить диагностику, лечение и профилактику Helicobacter pylori-ассоциированных заболеваний / Новости гастроэнтерологии. – М., 2006. – 17 с.

7. Сучасна дфагностика хелікобактерной інфекції у дітей / Метод. реком. під ред. проф. Ю.В. Білоусова. – Київ, 2006. – 22 с.

8. Фадеенко Г.Д.. Никифорова Я.В. Методы диагностики Helicobacter pylori: современные возможности в 2010 году // Медична газета «Здоров'я України». – 2010. – № 1(темат.). – С. 8-10.

9. Hafeez A., Bilal R., Haseeb H.A., et al. Comparison of diagnostic accuracy of non-invasive tests for Helicobacter pylori infection in children. Coll Physicians Surg Pak. 2007; 17 (5): 261-264.

10. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht 2 – 2000 Consensus Report, September, Rome, 2000.

11. Gonzales F.C.G., Serrano H.C., Harris P.R. Diagnosis of Helicobacter pylori infection in children based on stool antigen test. Rev Med Chil. 2007; 135 (2): 182-188.

12. Helicobacter pylori infection in children: a consensus statement. European Pediatric Task Force on Helicobacter pylori. J Pediatric Gastroenterol Nutr. 2002; 30: 207-213.

13. Stenstrum B., Mendis A., Marshall B. Helicobacter pylori – the latest in diagnosis and treatment. Aust Fam Physician. 2008; 37 (8): 608-612.

14. Marshall B. Helicobacter connections. ChemMedChem 2006; 1 (8): 783-802.

15. Ricci C., Holton J., Vaira D. Diagnosis of Helicobacter pylori: invasive and non-invasive tests. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007; 21 (2): 299-313.

***

ДАЙДЖЕСТ

Кількісне визначення прокальцитоніну (PCT) є високоінформативним тестом для діагностики інфекцій у новонароджених

Нозокоміальні інфекції (НІ) та пізній сепсис є одними з провідних причин захворюваності й смертності у пацієнтів неонатологічних відділень реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ).

Діагностика НІ ускладнена через відсутність специфічних клінічних симптомів і біологічних маркерів на ранній стадії, тому за щонайменшої підозри на їх наявність новонародженим призначаються антибактеріальні препарати широкого спектру дії, що у ряді випадків є невиправданим. Потрібен метод діагностики, який дозволить з високою ймовірністю виключити наявність НІ у пацієнта.

Відомо, що прокальцитомін (PCT) є більш специфічним маркером бактеріальної інфекції, ніж С-реактивний білок (СРБ). Тому контроль динаміки рівня PCT може служити додатковим високоінформативним методом оцінки ймовірності наявності НІ та ефективності терапії.

В проспективному дослідженні у новонароджених, госпіталізованих до ВРІТ із підозрою на наявність НІ, окрім визначення рівня СРБ виконували швидкий кількісний тест на PCT. З червня 2005 р. по травень 2006 р. в дослідження були включені 73 новонароджених із середнім гестаційним віком 28 (26-30) тижнів і середньою масою тіла при народженні 995 (720-1350) г. Критерії виключення: серйозні аномалії розвитку; некротичний ентероколіт; потреба в хірургічному лікуванні; антибіотикотерапія.

НІ були діагностовані у 30 дітей (41%), з них у 26 (87%) – септицемія, у 3 (10%) – менінгіт і у 1 (3%) – пневмонія. Коагулазонегативні стафілококи були причиною пізнього сепсису в 19 випадках (63%), іншими збудниками були *S. aureus*, стрептококи групи В, *E. coli* і *P. aeruginosa*. Рівень PCT був достовірно вищим у групі дітей з підтвердженою НІ – 2,3 (1-7,8) нг/мл, ніж у групі новонароджених без НІ – 0,4 (0,3-1,1) нг/мл.

В якості оптимальної точки розподілу нормальних і патологічних значень PCT у цієї категорії пацієнтів запропоновано використовувати показник 0,6 нг/мл, який характеризується 100% прогностичною цінністю щодо негативного результату і чутливістю; специфічність і прогностична цінність щодо позитивного результату для цієї точки розподілу склали 65 і 67%, відповідно.

Результати свідчать, що кількісний тест на PCT має високу інформативність в якості додаткового методу для виявлення або виключення НІ у доношених і недоношених новонароджених, госпіталізованих до ВРІТ.

Jacquot A., Labaune J.M., Baum T.P., Putet G., Picaud JC. Rapid quantitative procalcitonin measurement to diagnose nosocomial infections in newborn infants. Archives of Disease in Childhood — Fetal and Neonatal Edition 2009; 94: F345-F348

Book_4(6).indb 52
05.10.2010 12:24:54

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ™

Pharmasco™

CITO TEST

швидкі тести

CITO TEST H.Pylori Ag

СТУЛ-ТЕСТ

- Якісне визначення антигену H.Pylori у зразках фекалій
- Неінвазивний метод
- Результат вже через **10 хвилин**
- Контроль ерадикаційної терапії через **4-6 тижнів**
- Точність та специфічність до **100%**
- Вбудований контроль якості
- Не потребує лабораторного обладнання

www.pharmasco.com

тести гінекологічної групи | **тести для визначення інфекційних захворювань** | **тести для визначення наркотичних речовин** | **тести для визначення кардіомаркерів** | **тести для визначення онкомаркерів** | **тести для визначення ЗПСШ** | **біохімія сечі**

Реєстраційне свідоцтво МОЗ України
№5281/2006 від 18.07.2006

ТОВ “ФАРМАСКО”
тел.: (+38 044) 537 08 04
www.pharmasco.com
e-mail:contact@pharmasco.com

Book_4(6).indb 53 05.10.2010 12:24:54

Вплив ентеросорбції на стан антитоксичної резистентності та імунологічної реактивності у дітей з гломерулонефритом

І.В. Багдасарова,
ДУ «Інститут нефрології АМНУ»,
Б.С. Шейман,
ДУ «Інститут токсикології та екогігієни МОЗ України»,
О.І. Осадча, Г.М. Боярська,
ДУ «Інститут гематології та трансфузіології АМНУ»

Імунопатологічний механізм ушкодження нирок при гломерулонефриті (ГН) складається з таких етапів: поява антитіл до гломерулярної базальної мембрани; накопичення імунних комплексів та вазоактивних амінів; декомпенсація функцій нейтрофільних гранулоцитів (НГ) і моноцитів; аутоімунізація. Зазначене дозволяє вважати видалення факторів, що підтримують патологічні механізми хвороби, важливим лікувальним заходом, який впливає на перебіг та прогноз ГН у дітей.

Мета дослідження полягала у вивченні стану антитоксичної резистентності та імунологічної реактивності при гострому ГН і впливу на ці показники ентеросорбенту Ентеросгель, як засобу активної детоксикації.

Характеристика хворих та методів дослідження

Обстежено 60 дітей з гострим ГН. Основну групу становили 40 хворих, яким на тлі загальноприйнятого лікування призначався Ентеросгель, контрольну – 20 пацієнтів, яким проводили тільки загальноприйняту терапію. Вік хворих – від 5 до 14 років.

У всіх дітей досліджували показники антитоксичної резистентності методом лейколіколізу у власній модифікації, вмісту аутоагресивних речовин з молекулами «середньої маси» (МСМ), функціональної активності НГ у НСТ-тесті (спонтанному та індукованому), функціональної активності Т- і В-лімфоцитів у реакції бласттрансформації з фітогемаглютиніном (ФГА) і ліпополісахаридом (ЛПС) морфологічним методом, аутологічного розеткоутворення лімфоцитів з власними еритроцитами. Дослідження проводили до початку та після закінчення прийому препарату Ентеросгель.

Результати та їх обговорення

Встановлене значне підвищення цитолітичної активності аутологічної сироватки та її фракцій у дітей основної групи. Основну пошкоджувальну дію мали альбумінова фракція плазми крові та аутоагресивні речовини МСМ **(табл. 1)**.

Таблиця 1. Показники цитолітичної активності аутологічної сироватки та її фракцій у дітей основної групи (%, M±m)

Показники	Пацієнти основної групи (n = 40)		Здорові особи (n = 20)
	До лікування	Після лікування	
Цільна аутологічна сироватка	54,67 ± 3,77*	40,65 ± 3,09*,**	20,34 ± 0,79
Глобулінова фракція	34,67 ± 2,54	32,39 ± 1,97	
Альбумінова фракція	67,42 ± 3,78*	54,07 ± 3,12*,**	
Сполуки з молекулами розміром 10-200 нм	69,45 ± 4,02*	45,77 ± 3,09*,**	
Сполуки з молекулами розміром < 10 нм	29,77 ± 1,44*	26,09 ± 1,12*	

*Вірогідність розбіжностей відносно показників у здорових осіб ($p < 0,05$).

**Вірогідність розбіжностей відносно вихідних показників ($p < 0,05$).

При вивченні впливу Ентеросгелю на показники цитолітичної активності у дітей основної групи встановлено значне зниження цитолітичної активності альбумінової фракції крові відносно вихідних показників в 1,24 рази ($p < 0,05$), але більш значимі зміни відмічалися у фракції МСМ. Застосування Ентеросгелю сприяло зменшенню цитолітичної активності цієї фракції відносно вихідних показників у 1,51 рази ($p < 0,05$). Відмічені зміни показників цитолітичної активності окремих фракцій сприяли зменшенню сумарної цитолітичної активності сироватки крові взагалі у порівнянні

Book_4(6).indb 54
05.10.2010 12:24:55

з вихідними показниками у дітей основної групи, в середньому в 1,34 рази ($p < 0,05$).

При вивченні цитолітичної активності аутологічної сироватки та її фракцій у дітей контрольної групи визначена тенденція до зниження цих показників в процесі лікування. Проте ці розбіжності були менш виразними, ніж у дітей основної групи **(табл. 2)**

Таблиця 2. Показники цитолітичної активності аутологічної сироватки та її фракцій у дітей контрольної групи (%, M±m)

Показники	Пацієнти контрольної групи (n = 20)		Здорові особи (n = 20)
	До лікування	Після лікування	
Цільна аутологічна сироватка	54,57 ± 3,12*	52,09 ± 3,21*	20,34 ± 0,79
Глобулінова фракція	37,42 ± 2,03	34,26 ± 1,59	
Альбумінова фракція	67,02 ± 4,11*	63,39 ± 3,67*	
Сполуки з молекулами розміром 10-200 нм	68,12 ± 4,47*	60,22 ± 3,34*,**	
Сполуки з молекулами розміром <10нм	28,12 ± 0,97*	27,36 ± 1,05*	

*Вірогідність розбіжностей відносно показників здорових осіб ($p < 0,05$).

**Вірогідність розбіжностей відносно вихідних показників ($p < 0,05$).

У всіх дітей з ГН відзначено підвищення вмісту МСМ (0,93 ± 0,07 од. опт. щільності), порівняно зі здоровими особами (0,56 ± 0,06 од. опт. щільності). Визначено значне підвищення вмісту гідрофобної фракції МСМ. Ці показники в 2-3 рази перевищували аналогічні у здорових осіб ($p < 0,05$). Гідрофобна фракція знаходиться в плазмі крові практично цілком у зв'язаному стані у вигляді комплексів з альбумінами і ліпопротеїдами низької щільності. Саме гідрофобні токсини (гідрофобні продукти деградації білка) мають найбільш значну токсичну дію, оскільки зв'язуються з білками мембран клітин крові, змінюючи при цьому структуру білків, зменшуючи їх ферментну активність та підвищуючи проникність мембран. Це порушує природну резистентність та декомпенсує функціональні можливості фагоцитуючих клітин при гострому ГН. В процесі лікування в основній групі спостерігалося зниження вмісту МСМ в середньому на 12,75%, проте ці показники перевищували аналогічні у здорових осіб на всіх етапах дослідження.

У хворих основної групи з ГН встановлене значне підвищення активності НГ у НСТ-тесті порівняно зі здоровими особами, в середньому в 1,87 рази ($p < 0,05$). Додаткова стимуляція НГ ЛПС клітинної стінки *E. coli* призводила до зниження показників активності НГ у НСТ-тесті. При цьому зазначені показники в 2,55 рази ($p < 0,05$) були нижче показників спонтанної реакції **(табл. 3)**. Описані зміни свідчать про значну декомпенсацію функції фагоцитуючих клітин та їхню неспроможність сформувати адекватну відповідь на мікробні антигени у цієї категорії хворих. Одночасно спостерігалося збільшення кількості НГ з апоптозом, що може свідчити про корелятивну залежність між декомпенсацією функціональної активності НГ та активністю апоптозу. Після прийому Ентеросгеля встановлене зниження показників активності НГ у спонтанному НСТ-тесті стосовно вихідних значень в 1,27 рази ($p < 0,05$) на тлі відсутності динаміки показників активності НГ в індукованому НСТ-тесті стосовно вихідних значень **(табл. 3)**. Це свідчить про збереження функціональної активності НГ у пацієнтів основної групи на субкомпенсаторному рівні. При цьому відмічена тенденція до зменшення кількості НГ з апоптичними змінами.

Така динаміка показників функціональної активності НГ вказує на те, що ендогенна інтоксикація при ГН не тільки пригнічує функціональну активність НГ, але й сприяє прискоренню процесів апоптозу. Застосування Ентеросгелю знижує антигенне навантаження на НГ та сприяє збереженню їхньої функціональної активності в реакціях природної резистентності.

Оцінюючи активність НГ у хворих контрольної групи, відзначено зниження показників спонтанної реакції після проведеного загальноприйнятого лікування. Але при цьому відмічено також і зниження показників функціональної активності НГ в індукованому тесті порівняно з вихідними значеннями, в середньому в 1,25 рази ($p < 0,05$), що свідчить про функціональну неспроможність цих клітин **(табл. 4)**. Значне підвищення кількості клітин з апоптичними змінами спостерігалось на всіх етапах дослідження.

У хворих основної і контрольної груп встановлено зниження показників активності Т-лімфоцитів у спон-

Таблиця 3. Показники активності нейтрофільних гранулоцитів в НСТ-тесті у хворих основної групи (%, M±m)

Показники	Пацієнти основної групи (n = 40)		Здорові особи (n = 20)
	До лікування	Після лікування	
Спонтанний НСТ-тест	19,22 ± 0,74*	15,07 ± 0,63*,**	10,27 ± 0,69
Індукований НСТ-тест	7,45 ± 0,23*	7,34 ± 0,56 *	11,34 ± 0,67

*Вірогідність розбіжностей відносно показників у здорових осіб ($p < 0,05$).

**Вірогідність розбіжностей відносно вихідних показників ($p < 0,05$).

Таблиця 4. Показники активності нейтрофільних гранулоцитів в НСТ-тесті у хворих контрольної групи (%, M±m,)

Показники	Пацієнти контрольної групи (n=20)		Здорові особи (n = 20)
	До лікування	Після лікування	
Спонтанний НСТ-тест	19,45 ± 0,78*	17,37 ± 0,57*,**	10,27 ± 0,69
Індукований НСТ-тест	8,05 ± 0,45*	6,41 ± 0,74*,**	11,34 ± 0,67

*Вірогідність розбіжностей відносно показників у здорових осіб ($p < 0,05$).

**Вірогідність розбіжностей відносно вихідних показників ($p < 0,05$).

Book_4(6).indb 55
05.10.2010 12:24:56

танній реакції бласттрансформації (РБТЛ) у порівнянні з аналогічними у здорових осіб ($p < 0,05$). При цьому цільна аутологічна сироватка пригнічувала функціональну активність Т-лімфоцитів. Під час дослідження впливу різних фракцій сироватки крові на функціональну активность Т-лімфоцитів виявлено, що найбільші інгібуючі властивості мала альбумінова фракція та фракція сполук з МСМ у хворих обох досліджуваних груп.

Встановлено підвищення основного імунорегуляторного коефіцієнту Т-лімфоцитів у бік переваги Т-лімфоцитів-хелперів. Так, у хворих основної групи співвідношення Т-хелперів до Т-супресорів становило 2,01 до лікування та 1,97 після нього (у здорових осіб цей показник дорівнює 1,45).

При вивченні показників функціональної активності В-лімфоцитів встановлено достовірне їх підвищення порівняно з контрольними значеннями, в середньому в 1,34 рази ($p < 0,05$). Виявлено, що глобулінова фракція має значний пригнічуючий вплив на функціональну активність В-лімфоцитів **(табл. 5)**. Причиною зниження функціональної активності В-лімфоцитів в РБТЛ у присутності мітогенів може бути їх значно підвищена активність в спонтанній реакції. Тому допоміжна активація призводить до значного зниження функціональної відповіді. При цьому В-лімфоцити здатні синтезувати низькоафінні антитіла проти власних еритроцитів, що є причиною розвитку аутоімунних реакцій.

Отримані результати свідчать про те, що основою імунопатологічних процесів при ГН є порушення імунологічної реактивності, яке зумовлене передусім зменшенням кількості Т-лімфоцитів та зниженням їх функціональної активності. Наслідком значної недостатності супресорної функції Т-клітин є втрата толерантності В-клітин до власних антигенів та гіперпродукція аутоантитіл. Застосування Ентеросгелю сприяє зменшенню токсичного навантаження на імунокомпетентні клітини, що створює можливість кращого збереження функціональної активності цих клітин, ніж у хворих контрольної групи.

При вивченні активності лімфоцитів у реакції розеткоутворення з аутологічними еритроцитами показано, що цільна аутологічна сироватка має виразну стимулюючу дію. Вивчаючи роль різних фракцій сироватки крові у підтриманні активності лімфоцитів, встановлено, що найбільш виражені стимулювальні властивості мали глобулінова фракція та фракція сполук з МСМ **(табл. 6)**. Побічно це свідчить про накопичення при ГН аутоантитіл та МСМ, які здатні адсорбуватися на поверхні еритроцитів та брати участь як у прямому, так і аутоімунному їх ушкодженню.

З іншого боку, процеси аутоагресії при ГН можуть бути пов'язані з наявністю специфічно сенсибілізованих лімфоцитів. Підставою для цього є значна активність лімфоцитів в аутологічних реакціях з відмитими аутологічними еритроцитами.

Однією з причин розвитку аутоімунних процесів при ГН є накопичення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Встановлено значне підвищення цих показників в основній і контрольній групах порівняно зі здоровими особами, в середньому на 65,5% ($p < 0,05$). Антигени, що беруть участь в утворенні ЦІК, можуть бути екзогенного походження (бактеріальні, вірусні та ін., які входять до складу фракції МСМ та зумовлюють значну активність лімфоцитів в аутоімунних реакціях) або ендогенні (тиреоглобулін, імуноглобуліни [глобулінова фракція

Таблиця 5. Показники функціональної активності В-лімфоцитів в реакції бласттрансформації у хворих основної групи (%, M±m)

Показники	Пацієнти основної групи (n=40)		Здорові особи (n = 20)
	До лікування	Після лікування	
Спонтанна реакція	15,22 ± 0,92*	11,47 ± 0,63	11,35±0,57
Вплив цільної аутологічної сироватки крові	5,27 ± 0,63*	8,24 ± 0,57*,**	12,02±0,82
Вплив глобулінової фракції	5,67 ± 0,64*	7,22 ± 0,74*,**	
Вплив альбумінової фракції	5,82 ± 0,85	9,47 ± 0,73	
Вплив фракції сполук середніх розмірів (10-200 нм)	9,34 ± 0,72*	9,45 ± 0,57	
Вплив фракції сполук малих розмірів (до 10 нм)	9,75 ± 0,34	9,11 ± 0,57	

*Вірогідність розбіжностей відносно контрольних показників ($p < 0,05$).

**Вірогідність розбіжностей відносно вихідних показників ($p < 0,05$).

Таблиця 6. Показники активності лімфоцитів в реакції аутологічного розеткоутворення у хворих основної групи (%, M±m)

Показники	Пацієнти основної групи (n=40)		Здорові особи (n = 20)
	До лікування	Після лікування	
Спонтанна реакція	18,26 ± 0,92	17,55 ± 0,78	14,22 ± 0,97
Вплив цільної аутологічної сироватки крові	49,46 ± 2,57*	42,40 ± 1,69*,**	17,77 ± 0,74
Вплив глобулінової фракції сироватки крові	52,30 ± 3,07*	49,27 ± 2,06*	
Вплив альбумінової фракції сироватки крові	25,44 ± 1,32*	19,27 + 0,73**	
Вплив сполук середніх розмірів (10-200 нм)	39,63 ± 1,12*	27,15 ± 1,03**	
Вплив фракції сполук малих розмірів (до 10 нм)	17,44 ± 0,74	16,52 ± 0,78	

*Вірогідність розбіжностей відносно контрольних показників ($p < 0,05$).

**Вірогідність розбіжностей відносно вихідних показників ($p < 0,05$).

Book_4(6).indb 56
05.10.2010 12:24:56

аутологічної сироватки крові]). Накопичення ЦІК при ГН призводить не тільки до прямого ушкодження ниркової тканини, а й підтримує аутоімунні реакції, надаючи їм ознак самоутримання та циклічності.

Висновки

Аутоімунна відповідь при ГН складається з двох ефекторних рівнів: один – локальний, в межах нирок; а інший – зумовлений порушенням загального механізму регуляції імунної відповіді. При цьому, зокрема, значна роль відводиться функціональній неспроможності НГ як одного з основних чинників ушкодження ниркової тканини.

Застосування ентеросорбенту Ентеросгель сприяє виведенню аутоагресивних речовин, які накопичуються у крові дітей з ГН, забезпечуючи збереження функціональної активності імунокомпетентних клітин на субкомпенсованому рівні, зниження виразності аутоімунних реакцій та поліпшуючи таким чином результати лікування хворих.

Література

1. Иммунология практикум//Под ред. Пастер Е.У. – К.: Вища школа. Из-во Киевского Государственного университета, 1989. – 304 с.

2. Иммунодефицитные состояния//Под.ред. Смирнова В.С., Фрейдчишина И.С. – С.П.: «Фолиант», 2000. – 568 с.

3. Иммунология и иммунопатология детского возраста//Под.ред. Стефании Д.В. (Рук.для врачей.) – М: Медицина, 1996. – 382 с.

4. Николайчук В.В. Молекулярные механизмы эндогенной интоксикации и совершенствование путей детоксикации. – Автореф. дис д-ра мед. наук 14.00.36 / Минский мед. Ин-т. Беларусь, 1994. – 40 с.

5. Марушко Т.В. Клинико-иммунологическая характеристика и лечение стафилококковых заболеваний у детей раннего возраста / Автореф. дис. канд. мед. наук 14.00.09 / УДМУ, 1994. – 23 с.

6. Найда И.В., Западнюк В.И., Повстяной Н.Е. и др. Возрастные особенности естественных механизмов детоксикации и лечебного действия энтеросгеля при ожоговой болезни // Клиническая хирургия. – 1993. – № 9. – С. 53-56

7. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С., Голубка Т.В. Аутоиммунные процессы и их роль в клинике внутренних болезней – К.: Здоровье, 1985. – С. 79-87.

***

ДАЙДЖЕСТ

Короткі курси антибіотиків при гострому середньому отиті у дітей

Метою виконаного на базі кафедри педіатрії Університету Альберти (Едмонтон, Канада) Кокранівського метааналізу було порівняння ефективності короткого (< 7 днів) і більш тривалого (≥ 7 днів) курсів антибіотикотерапії при гострому середньому отиті (ГСО) у дітей.

Пошук досліджень проводився в Кокранівському центральному регістрі контрольованих досліджень (Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL, Кокранівська бібліотека, 2009 р., вип. 4), що включав Спеціалізований регістр даних Групи з гострих респіраторних інфекцій (Acute Respiratory Infections Group's Specialised Register), і в базах даних (MEDLINE, EMBASE, MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, CINAHL, BIOSIS Previews, OCLC Papers First and Proceedings First, Proquest Dissertations, Theses – із моменту створення баз даних по листопад 2009 р.; International Pharmaceutical Abstracts, NLM Gateway, Clinical Trials.gov, Current Controlled Trials – із моменту створення баз даних по серпень 2008 р.).

Критерії придатності досліджень: вік учасників 1 міс – 18 років, клінічний діагноз інфекції вуха, відсутність попередньої антибіотикотерапії та рандомізація в групу лікування коротким курсом (< 7 днів) порівняно із стандартною (≥ 7 днів) тривалістю лікування антибіотиками.

Первинний кінцевий оцінюваний параметр – неефективність лікування (відсутність клінічного результату, новий епізод ГСО або рецидивуючий перебіг ГСО упродовж 1 міс після початку курсу антибіотикотерапії). Результати досліджень об'єднували у «підсумоване відношення шансів (ВШ)». Підсумоване ВШ 1,0 означає, що частота неефективності терапії після короткого курсу лікування є порівнянною з цим показником при використанні стандартного курсу антибіотикотерапії.

Усього було включено 49 досліджень (12 045 учасників). Ризик неефективності терапії був вищий при коротких курсах (ВШ 1,34; 95% ДІ 1,15-1,55) через 1 міс після початку антибіотикотерапії (неефективність в групі коротких курсів 21%, в групі стандартної тривалості лікування 18%; абсолютна відмінність між групами 3%).

Не було виявлено достовірних відмінностей при аналізі коротких курсів цефтріаксону (неефективність 30% у дітей, які отримували цефтріаксон, і 27% – при використанні короткодіючих антибіотиків, що призначаються упродовж ≥ 7 днів). Також не було виявлено значущих відмінностей при використанні азитроміцину протягом < 7 днів (неефективність 18% в обох порівнюваних групах, тобто азитроміцин коротким курсом порівняно з короткодіючими антибіотиками впродовж ≥ 7 днів). Частота небажаних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту при використанні короткодіючих антибіотиків і азитроміцину достовірно знижувалася.

Клініцистам слід оцінити, чи варто піддавати дітей більш тривалим курсам антибіотикотерапії, оскільки переваги такого лікування при ГСО є мінімальними й короткостроковими.

Kozyrskyj A., Klassen T.P., Moffatt M., Harvey K. Short-course antibiotics for acute otitis media. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 9: CD001095

Book_4(6).indb 57
05.10.2010 12:24:56

Досвід застосування препарату Аква Маріс Стронг у дітей з гострим ринітом та гострим риносинуїтом

А.Л. Косаковський, І.А. Косаківська, Н.І. Жабінець,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є найпоширенішими інфекційними захворюваннями у дітей. Найчастіше при ГРВІ спостерігається гострий риніт, при якому має місце ринорея та набряк слизової оболонки носа, та гострий риносинуїт, що може розвинутись як наслідок утруднення аерації та дренування приносових синусів.

В комплексному лікуванні гострого риніту та гострого риносинуїту важливе місце посідає елімінаційна терапія [1, 2].

Останнім часом на фармацевтичному ринку України з'явився новий препарат – Аква Маріс Стронг. Цей препарат є природним деконгестантом, зменшує набряк слизової оболонки, поліпшує відтік з приносових синусів, сприяє відновленню носового дихання, має антисептичну та протимікробну дію.

Метою дослідження була оцінка ефективності клінічного застосування препарату Аква Маріс Стронг у дітей з гострими ринітами та риносинуїтами.

Матеріал і методи

Об'єктом клінічного дослідження був препарат Аква Маріс Стронг фірми «Ядран» (Хорватія).

Препарат Аква Маріс Стронг – це стерильний гіпертонічний розчин води Адріатичного моря (100% морська вода, гіпертонічність розчину 3-3,5%). Препарат не містить консервантів. Препарат містить такі іони: натрій (Na^+) – не менше 7,50 мг/мл; кальцій (Ca^{2+}) – не менше 0,25 мг/мл; калій (K^+) – не менше 0,20 мг/мл; магній (Mg^{2+}) – не менше 1,00 мг/мл; хлориди (Cl^-) – не менше 16,50 мг/мл; сульфати (SO_4^{2-}) – не менше 1,80 мг/мл; гідрогенкарбонати (HCO_3^-) – не менше 0,10 мг/мл; броміди (Br^-) – не менше 0,04 мг/мл.

Це клінічне дослідження проводилося як відкрите непорівнюване неконтрольоване і виконувалося відповідно до вимог, що пред'являються Державним фармакологічним центром МОЗ України до обмежених клінічних випробувань. Досліджувані лікарські засоби використовувалися в лікуванні хворих з гострим ринітом та гострими риносинуїтами згідно з протоколом обмежених клінічних досліджень.

Критерії включення пацієнтів в дослідження: вік від 7 до 17 років; діагноз (гострий риніт, гострий риносинуїт); письмова згода батьків пацієнта брати участь в дослідженні та виконувати його вимоги.

Критерії виключення: підвищена чутливість до компонентів препарату, тяжкі бактеріальні інфекції, небажання пацієнта виконувати вимоги протоколу, включаючи дотримання графіка візитів і підписання інформованої згоди.

Критерії передчасного вибування пацієнтів з дослідження: відмова хворого (батьків) від подальшого прийому тестованого препарату, розвиток більш важких інфекцій, що супроводжуються високою температурою, головним болем і блюванням, бажання батьків.

У дослідження було включено 30 амбулаторних хворих дитячого віку: з гострим ринітом (7), гострим риносинуїтом (23), що знаходилися на амбулаторному лікуванні в ЛОР-відділенні Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ», на базі якого розташовується кафедра дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії НМАПО імені П.Л. Шупика. Хлопчиків було 12, дівчаток 18 **(рис. 1)**, тобто переважали особи жіночої статі.

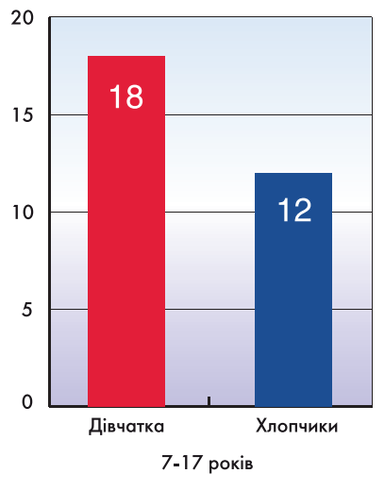


Рисунок 1. Розподіл хворих за статтю

В процесі спостереження у всіх пацієнтів оцінювали динаміку вираженості клінічних проявів гострого риніту та гострого риносинуїту за даними об'єктивного обстеження. Ефективність досліджуваного препарату оцінювалася за зменшенням вираженості клінічних проявів захворювання. Переносимість препарату оцінювалася на підставі суб'єктивних відчуттів, про які повідомляв пацієнт, і об'єктивних даних,

Book_4(6).indb 58 05.10.2010 12:24:57

отриманих дослідником в процесі лікування. Враховувалася динаміка лабораторних показників, а також частота виникнення і характер побічних реакцій.

Дослідження включало наступні етапи: скринінг (період набору пацієнтів) і період лікування (7 днів). Для обстеження пацієнтів були використані такі клінічні методи: об'єктивне обстеження, включаючи передню риноскопію, фарингоскопію, дослідження носового дихання. Всі дані обстеження вносилися до індивідуальної реєстраційної форми хворого.

Після включення в дослідження пацієнти отримували тестований препарат і відвідували лікаря в 1 і 7 дні лікування. Реєстрація даних спостереження проводилася дослідником згідно зі схемою, представленою в **таблиці**.

Таблиця. Схема дослідження

Візити (точки спостереження)	1-й день лікування	7-й день лікування
Збір анамнезу і попередня оцінка відповідності пацієнта критеріям включення/виключення	+	
Отримання письмової інформованої згоди	+	
Об'єктивне обстеження	+	+
Реєстрація суб'єктивних скарг	+	+
Виявлення і реєстрація можливих побічних ефектів		+
Оцінка ефективності та переносимості препарату		+

При об'єктивному огляді порожнини носа враховувався ступінь вираженості таких ознак: гіперемія та набряк слизистої оболонки, наявність та характер виділень, підвищення температури тіла. При опитуванні хворого враховувався ступінь закладеності носа, наявність виділень з носа, сльозотеча, зміна голосу, хропіння, порушення сну, головний біль. Показники, що виражаються в балах, реєструвалися за такою шкалою: 0 – відсутність ознаки, 1 – зустрічається іноді, 2 – зустрічається часто, 3 – зустрічається постійно.

Всім дітям проводили стандартне лікування основного захворювання, яке включало застосування топічних деконгестантів, гіпосенсибілізуючих та антибактеріальних (при гострих синуїтах) препаратів, антиоксидантів, проведення інтраназальної елімінаційної терапії.

Препарат Аква Маріс Стронг призначали по 1-2 впорскування 3-4 рази в день, тривалість курсу лікування становила 7 днів.

Аналіз ефективності препарату Аква Маріс Стронг при лікуванні хворих з гострим ринітом та гострим риносинуїтом проводився на підставі порівняльної оцінки даних, отриманих до і після лікування. Дані клінічних досліджень статистично оброблялися методом варіаційної статистики з урахуванням критерію Ст'юдента.

Отримані результати та їх обговорення

При об'єктивному дослідженні хворих з гострим ринітом та гострим риносинуїтом закладеність носа, гіперемія та набряк слизистої оболонки, виділення з носа в перший день лікування спостерігалися у всіх хворих. Динаміка суб'єктивних симптомів та об'єктивних даних наведені відповідно на **рисунках 2** і **3**.

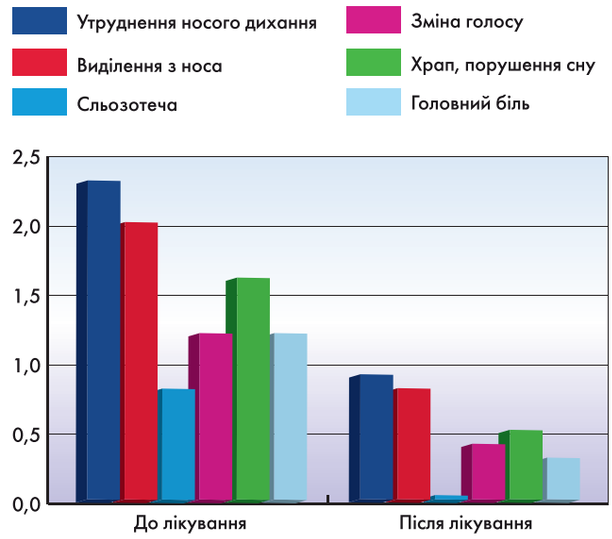


Рисунок 2. Динаміка суб'єктивних симптомів до і після лікування.

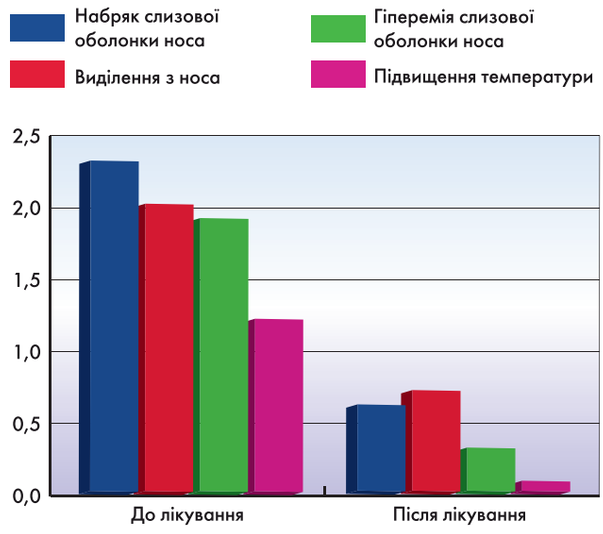


Рисунок 3. Динаміка об'єктивних даних до і після лікування.

Клінічні прояви захворювання зменшувалися або зникали до 7 дня лікування. Так, після лікування загальна кількість балів, які характеризували суб'єктивні прояви захворювань (утруднення носового дихання, виділення з носа, сльозотечу, зміну голосу, хропіння та порушення сну), зменшилась з 10 ± 0,54 до 3 ± 0,31 ($p < 0,001$), а кількість балів, які характеризували об'єктивні прояви захворювань (набряк та гіперемія слизової оболонки носа, виділення з носа) – з 7,4 ± 0,18 до 1,7 ± 0,13 ($p < 0,001$).

Перед лікуванням виділення з носа у 17 пацієнтів були у вигляді слизу, в 12 – гнійними, у 1 – кров'янистими **(рис. 4)**. Після лікування у 12 дітей зберігались

Book_4(6).indb 59
05.10.2010 12:24:57

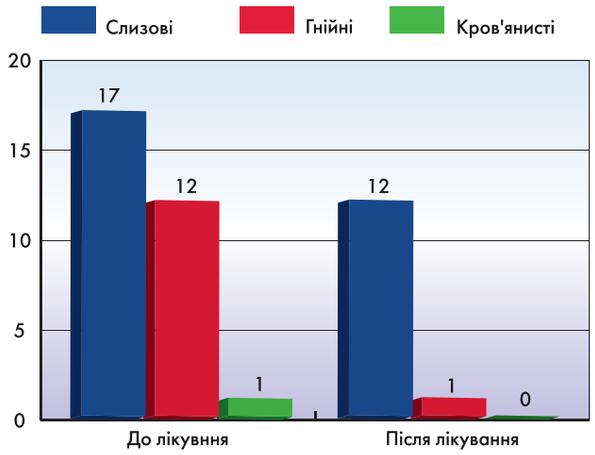


Рисунок 4. Динаміка виділень з носа до і після лікування

незначні слизові виділення з носа і лише у 1 пацієнта мали місце гнійні виділення.

На **рисунку 5** наведені результати оцінки терапевтичної ефективності досліджуваного препарату Аква Маріс Стронг при лікуванні хворих з гострим ринітом та гострим риносинуїтом.

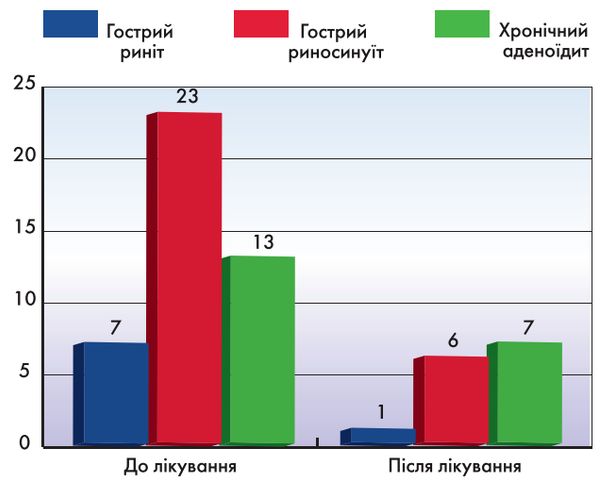


Рисунок 5. Ефективність препарату Аква Маріс Стронг

З представлених на **рисунку 5** даних видно, що у 13 з 30 пацієнтів, яких залучали до дослідження, було виявлено супутню патологію – хронічний аденоїдит. Після лікування хворих з призначенням препарату Аква Маріс Стронг відмічена позитивна динаміка як основного захворювання, так і хронічного аденоїдиту.

Переносимість препарату оцінювалася на підставі суб'єктивних відчуттів, про які повідомляє пацієнт і об'єктивних даних, отриманих дослідником в процесі лікування. Враховувалася динаміка виникнення і характер побічних реакцій. Переносимість препарату оцінювалася дослідником за такою шкалою: хороша, задовільна, незадовільна.

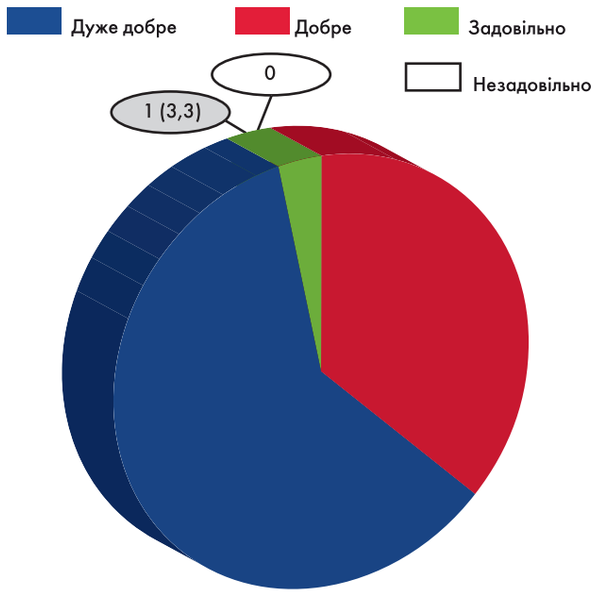


Рисунок 6. Переносимість препарату Аква Маріс Стронг за оцінкою пацієнта

На **рисунку 6** наведені результати переносимості досліджуваного препарату Аква Маріс Стронг при лікуванні хворих з вищезгаданою патологією за оцінкою пацієнта.

Досліджуваний препарат Аква Маріс Стронг при лікуванні дітей з гострим ринітом та риносинуїтом переносився хворими добре, не викликав серйозних побічних ефектів і алергічних реакцій, не було випадків, що вимагають відміни препарату при лікуванні пацієнтів.

Висновки

1. Препарат Аква Маріс Стронг виробництва фірми «Ядран» (Хорватія) при лікуванні дітей з гострим ринітом та риносинуїтом добре переноситься хворими і не викликає патологічних змін в організмі, що виявляються при клінічному дослідженні.

2. Препарат Аква Маріс Стронг (буферний гіпертонічний розчин) при застосуванні у дітей з гострим ринітом та риносинуїтом полегшує носове дихання, зменшує набряк та гіперемію слизової оболонки, поліпшує мукоциліарний кліренс та евакуацію секрету з приносових синусів.

Література

1. Иванов В.А., Ленисева И.В., Заплатников А.Л. Ринит в практике врача-педиатра: принципы диагностики, лечения и профилактики // Русский медицинский журнал, 2005. – Т. 13. – № 1. – С. 65-71.

2. Косаковський А.Л., Синяченко В.В., Рубан І.І. Досвід застосування сольових розчинів різної концентрації при захворюваннях носової порожнини та навколоносових пазух у дитячому віці // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спецвипуск, 2010. – № 2. – С. 97-101.

***

Book_4(6).indb 60
05.10.2010 12:24:58

АКВА® МАРІС

АКВА МАРІС® В НОВИХ ФОРМАХ ТА НОВИХ УПАКОВКАХ

Аква Маріс® спрей назальний
Аква Маріс® краплі назальні

- Лікарські засоби на основі ізотонічного розчину води Адріатичного моря з натуральними солями та мікроелементами
- Природний спосіб очищення та зволоження слизової оболонки порожнини носа

Аква Маріс® Плюс

- Ізотонічний стерильний розчин води Адріатичного моря, збагачений **Д-пантенолом**
- Профілактика та лікування атрофічних ринітів
- Відновлення слизової оболонки носової порожнини після оперативних втручань та тривалої терапії ЛОР - патології

Аква Маріс® Стронг

- Гіпертонічний стерильний розчин води Адріатичного моря з натуральними солями та мікроелементами
- Зняття набряку слизової оболонки носа та відновлення вільного дихання природним шляхом
- Лікування гострих та хронічних ринітів та синуситів

Аква Маріс® спрей для горла

- Гіпертонічний стерильний розчин води Адріатичного моря з натуральними солями та мікроелементами
- Новий підхід в профілактиці та комплексному лікуванні запальних захворювань горла
- Альтернатива традиційному полосканню

ВСЯ СИЛА АДРІАТИКИ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

JADRAN

«Ядран», Хорватія. Представництво в Україні: Київ, вул. Чигоріна, 18, офіс 314. Тел. (044) 494-02-23, www.jadran.ru. Спрей назальний РП МОЗ України № UA/9898/01/01 від 30.07.2009 р. Краплі назальні для дітей РП МОЗ України № UA/9858/01/01 від 15.07.2009 р. Аква Маріс Стронг, Аква Маріс Плюс ВДСЕЕ № 05.03.02-03/48901 від 07.08.2009 р. Спрей для горла РП МОЗ України № UA/1628/03/01 від 16.11.2006 р. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Реклама лікарського засобу.

Book_4(6).indb 61 05.10.2010 12:24:58

Микробиологическая безопасность цефподоксима проксетила (Цефодокса) при лечении детей с острыми респираторными заболеваниями

Л.Н. Боярская, Ю.В. Котлова, А.Н. Крыгина,
Н.В. Берлимова, А.Г. Давыдова, Е.И. Подлианова, Т.С. Герасимчук,
Государственный медицинский университет, г. Запорожье

В течение осенне-зимнего периода за медицинской помощью по поводу респираторных заболеваний в Украине обращаются до 10 млн человек, среди которых 52% – дети [1]. Необходимость в применении антибактериальных препаратов возникает при развитии бактериальных осложнений у детей, переносящих острые респираторные заболевания (ОРЗ). Наиболее часто бактериальные осложнения ОРЗ вызываются *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp, *Klebsiella* spp. У детей, ранее получавших антибиотики, ведущую роль в этиологии бактериальных осложнений играют *Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp, *Moraxella* spp, которые могут приобретать лекарственную устойчивость к β-лактамазе.

Препаратом выбора при лечении ОРЗ является цефподоксима проксетил (Цефодокс), цефалоспориновый антибиотик третьей генерации. Он имеет расширенный спектр бактерицидного действия по сравнению с другими препаратами этого поколения: обладает антибактериальной активностью в отношении грамположительных (в том числе *S. saprophyticus, S. aureus*, включая пенициллиназообразующие штаммы, *Streptococcus* групп A, B, C, F, G) и грамотрицательных бактерий – штаммов *H. influenzae*, продуцирующих β-лактамазы. Концентрация цефподоксима в легочной ткани через 6-8 ч во много раз выше МПК 90[1] для следующих респираторных возбудителей: *M. catarrhalis* – в 2 раза, *H. influenzae* и *S. pneumoniae* – в 20 раз, *S. pyogenes* – примерно в 70 раз [2].

Фармакокинетика препарата определяется его химической формулой пролекарства (prodrugs), которое после абсорбции в тонкой кишке деэстерифицируется, превращаясь в собственно активный метаболит цефподоксим. Наличие неактивной формы антибиотика в просвете кишечника позволяет исключить непосредственное внутрикишечное воздействие на микробиоценоз кишечника пациента [3, 4]

Целью работы было оценить влияние препарата Цефодокс на состояние микробиоты толстого кишечника у детей, получавших лечение по поводу бактериальных осложнений острых респираторных заболеваний.

Методы и материалы

Критериями включения пациентов в исследование стали: возраст старше 5 мес; верифицированные ОРЗ с бактериальными (судя по тяжести течения) осложнениями, для лечения которых допустимо использование пероральных форм антибиотиков; отсутствие антибиотикотерапии в течение месяца до настоящего заболевания; отсутствие в анамнезе указаний на гиперчувствительность к цефалоспоринам и антибиотикам пенициллинового ряда; согласие пациентов и/или их родителей.

В период с сентября по декабрь 2008 г. под наблюдением находились 20 детей в возрасте 15 мес – 5 лет (14 больных до 3 лет, 6 – до 5 лет). У 25% был диагностирован обструктивный бронхит, у 30% – острый стенозирующий ларинготрахеит, у 10% детей – внегоспитальная пневмония, у 35% – гнойный отит и синусит. Контролировали эпизоды неоформленного стула в течение двух или более последовательных дней, развившиеся на фоне применения антибактериальных средств, а также малые признаки антибиотико-ассоциированной диареи – вздутие живота, разжиженный стул до 3 раз в день, боли в животе. Назначение цефалоспоринов III генерации было обосновано наличием обстоятельств, исключающих применение пенициллинов, цефалоспоринов I и II поколений: участием в исследовании часто болеющих детей, у которых ранее применялись названные антибиотики, наличием аллергических реакций, чувствительностью микрофлоры. Длительность антибактериальной терапии составляла от 5 до 10 дней. Все пациенты получили один курс антибактериального препарата, который отменяли при достижении клинико-лабораторной стабилизации состояния. Пациентам не

[1]Минимальная концентрация антибиотика в среде, подавляющая рост и размножение 90% определенных видов или штаммов бактерий.

Book_4(6).indb 62
05.10.2010 12:25:00

рекомендовались биопрепараты (эубиотики) на протяжении всего периода наблюдения.

Всем пациентам перед и по окончании курса антибиотикотерапии цефподоксима проксетилом (Цефодоксом) проводилось бактериологическое исследование кала по стандартной методике [5].

Данные бактериологического исследования кала, оценивая состояние просветной микрофлоры толстого кишечника, косвенно характеризуют состояние приэпителиальной мукозной микрофлоры, поскольку содержимое просвета формируется из постоянно обновляющегося приэпителиального слоя кишечной трубки. В толстом кишечнике концентрация пристеночной и просветной микрофлоры одинакова. Нарушение состава просветной микрофлоры является индикатором аналогичных изменений в приэпителиальном мукозном биотопе кишечника [6].

Микроорганизмы, выросшие на питательных средах при высеве из наибольших разведений, подвергали идентификации до рода и более крупных таксономических категорий (*Bifidobacterium, Lactobacterium,* Enterobacteriaceae, Streptococcaceae, Micrococcaceae, Pseudomonadaceae, дрожжеподобные грибы), а также до вида *(Staphylococcus, Escherichia)*. Оценку степени тяжести дисбактериоза толстой кишки проводили согласно унифицированной рабочей классификации нарушений микробиоценоза кишечника у детей [7].

Динамику изменений толстокишечной микробиоты оценивали по таким критериям:

– содержание доминантной (облигатной) микрофлоры – *Bifidobacterium, Lactobacterium* (lg КОЕ/г, удельный вес [%] в общей структуре микробиоты),
– изменение соотношения между аэробной и анаэробной флорой,
– количество *E. coli* с измененными ферментативными свойствами (lg КОЕ/г),
– появление транзиторной (условно патогенной) микрофлоры – Enterobacteriaceae, Streptococcaceae, Micrococcaceae, в том числе гемолизирующих *Staphylococcus*, Pseudomonadaceae, дрожжей и дрожжеподобных грибов (lg КОЕ/г).

Клиническое состояние, наличие гастроинтестинального синдрома у детей отслеживали в течение 1 месяца наблюдения после окончания курса терапии препарат.

Были выполнены следующие статистические анализы: стандартный описательный (медиана [Me], границы квартильных отрезков [25-75%], среднее [M] и стандартное отклонение [σ]), достоверность полученных отличий статистически оценивалась при помощи непараметрических критериев (критерий Вилкоксона для двух групп парных наблюдений [W]) [8]. Обработка данных осуществлялась с использованием статистического пакета «Statistica».

Результаты и их обсуждение

Микробиоценоз толстого кишечника детей перед назначением антибактериального препарата характеризовался измененным микробиологическим пейзажем просветной микрофлоры у 15 (85%) из 20 пациентов. Уменьшение титров *Bifidobacterium* и *Lactobacterium* в пределах одного порядка (в 10 раз) было установлено у 6 (30%) и 9 (45%) пациентов, в пределах двух порядков (в 100 раз) у 3 (15%) и 8 (40%), соответственно, уменьшение титра *E. coli* с неизмененными ферментативными свойствами – у 4 (20%) больных, одновременное снижение титра нескольких видов симбионтной аутофлоры наблюдали у 11 (55%) детей.

Уменьшение удельного веса анаэробных микроорганизмов установили у 4 (20%) пациентов. У 13 (65%) детей наблюдалось недостаточное доминирование анаэробной микрофлоры над аэробной – не более чем в 10 раз. Атипичные формы *E. coli* с измененными ферментативными свойствами обнаружены у одного пациента в титре, не превышающем 10% от всей популяции *E. coli*. Увеличение количества условно патогенных энтеробактерий определили у 9 (45%) детей. Значимый титр (10^5) грибов рода *Candida* выделили у одного ребенка.

Таким образом, состояние микробиоценоза толстого кишечника у детей, болеющих ОРЗ с бактериальными осложнениями, характеризовалось наличием субклинических нарушений микробиоты первой степени у 6 (30%) из 20 детей, второй степени – у 11 (55%) детей, нормофизиологическим состоянием у 3 (15%) из них.

Назначение цефподоксима проксетила не вызвало появления гастроинтестинальных нарушений ни у одного ребенка как на протяжении времени приема препарата, так и при динамическом наблюдении в течение месяца после выздоровления.

При микробиологическом контроле диагностированы компенсированные формы кишечного дисбиоза без клинического эквивалента первой степени у 5 (25%) из 20 детей, второй степени – у 10 (50%) детей, отсутствие микробиологических изменений – у 5 (25%) пациентов.

Результаты количественного анализа и оценки удельного веса облигатной, факультативной, транзиторной просветной микробиоты толстого кишечника у детей после лечения цефподоксима проксетилом представлены в **таблицах 1** и **2**.

По окончании антибактериальной терапии нами отмечено изменение микробиоты толстого кишечника в пределах 1-2 степени дисбиоза (нарастания степени) у 3 детей, у всех пациентов оно сопровождалось количественным снижением факультативной микрофлоры толстого кишечника и нарастанием титра условно патогенных энтеробактерий. Снижение выраженности дисбиотических микробиологических проявлений (1-0, 2-1 степень) установлено у 5 детей. Нормализация микробиоценоза просветной толстокишечной микрофлоры сопровождалась у 3 (60%) из 5 пациентов возрастанием абсолютного количества доминирующей облигатной микрофлоры, у 2 – нормализацией относительного их содержания – уменьшением титра условно патогенных энтеробактерий.

Выявленные в результате наблюдения закономерности подтверждают транзиторность и обратимость субклинических микробиологических изменений показателей просветной микрофлоры, обусловленные способностью кишечного биотопа к саморегуляции. Вместе с тем показано отсутствие клинически значимого негативного воздействия на микробиоценоз кишечни-

Book_4(6).indb 63
05.10.2010 12:25:00

Таблица 1. Влияние антибиотикотерапии (цефподоксима проксетила) на количественный состав толстокишечного биотопа у детей

Микрофлора	До антибиотикотерапии (lg КОЕ/г)		После курса антибиотика (lg КОЕ/г)		W	P
	M	σ	M	σ		
Анаэробная ассоциация						
Bifidobacterium	8,40	0,75	8,40	0,82	10,5	1,00
Lactobacterium	5,65	0,67	5,35	0,49	3,5	0,08
Аэробная ассоциация						
E. coli с неизмененными ферментативными свойствами	6,70	1,17	6,50	1,36	39,0	0,65
Enterococcus	5,24	0,47	5,30	0,47	18,0	1,00
Условно патогенных энтеробактерии	2,55	2,96	3,80	3,00	11,0	0,09
Грибы рода *Candida*	1,80	1,91	1,50	1,93	12,0	0,74

Таблица 2. Влияние антибиотикотерапии (цефподоксима проксетила) на удельный вес микроорганизмов толстокишечного биотопа у детей

Микрофлора	До антибиотикотерапии (%)			После курса антибиотика (%)			W	P
	Me	25%	75%	Me	25%	75%		
Анаэробная ассоциация								
Bifidobacterium, Lactobacterium	88,97	90,79	99,01	76,84	49,75	99,83	93,00	0,65
Аэробная ассоциация								
E. coli с неизмененными ферментативными свойствами	8,67	0,43	9,08	0,94	0,10	9,07	92,00	0,63
Enterococcus	0,09	0,01	0,10	0,07	0,01	0,10	91,00	0,60
Условно патогенная флора	$7,9 \times 10^{-6}$	$9,0 \times 10^{-7}$	0,07	0,03	$5,0 \times 10^{-7}$	0,30	56,00	0,07

ка антибактериального препарата с характеристиками пролекарства.

Таким образом, использование цефподоксима проксетила (Цефодокса) безопасно для кишечного микробиологического биотопа детей с бактериальными осложнениями острых респираторных заболеваний.

Литература

1. Волосовец А.П. Рациональная антибиотикотерапия респираторных заболеваний у детей / А.П. Волосовец, Е.И. Юлиш. – Донецк: «Регина», 2005. – 389 с.

2. Fallon R.M. Pharmacodynamic target attainment of oral beta-lactams for the empiric treatment of acute otitis media in children / R.M. Fallon, J.L. Kuti, G.V. Doern // Paediatr Drugs. – 2008. – № 10 (5). – P. 329-354.

3. КОМПЕНДИУМ, 2006 — лекарственные препараты: справочник / под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К., 2006.

4. Kakumanu V.K., Arora V.K., Bansal A.K. Gastro-retentive dosage form for improving bioavailability of Cefpodoxime proxetil in rats. Yakugaku Zasshi 2008; 128 (3): 439-445.

5. Микробиологичесая диагностика дисбактериозов: методические рекомендации. – Киев, 1986. – С. 27.

6. Янковский Д.С. Микрофлора и здоровье человека / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент – К.:ТОВ «Червона Рута-Турс», 2008. – 552 с.

7. Куваева И.Б. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей / И.Б. Куваева, К.С. Ладодо. – М.: Медицина, 1991. – С. 240.

8. Гланс С. Медико-биологическая статистика / С. Гланс. – М., «Практика», 1999. – С. 454.

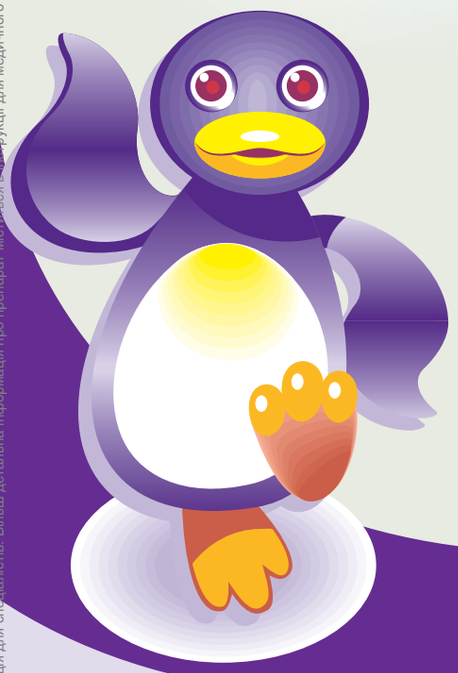
***

Book_4(6).indb 64 05.10.2010 12:25:00

Цефодокс

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

Ін'єкції вже в минулому...



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

МЕГАКОМ
Фармацевтична компанія

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

Інформація для спеціалістів. Більш детальна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування. Р.п.: №UA/4152/01/01, UA/4152/01/02, №UA/4152/02/01, №UA/4152/02/02 від 23.01.2006 р.

Ведення пацієнтів з болем у горлі[1] та показання до тонзилектомії
Рекомендації NICE[2] (квітень 2010 р.)

Діагностика у загальній практиці

C[3]	**Здійснюючи ведення пацієнтів з болем у горлі, слід враховувати вплив психосоціальних факторів.**
☑[4]	Біль у горлі, що супроводжується стридором та утрудненням дихання, є абсолютним показанням до госпіталізації.
C	**Шкалу Центора слід використовувати як допоміжний засіб при прийнятті рішення про призначення антибіотиків, але не для постановки точного діагнозу.**

Шкала Центора передбачає по 1 балу для кожної з цих ознак:
- наявність ексудату на мигдаликах;
- болючість передніх шийних лімфовузлів;
- підвищена температура тіла в анамнезі;
- відсутність кашлю.

Чим вищий бал за шкалою, тим більша ймовірність інфікування β-гемолітичним стрептококом групи А: вона становить 25-86% при 4 балах, 2-23% при 1 балу і залежить при цьому від віку пацієнта, місцевих показників поширеності інфекції та сезону.

Стрептококова інфекція найчастіше спостерігається у віковій групі 5-15 років і рідко – у осіб поза цією віковою категорією (старших чи молодших). Шкала не дійсна для використання у дітей до 3 років.

D	**Дослідження мазків із зіву не слід проводити у плановому порядку при веденні пацієнтів з болем у горлі на етапі первинної медичної допомоги.**
☑	Мазки із зіву можна використати для встановлення етіологічного чинника рецидивуючих тяжких епізодів у дорослих при розгляді доцільності їх направлення на тонзилектомію.
☑	Якщо спостерігається утруднення дихання, пацієнта слід обов'язково негайно направити до лікарні та уникати спроб огляду горла.

Загальне лікування пацієнтів з болем у горлі в загальній практиці

Діагноз біль у горлі не означає, що потрібно призначати антибіотики. Зазвичай достатнім є призначення лише адекватного знеболювального засобу.

Знеболення у дорослих	
A	**Ібупрофен у дозі 400 мг 3 рази на добу рекомендований для послаблення лихоманки, головного болю та больових відчуттів у пацієнтів з болем у горлі.**
A	**У дорослих з болем у горлі, які не переносять ібупрофен, для послаблення симптомів рекомендований парацетамол в дозі 1 г 4 рази на добу за потреби.**

[1]У цих рекомендаціях у розділах, які стосуються нехірургічного лікування, під поняттям «біль у горлі» (англ. – *sore throat*) об'єднані такі патології, як гострий фарингіт, тонзиліт та гострий ексудативний тонзиліт.
[2]National Institute for Health and Clinical Excellence – Національний інститут якості медичної допомоги (Велика Британія).
[3]A, B, C, D – рівні доказовості.
[4]Примітки належної практики. Відображують аспекти, до яких хотіли привернути увагу учасники групи, яка розробляла рекомендації.

Book_4(6).indb 66 05.10.2010 12:25:02

Знеболення у дітей[5]	
☑	У дітей з болем у горлі для послаблення больових відчуттів у якості терапії першої лінії слід використовувати парацетамол у адекватній дозі.
A	**Ібупрофен можна використати як альтернативу парацетамолу у дітей.**
D	**Ібупрофен не слід призначати в плановому порядку дітям, які мають ризик зневоднення.**

Додаткова терапія	
B	**Препарати на основі ехінацеї пурпурової не рекомендовані для лікування болю у горлі.**

Не було знайдено доказів належної якості щодо ефективності безрецептурних аерозолів, таблеток для розсмоктування та розчинів для полоскання ротової порожнини.

Дані щодо вживання кортикостероїдів для лікування фарингіту є суперечливими, тому на сьогодні неможливо сформулювати відповідні рекомендації.

У пацієнтів з інфекційним мононуклеозом, які потребують госпіталізації, кортикостероїди можна призначити у разі загрози появи болю і набряку дихальних шляхів або у разі дуже тяжкої дисфагії.

Антибіотикотерапія при болю в горлі та його рецидивах

A	**Антибіотики не слід призначати для гарантії послаблення симптомів при болю в горлі.**
☑	Антибіотикопрофілактика рецидивів болю в горлі не рекомендована.
☑	З огляду на зростання частоти внутрішньолікарняних інфекцій та антибіотикорезистентності в популяції, слід уникати необґрунтованого призначення антибіотиків для лікування легких самообмежувальних захворювань.
☑	У тяжких випадках, коли у лікаря виникає занепокоєння щодо стану пацієнта, не слід утримуватися від призначення антибіотиків. (Застосування пеніциліну внутрішньовенно у дозі 500 мг 4 рази на добу протягом 10 днів є схемою, яка використовувалася у більшості досліджень. У якості альтернативної терапії першої лінії можна розглянути доцільність макролідів, які слід призначати згідно з місцевими протоколами).
☑	В певних виняткових умовах, наприклад під час епідемії, може бути рекомендоване більш широке застосування антибіотиків. У таких випадках треба призначати лікування згідно з відповідними інструкціями органів охорони здоров'я.
☑	Амінопеніциліни, включаючи ко-амоксиклав, не слід призначати для лікування болю в горлі, оскільки ці лікарські засоби можуть спричинити висипку, якщо застосовані при інфекційному мононуклеозі.
C	**Лікуючи біль у горлі, не слід призначати антибіотики лише для того, щоб запобігти ревматичній лихоманці та гострому гломерулонефриту.**
C	**Антибіотики можуть запобігти перехресному інфікуванню β-гемолітичним стрептококом групи А в закритих колективах (інтернати і т. д.), але для запобігання перехресній інфекції в загальній популяції антибіотики не слід використовувати.**

Хірургічне лікування рецидивуючого тонзиліту

A	**Стратегія очікувального спостереження (пильного очікування) є більш прийнятною, ніж тонзилектомія, у дітей з болем у горлі легкого ступеня тяжкості.**
A	**Тонзилектомія рекомендована дорослим за наявності рецидивуючого тяжкого болю в горлі.**
D	**За наявності повторних епізодів болю в горлі у дітей та дорослих показаннями для розгляду доцільності тонзилектомії є:** • **біль у горлі унаслідок гострого тонзиліту;** • **епізоди болю в горлі, які унеможливлюють нормальне функціонування та обмежують працездатність;** • **сім або більше добре задокументованих клінічно значущих епізодів болю в горлі, у випадку яких призначалася адекватна терапія, протягом попереднього року або** • **п'ять або більше таких епізодів протягом кожного з двох попередніх років або** • **три або більше таких епізодів протягом кожного з трьох попередніх років.**

[5] У законодавстві та нормативних документах національної системи охорони здоров'я Шотландії відсутнє загальноприйняте чітке визначення поняття «дитинство». В дослідженнях, включених в ці рекомендації, верхня вікова межа груп дітей становила 12-16 років. Рекомендації з тонзилектомії у дітей стосуються пацієнтів віком 4-16 років.

Book_4(6).indb 67
05.10.2010 12:25:02

При розгляді питання доцільності тонзилектомії слід ураховувати, зменшується чи збільшується частота епізодів.

На разі немає даних щодо того, які саме діти будуть мати користь від проведення тонзилектомії. Однак доступні на сьогодні докази дозволяють припускати, що користь від проведення тонзилектомії тим більша, чим тяжчий ступінь епізодів болю в горлі та чим вища їх частота, що спостерігалися до проведення хірургічного втручання.

Є ситуації, в яких тонзилектомія може бути доречна і за відсутності цих критеріїв. Остаточне рішення щодо проведення хірургічного втручання/плану лікування повинен приймати відповідний спеціаліст.

Рішення щодо стратегії лікування слід приймати тільки після обговорення цього питання (включаючи вибір доступних діагностичних та терапевтичних процедур) з пацієнтом.

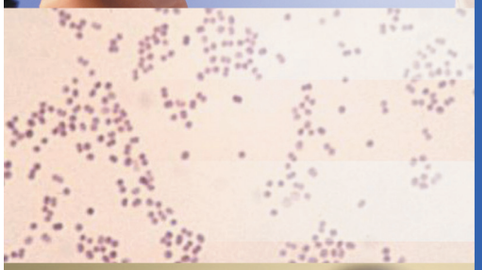
☑	Якщо користь від проведення тонзилектомії є сумнівною, рекомендовано провести 6-місячне очікувальне спостереження до наступного розгляду питання доцільності цього хірургічного втручання. Такий підхід дасть змогу лікарю чітко визначити клінічну картину захворювання, а пацієнту – обміркувати наслідки операції.

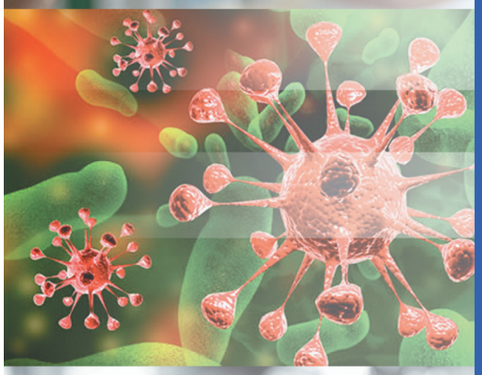
Післяопераційний догляд

☑	Під час виписки пацієнту або особі, яка ним опікується, слід надати письмову інформацію щодо того, до якого лікаря та до якої лікарні/відділення звертатись у разі виникнення ускладнень після операції.
D	**Хворих необхідно повідомити про імовірність збільшення інтенсивності болю протягом до 6 днів після тонзилектомії.**
☑	Перед випискою з лікарні пацієнтам або їх опікунам необхідно надати письмові та усні інструкції щодо інтенсивності очікуваного болю та профілю безпеки знеболювальних засобів, роблячи акцент на їх дозуванні та тривалості прийому. Слід поінформувати і про те, що пацієнт має бути забезпечений достатньою кількістю знеболювальних засобів на найближчий тиждень після операції.
A	**Рекомендоване планове призначення протиблювотних засобів з метою запобігання післяопераційним нудоті та блюванню у пацієнтів, яким проводиться тонзилектомія.**
A	**Нестероїдні протизапальні засоби рекомендовані як складова післяопераційного знеболення з метою зниження ризику післяопераційних нудоти та блювання.**
A	**Одноразова доза дексаметазону (діапазон дози 0,15-1,0 мг/кг, максимальної – 8-25 мг) під час операції рекомендована для запобігання післяопераційного блювання у дітей, яким проводиться тонзилектомія або аденотонзилектомія.**
B	**Доцільність застосування дексаметазону у вигляді одноразової дози 10 мг при введенні анестезії можна розглянути у дорослих, яким проводиться тонзилектомія або аденотонзилектомія, з метою запобігання післяопераційним нудоті та блюванню.**
B	**Доцільність голковколювання в точку P6 слід розглядати в плановому порядку у хворих з ризиком післяопераційних нудоти та блювання у разі, якщо профілактичний прийом протиблювотних засобів неможливий.**

Реферативний огляд підготувала Наталія Ткаченко
за матеріалами «Management of sore throat and indications for tonsillectomy» (www.sign.ac.uk)

Book_4(6).indb 68
05.10.2010 12:25:02





Міністерство охорони здоров'я України
ГУОЗ та МЗ Київської міської держадміністрації
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
Кафедра інфекційних захворювань
ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ, присвячена 85-річчю кафедри інфекційних захворювань НМУ ім. О.О. Богомольця

СУЧАСНІСТЬ ТА ІНФЕКЦІЇ

10 листопада 2010, Київ

ОСНОВНІ НАУКОВІ НАПРЯМИ:

- Вірусні гепатити А, В, С та інші
  - епідеміологія та профілактика вірусних гепатитів
  - етіологія та діагностика вірусних гепатитів
  - клініка та лікування вірусних гепатитів (гострих та хронічних)
- Грип та інші ГРВІ
- Проблеми вакцинації
- Гельмінтози
- Невідкладні стани в інфектології

Наукова програма включатиме лекції, доповіді, майстер-класи провідних вчених, наукові тематичні симпозіуми та сесії, а також неформальні зустрічі та інтерв'ю. Відеоматеріали будуть розміщені на медичному навчальному порталі www.chil.com.ua

Учасники конференції отримають Сертифікат
Реєстрація на сайті www.chil.com.ua

Генеральний спонсор

Schering-Plough

Інформаційні партнери:

www.chil.com.ua

ЗАСЛАВСКИЙ Издательский дом

Здоров'я України

Організатор:

NEWVIVO Communication Group

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп» тел./факс +38 044 200 17 73,
адреса: а/с 72, Київ, 03150, e-mail: office@newvivo.com.ua

УВАГА! цікава пропозиція

Шановні читачі!

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

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

«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;
- Гастроезофагеальний 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): _____