

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

ISSN 1992-5913

6(78)/2016

Подписной индекс 09850

Где публиковаться?
Правильный подход
к выбору издания
стр. 13

DOAJ
DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

WorldCat®

Crossref

ULRICHSWEB™
GLOBAL SERIALS DIRECTORY

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ
БИБЛИОТЕКА
LIBRARY.RU

РОССИЙСКИЙ ИНДЕКС
НАУЧНОГО ЦИТИРОВАНИЯ
Science Index

INFOBASE INDEX

Academic
Resource
Index
ResearchBib

SIB
Scholarly Indexing Service

BASE
Bielefeld Academic Search Engine

DRJI
Directory of Research Journals Indexing

Hinari
Research for Health

International
Innovative Journal
Impact Factor (IIJIF)

OAJI
Open Academic
Journals Index
.net

Журнал «Современная педиатрия» реферируется и индексируется

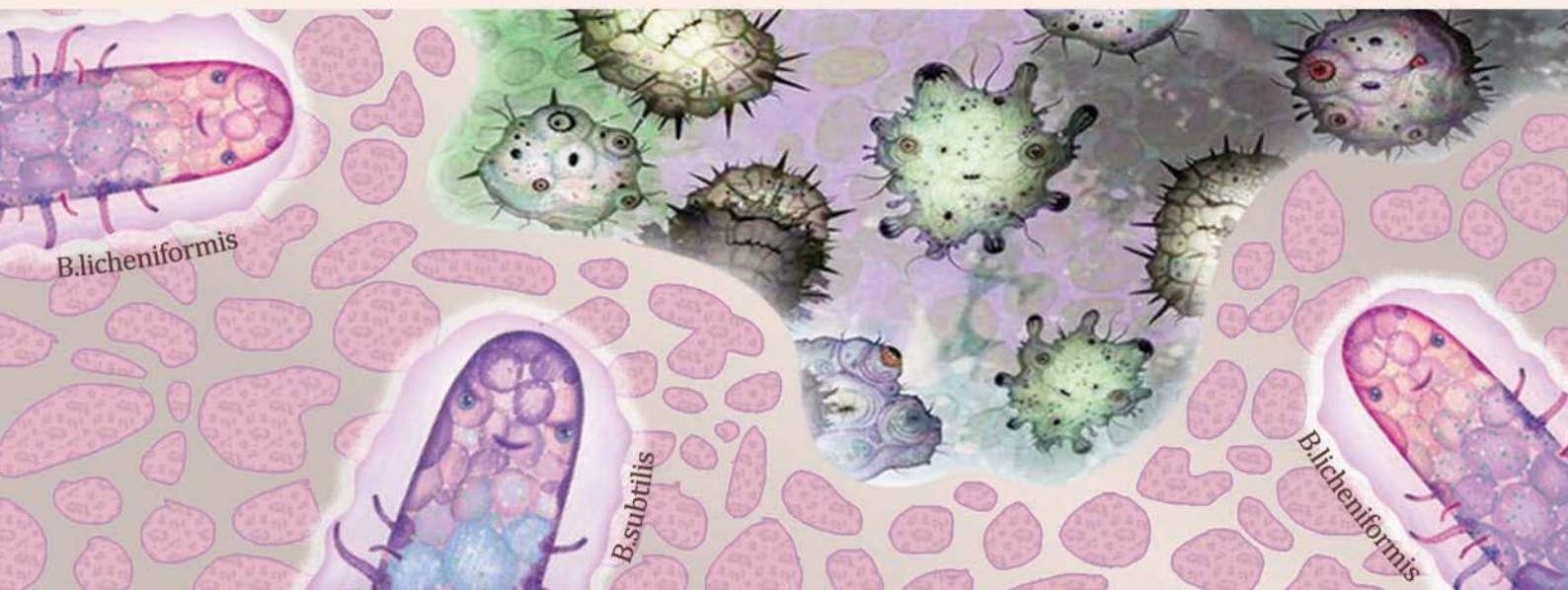
9 771992 591005 >

ДБАЄ ПРО РІДНУ МІКРОФЛОРУ



РЕКОМЕНДОВАНИЙ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ

- ДЛЯ НОРМАЛІЗАЦІЇ МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКУ*
- У ВИПАДКАХ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ВИНИКНЕННЯМ ДІАРЕЇ, ЗАКРЕПІВ, ЗДУТТЯ ЖИВОТА*
- ДЛЯ СТИМУЛЯЦІЇ РОСТУ ЛАКТОБАКТЕРІЙ І БІФІДОБАКТЕРІЙ*






*згідно листка вкладиша щодо застосування продукту функціонального харчового Біоспорин та Біоспорин Форте ТУ У 10.8-36273281-002:2013

На правах реклами, не є лікарським засобом. Біоспорин флакони, саше; Біоспорин Форте капсули. Висновок ДСЕЕ № 05.03.02-04/28856 від 02.07.2015, № 05.03.02-04/28857 від 02.07.2015, № 05.03.02-04/28862 від 02.07.2015. За ТУ У 10.08-36273281-002:2013 «Продукти функціональні харчові серії Біоспорин та Біоспорин Форте». Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Має застереження до застосування. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем та ознайомтеся з листком вкладишем. Зберігати у місцях недоступних для дітей. Інформація надана скорочено.

Нежить? Синусит?

Синупрет®



-  усуває нежить¹
-  полегшує носове дихання²
-  запобігає ускладненням³

Розкриваючи силу рослин

Синупрет®. Показання для застосування: Гострі та хронічні запалення придаткових пазух носа (синусити, гайморити). **Спосіб застосування та дози:** Дорослі та діти від 12 років – 2 таблетки або 50 крапель 3 рази на день або Синупрет® форте 1 таблетка 3 рази на день. Діти від 6 до 11 років – 25 крапель або 1 таблетка 3 рази на день або Синупрет® сироп 3,5 мл 3 рази на день. Діти від 2 до 5 років – по 15 крапель 3 рази на день або Синупрет® сироп 2,1 мл 3 рази на день. **Протипоказання:** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. **Особливості застосування:** При дотриманні режиму дозування і під лікарським контролем препарат можна застосовувати у період вагітності та годування груддю. Побічні ефекти: інколи спостерігаються шлунково-кишкові розлади, реакції підвищеної чутливості шкіри та алергії.

1. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Криничко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.
2. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Криничко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.
3. Препарат Синупрет в лікуванні і профілактиці ускладнень гострої респіраторної інфекції у дітей (Е. Шахова) РМЗ, 2011, № 5, Medical Nature № 4 (12) 2012 стр. 19-23; Додільність застосування фітопрепарату Синупрет при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей (С.Ключніков), Medical Nature № 4 (12) 2012 стр 24-26.

Синупрет® сироп: Р.П. №UA/4373/03/01 від 24.07.15. **Синупрет® форте:** Р.П. №UA/4373/04/01 від 24.07.15.
Синупрет® краплі: Р.П. №UA/4373/02/01 від 31.03.16. **Синупрет® таблетки:** Р.П. №UA/4373/01/01 від 06.04.16.
 ТОВ «Біоноріка», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.
 Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



корінь
генціани



квітки
бузини



квіти первоцвіту
з чашечкою



трава
вербени



трава
щавлю

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA

Scientific and Practical Journal

Editor-in-Chief – Berezhnoi V.V., *Doctor of Medical Science, Professor, Head of Pediatrics Department № 2, Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education*
Chief Scientific Adviser – Antipkin Yu.G., *Academician of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, of the National Academy of Medical Science of Ukraine»*

Deputies Chief Editor

Mamenko M.E., *Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics Department № 2 Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education;*
Volosovets A.P., *Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Pediatrics Department № 2 of Bogomolets National Medical University, Deputy Director of Personnel Policy, Education and Science Department, Ministry of Health of Ukraine, Head of Education Department of the Ministry of Health of Ukraine*

Scientific Editor – L.I. Omelchenko, *Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, National Academy of Medical Science of Ukraine»*

Project Director Bakhtiyarova D.O.

Executive Editor Sheyko I.A.

Layout and design Scherbatykh V.S.

EDITORIAL BOARD

Chairman of Editorial Board Moiseenko R.A.

Doctor of Medical Science, Professor, Deputy Rector, of the Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine

Abaturov A.E.	Gorbatyuk O.M.	Kalyuzhnaya L.D.	Kosakovskiy A.L.	Osidak L.V. (Russia)	Tyazhkaya A.V.
Bagdasarova I.V.	Gorlenko L.M.	Kvashnina L.V.	Kramarev S.A.	Okhotnikova E.N.	Umanets T.R.
Bagmat L.F.	Hubertus von Voss (Germany)	Klimenko T.M.	Labbe Andre (France)	Pagava K.I. (Georgia)	Usonis V. (Lithuania)
Banadyga N.V.	Denisova M.F.	Klymnyuk G.I.	Levitsky A.F.	Parkhomenko L.K.	Chernyshova L.I.
Bezrukov L.A.	Donskaya S.B.	Kozlov R.S. (Russia)	Martinyuk V.Yu.	Pochinok T.V.	Shadrin O.G.
Beketova G.V.	Dudnik V.M.	Kozyarin I.P.	Martsinkovskiy I.A.	Rykov S.A.	Shamsiev F.S.
Belogortseva O.I.	Duka E.D.	Kozhara Yu.A.	Marushko Yu.V.	Senatorova A.S.	(Uzbekistan)
Besh L.V.	Yemets I.M.	Korzhinskii Yu.S.	Mizernitckiy Yu.L. (Russia)	Smiyan A.I.	Shyshko G.O. (Belarus)
Gepp N.A. (Russia)	Zelinskaya N.B.	Korovina N.A. (Russia)	Nyan'kovskiy S.L.	Sokur P.P.	Shun'ko E.E.
Goida N.G.	Ivanov D.D.		Ovcharenko L.S.	Tereschenko A.V.	
				Tokarchuk N.I.	

EDITORIAL COMMITTEE

Chairman of the Editorial Committee Slabkoi G.A. – Doctor of Medical Sciences, Professor

Aryayev M.L.	Ventskovskiy B.M.	Gorovenko N.G.	Dykan I.M.	Maidannik V.G.	Prodanchuk M.G.
Bebeshko V.G.	Golubchikov M.V.	Gnateyko O.Z.	Kozhyavkin V.I.	Marushko R.V.	Smiyan I.S.
Berezhnov S.P.	Gordienko S.M.	Dudina E.A.	Korenev N.M.	Podolskiy V.V.	Yankovskiy D.S.

PUBLISHERS GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of state registration KB 15780-4252 IIP from 27.10.2009 y., the Published since December 2003 y.

Published with the scientific support of the Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, National Academy of Medical Science of Ukraine

Publishing frequency – **8 Times/Year**

Qualified by the Higher Attestation Commission of Ukraine, the Decree of the Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine № 1222 from 07.10.2016 y.

Recommended by the Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol № 9 from 12.10.2016 y.

Recommended by the Academic Council of the Ukrainian Institute of Strategic Studies, the Ministry of Health of Ukraine, Protocol № 10 from 27.10.2016 y.

Passed for printing 27.10.2016 y.

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT,

«SOVREMENNAYA PEDIATRIYA»

p/b 80, Kiev, Ukraine, 04211

Tel./fax: +38 044 498-08-80

E-mail: pediatr@med-expert.com.ua

<http://med-expert.com.ua>

Format 60x90/8. Offset paper. Conventional printed sheet. 13,95.

Total circulation is 8,000 copies.

Ord. №27.10/01 from 27.10.2016

Printed from the final films

in the «Aurora-print» printing house,

Prichalnaya Str. 5, Kiev, tel. (044) 550-52-44

Certificate A00 № 777897 from 06.07.2009 y.

All articles are reviewed. Total or partial reproduction by any means of the materials published in this edition is allowed only by written permission of the publisher. Advertiser takes responsibility for the content of advertisements.

© Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, 2016
© Ukrainian Institute of Strategic Studies, Ministry of Health of Ukraine, 2016
© Bakhtiyarova D.O., 2016

«SOVREMENNAYA PEDIATRIYA» Journal is reviewed by the Institute of Information Recording Problems of the National Academy of Science of Ukraine

Index Copernicus International, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat, PИИЦ, Science index (eLIBRARY.RU) и Google Scholar, CrossRef, Ulrich, Academic Resource Index, Infobase index, Scientific Indexing Services, BASE, DRJI, Hinari, IJIF, OAJI.

**Attention! Subscribe to «SOVREMENNAYA PEDIATRIYA» journal at all post offices of Ukraine
Subscription index 09850**

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМЕНИ П.Л. ШУПИКА
УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ
БАХТИЯРОВА Д.О.

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

Главный редактор — Бережной В.В., доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика

Главный научный консультант — Антипкин Ю.Г., академик НАМН Украины, директор ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

Заместители главного редактора:

Маменко М.Е., доктор мед. наук, профессор кафедры педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика

Волосовец А.П., чл.-корр. НАМН Украины, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии №2 НМУ имени А.А. Богомольца, зам. директора департамента кадровой политики, образования и науки МЗ Украины, начальник отдела образования МЗ Украины

Научный редактор — Омельченко Л.И., доктор мед. наук, профессор, зам. директора ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

Директор проекта Бахтиярова Д.О.

Выпускающий редактор Шейко И.А.

Верстка и дизайн Щербатых В.С.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель редакционной коллегии Монсенко Р.А.

доктор мед. наук, профессор, проректор по научно-педагогической и лечебной работе НМАПО имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Заслуженный врач Украины

Абатуров А.Е.	Горленко Л. М.	Калужная Л.Д.	Лаббе Андре (Франция)	Охотникова Е.Н.	Уманец Т.Р.
Багдасарова И.В.	Губертус фон Фосс (Германия)	Квашнина Л.В.	Левицкий А.Ф.	Пагава К.И. (Грузия)	Усонис В. (Литва)
Багмат Л.Ф.	Денисова М.Ф.	Клименко Т.М.	Мартынюк В.Ю.	Пархоменко Л.К.	Чернышова Л.И.
Банадыга Н.В.	Донская С.Б.	Климнюк Г.И.	Марцинковский И.А.	Починюк Т.В.	Шадрин О.Г.
Безруков Л.А.	Дудник В.М.	Козлов Р.С. (Россия)	Марушко Ю.В.	Рыков С.А.	Шамсиев Ф.С. (Узбекистан)
Бекетова Г.В.	Дука Е.Д.	Козьярин И. П.	Мизерницкий Ю.Л. (Россия)	Сенаторова А.С.	Шийко Г.А. (Беларусь)
Белогорцева О.И.	Емец И.Н.	Кожара Ю.А.	Няньковский С.Л.	Смиян А. И.	Шунько Е.Е.
Беш Л.В.	Зелинская Н.Б.	Коржинский Ю.С.	Овчаренко Л.С.	Сокур П.П.	
Генпе Н.А. (Россия)	Иванов Д.Д.	Коровина Н.А. (Россия)	Осидак Л.В. (Россия)	Терещенко А. В.	
Гойда Н.Г.		Косаковский А.Л.		Токарчук Н.И.	
Горбатюк О.М.		Крамарев С.А.		Тяжкая А.В.	

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель редакционного совета Слабкий Г.А.

Аряев Н.Л.	Венцковский Б.М.	Горovenko Н.Г.	Дыкан И.Н.	Майданник В.Г.	Проданчук Н.Г.
Бибешко В.Г.	Голубчиков М.В.	Гнатейко О.З.	Козьявкин В.И.	Марушко Р.В.	Смиян И.С.
Бережнов С.П.	Гордиенко С.М.	Дудина Е.А.	Корень Н.М.	Подольский В.В.	Янковский Д.С.

ИЗДАТЕЛЬ ООО «ГРУППА КОМПАНИЙ МЕД ЭКСПЕРТ»
Свидетельство о государственной регистрации КВ № 15780-4252 ПР от 27.10.2009 г.

Издается при научной поддержке ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»
Издается с декабря 2003 г.
Периодичность выхода — 8 раз в год

Приказом МОН Украины № 1222 от 07.10.2016 журнал «Современная педиатрия» включен в перечень специализированных научных изданий Украины в области медицинских наук. В издании могут быть опубликованы основные результаты диссертационных работ

Утверждено ученым советом Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Протокол № 9 от 12.10.2016 г.
Утверждено ученым советом Украинского института стратегических исследований МЗ Украины Протокол № 10 от 27.10.2016 г.
Подписано к печати 27.10.2016 г.

Адрес для переписки:
ООО «Группа компаний Мед Эксперт»,
«Современная педиатрия»
а/я 80, г.Киев-211, Украина, 04211,
Тел./факс: +38 044 498-08-80
E-mail: pediatr@med-expert.com.ua
<http://med-expert.com.ua/>

Формат 60×90/8. Бумага офсетная.
Усл. печ. л. 17. Уч.-изд. л. 13, 95.,
Общий тираж 8 000 экз.
Зак. № 27.10/01 от 27.10.2016
Отпечатано с готовых фотоформ
в типографии «Аврора-принт»,
г. Киев, ул. Причальная, 5, тел. (044) 550-52-44
Свидетельство субъекта издательского дела:
А00 № 777897 от 06.07.2009 г.

Все статьи рецензированы. Полная или частичная перепечатка и тиражирование каким-либо образом материалов, опубликованных в этом издании, допускается только по письменному разрешению редакции. Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель.

© Национальная медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, 2016
© Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины, 2016
© Бахтиярова Д.О., 2016

**Внимание! Подписаться на журнал «Современная педиатрия» Вы можете во всех отделениях связи Украины
Подписной индекс 09850**

Журнал «Современная педиатрия» реферируется Институтом проблем регистрации информации НАН Украины

Журнал «Современная педиатрия» включен в наукометрические, реферативные и поисковые базы данных:
Index Copernicus International, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat,
РИНЦ, Science index (eLIBRARY.RU) и Google Scholar, CrossRef, Ulrich, Academic Resource Index, Infobase index,
Scientific Indexing Services, BASE, DRJI, Hinari, IlJIF, OAJI. Статьям журнала «Современная педиатрия» присваивается DOI

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМ. П.Л. ШУПИКА
УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
МЗ УКРАИНЫ

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

THE MINISTRY OF HEALTHCARE OF UKRAINE
P. L. SHUPIK NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION
UKRAINIAN INSTITUTE OF STRATEGIC STUDIES
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA

Scientific and Practical Journal

6(78)/2016

В ПОМОЩЬ АВТОРУ

**Де публікуватися?
Допомога авторам у виборі видання
для підвищення індексу цитування**

13 **Where to be published? An author assistance
in publication choosing for an index increase
citation**

ИНИЦИАТИВА ГК «МЕД ЭКСПЕРТ»

17 **GC «MED EXPERT»
INITIATIVE**

ЮБИЛЕИ

18 **ANNIVERSARIES**

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

ACTUAL QUESTIONS OF PEDIATRICS

Гавриленко Ю.В.
**Рациональна терапія: місцеве лікування
гострого середнього отиту**

19 *Gavrilenko Y.*
**Rational therapy: topical treatment
of acute otitis media**

Клименко В.А., Яновская Е.А., Пасичник Е.В.
**Микробиоценоз респираторного
тракта детей с муковисцидозом
в Харьковском регионе**

24 *Klymenko V.A., Yanovskaya Y.A., Pasichnik Y.V.*
**Respiratory tract microbiocenosis
in children with cystic fibrosis
in Kharkiv region**

Марушко Ю.В., Гишак Т.В.
**Обґрунтування застосування препаратів
магнію в педіатричній практиці
(огляд літератури)**

27 *Marushko Yu.V., Hyschak T.V.*
**Justification use
of magnesium in pediatric patients
(review)**

*Дорош О.І., Цимбалюк—Волошин І.П.,
Поліщук Р.С., Воробель О.І., Трояновська О.О.,
Скоропад Л.Л., Козлова О.І., Степанюк О.І.,
Середич Л.П., Мих А.М., Дубей Л.Я.,
Рачинська Н.А., Сірик Н.Р.*

33 *Dorosh O.I., Tymbalyuk—Voloshyn I.P.,
Polishchuk R.S., Vorobel O.I.,
Trojanovska O.O., Skoropad L.L., Kozlova O.I.,
Stepanyuk O.I., Seredych L.P., Myh A.M.,
Dubey L.Ya., Rachynska N.O., Siryk N.R.*

**Набута апластична анемія: особливості
клініко-лабораторних проявів та перебігу
хвороби, аналіз лікування**

**Acquired aplastic anemia: special features
of clinical, laboratory signs and course
of the disease, treatment estimation**







*Безшапочний С.Б.,
Подовжній О.Г., Гришина І.С.*
**Комплексна терапія пацієнтів після
ендоскопічних хірургічних втручань
у носовій порожнині**

43 *Bezshapochnyy S.B.,
Podovzhniy O.G., Gryshyna I.S.*
**The combined therapy
of patients after endoscopic surgery
of the nasal cavity**



МАГНЕ-В₆®

**Корекція дефіциту магнію
сприяє усуненню симптомів
астенічного синдрому¹:**

-  Підвищена втомлюваність
-  Загальна слабкість
-  Нестійкий настрій
-  Погіршення самопочуття
-  Порушення нічного сну
-  Неспокій

**Перевірені курси
прийому магнію
1-1,5 місяця!^{1,4}**



1. Марушко Ю. В. та ін. Корекція недостатності магнію у дітей та підлітків з астенічним синдромом та первинною артеріальною гіпертензією // Методичні рекомендації. - Київ-2012.
2. Інструкція для медичного застосування препарату МАГНЕ-В6®, розчин для перорального застосування. Наказ МОЗ України № 632 від 03.10.2011 Р.Л. UA/5476/01/01 (для реалізації лікарських засобів ввезених на митну територію України до спливу терміну придатності). Наказ МОЗ України № 897 від 26.08.2016. Р.Л. UA/5476/01/01
3. Інструкція для медичного застосування препарату МАГНЕ-В6®, таблетки, вкриті оболонкою. Наказ МОЗ №914 від 29.12.2015 Р.Л. UA/5476/02/01 (для реалізації лікарських засобів ввезених на митну територію України до спливу терміну придатності). Наказ МОЗ України № 787 від 26.07.2016. Р.Л. UA/5476/02/01
4. Майданик В.Г. Вплив Магне-В6 на вегетативний гомеостаз і психоемоційний статус при вегетативній дисфункції у дітей// Здоров'я України. Педатрія. - 2010. - №1 - С.9-10
Реклама лікарського засобу, призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, ТОВ «Санofi-Авентіс Україна»: м. Київ, 01033, вул. Жилинянська, 48-50а, тел. +38 (044) 354 20 00, факс +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

Оригінальний французький препарат
Містить органічні солі магнію з високою біодоступністю^{2,3}
Містить вітамін В6, що покращує засвоєння магнію^{2,3}

Marushko Y., Nyschak T.
N-terminal brain natriuretic peptide in children with different forms of primary hypertension

*Дынник В.А., Начетова Т.А.,
Удовикова Н.А.*

Антропометрическая характеристика школьниц 7–18 лет городской и сельской местности

*Губина-Вакулик Г.И., Горбач Т.В.,
Юнусов В.Ю., Лукьянова Е.М., Колоусова Н.Г.*

Эндотелий кровеносных сосудов новорожденных потомков курящих родителей

ИММУНОЛОГИЯ

Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Никулина А.А.
Развитие иммунного ответа при пневмококковой пневмонии. Часть 3

*Чернишова Л.И., Гильфанова А.М.,
Бондаренко А.В., Яновська В.В.,
Глушкевич Т.Г., Якимович С.А.*

Серотипи пневмококів при назофарингеальному носійстві та менінгітах, їх чутливість до антибіотиків у дітей

*Волоха А.П., Раус І.В.,
Демчишина І.В., Чернишова Л.І.*

Поствакцинальний захист ВІЛ-інфікованих дітей проти гепатиту В

ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Гавриленко Ю.В., Лайко А.А., Волгіна І.Є.
Цитологічне дослідження функціонального стану піднебінних мигдаликів у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу і хронічний тонзиліт

Білогорцева О.І.
Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у дітей підліткового віку в Україні

Піскур З.І.
Характеристика поєднаних форм позагрудного туберкульозу при різних методах виявлення

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

*Шумна Т.Є., Мазур В.І., Кляцька Л.І.,
Тарасевич Т.В., Серєда Б.А., Пащенко І.М.*
Психологічний статус дітей з atopічним дерматитом

46 *Марушко Ю., Гисчак Т.*
N-терминальный мозговой натрийуретический пептид у детей с различными формами первичной гипертензии

51 *Dynnik V.A., Nachesova T.A.,
Udovikov N.A.*
Anthropometric characteristic features of schoolgirls, aged 7–18 years, residing in urban and rural area

56 *Gubina-Vakulyk G.I., Gorbach T.V.,
Yunusov V.Yu., Lukyanova E.M., Kolousova N.G.*
Vascular endothelium of newborn descendants with smoking parents

IMMUNOLOGY

60 *Abaturov A.E., Agafonova E.A., Nikulina A.A.*
Development of the immune response in pneumococcal pneumoniae. Part 3

68 *Chernyshova L.I., Gilfanova A.M.,
Bondarenko A.V., Yanovska V.V.,
Glushkevich G.G., Yakimovich S.A.*
Pneumococcal Serotypes in Nasopharyngeal Carriage and Meningitis, Their Susceptibility to Antibiotics in Children

75 *Volokha A., Raus I.,
Demchyshina I., Chernyshova L.*
Protection of hiv-infected children after vaccination against hepatitis B

THE UPPER AND LOWER RESPIRATORY TRACT DISEASES

80 *Gavrylenko Iu., Layko A., Volgina I.*
Cytological study of tonsils functional state in children with type 1 diabetes and chronic tonsillitis

84 *Belogortseva O.I.*
The epidemiological situation of tuberculosis in children of teenage age in ukraine

88 *Piskur Z.I.*
Characteristics of combined forms of extrathoracic tuberculosis using various detection methods

ALLERGOLOGY

92 *Shumna T.E., Mazur V.I., Klyacka L.I.,
Tarasevich T.V., Sereda B.A., Pashchenko I.N.*
The psychological status of children with atopic dermatitis

Цефіікс

Вчасно в потрібному місці



- 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 штамми сальмонел, шигел, патогенних ешерихій, що стійкі до дії антибіотиків, які традиційно використовуються при лікуванні цих захворювань¹.
- Може використовуватися на пероральному етапі ступеневої терапії після застосування парентеральних цефалоспоринів III-IV генерації³.

1. ИП. Фомина, ЛБ. Смирнова. Современное значение орального цефалоспорина III поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций. Антибактериальные препараты для системного использования, 2014, № 1, с. 10-14.
2. НА. Корovina, ЭБ. Мумладзе, ИИ. Захарова, ЕМ. Овсянникова, ВИ. Свинцицкая. Пероральные цефалоспорины III поколения при воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей. Журнал педиатрии и семейной медицины, 2014, № 1, с. 10-14.
3. ЛС. Стрчунский, СН. Козлов. Современная антимикробная химиотерапия. /Руководство для врачей/.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФІКС

Склад: 1 капсула містить цефіксиму (у формі тригідрату) 400 мг; 5 мл суспензії містять цефіксиму (у формі тригідрату) 100 мг. Лікарська форма: капсули та порошок для оральної суспензії. Фармакотерапевтична група: антибактеріальні засоби для системного застосування, інші β-лактамні антибіотики, цефалоспорины III покоління. Код АТС J01D D08. Показання: інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: гострий та хронічний бронхіт; гостра пневмонія; запалення середнього вуха; фарингіти, тонзиліти та синусити бактеріальної етіології; неускладнені бактеріальні інфекції сечостатевої системи; гострі кишкові інфекції (суспензія). Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату, інших цефалоспоринов або пеніцилінів, порфірія, дитячий вік до 6 місяців (суспензія) або до 12 років (капсули). Спосіб застосування та дози: Цефікс застосовують перорально під час прийому їжі. Для дітей віком від 6 місяців до 12 років з масою тіла до 50 кг рекомендована добова доза призначається з розрахунку 8 мг/кг маси тіла одноразово або по 4 мг/кг маси тіла 2 рази на добу. Для дітей віком від 6 місяців до 12 років тривалість курсу лікування залежить від тяжкості захворювання та встановлюється індивідуально. Курс лікування – від 5-10 (при неускладнених інфекціях) до 10-14 днів. Добова доза для дорослих і дітей з масою тіла понад 50 кг або старше 12 років становить 400 мг (1 капсула) 1 раз на добу. Тривалість курсу лікування залежить від тяжкості захворювання та встановлюється індивідуально. При інфекціях, спричинених *Streptococcus pyogenes*, курс лікування має бути не менше 10 днів. Для лікування неускладнених уретральних або цервікальних гонококових інфекцій рекомендується одноразова доза 400 мг. Побічні реакції: побічні ефекти, спричинені Цефіксом, незначні і виникають рідко. Можливі такі порушення: головний біль, запаморочення, втомированість, слабкість; еозинфілія, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, нейтропенія, гемолітична анемія, гіпопротромбінемія (кровотечі і синці без видимих причин), тромбоемболія, подовження тромбінового та протромбінового часу, агранулоцитоз; спазми кишечника, помірна діарея, нудота, блювання, кандидози слизової оболонки рота, псевдомембранозний коліт, сухість у роті, анорексія, диспепсія, метеоризм, дисбактеріоз, іктеричність шкіри; у поодиноких випадках – стоматит, глосит; транзиторне підвищення активності трансаміназ печінки та лужної фосфатази, білірубину, гіпербілірубінемія, холестатична жовтяниця, іктеричність склер; підвищення азоту сечовини або креатиніну у сироватці крові; інтерстиціальний нефрит, порушення функції нирок; висипання, свербіж, кропив'янка, анафілаксія, мультиформна еритема або синдром Стівенса-Джонсона, сироваткова хвороба, пурпура, артралгія, гарячка; підвищене потовиділення, макулопапулезні та везикулопулезні висипання, грибовий дерматит, злущення епітелію, сухість шкіри, випадання волосся, сонячні опіки, токсичний епідермальний некроліз, вагінальні кандидози (вагінальний свербіж або виділення); підвищення азоту в сечовині крові та креатиніну; більшість лабораторних змін транзиторні та не мають клінічного значення. Можлива позитивна реакція на кетони у сечі в тестах із застосуванням нітропрюсиду, але не з нітрофериданом. Прийом цефіксиму може призводити до хибнопозитивних тестів на глюкозу в сечі, тому слід використовувати ферментні тести, зміни показників печінкових та ниркових пров.

Р.л.: №UA/4151/01/01, №UA/4151/02/01.

**МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Губська О.Ю.

Харчове несприйняття та кишкова мікробіота. Чи існує між ними зв'язок?

Боброва В.І.

Функціональна та органічна патологія шлунка: проблеми диференціальної діагностики

*Березенко В.С., Ткалик О.М.,
Дйба М.Б., Мостовенко Р.В.*

Особенности функционального stanu печінки у дітей з хворобою Крона

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Тертышный С.И., Спахи О.В., Кокоркин А.Д.

Иммуногистохимическое исследование стенки мочеточника у детей с врожденным мегауретером

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

*Аряев Н.Л., Шевченко И.М.,
Москаленко Т.Я., Эль-Мезевги Х.М.,
Шевченко Н.В.*

Факторы риска преждевременных родов в различные сроки гестации

Сюсюка В.Г.

Перебіг вагітності, пологів та перинатальні наслідки розродження жінок з психоемоційними порушеннями, обумовленими тривожністю

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Фесенко М.Є., Похилько В.І., Щербань О.А.,
Крикотенко Л.В., Степченко Ю.Л.*

Два випадки захворювання дітей на муковісцидоз у сім'ї

*Боярская Л.Н., Подлианова Е.И.,
Дмитрякова Г.Н.*

Два случая пахиермодактилии у подростков

ПРЕСС РЕЛИЗ

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

95 *Gubskaya O.Yu.*

Food intolerance and intestinal microbiota. Whether there is a relationship between them?

99 *Bobrova V.I.*

Functional and organic pathology of the stomach: the problem of differential diagnosis

103 *Berezenko V.S., Tkalic E.N.,
Dyba M.B., Mostovenko R.V.*

Features of a functional state of the liver in children with crohn's disease

URINARY SYSTEM DISEASES

107 *Tertyshniy S., Spahi O., Kokorkin A.*

Immunohistochemical research of wall of ureter for children with congenital megaurete

GASTROENTEROLOGY AND NEONATOLOGY

111 *Aryaev N.L., Shevchenko I.M.,
Moskalenko T.Y., El-Mezevgi C.M.,
Shevchenko N.V.*

Risk factors for preterm birth in different periods of gestation

115 *Syusyuka V.G.*

Course of pregnancy, labour and perinatal consequences of delivery of women with psycho-emotional disorders stipulated by anxiety

CLINICAL CASE

120 *Fesenko M.Ye., Pokhylko V.I., Scherban' O.A.,
Krykotenko L.V., Stepchenko Y.L.*

Two cases of cystic fibrosis in children from one family

123 *Boyarskaya L.N., Podlianova E.I.,
Dmytryakova G.N.*

Two Case of Pachydermodactyly in teenagers

127 **PRESS RELEASE**



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА
АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ
ОСВІТИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

вул. Дорогожицька, 9,
м. Київ-112, Україна, 04112
Тел./факс + 38(044) 440-02-48
Тел. + 38(044) 205-49-46
E-mail: office@nmapo.edu.ua
Web: http://www.nmapo.edu.ua

MINISTRY OF HEALTH
OF UKRAINE
SHUPYK NATIONAL
MEDICAL ACADEMY OF
POSTGRADUATE EDUCATION

9 Dorohozhyts'ka Str.,
Kyiv-112, Ukraine, 04112
Phone/fax + 38(044) 440-02-48
Phone + 38(044) 205-49-46
E-mail: office@nmapo.edu.ua
Web: http://www.nmapo.edu.ua

№ _____
На № _____ від _____

ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ

Вельмишановний колего!

Відповідно до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій і наукових семінарів, які будуть проводитися в 2017 році» Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика повідомляє, що 23 - 24 березня 2017 року в м. Києві кафедрою педіатрії №2 (зав. – проф. В.В. Бережний) та кафедрою дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації (зав. – доц. В.Ю. Мартинюк) буде проведена в НМАПО імені П.Л. Шупика науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії: міждисциплінарний підхід в лікуванні та реабілітації дітей» (далі Конференція).

Тематика Конференції: сучасні проблемні питання діагностики, лікування захворювань у дітей та їх нові технології, доказова медицина, харчування дітей, пробіотики, терапія невідкладних станів та захворювань, паліативна допомога дітям.

На Конференції будуть розглянуті питання організації системи медико-соціальної реабілітації дітей з обмеженням життєдіяльності (діти з інвалідністю та загрозою формування інвалідності).

В рамках Конференції буде проведена науково-методична нарада завідувачів кафедр педіатрії, присвячена актуальним питанням післядипломного викладання педіатрії та дитячої неврології у вищих медичних навчальних закладах III-IV рівня акредитації МОЗ України.

Для участі в Конференції запрошуються лікарі-педіатри, загальної практики-сімейної медицини, дитячі неврологи, дитячі психіатри та інші спеціалісти педіатрії, реабілітологи, спеціальні педагоги, психологи, організатори охорони здоров'я, завідувачі кафедр педіатрії, неврології.

Просимо до 01 лютого 2017 року надіслати в оргкомітет Конференції назву доповіді, статті, тези в друкованому та електронному вигляді, а також CD диск на адресу: 04655 м. Київ, вул. Богатирська, 30, Київська міська дитяча клінічна дитяча лікарня №1, кафедра педіатрії №2 НМАПО імені П.Л. Шупика, професору В.В. Бережному, роб. телефон (044) 412 16 07, моб. телефон (067) 738 94 56. В електронному варіанті матеріали висилати на адресу: pr.berezhnoy@ukr.net Статті за темою доповіді будуть надруковані в журналах «Сучасна педіатрія», «Реабілітація та паліативна медицина», «Соціальна педіатрія та реабілітологія» з відповідними правилами подачі та їх оформлення. Для виступу зі стендовими повідомленнями необхідний супровідний лист.

Перший проректор НМАПО імені П.Л. Шупика,
Член-кор. НАМН України, професор

Ю.П. Вдовиченко

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (Укрмедпатентінформ)

№ 176

від 06.10.2016 р.

**ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ
ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СИСТЕМІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

Випуск з проблеми «Інфекційні хвороби»
Підстава видання: рішення Проблемної
комісії «Інфекційні хвороби»
протокол № 81 від 23.06.2016 р.

Головному педіатру, інфекціоністу
Управління охорони здоров'я обласної
Севастопольської та Київської міської
державних адміністрацій

Регідратаційна терапія при діареях у дітей

УСТАНОВА-РОЗРОБНИК:

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця

УКЛАДАЧІ:

Проф. С.О. Крамарьов
Доц. В.В. Євтушенко

м. Київ-2016

Суть впровадження: регідратаційна терапія при зневодненні у дітей на тлі інфекційних діарей. Пропонується для впровадження в практику лікарів-педіатрів, лікарів загальної практики/сімейної медицини, терапевтів, інфекціоністів районних/міських поліклінік/лікарень спосіб лікування зневоднення при діареях у дітей різного віку розчином для оральної регідратації Іоніка виробництва ФДС ЛТД для «ЄВРО Лайфкер ЛТД» Індія/Велика Британія. *Склад діючої речовини препарату «Іоніка»:* 1 пакетик містить глюкози безводної 2,7 г, натрію цитрату 0,58 г, натрію хлориду 0,52 г, калію хлориду 0,3 г. *Допоміжні речовини:* цукралоза, кислота лимонна безводна, ароматизатор апельсиновий. *Лікарська форма:* порошок для орального розчину.

Запропонований метод є інноваційним. Апробований низькоосмолярний розчин для оральної регідратації вперше представлений в Україні в якості засобу для оральної регідратації у дітей з діарейними захворюваннями. Враховуючи те, що діарея може супроводжувати не тільки гострі кишкові інфекції, але й респіраторні вірусні інфекції, дослідження виконувалося в рамках наукової роботи за темою «Клініко-імунологічні особливості найбільш поширених крапельних інфекцій у дітей: вітряної віспи, кору, Епштейн–Барр вірусної інфекції», державна реєстрація № 0115U000908, терміни виконання — 01.01.2015–31.12.2017 рр.

Склад представленого розчину для оральної регідратації (ОРС) рекомендований Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) і має назву розчину із зниженою осмолярністю. Такий склад дозволяє скоротити на 33% потреби у проведенні допоміжної внутрішньовенної інфузії. Застосування низькоосмолярних розчинів для оральної регідратації також дозволяє знизити частоту виникнення блювоти на 30% та об'єм випорожнень на 20%. Регідратаційна терапія дозволяє вирішити основні задачі, такі як профілактика та лікування зневоднення.

За даними ВООЗ, у світі щорічно реєструється від 68,4 млн до 275 млн діарейних захворювань. Рівень захворюваності на них поступається лише гострим респіраторним вірусним інфекціям. Діарейні захворювання є третьою, найбільш частою, причиною смерті серед дітей молодше 5 років у світі після перинатальних захворювань та захворювань респіраторного тракту. Вони відповідають більше, ніж за 1 млн смертей серед дітей кожного року на земній кулі. Основною причиною смерті дітей при діареях є зневоднення, яке призводить до значних метаболічних порушень в організмі та функцій життєво важливих органів та систем.

Ґрунтуючись на результатах багаторічних досліджень, ВООЗ у 1978 році впровадила в практику лікування зневоднення при діарейних захворюваннях розчини для оральної регідратації. Завдяки їх глобальному



ІОНІКА

IONICA

Оральна
оптимально

Регідратаційна
раціонально

Суміш
стандартизовано

Відновлює водно-іонний баланс!



Формула відповідає стандартам WHO, UNICEF & ESPGAN

Знижує потребу в госпіталізації*

Підходить для всіх вікових груп з першого дня життя

Зручне одноразове дозування – 1 пакетик = 200 мл

Приємний апельсиновий смак

Склад: 1 пакетик містить глюкози безводної 2,7 г, натрію цитрату 0,58 г, натрію хлориду 0,52 г, калію хлориду 0,3 г. **Лікарська форма.** Порошок для орального розчину. **Фармакотерапевтична група.** Сольові суміші для пероральної регідратації. Код АТС А07С А. **Показання для застосування.** Відновлення водно-електролітного балансу та корекція ацидозу при гострій діарей легкого або середнього ступеня дегідратації, при теплових ударах. З профілактичною метою – при теплових та фізичних навантаженнях, що призводять до інтенсивного потовиділення. **Протипоказання.** Гіперкаліємія, ниркова недостатність, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба II-III ступеня, втрата свідомості, непрохідність шлунково-кишкового тракту, ілеус, гемодинамічний шок. **Спосіб застосування та дози.** *Приготування розчину:* вміст пакетика розчиняють у 200 мл кип'яченої теплої води. Готовий розчин охолоджують до кімнатної температури і ще раз перемішують перед вживанням. Розчин приймають внутрішньо або вводять під наглядом лікаря через назогастральний зонд. Препарат застосовують до зникнення симптомів дегідратації або для попередження виникнення дегідратації, але не більше 24-48 годин без консультації лікаря. Лікування дегідратації легкого і середнього ступеня тяжкості: доза залежить від маси тіла пацієнта та ступеня зневоднення. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. Готовий розчин зберігати в холодильнику при температурі 2-8 °С протягом 24 годин. **Упаковка.** По 4,4 г порошку в пакетіку; по 5 пакетиків у картонній коробці. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

* Christopher Duggan et al. JAMA 2004 June, 291 (21): 2628-2631

РП МОЗ України № UA/12484/01/01. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
Повна інформація про застосування та повний перелік протипоказань і побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування препарату.

**euro**
Lifecare
Caring for your Life
www.eurolifecare.com.ua

впровадженню вдалося щорічно в світі зберігати до 5 млн життів дітей. Застосування ОРС в якості основного метода боротьби зі зневодненням при діареях у дітей дало можливість знизити в світі смертність дітей у віці до 5 років при діарейних захворюваннях з 4,8 млн до 1,8 млн щорічно.

Даний спосіб лікування був розроблений та апробований у клініці дитячих інфекційних хвороб при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця. Методом ретроспективного аналізу історій хвороби дітей з гострими кишковими інфекціями була вивчена ефективність та безпека розчину для оральної регідратації.

Розподіл хворих за локальним синдромом та етіологією

Синдром	Кількість хворих, n (%)
Гастроентерит	4 (26,7%)
Гастроентероколіт	2 (13,3%)
Ентероколіт	9 (60,0%)
Етіологія	
Ротавірус	2 (13,3%)
Невстановлена	13 (86,7%)

Більшість хворих, 9 (60,0%) дітей, були госпіталізовані протягом перших 48 годин захворювання, впродовж 48–72 годин хвороби – 4 (26,7%) дітей, понад 72 годин – 2 (13,3%) дитини. У всіх пацієнтів у клінічній картині спостерігалась лихоманка та діарея, блювання – у 6 (40,0%) дітей, симптоми дегідратації – у 11 (73,3%) хворих. Виразність дегідратації була помірною. У 8 (53,3%) дітей підвищення температури тіла відбувалося в межах субфебрильних цифр, максимальна тривалість лихоманки становила 120 годин. Тривалість діареї коливалась від 48 до 120 годин. Тривалість блювоти в обстежених дітей не перевищувала 24 годин.

Розчин для оральної регідратації призначався всім пацієнтам з перших годин перебування в стаціонарі. Доза залежала від віку, маси тіла та ступеню зневоднення. Дітям за відсутності ознак зневоднення препарат призначався з профілактичною метою. Дітям молодше 2 років – 50–100 мл розчину після кожного випорожнення; дітям від 2 до 10 років – 100–200 мл після кожного випорожнення; дітям старше 10 років – стільки рідини, скільки вони бажають випити. Дітям з ознаками зневоднення ОРС призначався в перші 4 години по 20 мл/кг/годину. Після цього призначалася підтримуюча регідратація, яка проводилася залежно від втрат рідини і солей, що продовжуються з блювотою і випорожненнями. Орієнтовний об'єм розчину для підтримуючої регідратації – від 50 до 100 мл або 10 мл/кг маси тіла після кожного випорожнення.

За результатами дослідження встановлено, що при застосуванні ОРС Іоніка повністю зникають ознаки зневоднення у дітей з діареями впродовж перших 72 годин. Проведені дослідження відмічали позитивний фармако-економічний ефект, який мав місце завдяки зменшенню необхідності у внутрішньовених інфузіях, скороченню термінів перебування хворого в стаціонарі, що в кінцевому результаті зменшувало витрати на лікування. Водночас дані спостереження потребують проведення окремих досліджень.

Побічних реакцій та ускладнень під час прийому розчину не було зареєстровано. Суб'єктивна оцінка лікарів щодо зручності застосування препарату – в межах «добра-відмінна».

Виходячи з результатів проведених досліджень, зроблено висновок, що запропонований препарат для оральної регідратації дозволяє проводити ефективну оральну регідратаційну терапію у дітей з гострими кишковими інфекціями. Він має задовільну переносимість та зручність у застосуванні.

Де публікуватися? Допомога авторам у виборі видання для підвищення індексу цитування

Останніми роками для оцінки ефективності діяльності науковців, університетів, науково-дослідних центрів, лабораторій, національної науки в цілому активно використовуються показники цитування, які розглядаються як цільові індикатори стану науки. На думку відомих міжнародних експертів, які займаються бібліометричними дослідженнями, аналіз цитувань дозволяє виявити закономірності і визначити ймовірні темпи розвитку науки, є ефективним методом вивчення комунікаційних зв'язків у науковому співтоваристві та виявлення можливих або нових напрямів наукових знань.

Аналіз бібліографічних посилань дозволяє виявляти закономірності інформаційних зв'язків між науковими документами та їх авторами, є необхідною умовою етики наукової творчості, критерієм внеску окремих вчених та наукових колективів у науку, ступеня їх суспільного визнання і наукового престижу.

Наукометричний аналіз на основі показників цитування має цілий ряд безсумнівних переваг, які визначають доцільність його використання. Застосування таких параметрів забезпечує зовнішню, незалежну експертизу результатів наукової діяльності. А при використанні міжнародних наукометричних систем — оцінку міжнародного рівня. Цитованість є найбільш важливим показником при оцінці продуктивності та значущості вчених і наукових колективів.

Ефективність наукової діяльності може оцінюватися з використанням як якісних, так і кількісних показників. В основі якісних оцінок лежать висновки експертів, але суб'єктивність експертної оцінки може не відповідати реальній картині отриманих результатів.

Кількісні оцінки засновані на опублікованих даних: це число публікацій, аналіз частоти їх цитованості та індекси цитування, зокрема індекс Хірша та імпаکت-фактор наукового журналу, в якому роботи опубліковані. Крім того розглядається також кількість отриманих вітчизняних та міжнародних грантів, зареєстрованих патентів на винаходи, стипендій, вітчизняних та іноземних премій, участь у міжнародному науковому співробітництві, складі редколегій наукових журналів. Слід зазначити, що журнальні статті є найбільш масовим видом публікацій та становлять великий інтерес для аналізу масштабів, структури і джерел розвитку досліджень.

На сьогодні у світі не існує універсальної автоматизованої системи, яка б дозволяла на підставі аналізу цитовано-

сті оцінювати наукові журнали, науковців або наукові колективи. Визнаними є кілька потужних світових наукометричних баз даних: по журналах, які публікуються англійською мовою, — Web of Science та Scopus; в країнах, де використовується японська мова, — Citation Database for Japanese Papers; для журналів китайською мовою — Chinese Science Citation Index; російською мовою — SCIENCE INDEX (eLIBRARY). Але існує також багато інших наукометричних баз даних, які мають не менш важливе значення для окремих країн або групи країн. До таких баз даних можна віднести Copernicus International (Польща), DOAJ (Швеція), UlrichWeb (США), WorldCat (Нідерланди), BASE (Германія) та інші, індексація або реєстрація журналів у яких свідчить про високий рейтинг видавничої діяльності видавництва, їх кропітку роботу з оформлення журналів та їхніх сайтів відповідно до міжнародних стандартів та виконання відповідних вимог з включення контенту журналів до міжнародних наукометричних баз даних.

Саме в цьому напрямку група компаній «МедЕксперт» активно працює останні роки. Починаючи з 2014 року, з метою підвищення якості публікацій, більш широкого представлення наукової продукції не тільки в Україні, але і в міжнародному науковому просторі, видавництвом була проведена робота з удосконалення оформлення паперової версії та електронних англійських версій сайтів журналів та приведення їх до міжнародних стандартів та вимог. За оцінкою Міжнародного Комітету редакторів медичних журналів (ICMJE), у 2016 році наукові медичні журнали, які видає група компаній «МедЕксперт», були включені у список журналів, публікаційна діяльність яких відповідає міжнародним стандартам і рекомендаціям.

За ці роки видавництво виконало підготовку та зареєструвало журнали «Сучасна педіатрія», «Перинатологія і педіатрія» та «Здоров'я жінки» у відомих міжнародних наукометричних базах даних, серед яких найбільш відомими є Index Copernicus International (Польща), DOAJ (Швеція), UlrichWeb (США), WorldCat (Нідерланди), BASE (Германія), HINARI (BOOZ), Crossref (США). Кожна з цих наукометричних баз даних має свої особливості діяльності в оцінці якості наукової публікаційної продукції та видань, які в них індексуються, підходах до розрахунків індексів цитування та імпаکت-факторів наукових видань, різноманітних послуг, які надаються з метою покращення

Научно-практический журнал **СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ** Подписной индекс **09850**



якості публікацій, тощо. Однак унікальною перевагою співпраці з міжнародними наукометричними базами даних є те, що індексація в них суттєво підвищує представлення результатів наукових досліджень за межами України, сприяє прискоренню їх входження в систему наукових комунікацій і, таким чином, підвищує рейтинги цитованості вчених.

Тому при виборі видань для публікацій результатів досліджень науковці, науково-дослідні інститути та університети повинні мати повне уявлення про журнал, в якому планується публікація наукової статті. Одним із показників відповідності журналів міжнародним стандартам оформлення публікацій є реєстрація в міжнародних наукометричних базах даних.

Реєстрація видавництва «МедЕксперт» у наукометричній базі даних Crossref (США) дозволила з 2014 року प्रисвоювати всім статтям журналів цифровий ідентифікатор об'єкта (Digital Object Identifier — DOI). Цифровий ідентифікатор було запропоновано використовувати наприкінці минулого століття для створення постійних гіперпосилань, які б забезпечували точне знаходження сайтів (прямий зв'язок із публікацією), на яких розташовані наукові статті та інші види наукової публікаційної діяльності і які б працювали навіть при зміні структури сайтів.

DOI — це унікальний ідентифікатор, який реєструється для об'єкта інтелектуальної власності (статті, книги, нормативні документи, різні дані в електронному форматі тощо) в єдиному міжнародному реєстрі DOI і залишається незмінним, дозволяючи, таким чином, довготривало ідентифікувати визначення певного цифрового об'єкта в глобальному інформаційному середовищі.

Технології, запроваджені Crossref, дозволяють використовувати безліч можливостей електронної обробки інформаційних об'єктів, зокрема підрахунок цитованості, пошук плагіату, контроль версій документів, облік місць зберігання електронного тексту та багато іншого.

За останні роки цифровий ідентифікатор став широко використовуватися як науковими виданнями, так і вченими, і, разом із додатковими можливостями та сервісами, які пропонуються Crossref, став обов'язковим для журналів, які мають високий рейтинг публікаційної діяльності.

Група компаній «МедЕксперт» є членом Міжнародної Асоціації Видавців Наукової Літератури (Publishers International Linking Association — PILA) з 2014 року. Асоціація є некомерційною організацією, яка об'єднує понад 8000 видавництв, університетів, наукових товариств та інших видавців наукових матеріалів. Основною метою діяльності асоціації є розробка і впровадження технологічних та інших стандартів видавничої діяльності, а також розвиток інших суміжних видавничих технологій. Асоціація PILA є керуючою структурою агентства Crossref, яке надає цифровий ідентифікатори DOI для наукової продукції.

Directory of Open Access Journals (DOAJ) — це онлайн-платформа, яка надає відкритий доступ до журналів, що підлягають обов'язковому рецензуванню, та індексує їх. Директорія DOAJ була створена в 2003 році Штаб-квартирою бібліотек Лундського Університету (Швеція) за фінансової підтримки Open Society Institute (США). Основним напрямком діяльності DOAJ є просування і популяризація міжнародного руху «Журнали у відкритому доступі» (Open Access Journals) та створення сприятливих умов для доступу до відкритих науково-практичних та науково-дослідницьких журналів у мережі Internet.

DOAJ є дуже відомою в наукових колах, забезпечує пошукові послуги різних наукових журналів різними мовами, включає 9152 найменування журналів із 128 країн світу, понад 2 млн наукових статей. Реєстрація в цій базі даних потребує виконання необхідних вимог для включення найменування журналу в цю базу, що стосуються як паперової версії журналу, так і електронної версії англійською мовою. Включення журналу в DOAJ суттєво підвищує рейтинг журналу та видавництва і позитивно розглядається Scopus і Web of Science в процесі реєстрації у цих наукометричних базах даних. Видавництво «МедЕксперт» було зареєстровано в DOAJ у 2015 році, так само, як і в наукометричній базі даних Index Copernicus International (Польща).

Index Copernicus International — це міжнародна спеціалізована платформа для розповсюдження наукових досягнень поряд з підтримкою національного і міжнародного співробітництва між науковцями, видавцями наукових журналів і науковими спільнотами. Співпрацюючи з Index Copernicus International, вчені з усього світу, які представляють різні галузі знань, мають можливість представити свої здобутки, результати наукових досліджень, у тому числі й публікації, розміщені на розгляд широкого кола користувачів. Це дає можливість користувачам не тільки спостерігати, але й встановлювати зв'язки, шукати партнерів по науковому співробітництву.

Index Copernicus International є ідеальним інструментом для наукових співтовариств, дослідницьких інститутів та інших організацій, які проводять дослідження, керують дослідженнями і науково-технічними розробками, а також дозволяє переглядати звітний моніторинг прогресу інститутів і дослідників. Система дозволяє створювати архіви і проводити багатопрофільний аналіз досягнень вчених того чи іншого наукового закладу. Надає доступ до зовнішніх баз даних і додаткових інструментів, які можуть забезпечити налагодження співпраці між інституціями.

Безумовно, багато можливостей платформа Index Copernicus International надає і у видавничому процесі. За допомогою платформи Index Copernicus International редактори мають можливість ефективно керувати видав-

Научно-практический журнал
**ПЕРИНАТОЛОГИЯ
И ПЕДИАТРИЯ**
Подписной индекс **2281 1**



ничим процесом, зменшуючи витрати, відбирати статті для видань і процедуру редагування, а також удосконалити стратегію розвитку видання. Завдяки інтеграції з іншими наукометричними базами даних Index Copernicus International дозволяє представляти зареєстровані публікації, профілі вчених, наукових видавництв, власні показники оцінки якості публікацій світової науковій спільноті, що, безумовно, підвищує репрезентативність результатів наукових досліджень вчених за межами України, сприяє підвищенню цитованості та індексів цитування вітчизняних науковців.

Видавництво «МедЕксперт» зареєстроване в загально-відомій та найстарішій базі даних Ulrich's Periodicals Directory (США). Вперше довідник Ulrich's був опублікований у 1932 році видавництвом Bowker. Наразі Ulrich's Periodicals Directory підпорядковується підрозділу Serial Solutions видавництва Proquest. Ulrich's Periodicals Directory є найбільшою базою даних, яка описує світовий потік серійних (періодичних) видань (популярних і наукових журналів) за всіма тематичними напрямками життєдіяльності. База даних містить опис майже 300 тис. періодичних видань, з яких понад 200 тис. публікуються в даний час. Кількість зареєстрованих наукових видань у цій базі даних у шість разів більша, ніж у Scopus, та десятикратно перевищує кількість найменувань наукових журналів Web of Science. Ця база даних є одним з основних джерел отримання даних про закордонні періодичні (серіальні) видання. Ulrich's Periodicals Directory активно використовується науковими установами для проведення науково-дослідних робіт з аналізу світового потоку періодичних видань, у довідково-інформаційній роботі та при комплектуванні надходження періодичних видань.

WorldCat — найбільший зведений електронний каталог бібліотек усього світу, які співпрацюють з Online Computer Library Center (OCLC). OCLC — некомерційний членський комп'ютерний бібліотечний сервіс та науково-дослідницька організація, громадської метою якої є розширення доступу до світової інформації. Організація була заснована Fred Kilgour у 1967 році, головний офіс знаходиться в Дубліні, штат Огайо, США. На сьогодні більше 72 тисяч бібліотек у 170 країнах і територіях використовують послуги OCLC для пошуку, придбання, каталогізації, запозичення і збереження бібліотечних матеріалів, налічує більше 35 мільйонів бібліографічних записів і 600 мільйонів адресних списків. Щорічно обсяг каталогу виростає на 2 млн записів.

WorldCat розширюється щодня, в базі даних знаходяться сотні мільйонів записів про усі види творів на 470 мовах світу. База призначена для забезпечення доступу до ресурсів у мережі Інтернет, де більшість користувачів починають свій пошук інформації. Із 2006 р. став можливим вільний доступ до пошуку в базі даних WorldCat з веб-сторінки.

Цікаво, що ця наукометрична база даних використовує сучасні інформаційні технології, які дозволяють автоматично здійснювати експорт контенту наукових журналів з інших наукометричних баз даних, таких як Crossref, DOAJ, Google Scholar, в яких ці журнали зареєстровані, а видавництва цих журналів регулярно надсилають метадані до цих баз даних.

Останніми роками в Україні розроблено ряд законодавчих документів щодо питань про вищу освіту. Зокрема в постанові Кабінету Міністрів України від 2015 р. № 656 «Деякі питання реалізації статті 54 Закону України «Про вищу освіту»» сказано, що при затвердженні рішень про присудження наукових ступенів та присвоєння вчених звань (професор, доцент, старший дослідник) враховується обов'язкова публікація наукових праць здобувачів у виданнях, що включені до міжнародних наукометричних баз. Значна та кропітка робота, виконана видавництвом

Научно-практический журнал

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ

Подписной индекс 74598



«МедЕксперт» останніми роками, відповідає як вимогам часу — інтеграції національної науки в міжнародне наукове співтовариство, так і рекомендаціям Кабінету Міністрів, Міністерства освіти та науки України. На сьогодні журнали видавництва не тільки зареєстровані у вищезгаданих наукометричних базах даних, але й мають контент наукових статей або метадані в них. Таким чином, перевагами для вчених, які працюють у сфері охорони материнства і дитини, є те, що наукові статті, опубліковані в журналах «Перинатологія і педіатрія», «Сучасна педіатрія» та «Здоров'я жінки», індексується у всесвітньо відомих наукометричних базах даних.

Одним із важливих завдань наукометричних баз даних є дослідження публікаційної активності та цитованості авторів наукових праць. Хоча прийнято вважати, що найбільш універсальними серед них є Web of Science видавництва Thomson Reuters та Scopus видавництва Elsevier, основним обмеженням для оцінювання наукової діяльності українських науковців та організацій на основі використання можливостей Web of Science і Scopus є недостатня репрезентативність у них неангломовної періодики. Слід додати, що більшість журналів включені до Scopus на комерційних засадах — обробка журналів здійснюється за рахунок коштів видавництва, що надходять від авторів поданих індивідуальних статей, крім того, доступ до інформаційних ресурсів цих баз є платним.

До 2004 року протягом 50 років Web of Science була єдиним джерелом отримання даних для оцінювання публікаційної активності та наукометричних показників вчених. Потім з'явилися одразу два конкуренти Web of Science — бази даних Scopus і Google Scholar (Academia). Створюючи Scopus, видавництво Elsevier прагнуло створити найбільшу в світі наукометричну базу даних. На відміну від Web of Science, база даних Scopus забезпечує більш широке покриття

не лише найменувань вітчизняних наукових журналів, але й періодики всіх сусідніх до України держав. Це особливо важливо, враховуючи тісні наукові зв'язки наших вчених із колегами з близького зарубіжжя. Але ця система опрацьовує незначну кількість українських наукових видань, на сьогодні нараховується тільки 40 українських видань, які індексовані в Scopus, з яких 8 медичних наукових журналів.

Окрім того, Scopus, Web of Science та багато інших наукометричних баз даних не індексують кириличні видання, якщо в них відсутні склад редколегії та контакти, зміст видання та резюме з метаданими правильною англійською мовою.

На відміну від Scopus та Web of Science, наукометрична база даних Google Scholar була створена за новими концептуальними принципами підрахунку наукометричних показників. Ця база індексує не видання, а web-сегменти: розділи сайтів наукових та освітніх установ, особисті сайти дослідників, on-line видавничі платформи, інші спеціалізовані web-ресурси. Перевагою використання Google Scholar є те, що ця платформа відрізняється від інших такими позитивними рисами, як некомерційність та спрямованість на охоплення наукових публікацій усіх країн, усіма мовами та з усіх галузей знань. Тому в нашій країні Google Scholar вибраний як бібліометрична платформа для побудови інформаційно-аналітичної системи «Бібліометрика української науки» для надання суспільству цілісної картини щодо стану вітчизняного академічного середовища на основі створених ученими в системі Google Scholar бібліометричних профілів. З усіх наукометричних баз даних в Google Scholar достатньо повно представлені публікації українських вчених.

Група компаній «МедЕксперт» у своїй діяльності використовує та має бібліометричні профілі в Google Scholar для своїх журналів і займає високі позиції в рейтингу наукових періодичних видань у Національній системі «Бібліометрика української науки».

Слід визнати, що практика доведення результатів наукових досліджень у формі публікацій у наукових журналах, що склалася в минулих століттях, сьогодні не є оптимальною та ефективною. Зараз кількість публікацій з медицини настільки велика і різноманітна за видами і каналами інформації, що, незважаючи на наявність Інтернету, більша частина інформації просто не досягає кінцевого користувача і виявляється незатребуваною. І це демонструють показники цитованості, які або відсутні, або дуже низькі для більшої частини публікацій.

Для того, щоб наукова стаття була процитована, вона повинна:

- містити конкурентоспроможні ідеї і технології;
- бути опублікована в журналі з великим тиражем,

широкою географією не тільки по країні, де публікується стаття, але й за кордоном, з використанням Internet-ресурсів;

- бути оформлена відповідно до міжнародних стандартів;
- містити англомовні фактографічні дані (редколегія, контакти, метадані, реферат, інформативні ключові слова);
- мати англомовну версію web-сайту журналу;
- представлена в найбільш відомих як національних, так і світових наукометричних базах даних.

Важливе значення також має активність вчених та їх інтерес до реєстрації у різних, визнаних у світі, ідентифікаторів науковця та профілів (ResearchID, ReasearchGate, ORCID, Google Scholar та інші), які дозволяють оцінювати власну наукову діяльність, цитованість та індекси цитування з вченими з різних країн.

Сьогодні, коли цитованість та показники цитування почали визнавати одним з основних критеріїв наукової діяльності, у підвищенні цих показників багато залежить від вчених, їх зацікавленості в тому, щоб їхня стаття була процитована. Слід також враховувати, що при оцінці наукової діяльності вчених, наукових та освітніх закладів, атестаціях однією з важливих сучасних вимог буде не кількість опублікованих статей, а рівень цитованості та показники цитування.

Одним із важливих шляхів підвищення цитування наукових статей є публікація в наукових журналах, які від-

повідають міжнародним стандартам публікації наукових видань, широко представлені у відомих міжнародних наукометричних базах даних.

Група компаній «МедЕксперт» йде шляхом впровадження своїх журналів у максимальну кількість престижних світових наукометричних баз. Багато зусиль спрямовано на покращення та підвищення розповсюдження наукових статей у міжнародному інформаційному просторі через співпрацю з цими базами, що вже зараз дає результати, сприяє підвищенню рейтингу науковців та вітчизняної науки.

Слід зазначити, що публікація у журналах «Сучасна педіатрія» та «Перинатологія і педіатрія» видавництва «МедЕксперт», які роблять вагомий внесок у розвиток вітчизняної науки, здійснюється на безоплатній основі.

*Завідувач наукового відділення
медико-інформаційних технологій
в педіатрії, акушерстві та гінекології
ДУ «ІПАГ НАМН України»,
д. мед.н. Марушко Р.В.*

Науково-практичний журнал

Міжнародний журнал РЕАБІЛІТАЦІЯ ТА ПАЛІАТИВНА МЕДИЦИНА



II Всесвітній тиждень правильного використання антибіотиків «Антибіотики: використовуйте обережно!»

**ГК «МедЕксперт» ініціює проведення
навчальних семінарів для лікарів різних спеціальностей**

Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) в рамках реалізації глобальної компанії «Антибіотики : використовуйте обережно!» у період з 14 по 20 листопада 2016 року проводитиметься Другий Всесвітній тиждень правильного застосування антибіотиків.

Всесвітній тиждень спрямований на підвищення поінформованості про проблему стійкості мікроорганізмів до антибіотиків і пропаганду їх правильного застосування серед громадськості та медпрацівників. Нове дослідження ВООЗ вказує на те, що люди не розуміють масштабів проблеми, а також того, як їй протидіяти. Докладніше з основними висновками цього дослідження можна ознайомитися за посиланням: <http://www.who.int/.../news/rel.../2015/antibiotic-resistance/en>.

Глобальний план дій у відповідь на зростаючу проблему резистентності до антибіотиків та інших протимікробних препаратів був схвалений на 68-й сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я у травні 2015 року. Одна з п'яти цілей плану — підвищити ступінь поінформованості й розуміння людей у питаннях стійкості до антибіотиків за допомогою ефективної комунікації, освіти та підготовки.

ВООЗ рекомендує всім державам-членам і партнерам у галузі охорони здоров'я приєднатися до цієї кампанії і сприяти підвищенню обізнаності щодо означеної проблеми.

У рамках реалізації глобальної компанії «Антибіотики : використовуйте обережно!» вперше в Україні Група компаній «МедЕксперт» виступила з ініціативою провести в Україні навчальний цикл семінарів у форматі телемосту, що пройдуть по всій Україні впродовж 2017 року.

Стратегічною метою даного навчального проекту є раціоналізація використання антибіотиків як в умовах стаціонару, так і в амбулаторній практиці.

Дана ініціатива ГК «МедЕксперт» обумовлена тривожною ситуацією, пов'язаною з глобальним розповсюдженням антибіотикорезистентних штамів бактерій, що призводить до зниження ефективності антибіотиків і, в свою чергу, представляє загрозу здоров'ю майбутніх поколінь і повинно розглядатися як проблема національної безпеки.

Запрошуємо науковців та практичних лікарів до обговорення проблеми, що склалася, як в рамках семінарів, так і на сторінках журналів ГК «МедЕксперт».

Вітаємо з ювілеєм Михайла Сергійовича Грешила



27 жовтня 2016 року виповнилося 90 років видатній людині — доктору медичних наук професору Михайлу Сергійовичу Грешилу.

Михайло Сергійович народився у селі Лукашенково на Сумщині. Його дитинство проходило у важкі тридцять років ХХ століття. Через безгрошів'я батьки не могли купити своїм дітям найнеобхіднішого, однак малий Михайлик відмінно навчався. І не дарма шанована в селі людина Макаренко Антін сказав його батькові: «Сергій Митрофанович, шустрый в тебе син, із нього обов'язково щось вийде, згадаєш моє слово». Ці слова були пророчими. Михайло Сергійович вступив до Путивльського училища, однак війна круто змінила його плани. Повернувшись у рідне село, він допомагав партизанам, був зв'язківцем. Після звільнення села 16-річного юнака призивають у кулеметно-мінометне училище, де він повинен був навчатися два роки.

***Щиро вітаємо шановного Михайла Сергійовича з ювілеєм!
Бажаємо здоров'я, благополуччя та довгих років життя!***

Однак обставини на фронті суттєво змінилися, і 800 курсантів терміново направили до поріділої внаслідок боїв на Курській дузі 48-ї армії. І так ще в неповних 17 років юнак стає фронтовиком. Фронтowymi дорогами він пройшов до Речиці, що у Білорусії. Після одного із боїв у батальйоні залишилося тільки дві людини — командир батальйону та рядовий Грешило. Після трьох важких поранень Михайло Сергійович продовжив службу у тилкових частинах. Після закінчення війни колишній фронтовик у солдатській гімнастерці сідає за шкільну парту. Середню школу закінчує із золотою медаллю і вступає до Київського медичного інституту. У голодні повоєнні роки було важко навчатися, і Михайло Сергійович переводиться у Львівський медінститут, де в цей час було не шестирічне, а п'ятирічне навчання.

Після закінчення інституту його направляють на роботу хірургом у Донецьку область, але через кілька років Михайла Сергійовича знову призивають до лав Радянської Армії, де він служив на різних лікарських посадах. Звільнився у зв'язку зі скороченням армії з посади начальника медслужби дивізії. Згодом було навчання в аспірантурі Київського медінституту.

У 1973 році Михайло Сергійович захистив докторську дисертацію в 2-му Московському медінституті ім. М.І. Пирогова та очолив кафедру дитячих хвороб Полтавського стоматологічного інституту, згодом завідував кафедрою педіатрії ФПО Вінницького медінституту.

За час роботи в медичних інститутах М.С. Грешило опублікував 150 наукових праць, 15 учбово-методичних посібників і 6 монографій з актуальних питань педіатрії та сімейної медицини. Під його керівництвом захищено 5 кандидатських та 2 докторські дисертації.

М.С. Грешило є автором чотирьох поем, героїчної повісті «Подвиг во имя жизни», роману «Опаленные войной», «Проза жизни» (збірник новел і оповідань).

Професор М.С. Грешило має воїнське звання полковника медичної служби. За свої бойові заслуги і плідну працю в охороні здоров'я він отримав 24 державні нагороди. М.С. Грешило занесений в «Енциклопедію Сучасної України».

*Кафедра педіатрії ФПО Вінницького медінституту,
редакція журналу «Сучасна Педіатрія»*

УДК 616.28-002-036.11-053.2-08

Ю.В. Гавриленко

Раціональна терапія: місцеве лікування гострого середнього отиту

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):19-23; doi 10.15574/SP.2016.78.19

Мета — оцінка ефективності та переносимості вушних крапель «Ототон» у лікуванні дітей з гострим середнім отитом (без перфорації барабанної перетинки).

Пацієнти і методи. У дослідження було включено 23 амбулаторних і стаціонарних хворих на ГСО, середній вік дітей склав $6,5 \pm 1,2$ року. Динаміка клінічних проявів з боку барабанної перетинки оцінювалася за даними мікроскопії. Переносимість препарату оцінювалася на підставі суб'єктивних відчуттів пацієнтів та об'єктивних даних, які були отримані в процесі лікування. Також враховувалася динаміка лабораторних показників, виникнення і характер побічних реакцій.

Результати. На тлі застосування препарату «Ототон» запальні зміни барабанної перетинки суттєво зменшувались на 2–3 день і майже зникали через 5 днів лікування. Переносимість препарату була доброю.

Висновки. Препарат «Ототон» може бути рекомендований для широкого використання в оториноларингології для лікування гострого середнього отиту.

Ключові слова: гострий середній отит, діти, лікування, вушні краплі.

Вступ

За сучасними даними, гострий середній отит (ГСО) діагностується у 30% пацієнтів з патологією ЛОР-органів. Протягом перших семи років життя у 65–95% дітей має місце, як мінімум, один епізод захворювання. Враховуючи той факт, що ГСО часто супроводжується зниженням слухової функції та має схильність до хронізації процесу, сучасна діагностика і раціональна терапія даної нозології має велике медико-соціальне значення.

На даний час ГСО розглядається як патологічний стан, в основі якого лежить гостра запальна реакція, що локалізується в порожнинах середнього вуха і супроводжується комплексом характерних симптомів (біль у вусі, лихоманка, виділення з вуха, зниження слуху, у дитячому віці — блювота, діарея, загальне збудження).

Доведено, що ГСО може виступати в якості самостійного захворювання, а також бути проявом загальної інфекції (грип, скарлатина, кір). Як правило, гостре запалення середнього вуха триває не більше трьох тижнів і не викликає стійких морфо-функціональних змін в органах слуху. У ряді випадків при ГСО можуть розвиватися серйозні ускладнення, пов'язані з поширенням запальної реакції на прилеглі тканини і розвитком мастоїдиту, петрозиту, лабіринтиту, а також паралічу м'язів обличчя, сенсоневральної приглухуватості, менінгіту або абсцесу головного мозку, тромбозу сигмовидного синуса, сепсису.

Провідну роль у формуванні ГСО відіграє бактеріальна або вірусна інфекція, що проникає у порожнину середнього вуха різними шляхами: тубарним, гематогенним, трансплантаційним (при пошкодженні барабанної перетинки) або менінгогенним. Найчастішими збудниками ГСО є *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, різні віруси. У педіатричній практиці понад половина усіх випадків ГСО асоційована з пневмококовою або гемофільною інфекцією. Велике значення в етіології ГСО мають також *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia trachomatis* і *Chlamydia pneumoniae*.

Результати численних досліджень показують, що найчастіше ГСО розвивається на фоні тубогенного інфікування середнього вуха внаслідок переходу інфекційно-запального процесу із носової частини глотки на слизову

оболонку середнього вуха. Гострі та хронічні захворювання порожнини носа, риносових пазах, носової частини глотки, а також різкі перепади атмосферного тиску при підйомі та спуску літака (аеротит) призводять до розвитку дисфункції слухової труби, що виражається у порушенні її прохідності внаслідок взаємодії механічної обструкції або неефективності механізму активного її відкриття. У результаті різко знижується рівень тиску в барабанній порожнині, що супроводжується трансудацією рідини в порожнину середнього вуха. У подальшому при порушенні захисної функції слухової труби стерильний випіт інфікується бактеріальними або вірусними патогенами, що потрапляють із носової частини глотки через глотковий отвір евстахієвої труби в барабанну порожнину середнього вуха.

Інфекційно-запальний процес у середньому вусі призводить до посилення секреції слизу епітеліальними клітинами, підвищення імунологічної активності лімфоїдних клітин власної пластинки. Якщо збудник володіє високою вірулентністю, тоді може відбутися гнійне розплавлення барабанної перетинки з наступною евакуацією екссудату і подальшим розширенням запального процесу. При мало-вірулентній інфекції відбувається прогресивне накопичення слизу в барабанній порожнині, її згущення з поступовим зменшенням доступного повітряного простору секретом.

Клінічна картина ГСО залежить від стадії патологічного процесу. На етапі катарально-гнійного запалення (доперфоративна стадія) пацієнти скаржаться на помірні або сильні колючі, пульсуючі, стріляючі болі у вусі, які іррадіюють у відповідну половину голови, зуби; зниження слуху, шум у вусі, аутофонію, підвищення температури тіла. На перфоративній стадії (2-4-й день захворювання) біль у вусі частіше буває помірним або повністю відсутнім, прогресує зниження слуху, температура тіла знижується до нормальних показників, відмічається витікання гнійного секрету із зовнішнього слухового ходу.

У період репарації больові відчуття, гноетеча та лихоманка відсутні, але у деяких випадках зберігається помірно виражена кондуктивна приглухуватість. Розвиток ускладнень ГСО слід запідозрити при появі головного болю, виразної приглухуватості, запаморочення.

У новонароджених і дітей грудного віку симптоми ГСО часто не виявляються аж до появи гноетечі. При виразному запаленні у порожнині середнього вуха дитина неспокійна, просинається вночі, кричить, крутить головою, тягнеться рукою до вуха, відмовляється від грудного годування; може розвиватись діарея, блювота. У більшості випадків відмічаються прояви ринофарингіту, нерідко зустрічається менінгеальний симптомокомплекс.

Діагностика ГСО ґрунтується на виявленні типових скарг, проведенні інструментального і лабораторного дослідження. Остаточний діагноз середнього отиту, особливо у маленьких дітей, встановлюється лише на підставі даних отоскопії.

Поряд з характерними скаргами при отоскопії на доперфоративній стадії визначається гіперемія верхньозадньої стінки кісткової частини зовнішнього слухового ходу, ін'єкція судин, гіперемія і набряк барабанної перетинки, розпізнавальні ознаки якої стають погано помітними. У випадку гострого грипозного отиту спостерігаються геморагічні були в кістковому відділі зовнішнього слухового ходу і барабанній перетинці. При дослідженні слуху з використанням камертона виявляється латералізація звуку в напрямку хворого вуха (проба Вебера), від'ємний характер дослідів Рине, Бінга і Федериче з боку ураження. Також реєструються запальні зміни у загальному аналізі крові (лейкоцитоз, підвищення ШОЕ).

У перфоративному періоді барабанна перетинка гіперемована, потовщена, її пізнавальні ознаки не визначаються. Перфоративний отвір частіше має щілиноподібну форму, характерними вважаються поява та виразність пульсуючого рефлексу.

При переході патологічного процесу в репаративну стадію відбувається поступове зменшення виразності гноетечі, спостерігається зниження запального процесу. Отвір у барабанній перетинці закривається, залишаючи ледь помітний рубець, а сама перетинка набуває природних форми і кольору. Одуження настає при повному відновленні морфо-функціонального стану барабанної перетинки.

За несприятливого перебігу відновлювального процесу періоду ГСО, а також у випадку неадекватного лікування захворювання може перейти у хронічну форму, у тому числі в адгезивний отит, що супроводжується виразним зниженням гостроти слуху, або призвести до розвитку серйозних ускладнень: мастоїдиту, лабіринтиту, менінгіту, абсцесу мозку або мозочка, парезу лицевого нерва, сепсису.

Важливо пам'ятати про те, що в ряді випадків запальна реакція, що лежить в основі середнього отиту, може мати алергічний характер; при цьому у патогенезі захворювання переважає алергічний набряк слизової евстахієвої труби і барабанної порожнини з продукцією специфічного в'язкого серозного секрету без розвитку гіперемії барабанної перетинки. Загальний стан хворого страждає не сильно, захворюванню властивий тривалий перебіг.

Лікувальні заходи при ГСО передбачають використання комплексу фармакологічних засобів та інструментальних методів терапії. На початкових етапах захворювання при формуванні дисфункції слухової труби — туалет і анемізація слизової оболонки порожнини носа, катетеризацію слухової труби, вібропневмомасаж барабанної перетинки. При прогресуванні патологічного процесу і переході ГСО в стадію доперфоративного запалення використовують анальгезуючі засоби, осмотично активні препарати місцевої дії, протизапальну й антибактеріальну терапію, сухе тепло.

На етапі перфорації протипоказані теплові процедури, закапування крапель, що містять ототоксичні компонен-

ти, а також крапель на основі спирту. Необхідно забезпечити евакуацію гною, що накопичився у слуховому проході, а за неможливості самостійного прориву барабанної перетинки або її здійсненні в пізні терміни — провести міринготомію, за необхідності доповнити її шунтуванням барабанної порожнини.

У стадії репарації основну увагу слід приділяти максимально можливому відновленню слуху і попередженню хронізації ГСО. При недостатньому загоєнні використовується настоянка йоду для припікання країв перфорації, курси лазеротерапії. Окрім цього, у відновлювальному періоді широко використовують фізіотерапевтичні процедури (електрофорез, УВЧ, магнітотерапію), а також продування слухової труби і пневмомасаж барабанної перетинки. Для оцінки ступеня відновлення слухової функції проводять контрольну порогову аудіометрію, акустичну імпедансометрію.

Враховуючи виразність больового синдрому і роль запалення в патогенезі ГСО, одним із головних заходів у стратегії лікування доперфоративної стадії цього захворювання у дорослих пацієнтів і, особливо, дітей молодшого віку є місцева протизапальна терапія. На сьогодні перевага надається комбінованим препаратам, до складу яких входять протизапальні та анестезуючі компоненти.

Більшість сучасних протоколів лікування ГСО акцентує увагу лікарів на необхідності адекватного знеболення від початку захворювання. Такий підхід поділяють також експерти міжнародної групи Кокранівського Співробітництва (R. Foxlee et al. «Topical analgesia for acute otitis media» reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library, 2007).

У Кокранівському огляді щодо знеболення при ГСО відмічено, що «адекватне знеболення на початковій стадії ГСО є важливим для досягнення успішного результату лікування», а «пізніший початок знеболення може сприяти стійкості больової реакції та призвести до тривалого дискомфорту пацієнта» (R.P. Venekamp et al. «Antibiotics for acute otitis media in children» reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library, 2013).

Одним із сучасних високоякісних і безпечних комбінованих препаратів, які використовуються для швидкого зняття болю при ГСО, є краплі для місцевого застосування «Ототон» («Фармак», Україна). Вушні краплі Ототон містять дві активні складові — нестероїдний протизапальний препарат феназон (похідне піразолону з анальгетичними та протизапальними властивостями) і місцевий анестетик лідокаїн. Показанням для призначення препарату «Ототон» є ГСО, отит, що розвивається внаслідок ускладнень після грипу, а також баротравматичний отит за умови збереження цілісності барабанної перетинки.

У 2016 році в ЛОР-відділенні міської дитячої клінічної лікарні №1 міста Києва, на базі якого знаходиться кафедра дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, було проведено дослідження оцінки ефективності терапевтичної дії та переносимості вушних крапель «Ототон» виробництва компанії «Фармак» (Україна) при лікуванні дітей з гострим середнім отитом (без перфорації барабанної перетинки).

Матеріал і методи дослідження

Об'єктом дослідження був препарат «Ототон» (вушні краплі) виробництва ПАТ «Фармак», Україна. Критерії



ОТОТОН®

**вгамовує
вушний біль!**

Фармак

1- Інструкція для медичного застосування препарату

Назва препарату: Ототон.

Діючі речовини: феназон, лідокаїну гідрохлорид. Код АТХ S02D A30. **Показання:** Місцеве симптоматичне лікування та знеболювання при захворюваннях середнього вуха з інтактною барабанною перетинкою. **Спосіб застосування:** Дорослим та дітям грудного віку закапувати у зовнішній слуховий прохід 2-3 рази на добу по 4 краплі. **Протипоказання:** Гіперчутливість до компонентів препарату. Побічні ефекти: Дуже рідко можуть виникати місцеві алергічні реакції. При виникненні будь-яких небажаних реакцій слід припинити застосування препарату. З приводу більш детальної інформації щодо препарату дивіться інструкцію для медичного застосування.

РП№UA/13775/01/01 від 01.08.2014

Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

УКР/ПРОМО/10/2016/ОТО/Прек/002

Виробник ПАТ "Фармак", вул. Фрунзе 63, Київ, 04080, Україна

Додаткова інформація за тел. +38 (044) 496-87-87, e-mail: info@farmak.ua



Рис 1. Отоскопична картина гострого середнього отиту у дитини 5 років до лікування з місцевим застосуванням крапель «Ототон»



Рис 2. Отоскопична картина гострого середнього отиту у дитини 5 років після лікування (5-й день) з місцевим застосуванням крапель «Ототон»

включення пацієнтів у дослідження: стать (хлопчики і дівчатка); віковий діапазон від 4 до 10 років; діагноз — «Гострий середній отит». У дослідження було включено 23 амбулаторних і стаціонарних хворих на ГСО, хлопчиків — 14, дівчаток — 9, середній вік дітей склав $6,5 \pm 1,2$ року.

У процесі застосування препарату «Ототон» у всіх пацієнтів оцінювалась динаміка клінічних проявів з боку барабанної перетинки (б/п) за даними мікроотоскопії. Переносимість препарату оцінювалась на підставі суб'єктивних відчуттів, про які повідомляв пацієнт або його батьки, та об'єктивних даних, які були отримані в процесі лікування. Також враховувалась динаміка лабораторних показників, виникнення і характер побічних реакцій.

Клінічне дослідження включало наступні етапи спостереження і реєстрації даних: скринінг (період набору пацієнтів — 1-й день лікування) і період обстеження в

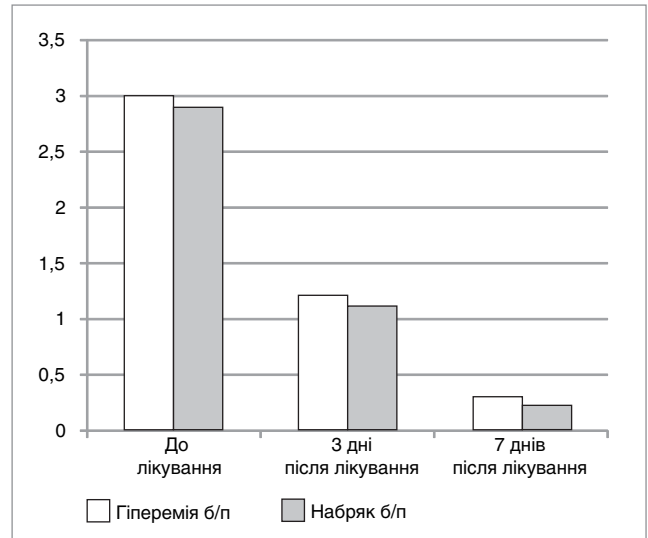


Рис.3. Динаміка отоскопичної картини (гіперемія, набряк б/п) у групі спостереження

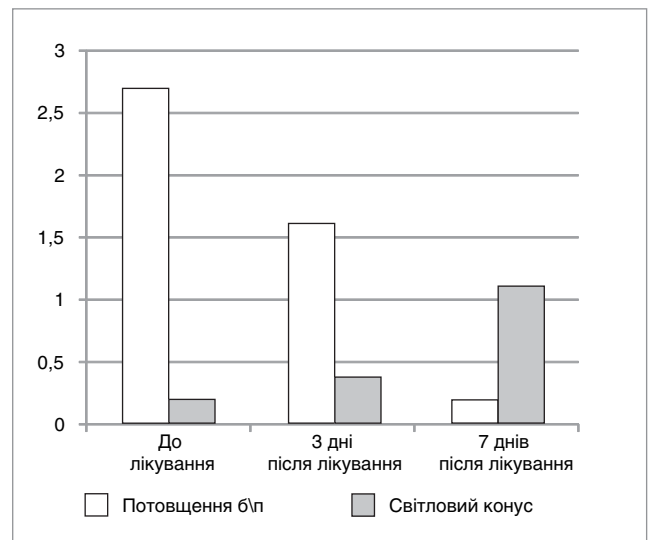


Рис.4. Динаміка отоскопичної картини (потовщення б/п, наявність світлового конусу) у групі спостереження

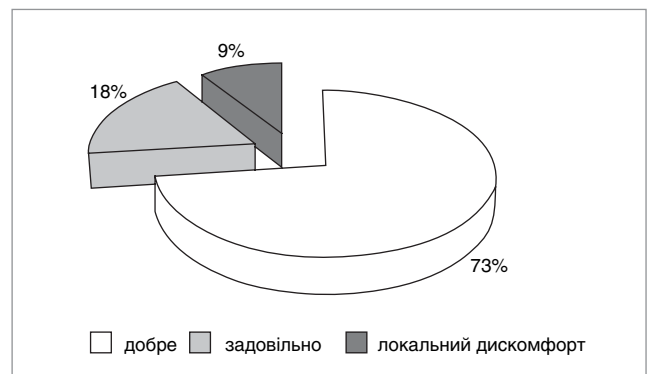


Рис. 5. Локальна переносимість препарату «Ототон» у дітей, хворих на ГСО

динаміці (3-й, 7-й день лікування). Для обстеження були використані наступні клінічні методи: об'єктивне загальноклінічне обстеження, яке включало проведення передньої риноскопії, фарингоскопії, мікроотоскопії.

Призначення препарату «Ототон» проводили на тлі комплексної терапії ГСО, яка призначалась відповідно до характеру захворювання, віку дитини та протоколів лікування дітей з ГСО. При мікроотоскопії враховували сту-

пінь прояву наступних ознак: гіперемія, набряк і потовщення б/п, наявність світового конусу в динаміці лікування. При опитуванні хворих враховувалась ступінь вушного болю, швидкість настання місцевої дії препарату, тривалість дії препарату, наявність дискомфорту після закапування вушних крапель. Ці показники оцінювались у балах за наступною шкалою: 0 — відсутність ознаки; 1 — помірний ступінь проявів, зустрічається іноді; 2 — помірний ступінь проявів, зустрічається часто; 3 — сильний ступінь проявів, зустрічається постійно.

Результати дослідження та їх обговорення

При об'єктивному дослідженні стану б/п у дітей з ГСО клінічні прояви запалення — гіперемія, набряк, потовщення б/п — у перший день лікування спостерігались у всіх пацієнтів ($2,8 \pm 0,15$). Динаміка змін б/п за даними мікроскопії при ГСО у дітей при місцевому лікуванні вушними краплями «Ототон» наведена на рис. 1–4.

Запальні зміни б/п при місцевому застосуванні «Ототон» у дітей, хворих на ГСО, суттєво зменшувались на 2–3 день і майже зникали через 5 днів проведеного лікування. Слід зазначити, що терапевтична дія при місцевому застосуванні вушних крапель «Ототон» відмічалась у перші дні вже через 2–3 хвилини після локального його введення.

Місцева переносимість препарату «Ототон» у дітей, хворих на ГСО, була переважно доброю і задовільною. Лише у двох випадках спостерігались прояви локального дискомфорту, які оцінювались не більше 1 бала (рис. 5).

Клінічне спостереження хворих на ГСО, які отримували місцеве лікування краплями «Ототон», підтвердило високу лікувальну активність даного препарату. Вушні краплі «Ототон» клінічно відрізняються безпечністю і доброю переносимістю. При місцевому застосуванні вушних крапель «Ототон» не було зареєстровано небажаних побічних дій препарату.

Висновки

Таким чином, препарат «Ототон» може бути рекомендований для широкого використання в оториноларингології при лікуванні хворих на ГСО. Місцеве застосування вушних крапель «Ототон» — це оптимальний вибір для швидкого знеболювання: забезпечує швидке, ефективне та тривале знеболювання у пацієнтів із ГСО без перфорації барабанної перетинки, дозволяє зменшити та/або уникнути використання системних знеболювальних засобів, підвищити ефективність лікування на тлі антибактеріальної терапії ГСО.

Список літератури знаходиться у редакції

Рациональная терапия: местное лечение острого среднего отита

Ю.В. Гавриленко

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Цель — оценка эффективности и переносимости ушных капель «Ототон» в лечении детей с острым средним отитом (без перфорации барабанной перепонки).

Пациенты и методы. В исследование было включено 23 амбулаторных и стационарных больных острым средним отитом, средний возраст детей составил $6,5 \pm 1,2$ года. Динамика клинических проявлений со стороны барабанной перепонки оценивалась по данным микроскопии. Переносимость препарата оценивалась на основании субъективных ощущений пациентов и объективных данных, полученных в процессе лечения. Также учитывалась динамика лабораторных показателей, возникновение и характер побочных реакций.

Результаты. На фоне применения препарата «Ототон» воспалительные изменения барабанной перепонки существенно уменьшались на 2–3 день и почти исчезали через 5 дней лечения. Переносимость препарата была хорошей.

Выводы. Препарат «Ототон» может быть рекомендован для широкого применения в оториноларингологии для лечения острого среднего отита.

Ключевые слова: острый средний отит, дети, лечение, ушные капли.

Rational therapy: topical treatment of acute otitis media

Y. Gavrilenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

Objective — evaluation of the efficacy and tolerability of «Ototon» ear drops in the treatment of children with acute otitis media (without tympanic membrane perforation).

Patients and methods. The study included 23 outpatients and inpatients with acute otitis media, the average age of children was $6,5 \pm 1,2$ years. Dynamics of clinical manifestations of tympanic membrane disorders was evaluated according to the data of microotoscopy. Tolerability was evaluated on the basis of subjective feelings of patients and objective data obtained during the treatment. Also was taken into account the dynamics of laboratory parameters and the origin and nature of the adverse reactions.

Results. Due to the application of «Ototon» preparation the inflammatory changes of the tympanic membrane are significantly reduced on the 2–3 days and almost disappeared after 5 days of the treatment. Tolerability of preparation was good.

Conclusions. The «Ototon» preparation can be recommended for widespread use in otorhinolaryngology for the treatment of acute otitis media.

Key words: acute otitis media, children, treatment, ear drops.

Сведения об авторах:

Гавриленко Юрий Владимирович — к.мед.н., ассистент каф. детской оториноларингологии, аудиологии и фониатрии НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожичская, 9; тел.: +38-044-575-16-21; e-mail: yesyur@ukr.net

Статья поступила в редакцию 08.10.2016 г.

УДК: 616.2-008.87-003.218-008.817-056.7-053.2(477.54)

В.А. Клименко¹, Е.А. Яновская¹, Е.В. Пасичник²

Микробиоценоз респираторного тракта детей с муковисцидозом в Харьковском регионе

¹Харьковский национальный медицинский университет, Украина

²КУОЗ «Областная детская клиническая больница №1», г. Харьков, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):24-26; doi 10.15574/SP.2016.78.24

Цель: изучение клинико-параclinical особенностей детей с муковисцидозом (МВ), в том числе микробиоценоза респираторного тракта, в Харьковском регионе; определение корреляции микробиологического статуса больных МВ с тяжестью течения заболевания.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 30 детей с МВ. Им проведены клинические, параclinical (бактериологическое исследование мокроты и промывных вод бронхов, рентгенограмма органов грудной клетки, компьютерная томография легких) исследования.

Результаты. Выявлено, что тяжесть состояния больных МВ ассоциирована с хронической инфекцией *P. aeruginosa* и *B. cepacia*. В Харьковском регионе из патогномичных респираторных возбудителей МВ ни у одного больного не выявлено *M. tuberculosis* и *non-tuberculous micobacteria*, *H. influenza*, *Ralstonia picketi*, не определяется статус инфицирования *P. aeruginosa*, что свидетельствует о неудовлетворительной лабораторной диагностике.

Выводы. Для улучшения качества медицинской помощи детям с МВ и аргументированного назначения антибактериальной терапии необходимо совершенствование лабораторной диагностики по выявлению респираторных патогенов и их чувствительности.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, микрофлора.

Введение

Муковисцидоз (МВ) является наиболее распространенным летальным наследственным заболеванием с аутосомно-рецессивным наследованием. Предположительная распространенность МВ в Украине составляет один случай на 2300 новорожденных. Средняя продолжительность жизни в мире больных МВ — 38 лет; в Украине — не известна, но возраст старшего члена Харьковской ассоциации МВ составляет 35 лет [1–3].

Муковисцидоз развивается при мутации гена, кодирующего муковисцидозный регулятор трансмембранной проводимости (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator — CFTR) и расположенного в 7-й хромосоме человека. В респираторной системе дефект CFTR приводит к высокой вязкости бронхиального секрета, снижению мукоцилиарного клиренса и развитию хронической бронхолегочной инфекции с первых месяцев жизни ребенка. Поражение респираторного тракта при МВ и является основной причиной смерти [4–6,8].

Ведущей микробной флорой респираторного тракта при МВ является в начальном периоде *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), в последующем — *Haemophilus influenza* (*H. Influenza*) и *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). В последнее время возросла роль *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*), *Nontuberculous mycobacteria*, *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*), *Alcaligenes xylosoxidans* (*A. xylosoxidans*), *Aspergillus sp.* и др. Клиническая картина, прогноз МВ в значительной степени определяются составом микрофлоры респираторного тракта. Так, в экспериментах на мышах было показано, что смешанная инфекция, вызванная *P. aeruginosa* и *B. cepacia*, вызывает усиление вирулентных свойств возбудителей, и в течение суток наблюдается гибель всех животных. Взаимное усиление вирулентности *in vivo* бактерий видов *P. aeruginosa* и *B. cepacia* свидетельствует о возможности взаимного использования компонентов регуляторной системы «Quorum sensing» близкородственными бактериями. Существуют данные, что более 80% клинических штаммов *B. cepacia* способны формировать биопленку, колонизировать поверхности органов и тканей, формировать постоянные резервуары инфекции в госпитальной среде, что способ-

ствует устойчивости бактерий к эрадикации фагоцитами и элиминации при лечении антибиотиками. В каждой стране и каждом регионе данные микробной флоры и резистентности у детей с МВ разнятся, что связано с различиями в генотипе МВ в популяции, в алгоритмах антибактериальной терапии, в доступности препаратов, в экономическом состоянии, национальными особенностями [4,5,7,9,10].

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-параclinical особенности детей с МВ (в том числе микробиоценоз респираторного тракта) в Харьковском регионе.
2. Определить корреляции микробиологического статуса больных МВ с тяжестью течения заболевания.

Материал и методы исследования

В пульмонологическом отделении КУОЗ «ОДКБ № 1» наблюдается 30 детей с МВ. В 2014 году прошли комплексное обследование в стационаре 23 ребенка с МВ — 12 мальчиков и 11 девочек. Проведены клинические, параclinical (бактериологическое исследование мокроты и промывных вод бронхов, рентгенограмма органов грудной клетки, компьютерная томография легких) исследования. При статистическом анализе параclinical данных (бактериологические исследования, томография) для повышения информативности исследования анализировались результаты, полученные не только при обследовании в КУОЗ «ОДКБ №1», но и данные выписок в течение пяти лет из других клиник г. Харькова. Хроническая колонизация *P. aeruginosa* устанавливалась при двукратном определении возбудителя в бактериологических посевах мокроты в течение шести месяцев.

Статистическая обработка выполнена на персональном компьютере с использованием прикладных программ Excell, Statgraphics-5. Исследование проведено в соответствии с основными этическими и морально-правовыми требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 18.03.1986), директивы Совета Европейского экономического общества по защите позвоночных животных (Страсбург, 24.11.1986), руководств ICH GCP (2008), GLP (2002) и национальных регламентирующих документов.

Результаты исследования и их обсуждение

Пренатально диагноз МВ установлен у 2 (8,7±5,9)% детей, в первый год жизни — у 12 (52,1±10,4)%, в дошкольном периоде — у 10 (43±10,1)%, в раннем школьном возрасте — у 1 (4)% ребенка.

К основным клиническим проявлениям МВ относились симптомы поражения бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта и нарушения питания. При патологии бронхолегочной системы выявлено: хронический кашель с отделением вязкой мокроты, обструкция дыхательных путей, рентгенологические изменения в легких (бронхоэктазы, инфильтрация, пневмосклероз); полипы носа, патология гайморовых пазух; симптомы «часовых стекол и барабанных палочек».

Выделена группа больных с тяжелым течением МВ — 8 детей (4 мальчика и 4 девочки). В группе больных с тяжелым течением МВ пренатально основное заболевание выявлено у 1 (12,5±6,7)% ребенка, в возрасте до 1 года — у 7 (87,5±6,9)% детей. Определены основные клинические проявления заболевания в группе больных с тяжелым течением: хроническая панкреатическая недостаточность — у 8 (100%) детей, диффузный пневмофиброз — у 8 (100%), распространенные бронхоэктазы — у 6 (75±15)%, хронический обструктивный бронхит — у 5 (62,5±10)%, хроническая дыхательная недостаточность II ст. — у 6 (75±15)%, легочная гипертензия I ст. отмечалась у 5 (62,5±10)% детей. Установлены осложнения основного заболевания: цирроз печени, макронодулярная форма, портальная гипертензия (1 больной); аллергический бронхопневмоальный аспергиллез (1 ребенок); распространенная подкожная эмфизема (1 ребенок).

Из 23 детей, которые находились на лечении в пульмонологическом отделении КУОЗ ОДКБ №1 в 2014 году, при бактериологическом исследовании мокроты выделены следующие респираторные патогены, специфичные для МВ: *P. aeruginosa* — у 13 (56,5±10,3)% детей, в (80,9±8,1)% случаев наблюдается обильный рост колоний и в (19,1±8,1)% — умеренный; *S. aureus* — у 10 (43,4±10,3)% больных, *B. cepacia* — у (13±7)% пациентов, *S. maltophilia* — у 1 (4%), *Acinetobacter* — 1 (4%), *A. xylosoxidans* — 2 (8%), *Candida* — у 16 (70±9,5)%.

Более чем в 2/3 случаев хроническая инфекция легких вызывалась не монокультурой, а ассоциацией микроорганизмов, у большинства — более чем тремя видами микроорганизмов. Наиболее часто встречаемой ассоциацией являлось сочетание *P. aeruginosa* + *S. aureus* у (22±8,6)% больных, а также *P. aeruginosa* + *B. cepacia* у (13±7)% паци-

Таблица

Микробиологический статус респираторного тракта пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести муковисцидоза

Возбудитель	Тяжесть течения	
	тяжелое (n=8) абс. (%)	среднетяжелое (n=15) абс. (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (100)*	4 (27±11,4)
<i>Pseudomonas aeruginosa resistant</i>	4 (50±17,7)*	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (50±17,7)	7 (47±12,9)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (13±11,9)	0
<i>Acinetobacter</i>	1 (13±11,9)	0
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	2 (25±15,3)	0
<i>Bulkholderia cepacia complex</i>	3 (37±17,1)*	0

Примечание: * — различия в частоте встречаемости возбудителей в группах достоверны (p<0,05).

ентов. В составе ассоциаций, кроме *P. aeruginosa*, выделяли других представителей неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов — *S. maltophilia* (у 4% пациентов).

В группе тяжелых больных хроническая колонизация *P. aeruginosa* выявлена у 8 (100%) детей, из них у 4 (50±17,6) % детей совместно с *S. aureus*, *S. maltophilia* (1), *Acinetobacter* (1), *A. xylosoxidans* (2), *B. cepacia complex* — у 3 (37,5±17,1) %. Самый ранний возраст, в котором отмечена хроническая колонизация, — шесть месяцев.

Мы сравнили микробиологический статус пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести течения МВ (табл.). *P. aeruginosa* и *B. cepacia* достоверно чаще встречались в группе больных с тяжелым течением муковисцидоза. Определение данных инфекций в мокроте пациентов с МВ может быть прогностически неблагоприятным фактором тяжести течения заболевания. Мультирезистентные штаммы *P. aeruginosa* встречались в группе больных с тяжелым течением МВ в 50% случаев и достоверно чаще, чем в группе детей со среднетяжелым течением. *Candida* определялась у 16 (70%) детей.

Наши данные несколько отличаются от данных Московского центра МВ Н.И. Капранова, где *S. aureus* был выделен в 64,1% случаев, *P. aeruginosa* — у 64 % больных, *B. cepacia* — у 48,9% больных. В Московском центре МВ *B. cepacia* высевалась достоверно чаще, что может быть связано с лучшей диагностикой данного патогена [4,5].

Сравнивая наши результаты с данными мировых центров МВ, следует отметить, что в Регистре США учитывается частота не только вышеупомянутых микроорганизмов, но и *H. influenza*, отдельно выделяются мультирезистентные штаммы *S. aureus* и *P. aeruginosa*. В регистре Великобритании мониторируется высеивание из дыхательных путей грибов рода *Aspergillus fumigatus*. Во Французском регистре имеется информация о доле пациентов, выделяющих из дыхательных путей *M. tuberculosis*. В Израиле в 7,1% случаев высеивают non-tuberculous micobacteria. По всей вероятности, возможности бактериологических лабораторий клиник Харьковского региона не позволяют достоверно идентифицировать данные патогены [4,5,9].

Кроме того, в Харьковском регионе не типизируются мукоидные и немучкоидные штаммы синегнойной инфекции, не определяется такой патоген, как *Ralstomia picketi*, описанный при МВ, ни в одной лаборатории не определяются уровни антител к *P. aeruginosa*, что является необходимым для определения состояния инфицирования, периода/фазы болезни и подбора алгоритма антибактериальной терапии. Так, по данным Lee et al. (2003) выделяют четыре статуса пациента в зависимости от инфицирования *P. aeruginosa*:

1. Хроническая инфекция — при определении *P. aeruginosa* более чем в 50% посевов мокроты и наличии повышенного титра преципитирующих к ней антител.
2. Интермиттирующая инфекция — при определении *P. aeruginosa* в 50% исследований в течение года при нормальных титрах преципитирующих к ней антител.
3. Пациент без инфекции — когда у больного, инфицированного *P. aeruginosa*, за последние 12 месяцев не определяется возбудитель при бактериологическом исследовании мокроты.
4. Никогда не инфицированный — *P. aeruginosa* никогда не определялась в мокроте и отсутствие антител.

Наличие вышеперечисленных проблем с лабораторной диагностикой инфекции затрудняет работу врача-клинициста, является объективной предпосылкой для диагностических ошибок и неправильной тактики назна-

чения антибактериальной терапии при синегнойной инфекции у детей с МВ.

Выводы

1. Тяжесть состояния больных МВ ассоциирована с хронической инфекцией *P. aeruginosa* и *B. cepacia*.
2. В Харьковском регионе из патогномоничных респираторных возбудителей МВ ни у одного больного не выявлено *M. tuberculosis* и non-tuberculous

micobacteria, *H. influenza*, *Ralstonia picketi*, не определяется статус инфицирования *P. aeruginosa*, что свидетельствует о неудовлетворительной лабораторной диагностике.

3. Для улучшения качества медицинской помощи детям с МВ и аргументированного назначения антибактериальной терапии необходимо совершенствование лабораторной диагностики по выявлению респираторных патогенов и их чувствительности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритм посиндромной комплексной терапии при муковисцидозе у детей: современный подход / Ю. В. Горинова, О. И. Симонова, А. Ю. Томилова, Е. А. Рославцева // Вопросы совр. педиатрии. — 2013. — № 5. — С. 30—38.
2. Ивкина С. С. Муковисцидоз у детей / С. С. Ивкина, Л. В. Кривицкая, Т. А. Латохо // Проблемы здоровья и экологии. — 2015. — № 4 (46). — С. 6—10.
3. Ільченко С. І. Сучасні проблеми діагностики та особливості клінічного перебігу муковісцидозу у хворих дітей міста Дніпропетровська / С. І. Ільченко, С. Г. Іванусь // Молодий вчений. — 2014. — № 6 (09) — С. 148—152.
4. Капранова Н. И. Муковисцидоз / Н. И. Капранова, Н. Ю. Каширская. — Москва : Медпрактика—М, 2014. — 672 с.
5. Капранова Н. И. Современные фармакотерапевтические подходы к лечению муковисцидоза / Н. И. Капранова, Н. Ю. Каширская // Фарматека. — 2014. — № 3. — С. 38—43.
6. Мановицкая Н. В. Способ определения тяжести клинко-функционального состояния пациентов с муковисцидозом / Н. В. Мановицкая, О. Н. Харевич, Г. Л. Бородина // Медицинский журнал. — 2014. — № 1 (47). — С. 87—89.
7. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом / И. А. Шагинян, Н. И. Капранов, М. Ю. Чернуха [и др.] // ЖМЭИ. — 2010. — № 1. — С. 15—20.
8. Elkins M. Timing of hypertonic saline inhalation for cystic fibrosis / M. Elkins, R. Dentice // Cochr. Database Syst. Rev. — 2012. — № 2: CD008816.
9. Initial Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: characteristics of eradicated and persistent isolates / Trampner-Stranders G. A., van der Ent C. K., Molin S. [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. — 2012. — Vol. 18 (6). — P. 567—74.
10. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis / Rabin H. R., Butler S. M., Wohl M. E. B. [et al.] // Pediatr. Pulmonol. — 2004. — Vol. 37. — С. 400—406.

Мікробіоценоз респіраторного тракту дітей із муковісцидозом у Харківському регіоні

В.А. Клименко¹, К.О. Яновська², О.В. Пасичник²

¹Харківський національний медичний університет, Україна

²КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня №1», м. Харків, Україна

Мета: вивчення клініко-параклінічних особливостей дітей з муковісцидозом (МВ), у тому числі мікробіоценозу респіраторного тракту, в Харківському регіоні; визначення кореляції мікробіологічного статусу хворих МВ з важкістю перебігу захворювання.

Пацієнти і методи. Під наглядом було 30 дітей з МВ. Їм проведені клінічні, параклінічні (бактеріологічне дослідження мокротиння і промивних вод бронхів, рентгенограма органів грудної клітки, комп'ютерна томографія легенів) дослідження.

Результати. Виявлено, що важкість стану хворих МВ асоційована з хронічною інфекцією *P. aeruginosa* і *B. cepacia*. У Харківському регіоні з патогномонічних респіраторних збудників МВ у жодного хворого не виявлено *M. tuberculosis* і non-tuberculous micobacteria, *H. influenza*, *Ralstonia picketi*, не визначається статус інфікування *P. aeruginosa*, що свідчить про незадовільну лабораторну діагностику.

Висновки. Для покращення якості медичної допомоги дітям з МВ та аргументованого призначення антибактеріальної терапії необхідне удосконалення лабораторної діагностики з виявлення респіраторних патогенів та їх чутливості.

Ключові слова: муковісцидоз, діти, мікрофлора.

Respiratory tract microbiocenosis in children with cystic fibrosis in Kharkiv region

V.A. Klymenko¹, Y.A. Yanovskaya², Y.V. Pasichnik²

¹Kharkiv National Medical University, Ukraine

²CHI «Regional Children's Clinical Hospital №1», Kharkiv, Ukraine

The work is devoted to the study of the clinical and paraclinical peculiarities in children with CF (including respiratory tract microbiocenosis) in Kharkiv region. Also it is about the correlation of microbiological status of CF patients with the disease morbidity.

Under the supervision were 30 children with cystic fibrosis. They conducted clinical, paraclinical (bacteriological examination of sputum and epithelial lining fluid, chest X-ray, CT scan of lungs) were performed.

Clinical and paraclinical (bacteriological examination of sputum and epithelial lining fluid, chest X-ray, CT scan of lungs) were performed.

During observations revealed that the condition severity of CF patients is associated with chronic *P. aeruginosa* infection, and *B. cepacia*. And also, that none of patients in Kharkiv region has determined any of pathognomonic respiratory causative microorganisms — *M. Tuberculosis* and non-tuberculous micobacteria, *H. influenza*, *Ralstonia picketi*, condition of infecting by *P. Aeruginosa* is not identified, and this is the evidence of insufficient laboratory diagnostics.

Key words: cystic fibrosis, children, microflora.

Сведения об авторах:

Клименко Виктория Антолевна — д.мед.н., зав. каф. пропедевтики педиатрии №2 Харьковского национального медицинского университета.

Адрес: 61022, г. Харьков, просп. Ленина, 4; тел. (057) 707-73 -80, факс (057) 700-41-32.

Яновская Екатерина Александровна — к.мед.н., ассистент каф. пропедевтики педиатрии №2 Харьковского национального медицинского университета.

Адрес: 61022, г. Харьков, просп. Ленина, 4; тел. (057) 707-73 -80, факс (057) 700-41-32.

Пасичник Елена Валерьевна — зав. пульмонологическим отделением КУОЗ «Областная детская клиническая больница №1».

Статья поступила в редакцию 05.09.2016 г.

УДК: 616.12-008.331.1-053.2-003.96-085

Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак

Обґрунтування застосування препаратів магнію в педіатричній практиці (огляд літератури)

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):27-32; doi 10.15574/SP.2016.78.27

Серед патологій елементного статусу у населення України недостатність магнію займає провідну позицію. Особливо часто такий дефіцит виявляється у дитячому і підлітковому віці, коли внаслідок інтенсивного розвитку дитини підвищені потреби у магнію не відповідають його надходженню з їжею. У статті наведено дані літератури і результати власних досліджень авторів, що свідчать про доцільність визначення рівня магнію при багатьох соматичних захворюваннях, а також необхідність своєчасної корекції магнієвого дефіциту.

Корекція дефіциту магнію шляхом використання органічних солей магнію і піридоксину (Магне-В6®) сприяє поліпшенню клітинного метаболізму та енергозабезпечення, стабілізації мембрани і формуванню фізіологічних умов для прийняття клітинами організму специфічної терапії основного захворювання. Застосування Магне-В6® дозволяє впливати на базові ланки патогенезу багатьох захворювань, пов'язаних із дефіцитом магнію, з порушеннями енергетичного та електролітного обмінів, а також сприяє відновленню адаптаційних резервів організму.

Ключові слова: дефіцит магнію, діти, Магне-В6®.

Серед патологій елементного статусу у населення України недостатність магнію займає провідну позицію поряд із дефіцитом йоду, кальцію, цинку, селену, інших. Особливо часто такий дефіцит виявляється у дитячому і підлітковому віці, коли внаслідок інтенсивного розвитку дитини підвищені потреби у магнію не відповідають його надходженню з їжею [20].

Проведені останніми роками дослідження показали, що до 4 років низький рівень магнію в сироватці крові спостерігається у 12% дітей, у віці 5–11 років — у 28% [51]. За іншими даними, дефіцит магнію виявляється у 40% дівчаток і 35% хлопчиків від 1 до 11 років і є більш виразним, ніж дефіцит міді, цинку і заліза [43]. Значний дефіцит магнію (у 33,6–42,5% дітей) притаманний дітям старше 13 років [9,11].

Така ситуація пов'язана із сучасними технологіями обробки харчових продуктів (рафінування) та застосуванням мінеральних добрив, що призводять до зменшення вмісту магнію у ґрунті і продуктах харчування. Також має значення порушення режиму харчування, надлишок кальцію в їжі, запальна патологія травного каналу і порушення всмоктування. Виснаження депо магнію відбувається при стресі і фізичних перевантаженнях.

Мета роботи — узагальнити дані літератури та особисті дослідження із застосування препаратів магнію у клінічній практиці.

Магній виконує багатогранну роль в організмі людини. Він необхідний для нормального перебігу багатьох біохімічних реакцій і фізіологічних процесів, що забезпечують енергетику і функцію різних органів. Зокрема магній як кофактор бере участь у гліколізі і гідролітичному розщепленні АТФ. До 80–90% внутрішньоклітинного магнію знаходиться в комплексі з АТФ. Перебуваючи в комплексах з АТФ, іони магнію забезпечують вивільнення енергії через активність магнійзалежних АТФ-аз та необхідні для всіх енергетичних процесів в організмі. Як кофактор піруватдегідрогеназного комплексу іони магнію забезпечують надходження продуктів гліколізу до циклу Кребса і перешкоджають накопиченню лактату. Крім того, магній активно бере участь в анаболічних процесах: синтезі і розпаді нуклеїнових кислот, синтезі білків, жирних кислот і ліпідів.

Магній регулює стан клітинної мембрани, трансмембранне перенесення іонів кальцію і натрію, контролює

процеси обміну в кардіоміоцитах, зменшує виділення катехоламінів і альдостерону при стресових реакціях, що визначає його гіпотензивний ефект. Участь магнію необхідна для адекватного функціонування імунної системи.

Встановлені механізми участі магнію в утворенні кісткової тканини. Так, магній сприяє підтримці нормального рівня кальцію в кістковій тканині, сприяє його постійному оновленню в кістці, перешкоджає втратам кальцію. Доведено, що тривалий дефіцит магнію, особливо в поєднанні з гіподинамією і дефіцитом кальцію, є однією з умов для формування сколіозу та остеохондрозу хребта.

Магній є одним з основних елементів, що підтримує баланс процесів збудження-гальмування [13]. Його вважають одним із компонентів стрес-лімітуючої системи організму, оскільки всі його ефекти спрямовані на зменшення проявів стресу і нормалізацію адаптаційних процесів [26]. Доведено, що магній бере активну участь у синтезі мелатоніну, який називають центральним гормоном адаптації [3]. Складний механізм взаємодії магнію і мелатоніну ще не з'ясований остаточно, проте відомо, що на деякі функції організму вони діють синергічно [5].

У підтриманні функції міокарда магній є синергістом кальцію [19,29]. Внаслідок дефіциту магнію збільшується відкладення солей кальцію в судинах [50].

Недостатність магнію в організмі супроводжується підвищенням рівня маркерів окисного стресу. Паралельно відбувається послаблення антиоксидантного захисту. Причому в розвиток окисного стресу залучаються системні реакції гіперактивації запалення і дисфункції ендотелію судин а також зміни на клітинному рівні, включаючи дисфункцію мітохондрій і утворення надлишку жирних кислот [37].

Магній надходить в організм с їжею і водою. Особливо багата на магній рослинна їжа (свіжі або приготовлені на пару овочі, бобові, горіхи, крупи — гречана, пшенична, перлова, вівсяна). У шлунково-кишковому тракті абсорбується до 40–50% магнію, що надходить з їжею. Підвищується всмоктування магнію у присутності вітаміну В6 і деяких органічних кислот (молочної, орової та аспарагінової).

Процеси транспорту іонів магнію в організмі регулюються рядом гормонів, серед яких антидіуретичний гормон, глюкагон, кальцитонін, паратгормон та інсулін.

Регуляція магнієвого гомеостазу на клітинному рівні відбувається за допомогою білків TRP (transient receptor potential) — TRPM6 і TRPM7. TRPM6 відповідає за магнієвий гомеостаз на рівні організму, а TRPM7 — на клітинному рівні. TRPM6 експресується переважно в нирках, кишечнику, легенях, TRPM7 — у всіх органах і тканинах.

Первинна гіпомagneмія пов'язана з мутацією генів TRPM6 і TRPM7 [41,42,46]. Вторинна гіпомagneмія виникає внаслідок багатьох причин, основними з яких є аліментарний дефіцит і стресові ситуації, що виснажують депо магнію [4].

Магній виводиться з організму через нирки, й інтенсивність екскреції визначається концентрацією магнію в сироватці крові.

Неоднорідність розподілу магнію в різних тканинах організму, переважний вміст його всередині клітини утруднює діагностику магнієвого дефіциту тільки за вмістом у крові. Як показують дані літератури [32], а також наші особисті дані [6], зниження вмісту магнію в сироватці крові відбувається лише за виразного дефіциту цього іона.

За даними літератури, магнійдефіцитний стан у дітей констатують за рівнів магнію в сироватці крові менше 0,8 ммоль/л [9,12].

Визначення магнію в еритроцитах більш інформативне порівняно із визначенням у сироватці крові. У нормі вміст магнію в еритроцитах дорівнює 1,65–2,65 ммоль/л.

Норма вмісту магнію в добовій сечі становить 3–50 ммоль/добу, у спинномозковій рідині — 1,1–1,5 ммоль/л (Н.У. Тиц, 2001), слині — 0,08–0,53 ммоль/л, у конденсаті видихуваного повітря — 0,0094 моль/л (А.И. Кирсанов, 2001).

Встановлено, що вміст магнію в сечі прямо корелює з внутрішньоклітинним вмістом цього катіону [53]. Добова екскреція магнію із сечею в нормі знаходиться в межах 2,1–6,4 ммоль/добу, її зменшення є одним із компенсаторних механізмів, що необхідний для підтримання його сталого рівня в крові, тканинах та дає можливість діагностувати дефіцит магнію більш точно, навіть на ранніх стадіях. Так, за нашими даними [22,23], зниження рівня магнію в сироватці крові виявляється у 13,4–18,7% дітей 8–16 років з астеничним синдромом на тлі різної соматичної патології, а в добовій сечі — у 94,4% випадків. У дітей з виразною астеною спостерігається в 1,8 рази менша екскреція магнію із сечею порівняно з дітьми без астеничного синдрому.

Визначати рівень магнію разом з іншими мінеральними елементами можна за їх вмістом у волоссі. Рівень магнію у волоссі відображає стійкі показники, що сформувався за великі проміжки часу (тижні, місяці, роки).

Клінічні прояви дефіциту магнію неспецифічні і залежать від ступеня дефіциту. Їх поділяють на:

- серцево-судинні (ангіоспазм, артеріальна гіпертензія, дистрофія міокарда, тахікардія, аритмії, подовження інтервалу QT, схильність до тромбозів, розвиток атеросклерозу, патологічний перебіг вагітності);

- неврологічні (синдром хронічної втоми, вегетативна дисфункція, погіршення уваги, депресія, страх, тривога, запаморочення, мігрень, порушення сну, парестезії, тетанія);
- вісцеральні (bronхоспазм, ларингоспазм, гіперкінетичні проноси, спастичні закрепи, пілороспазм, нудота, блювота, дискінезія жовчовивідних шляхів і холелітіаз, дифузний абдомінальний біль, утворення каменів у нирках);

- м'язові (судоми скелетних м'язів, посилення скорочень матки — викидні, передчасні пологи).

Дані літератури свідчать про значну поширеність дефіциту магнію за різних соматичних захворювань і зна-

чення іонів магнію в адаптаційних процесах [33], у тому числі при адаптації в стресових ситуаціях [1,12,13]. Високий рівень адреналіну і норадреналіну в стані стресу сприяє виведенню магнію із клітин, зменшенню його внутрішньоклітинного вмісту та високій концентрації у первинній сечі у вигляді нерозчинних солей [13].

У дітей дефіцит магнію потенціє розвиток аутизму, дислексії, девіантних форм поведінки, синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю [31].

Встановлено, що дефіцит магнію призводить до ураження нейронів головного мозку і може сприяти розвитку депресивних станів у дітей [47].

На думку В.Т. Abbasi та співавт. [38], магній грає ключову роль у регуляції сну, оскільки є природним антагоністом N-метил-D-аспарагінової кислоти та агоністом ГАМК.

Дефіцит магнію є фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань [17], у тому числі артеріальної гіпертензії (АГ) і порушень серцевого ритму [10,27].

Несприятливі ефекти дефіциту магнію на серцево-судинну систему відзначають у вигляді підвищення тону судин [10], а також підвищення чутливості до вазоконстрикторних агентів: серотоніну, ангіотензину, норадреналіну, ацетилхоліну [16].

Дослідження магнію в сироватці крові дозволяє виявити рівень магнію менше 0,74 ммоль/л у 27,3% дітей 6–10 років і у 36,0% дітей 11–15 років із передгіпертензією, та у 45,6% дітей 6–10 років і у 49,6% дітей 11–15 років з гіпертензією [44,48].

У більшості робіт виявляють негативний кореляційний зв'язок між рівнем магнію в сироватці крові та артеріальним тиском (АТ) [35,38].

Показаний зворотній зв'язок між вмістом магнію та альдостерону у хворих із артеріальною гіпертензією. При збільшенні рівня альдостерону в крові кількість магнію зменшується, що пояснюють його збільшенням виділенням [52].

Встановлено, що дефіцит магнію негативно впливає на функціонування мітохондрій, призводячи до суттєвого зниження енергетичного метаболізму міокарда [8]. Виявлено зниження функціональних резервів серця в умовах дефіциту магнію [37].

На тлі дефіциту магнію знижується активність ферментів ліпідного метаболізму і вуглеводного обміну, що створює умови для швидкого накопичення надлишку жирової тканини у дітей [34]. Особливо чіткі взаємовідносини між рівнем магнію у сироватці крові і АТ формуються в осіб з метаболічним синдромом [45,49].

Також виявлено значну роль дефіциту магнію у розвитку ендотеліальної дисфункції і продемонстровано негативний кореляційний зв'язок між рівнем магнію в сироватці крові і товщиною комплексу інтима-медіа сонної артерії [50].

У процесі інтенсивного зростання з недостатністю магнію пов'язують більш виразні клінічні прояви дисплазії сполучної тканини [28].

Магній поряд із кальцієм необхідний для досягнення оптимальної мінеральної щільності кісткової тканини у дітей, що запобігає розвитку остеопорозу у подальшому житті.

Методи корекції дефіциту магнію включають дієтичні заходи і фармакотерапію. За даними літератури, для корекції магнієвого дефіциту застосовують різні сполуки магнію: магнію сульфат, магнію аскорбінат, магнію хлорид, магнію цитрат, магнію аспарагінат, магнію гідроксид, магнію глюконат, магнію оротат, магнію тіосульфат, магнію гідроаспартату тетрагідрат тощо.

Таблиця 1
Відповідність рекомендованої добової потреби в магнію дозувань препарату «Магне В6® розчин для перорального застосування» залежно від групи населення

Група населення	Норма споживання, мг/доб	Магне В6® розчин для перорального застосування, кількість штук
Діти до 12 міс.	55-70	-
Від 1 до 3 років	150	1-1,5
Від 3 до 6 років	200	2
Від 6 до 10 років	250	2-3
Від 10 до 17 років	300	3
Чоловіки	350	3-4
Жінки	300	3

Серед усіх сполук магнію останнім часом у корекції магнієвого дефіциту перевага надається органічним з'єднанням магнію, передусім комплексам з біологічними лігандами природного походження (лактат магнію в комплексі з піридоксидом, амінокислотами). Такі препарати виявляють найбільш високу біодоступність [20].

Особливо ефективною показала себе комбінація магнію і піридоксину, що знайшло своє відображення в багатьох літературних даних [9,13,17,30]. Піридоксин і безпосередньо впливає на регуляцію судинного тонуусу, і має здатність потенціювати дію магнію та покращувати всмоктування іонів магнію в шлунково-кишковому тракті [14,15,30].

Застосування органічних солей магнію у вигляді підолату і лактату в комплексі з піридоксидом (комбінований препарат Магне В6®) в моно- і комплексній терапії відкриває великі можливості для лікування широкого кола захворювань, що супроводжуються дефіцитом магнію.

Перевагою препарату Магне В6® є його випуск у двох лікарських формах: таблетки та розчин для перорального застосування. Таблетки призначаються пацієнтам від 6 років, розчин для перорального застосування — дітям усіх вікових груп, маса яких більше 10 кілограмів. Дозування розчину для перорального застосування наведено в таблиці 1.

Розчин приймають під час їжі. Вміст ампули необхідно розводити у половині склянки води.

Вміст магнію в кожній ампулі еквівалентний вмісту 100 мг Mg²⁺ (у вигляді магнію лактату дигідрату та магнію підолату), у кожній таблетці Магне В6® — 48 мг Mg²⁺ (у вигляді магнію лактату дигідрату), у кожній таблетці Антистресс Магне В6® (у вигляді магнію цитрату) — 100 мг Mg²⁺. Більший вміст Mg²⁺ у препараті Антистресс Магне В6® дозволяє приймати удвічі менше таблеток, ніж при застосуванні Магне В6®. Так, Магне В6® дітям 6–12 років призначають по 4–6 таблеток на добу за 2–3 прийоми під час їжі; старше 12 років та дорослим — по 6–8 таблеток на добу. При цьому дозування таблеток Антистресс Магне В6® у дітей 6–12 років становить 2–4 таблетки на добу, розподілені на 2–3 прийоми, старше 12 років — 3–4 таблетки.

Як показало дослідження О.А. Громової [15], застосування ампульної форми Магне В6® забезпечує стрімке підвищення рівня магнію в плазмі крові (протягом 2–3 годин), що важливо для швидкої ліквідації магнієвого дефіциту. Водночас прийом таблеток Магне В6® сприяє більш тривалому (протягом 6–8 годин) утриманню підвищеної концентрації магнію в еритроцитах, тобто його депонуванню.

У інструкції до препарату Магне В6® вказується, що в якості побічних ефектів від застосування можливі алер-

гічні реакції, включаючи анафілактичні реакції та бронхоспазм, висипання на шкіри, діарея, абдомінальний біль.

Важливо враховувати, що одночасне застосування препаратів, які містять фосфати та солі кальцію, може значно зменшувати всмоктування магнію в шлунково-кишковому тракті.

Е.С. Акарачкова вказує, що магнієвімісні препарати можуть бути гарною альтернативою транквілізаторам та анксиолітикам [2].

Доведено, що терапія препаратами магнію знижує рівень симпатичних і відновлює парасимпатичні впливи на регуляцію серцевого ритму, встановлюючи рівновагу у вегетативній нервовій системі [2,30].

Виявлено зменшення товщини інтима-медіа сонної артерії при призначенні препаратів магнію [40], що розкриває широкі перспективи використання препаратів на основі магнію для корекції ендотеліальної дисфункції при багатьох захворюваннях.

Застосування препаратів магнію сприяє активізації природних механізмів адаптації і підвищенню стійкості до стресу у дітей [1,30], а також сприяє нормалізації нічного сну у дітей [21].

Результати досліджень показали, що додавання магнію в раціон підвищує і гармонізує продукцію ендогенного мелатоніну і знижує рівень кортизолу [38].

В експерименті було підтверджено, що препарати магнію потенціюють дію антигіпертензивних препаратів, що підвищує ефективність комплексної терапії [39].

В опублікованих нами роботах [22,23] виявлена висока ефективність комбінованого препарату Магне-В6® у дітей з астенічним синдромом, що є наслідком хронічних стресових станів. Прийом Магне В6® у цієї категорії пацієнтів, призводячи до стимуляції стреслімітуючих програм адаптації, здатний нормалізувати адаптаційні порушення і підвищити стійкість організму до тривалої дії стресових факторів, підвищити загальний рівень здоров'я та якості життя в цілому. У дітей із незначними проявами астенії достатнім є застосування препарату протягом одного місяця. Дітям із більш виразними проявами астенії для нормалізації самопочуття і настрою необхідна терапія препаратами магнію не менше двох місяців.

Отримані нами дані, що стосуються визначення рівня магнію в сироватці крові при астенічному синдромі у дітей з первинною артеріальною гіпертензією (ПАГ), лягли в основу методичних рекомендацій для лікарів з грифом МОЗ України [24], а також висвітлені у монографії, присвяченій системним механізмам адаптації у дітей [26].

Таблиця 2
Вміст магнію в сироватці крові у дітей з різними формами ПАГ порівняно з контрольною групою, ммоль/л

Група	Стать	Концентрація магнію в сироватці крові
1. Стабільна ПАГ II ст.	Хлопчики, n=32	0,890±0,012
	Дівчатка, n=18	1,090±0,070*1-4; **
2. Стабільна ПАГ I ст.	Хлопчики, n=61	1,005±0,039
	Дівчатка, n=32	0,841±0,022***
3. Лабільна ПАГ	Хлопчики, n=43	0,869±0,009*3-4
	Дівчатка, n=57	0,888±0,013*3-4
4. Контрольна група	Хлопчики, n=27	0,990±0,054
	Дівчатка, n=38	0,930±0,016

Примітка: * — достовірність різниці між групами p<0,05; ** — достовірність різниці між хлопчиками і дівчатками в групах p<0,01; *** — достовірність різниці між хлопчиками і дівчатками в групах p<0,001.

Таблиця 3

Зв'язки середньодобового САТ за даними добового моніторингу артеріального тиску і вмісту магнію в сироватці крові у дітей з ПАГ згідно нелінійного кореляційного аналізу

САТ, мм рт.ст.	Зв'язки з рівнем магнію в сироватці крові (г)
113–130	-0,07
130–140	0,69**
141–147	-0,15
148–169	-0,46*

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблиця 4

Частота виявлення рівня магнію менше 0,8 ммоль/л серед дітей з ПАГ

Група	Стать	Кількість (%) дітей з рівнем магнію у сироватці крові менше 0,8 ммоль/л
1. Стабільна ПАГ II ст.	Хлопчики, n=32	15,6±6,4
	Дівчатка, n=18	22,2±9,8
2. Стабільна ПАГ I ст.	Хлопчики, n=61	24,6±5,5
	Дівчатка, n=32	59,4±8,7**; **1–2
3. Лабільна ПАГ	Хлопчики, n=43	25,6±6,7
	Дівчатка, n=57	21,1±5,4***2–3

Примітка: *** – достовірність різниці між групами $p < 0,001$; ## – достовірність різниці між хлопчиками і дівчатками в групах $p < 0,01$.

Враховуючи доведену в наукових дослідженнях протекторну роль магнію при астенічному синдромі і порушеннях нічного сну, а також ефективність препаратів магнію при лікуванні АГ, ми поставили за мету визначити роль дефіциту магнію у формуванні різних клініко-патогенетичних форм ПАГ у дітей.

У таблиці 2 показано середні значення вмісту магнію в крові дітей із різними формами ПАГ. Як видно з таблиці, діти зі стабільною гіпертензією характеризувалися достатньо високим рівнем магнію в крові, що підтверджує роль іонів магнію в пристосувальних реакціях, спрямованих на попередження вазоспастичних реакцій, а також участь магнію у стрес-лімітуючих системах організму, які найбільш активовані у хлопчиків при стабільній ПАГ I ст., у дівчаток – при стабільній ПАГ II ст.

Найменший рівень магнію в крові у хлопчиків було виявлено при лабільній ПАГ, а у дівчаток – при лабільній ПАГ і стабільній ПАГ I ст. Виявлені закономірності пов'язані із розвитком первинної декомпенсації адаптаційних процесів у дітей цих груп. По мірі збільшення ступеня гіпертензії адаптаційні процеси вирівнюються. Хоча

у хлопчиків на стадії стабільної ПАГ II ст. знову відбувається зниження активності стрес-лімітуючих систем адаптації, що проявляється тенденцією до зниження рівня магнію у сироватці крові.

Згідно нелінійного кореляційного аналізу (див. табл. 3), найбільш значущим зростання рівня магнію в сироватці крові було при середньодобовому значенні систолічного артеріального тиску (САТ) в межах 130–140 мм рт. ст. При значенні середньодобового САТ більше 148 мм рт. ст. зв'язок між рівнем магнію в сироватці крові і середньодобовим САТ ставав негативним.

У таблиці 4 наведено частоту виявлення рівня магнію менше 0,8 ммоль/л серед дітей із різними клініко-патогенетичними формами ПАГ. Як видно з таблиці, магнійдефіцитний стан зустрічається у 15,6–59,4% дітей, залежно від форми гіпертензії і статі пацієнтів. Кожна з клініко-патогенетичних форм, а особливо стабільна ПАГ I ст., неоднорідна за рівнем магнію. При цьому у дітей зі стабільною ПАГ I ст. на перший план виходять гендерні розбіжності (при цій формі у дівчаток частіше виявляється магнійдефіцитний стан).

Проведений нами лінійний кореляційний аналіз показав, що рівень магнію в сироватці крові позитивно корелював з вагою ($r=0,52$; $p < 0,001$) і площею поверхні тіла ($r=0,49$; $p < 0,001$), з розмірами порожнини серця (кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка) і масою міокарда лівого шлуночка.

Отже ми виявили, що при будь-якій формі ПАГ необхідне визначення рівня магнію в сироватці крові. Найбільш виразний дефіцит магнію властивий дітям з початковими проявами гіпертензії (лабільна ПАГ, особливо у дівчаток) і при високих рівнях АТ (середньодобовий САТ більше 148 мм рт. ст за даними добового моніторингу АТ), коли відбувається виснаження адаптаційних резервів.

Таким чином, дефіцит магнію – актуальна проблема клінічної практики. Такі клінічні прояви, як астенічний синдром і артеріальна гіпертензія, що розвинулися на тлі частих стресових ситуацій, потребують дослідження рівня магнію в організмі і проведення корекції магнійдефіцитного стану. Корекція дефіциту магнію шляхом використання органічних солей магнію і піридоксину (вітаміну В6) сприяє поліпшенню клітинного метаболізму та енергозабезпечення, стабілізації мембрани і формуванню фізіологічних умов для сприйняття клітинами організму специфічної терапії основного захворювання. Застосування магнію та вітаміну В6 дозволяє впливати на базові ланки патогенезу багатьох захворювань, пов'язаних з дефіцитом магнію, з порушеннями енергетичного та електролітного обміну, а також сприяти відновленню адаптаційних резервів організму.

ЛІТЕРАТУРА

- Акарачкова Е. С. Алгоритм диагностики, лечения и профилактики стресса и стресс-связанных расстройств у детей и подростков / Е. С. Акарачкова, С. В. Вершинина, О. В. Котова, И. В. Рябоконь // Вопросы практич. педиатрии. — 2014. — № 6. — С. 24–31.
- Акарачкова Е. С. Роль магния в процессах нейропротекции и нейропластичности / Е. С. Акарачкова, С. В. Вершинина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2013. — № 2. — С. 80–83.
- Арушанян Э. Б. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин — универсальный естественный адаптоген / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер // Успехи физиол. наук. — 2012. — Т. 43, № 2. — С. 82–100.
- Бабанов С. А. Маг по имени Магний / С. А. Бабанов // Новая аптека. — 2015. — № 4. — С. 70.
- Бурчинский С. Г. Мелатонин и его возможности в неврологической практике / С. Г. Бурчинский // Український вісн. психоневрол. — 2013. — Т. 21, Вип. 1 (74). — С. 112–117.
- Гишак Т. В. Обмін магнію у дітей та роль дефіциту магнію у клінічній практиці / Т. В. Гишак, Ю. В. Марушко // Современная педиатрия. — 2011. — № 5 (39). — С. 89–93.
- Громова О. А. Дефицит магния как проблема современного питания у детей и подростков / О. А. Громова // Педиатрическая фармакол. — 2014. — № 1. — С. 20–30.
- Громова О. А. Систематический анализ магнийзависимых митохондриальных белков / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, К. В. Рудаков // Кардиология. — 2014. — № 9. — С. 86–92.
- Дефицит магния в детской неврологии: что нужно знать педиатру? / Г. А. Каркашадзе, Л. С. Намазова-Баранова, А. М. Мамедьяров

- [и др.] // Вопросы совр. педиатрии. — 2014. — № 5. — С. 17—25.
10. Дефицит магния и нарушения регуляции тонуса сосудов / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Н. В. Юдина [и др.] // Кардиология. — 2014. — № 7. — С. 66—72.
 11. Дефицит магния и показатели тревожности у девушек-студенток / И. С. Вяткина, А. В. Лабыгина, Л. В. Сутурина [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2014. — № 2. — С. 94—99.
 12. Дефицит магния и стресс: вопросы взаимосвязи, тесты для диагностики и подходы к терапии / Е. А. Тарасов, Д. В. Блинов, У. В. Зимовина, Е. А. Сандакова // Терапевтический арх. — 2015. — № 9. — С. 114—122.
 13. Дефицит магния как проблема стресса и дезадаптации у детей / О. А. Громова, Л. Э. Федотова, А. Г. Калачева [и др.] // Педиатрия. — 2013. — № 5. — С. 110—121.
 14. Диагностика дефицита магния. Концентрации магния в биосубстратах в норме и при различной патологии / О. А. Громова, А. Г. Калачева, И. Ю. Торшин [и др.] // Кардиология. — 2014. — № 10. — С. 63—71.
 15. Динамика концентрации магния в крови после приема различных магнесодержащих препаратов / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. Г. Калачева [и др.] // Фарматека. — 2009. — № 10. — С. 63—68.
 16. Драпкина О. М. Дефицит магния в кардиологии / О. М. Драпкина, Б. Б. Гегенава // Терапевтический архив. — 2014. — № 12. — С. 104—106.
 17. Значение дефицита магния в кардиологии / Мартынов А. И., Урлаева И. В., Акатова Е. В., Николин О. П. // Consilium medicum. — 2014. — № 1. — С. 43—46.
 18. Значение для клинической практики ранней диагностики дефицита магния при определении его в различных биосубстратах / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. Ю. Волков, С. Н. Шербо // Российский вестн. акушера-гинеколога. — 2014. — № 5. — С. 101—110.
 19. Калийсберегающие свойства магния / О. А. Громова, А. Г. Калачева, И. Ю. Торшин [и др.] // Кардиология. — 2013. — № 10. — С. 38—48.
 20. Клініко-патогенетична характеристика вегетативних дисфункцій та їх лікування у дітей: навчальний посібник / В. Г. Майданник, О. І. Сміян, Т. П. Бинда, Н. О. Савельєва-Кулик; за ред. В. Г. Майданника. — Суми : Сумський держ. Ун-т, 2013. — 173 с.
 21. Комплексная диагностика и коррекция нарушений сна у детей / Немкова С. А., Маслова О. И., Заваденко Н. Н. [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2015. — № 2. — С. 180—189.
 22. Марушко Ю. В. Ефективність застосування Магне-В6 при астенічному синдромі і порушеннях нічного сну у дітей / Ю. В. Марушко, Т. В. Гишак // Современная педиатрия. — 2013. — № 6 (53). — С. 37—44.
 23. Марушко Ю. В. Корекція дефіциту магнію у дітей та підлітків з астенічним синдромом / Ю. В. Марушко, Т. В. Гишак // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. уч., Харків, 28 бер. 2013. — Харків, 2013. — С. 20—22.
 24. Марушко Ю. В. Корекція недостатності магнію у дітей та підлітків з астенічним синдромом та первинною артеріальною гіпертензією. Методичні рекомендації для лікарів / Ю. В. Марушко, Т. В. Гишак. — Київ, 2012. — 29 с.
 25. Марушко Ю. В. Системні механізми адаптації. Стрес у дітей : монографія / Ю. В. Марушко, Т. В. Гишак. — Київ, 2014. — 158 с.
 26. Марушко Ю. В. Системні механізми адаптації. Стрес у дітей: монографія / Ю. В. Марушко, Т. В. Гишак. — Київ-Хмельницький: приватна друкарня ФО-П Сторожук О. В., 2014. — 140 с.
 27. Мубаракшина О. А. Препараты магния в комплексной терапии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / О. А. Мубаракшина, М. Н. Сомова // Фарматека. — 2014. — № 9. — С. 55—58.
 28. Нарушения формирования соединительной ткани у детей как следствие дефицита магния / А. Г. Калачева, О. А. Громова, Н. В. Керимкулова [и др.] // Лечащий врач. — 2012. — № 3. — С. 59—64.
 29. О синергизме калия и магния в поддержании функции миокарда / Ю. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. Г. Калачева, Т. Р. Гришина // Кардиология. — 2016. — № 3. — С. 73—80.
 30. Основы терапии и профилактики стресса и его последствий у детей и подростков / Е. С. Акарачкова, С. В. Вершинина, О. В. Котова, И. В. Рябоконе // Вопросы совр. педиатрии. — 2013. — № 3. — С. 38—44.
 31. Перспективы применения магния в педиатрии и детской неврологии / Громова О. А., Егорова Е. Ю., Торшин И. Ю. [и др.] // Журнал Педиатрии им. Г. Н. Сперанского. — 2010. — № 7. — С. 9—14.
 32. Применение препаратов магния при лечении нарушений ритма сердца у детей / М. А. Школьников, Н. И. Клейменова, Е. П. Дикевич, Е. К. Ерастова // Российский вестн. перинатол. и педиатрии. — 2011. — № 2. — С. 63—68.
 33. Рахманов Р. С. Оценка витаминно-минерального статуса и гуморального иммунитета юношей при психосоциальной адаптации и акклиматизации / Р. С. Рахманов, С. А. Разгулин, А. В. Тарасов // Медицинский альм. — 2014. — № 2. — С. 149—151.
 34. Роль магния в формировании метаболического синдрома, коррекции избыточного веса и ожирения у детей и подростков / О. А. Громова, Л. Э. Федотова, Т. Р. Гришина [и др.] // Педиатрия. — 2014. — № 2. — С. 123—133.
 35. Состояние элементного гомеостаза у детей и подростков с эссенциальной артериальной гипертензией / Т. П. Макарова, З. Р. Хабибрахманова, Д. И. Садыкова, Ю. М. Чиликина // Казанский мед. журн. — 2012. — № 2. — С. 184—190.
 36. Спасов А. А. Магний и окислительный стресс / А. А. Спасов, А. Желтова, М. В. Харитоновна // Российский физиологич. журн. — 2012. — № 7. — С. 915—923.
 37. Функциональные резервы сердца в условиях алиментарного дефицита магния / А. А. Спасов, М. В. Харитоновна, И. Н. Иежица [и др.] // Кардиология. — 2012. — № 10. — С. 39—44.
 38. Abbasi B. The effect of magnesium supplementation on primary insomnia in elderly: A double-blind placebo-controlled clinical trial / B. Abbasi // J. Res. Med. Sci. — 2012. — № 17 (12). — P. 1161—1169.
 39. Additional antihypertensive effect of magnesium supplementation with an angiotensin II receptor blocker in hypomagnesemic rats / K. Jin, T. H. Kim, Y. H. Kim, Y. W. Kim // Korean J. Intern. Med. — 2013. — № 28 (2). — P. 197—205.
 40. Effect of magnesium supplementation on carotid intima-media thickness and flow-mediated dilatation among hemodialysis patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / M. Mortazavi, F. Moeinzadeh, M. Saadatnia [et al.] // Eur Neurol. — 2013. — № 69 (5). — P. 309—316.
 41. Hypomagnesemia and functional hypoparathyroidism due to novel mutations in the Mg-channel TRPM6 / M. C. Astor, K. Lovas, A. S. Wolff [et al.] // Endocr Connect. — 2015. — № 4 (4). — P. 215—222.
 42. Hypomagnesemia due to two novel TRPM6 mutations / M. Coulter, C. Colvin, B. Korf [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2015. — Vol. 1, № 28 (11—12). — P. 1373—1378.
 43. Iron, zinc, copper and magnesium nutritional status in Mexican children aged 1 to 11 years / Mdel C. Morales-Ruan, S. Villalpando, A. Garcia-Guerra [et al.] // Slud Publica Mex. — 2012. — № 54 (2). — P. 125—134.
 44. Low Serum Magnesium Levels and Its Association with High Blood Pressure in Children / F. Guerrero-Romero, M. Rodriguez-Moran, G. Hernandez-Ronquillo [et al.] // J. Pediatr. — 2016. — № 168. — P. 93—98.
 45. Magnesium status and the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis / N. Sarrafzadegan, H. Khosravi-Boroujeni, M. Lotfzadeh [et al.] // Nutrition. — 2016. — № 32 (4). — P. 409—417.
 46. New TRPM6 mutation and management of hypomagnesaemia with secondary hypocalcaemia / K. Katayama, N. Povalko, S. Yatsuga [et al.] // Brain Dev. — 2015. — № 37 (3). — P. 292—298.
 47. Nutrient Intake and Depression Symptoms in Spanish Children: The ANIVA Study / N. Rubio-Lopez, M. Morales-Suarez-Varela, Y. Pico [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public. Health. — 2016. — № 22. — P. 13—16.
 48. Prevalence of Prehypertension in Mexico and Its Association With Hypomagnesemia / M. Rodriguez-Ramirez, L. E. Simental-Mendia, M. Gonzalez-Ortiz [et al.] // Am. J. Hypertens. — 2015. — № 28 (8). — P. 1024—1030.
 49. Relationship between serum magnesium concentration and metabolic and hormonal disorders in middle-aged and older men / I. Rotter, D. Kosik-Bogacka, B. Dolegowska [et al.] // Magnes Res. — 2015. — № 28 (3). — P. 99—107.

50. Serum magnesium level and vascular stiffness in children with chronic kidney disease on regular hemodialysis / M. M. Zaher, M. Abdel-Salam, R. Abdel-Salam [et al.] // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. — 2016. — № 27 (2). — P. 233—240.
51. The levels of calcium and magnesium, and of selected trace elements, in whole blood and scalp hair of children with growth retardation / H. Ozmen, S. Akarsu, F. Polat, A. Cukurovali // Iran J. Pediatr. — 2013. — № 23 (2). — P. 125—130.
52. Tomaschitz A. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease / A. Tomaschitz, E. Ritz, B. Pieske [et al.] // Metabolism. — 2014. — № 63 (1). — P. 20—31.
53. Witkowski M. Methods of assessment of magnesium status in humans: a systematic review / M. Witkowski, J. Hubert, A. Mazur // Magnes Res. — 2011. — № 24 (4). — P. 163—180.

Обоснование применения препаратов магния в педиатрической практике (обзор литературы)

Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак

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

Среди патологий элементного статуса у населения Украины недостаточность магния занимает ведущую позицию. Особенно часто такой дефицит проявляется в детском и подростковом возрасте, когда вследствие интенсивного развития ребенка повышенные потребности в магнии не соответствуют его поступлению с пищей. В статье представлены данные литературы и результаты собственных исследований авторов, которые свидетельствуют о целесообразности определения уровня магния при многих соматических заболеваниях, а также необходимости своевременной коррекции магниевых дефицита.

Коррекция дефицита магния путем использования органических солей магния и пиридоксина (Магне-В6®) способствует улучшению клеточного метаболизма и энергообеспечения, стабилизации мембраны и формированию физиологических условий для восприятия клетками организма специфической терапии основного заболевания. Применение Магне-В6® позволяет влиять на базовые звенья патогенеза многих заболеваний, связанных с дефицитом магния, с нарушениями энергетического и электролитного обменов, а также способствовать восстановлению адаптационных резервов организма.

Ключевые слова: дефицит магния, дети, Магне-В6®.

Justification use of magnesium in pediatric patients (review)

Iu.V. Marushko, T.V. Hyschak

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Among the pathologies of element status in Ukraine's population magnesium deficiency occupies a leading position. Very often this deficiency appears in childhood and adolescence, when due to intensive child development increased magnesium need not meet his admission with food. The article presents literature data and the results of individual studies authors demonstrate feasibility of determining the level of magnesium in many somatic diseases and the need for timely correction of magnesium deficiency.

Correction of magnesium deficiency by using organic salts of magnesium and pyridoxine (Magne-B6®) improves cellular metabolism and energy supply, stabilizing the membrane and the formation of physiological conditions for the perception of body cells specific treatment of the underlying disease. The use of Magne-B6® base can influence the pathogenesis of many diseases associated with magnesium deficiency, with disturbances of the energy and electrolyte metabolism and help restore adaptive reserves of the organism.

Key words: magnesium deficiency, children, Magne-B6®.

Сведения об авторах:

Марушко Юрий Владимирович — д-р мед. н., проф., зав. каф. педиатрии последипломного образования Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-91-96.

Гищак Татьяна Витальевна — к. мед. н., доц. каф. педиатрии последипломного образования Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-91-96.

Статья поступила в редакцию 19.09.2016 г.

УДК: 616.155.194.7-053.2-071-08

**О.І. Дорош¹, І.П. Цимбалюк—Волошин^{1,2}, Р.С. Поліщук¹, О.І. Воробель¹,
О.О. Трояновська^{1,2}, Л.Л. Скоропад¹, О.І. Козлова¹, О.І. Степанюк¹,
Л.П. Середич¹, А.М. Мих¹, Л.Я. Дубей², Н.А. Рачинська¹, Н.Р. Сірик¹**

Набута апластична анемія: особливості клініко-лабораторних проявів та перебігу хвороби, аналіз лікування

¹КЗ ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):33-40; doi 10.15574/SP.2016.78.33

Представлено аналіз клініко-лабораторних проявів, особливостей перебігу набутої апластичної анемії (НАА) у дітей, а також показано ефективність лікування 20 пацієнтів. Встановлено, що найефективнішим методом лікування НАА є аlogenна трансплантація кісткового мозку від родинного або неродинного донора, найменш ефективним терапевтичним підходом до лікування НАА є посиндромна терапія. Програмну імуносупресивну терапію (ІСТ) отримали 14 хворих. Частина пацієнтів під час першого курсу ІСТ отримали антитимоцитарний імуноглобулін кроля, інші — антилімфоцитарний імуноглобулін кінський. При застосуванні ІСТ перший її курс був ефективним лише у третини дітей, третина дітей померли на різних етапах лікування від геморагічних та інфекційних ускладнень; після другого курсу ІСТ позитивну відповідь досягнуто у 75,0% дітей, у 14,3% дітей, яким застосовувалася ІСТ, виникли вторинні клональні захворювання, 7,1% дітей виявилися резистентними до лікування.

Ключові слова: діти, набута апластична анемія, імуносупресивна терапія, трансплантація кісткового мозку.

Вступ

Апластична анемія (АА) — це набуто або вроджене порушення гемопоезу, основною ознакою якого є депресія кістково-мозкового кровотворення внаслідок заміщення кісткового мозку жировою тканиною та периферична панцитопенія. При АА спостерігається редукція усіх паростків гемопоезу. Серед захворювань дитячого віку АА — досить рідкісне захворювання із частотою в Україні 1–2 випадки на рік на 1 000 000 дитячого населення [1,8]. Інші автори повідомляють про один випадок на 250 000 дітей, 0,2 на 100 000 дітей до 15 років [22]. Найбільше хворих на АА реєструється на Далекому Сході, в Японії, Таїланді [3,10]. Ця патологія спостерігається в усіх вікових групах, проте її пік припадає на дві вікові групи — 10–25 років і вік близько 60 років [10]. Доведено, що набута апластична анемія (НАА) може виникати під впливом деяких екзогенних факторів — іонізуюча радіація, вібрації, окремі ліки, хімічні речовини та ендогенних — порушення функції залоз внутрішньої секреції (щитовидної залози, яєчників), системні захворювання сполучної тканини, стрес, травми. У більшості публікацій описується зв'язок між розвитком даної патології та вірусним гепатитом (ВГ) або інфікування іншими вірусами, такими як вірус простого герпеса, парвовірус В19, цитомегаловірус, вірус Епштейн—Барр, вірус краснухи тощо або іншими інфекційними агентами — грибами, мікобактеріями туберкульозу [4,5,10,13,14,17,24,34,38,41,42].

До значного поліпшення результатів лікування НАА у дітей призвело застосування у минулому столітті інтенсивної імуносупресивної терапії (ІСТ) та аlogenної трансплантації кісткового мозку (ало-ТКМ) — з 10,0–20,0% у 1960-ті роки, 40,0–50,0% у 1980–90-ті роки та до 90,0% на сучасному етапі [13,19,21,27,28,29,36]. Не вирішеною проблемою залишаються резистентні форми хвороби після перших курсів ІСТ, лікування рецидивів та розвиток вторинних клональних захворювань. Ало-ТКМ застосовують як першу лінію у пацієнтів, які мають НLA-сумісного родинного донора, з ефективністю та довготривалим виживанням у 70,0–80,0% осіб. Оскільки в абсолютній

більшості хворих родинного донора немає, то терапією вибору є застосування ІСТ [21].

Таким чином, лікування НАА у дітей залишається не вирішеною проблемою, незважаючи на прогрес на сучасному етапі. Це зумовлює потребу у поглибленому вивченні клініко-гематологічних показників, перебігу та ефективності терапії НАА.

Ми пропонуємо ознайомитися із результатами дослідження 20 хворих на НАА, які обстежувалися, лікувалися та спостерігалися у відділенні гематології та інтенсивної хіміотерапії КЗ ЛОР ЗУСДМЦ понад 20 років.

Метою даної роботи стало вивчення етіології, особливостей клінічної картини, перебігу та ефективності лікування АА у дітей.

Матеріал і методи дослідження

Проведено аналіз особливостей клініко-лабораторних проявів та перебігу АА у дітей, яким цю хворобу вперше діагностовано у відділенні гематології та інтенсивної хіміотерапії КЗ ЛОР ЗУСДМЦ. Хворі були вперше госпіталізовані у відділення з листопада 1993 р. до травня 2015 р. Контроль за віддаленими результатами припинено 1 лютого 2016 року.

Діагноз НАА встановлювався на підставі клінічної картини, лабораторних досліджень: загальний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові з визначенням рівнів загального білка, альбуміну, білірубину, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), глутамінтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), загальної лактатдегідрогенази (ЛДГ), сечовини, креатиніну, електролітів, глюкози, коагулограми; методів візуалізації: рентгенографія органів грудної клітки, ультразвукове дослідження (УЗД), за потреби — комп'ютерна томографія (КТ) та/або магнітно-резонансна томографія (МРТ) голови, органів грудної клітки, черева; пункційної та трепанобіопсії кісткового мозку (КМ). Діагноз у всіх аналізованих хворих був підтверджений гістологічним дослідженням біоптату КМ. У частині випадків (13 осіб — 65,0%) проведено цитогенетичне дослідження з визначен-

Таблиця 1

Клініко-лабораторні особливості обстеження дітей, хворих на НАА

Показники на час діагностики АА		Усього (n=20)
Вік, міс.	медіана	130,00
	мінімум-максимум	15,00–210,00
Тривалість хвороби, міс.	медіана	2,00
	мінімум-максимум	0,75–36,00
Загальна тривалість життя, міс.	медіана	54,00
	мінімум-максимум	0,20–273,00
Загальна тривалість ремісії, міс.	медіана	31,50
	мінімум-максимум	0,00–160,00
Лейкоцити, Г/л	медіана	2,20
	мінімум-максимум	0,30–5,70
Гранулоцити, Г/л	медіана	0,45
	мінімум-максимум	0,00–1,10
Еритроцити, Т/л	медіана	1,76
	мінімум-максимум	0,86–3,02
Гемоглобін, г/л	медіана	55,5
	мінімум-максимум	32,00–97,00
Тромбоцити, Г/л	медіана	7,50
	мінімум-максимум	0,00–51,00
Залізо сироватки крові, мкмоль/л	медіана	36,00
	мінімум-максимум	19,00–54,00
Загальний білірубін, мкмоль/л	медіана	9,35
	мінімум-максимум	3,30–85,00
АЛТ, МО/л	медіана	17,50
	мінімум-максимум	1,60–1386,00
АСТ, МО/л	медіана	27,00
	мінімум-максимум	12,00–1200,00
ЛДГ, МО/л	медіана	318,00
	мінімум-максимум	18,00–522,00
Еритроцити кісткового мозку, %	медіана	9,50
	мінімум-максимум	0,00–38,00
Бласти кісткового мозку, %	медіана	1,14
	мінімум-максимум	0,55–5,00
Лімфоцити кісткового мозку, %	медіана	29,20
	мінімум-максимум	0,00–90,00
Гранулоцити кісткового мозку, %	медіана	23,50
	мінімум-максимум	0,00–67,00
Моноцити кісткового мозку, %	медіана	1,00
	мінімум-максимум	0,00–14,00
Плазматичні клітини кісткового мозку, %	медіана	1,00
	мінімум-максимум	0,00–2,80

ням каріотипу та методом FISH для виключення цитогенетичних порушень. Проводилося референтне дослідження у Референтній лабораторії НДСКЛ «ОХМАТДИТ» (м. Київ). У важких діагностичних випадках виконувалося незалежне експертне дослідження у клініках Італії, Німеччини, Польщі. Статистична обробка результатів виконувалася за допомогою пакету програм Statistica for Windows 8.0 (Statsoft, USA). Функція безпідійного

виживання EFS-event-free survival розрахована методом Каплан–Майєра. Порівняння виживання у групах – за допомогою критерію Кокса (Cox's-F-test). При аналізі безпідійного виживання (EFS) в якості події прийняті: відсутність ремісії, повної та часткової, після імуносупресивної терапії (ICT) I-ої та II-ої ліній, смерть хворого, розвиток вторинного клонального захворювання. У всіх хворих діагностика включала цитологічне та гістологічне дослідження кісткового мозку.

Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з критеріями класифікації [17] неважку НАА встановлено у 2 (10,0%) дітей, а у решті 90,0% – важку НАА.

У більшості обстежених дітей в анамнезі хвороба розвивалася поступово, до госпіталізації в середньому тривала два місяці (коливання 0,75–36,0). У 45,0% обстежених (9 осіб) перші симптоми захворювання з'являлися не раніше одного місяця до встановлення діагнозу. В обстежуваній групі дівчаток та хлопчиків було порівну – по 10 осіб. Переважали хворі віком старше за 6 та молодше за 15 років (70,0%). По три дитини (15,0%) були у вікових групах молодше за 6 років та після 15 років (табл. 1).

Блідість шкірних покривів відзначено в усіх обстежених – 20 (100,0%) дітей. У 6 (30,0%) хворих АА передувала клініка гострого респіраторного захворювання, одній дитині діагностували кашлюк, ще у однієї дівчинки АА передувала ангіна. У більшості пацієнтів – 16 (80,0%) – відзначено скарги на погіршення самопочуття, запаморочення, загальну слабкість, швидку втомлюваність. Підвищення температури тіла на час встановлення діагнозу відмічено в 11 (55,0%) осіб. У 40,0% пацієнтів зафіксовано геморагічні висипання на шкірі та видимих слизових оболонках. Причому у 4 (20,0%) осіб геморагічна висипка одночасно поєднувалася із кровотечею з носа та у двох пацієнтів – зі шлунково-кишкового тракту.

У 9 (45,0%) дітей хвороба дебютувала клінікою гепатиту, у трьох (15,0%) із них виявлено позитивні маркери вірусного гепатиту (ВГ) А, у одного (5,0%) – ВГ В. У трьох (15,0%) пацієнтів не ідентифіковано вірус гепатиту при його клінічних проявах. При проведенні скринінгових обстежень виявлено по одному випадку комбінації маркерів ВГ А і В та ВГ В і С. Рівень загальноного білірубіну коливався в межах 3,3–85,0 мкмоль/л (медіана 9,35). Печінкові ферменти визначалися в межах: АЛТ – 1,6–1386,0 МО/л (медіана 17,5), АСТ – 2,0–1200,0 МО/л (медіана 27,0). Показник ЛДГ у середньому становив 318,0 МО/л (коливання 18,0–522,0).

При первинному обстеженні виявлено інфікування парвовірусом В19 та цитомегаловірусом (CMV), яке мали по двоє дітей, а в одній хворій – Епштейн–Барр вірусом (EBV). У 45,0% дітей не знайдено етіологічного чинника АА.

У чверті (5 осіб) дітей проводилася диференціальна діагностика між НАА та гіпопластичним варіантом м'якотиспастичного синдрому (МДС). У двох дітей дослідження крім референтної лабораторії (м. Київ) проводилися також у Польщі (м. Краків, м. Люблін, м. Варшава) і включали цитогенетичний аналіз (рис. 1).

У одній хворій проводилася диференціальна діагностика між НАА, анемією Фанконі та МДС [18]. Окрім проявів гіпоплазії кістково-мозкового кровотворення в анамнезі у віці 5 міс. оперована вроджена вада серця – перимембранозний дефект міжпередсердної перегородки, виявлено аномальні деформації великих пальців обох стоп, за результатами МРТ голови – білатеральну гіпоплазію рогів гіпокампу, ознаки зниження інтелектуально-

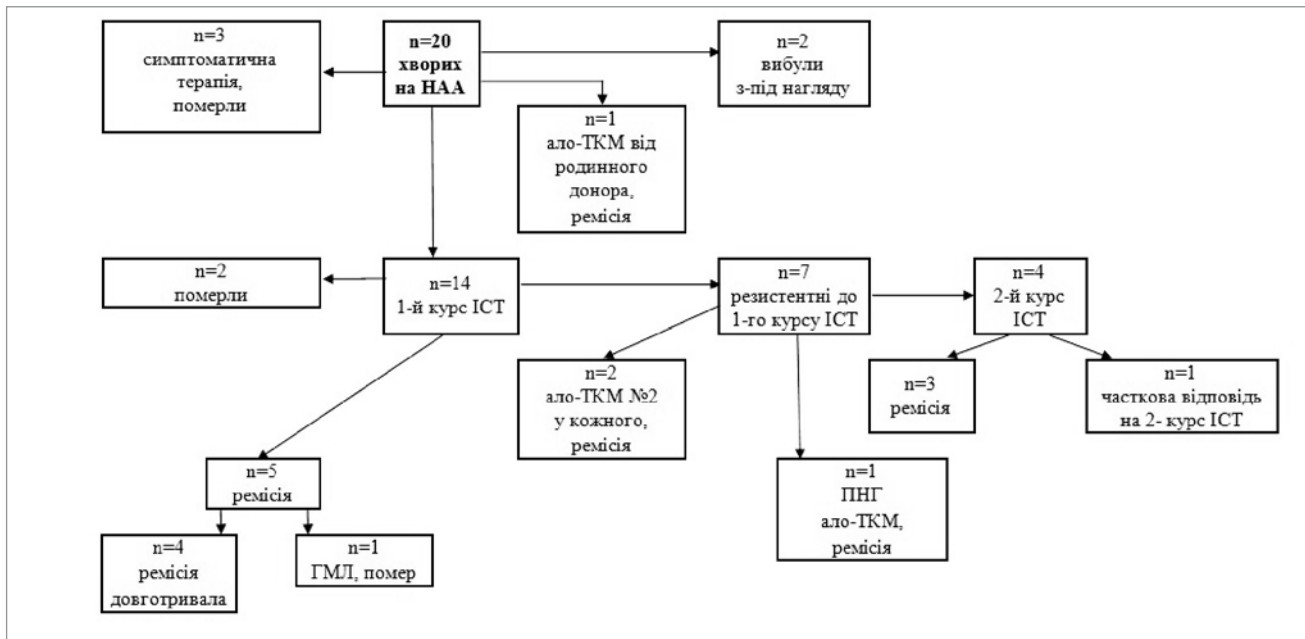


Рис.1. Розподіл хворих на набуту апластичну анемію

го розвитку. У дитини встановлено змінений каріотип: 45X-X[3]/46,XX[18]. Дівчинка консультована в Італії (м. Монца), де цитогенетичне дослідження та застосування методу FISH виключили МДС, а DEB (dieryoxybutane)-тест – анемію Фанконі. Їй успішно проведено два курси ІСТ.

Анемічний синдром констатовано в усіх хворих, рівень гемоглобіну (Hb) був нижчим, ніж 100,0 г/л, причому у 13 осіб Hb був меншим за 50,0 г/л. Число еритроцитів <2,0 Тера на літр (Т/л) констатовано у 12 (60,0%) випадках, у решті 40% осіб – коливалося від 2,01 Т/л до 3,02 Т/л. Середній показник Hb становив 55,5 г/л (коливання 32,0–97,0 г/л) та еритроцитів – 1,76 Т/л (коливання 0,86–3,02). Значення сироваткового заліза на час діагностики було у межах 19,0–54,0 мкмоль/л (медіана 36,0). Найвище його значення (54,0 мкмоль/л) виявлено у п'ятирічній пацієнтки, яка до госпіталізації у наше відділення отримувала численні гемотрансфузії з приводу важкої анемії.

Кількість лейкоцитів коливалася від 0,3 Г/л (Гіга на літр) до 3,7 Г/л (медіана 2,2). Число тромбоцитів було в межах від 0,0 Г/л до 51,0 Г/л (медіана 7,5). Меншу за 20,0 Г/л кількість тромбоцитів спостерігали у 14 (70,0%) хворих, у решті 6 (30,0%) дітей їх рівень становив понад 20,0 Г/л (табл. 1, 2).

Щодо досліджуваних нами пацієнтів застосовувалися три різні методи лікування – ІСТ, ТКМ, посиндромна терапія, тому результати ІСТ узагальнено. Лікування здійснювалося наступним чином: у одного хворого (5,0%) терапія стартувала виконанням алогенної ТКМ від HLA-сумісного родинного донора сиблінга в умовах Центру ТКМ НДСКЛ «ОХМАТДИТ» (м. Київ) (рис. 1). Пацієнт перебуває у клініко-гематологічній ремісії. Трьом (15,0%) проводилася посиндромна терапія (преднізолон, ретаболіл, замісна терапія компонентами крові, антибактеріальна, гемостатична терапія). Усі хворі, які отримували посиндромну терапію, померли. Одній (5,0%) дитині застосовано монотерапію циклоспорином, батьки одного хворого відмовилися від подальшого обстеження та лікування. Решта двоє хворих вибули з-під спостереження за віком.

Таблиця 2

Аналіз окремих клініко-гематологічних показників у хворих на НАА

Показник	Усього (n=20)			
	n	%		
Стать	Хлопчики	10	50,0	
	Дівчата	10	50,0	
Вік, роки	<6,0	3	15,0	
	≥6,0 < 15,0	14	70,0	
	≥15,0	3	15,0	
Лейкоцити, Г/л	<2,0	8	40,0	
	≥2,0	12	60,0	
Гранулоцити, Г/л	<0,2	5	25,0	
	≥0,2<0,5	6	30,0	
	≥0,5	9	45,0	
Гемоглобін, г/л	<50,0	13	65,0	
	≥50,0<100,0	7	35,0	
Тромбоцити, Г/л	<20,0	14	70,0	
	≥20,0	6	30,0	
Гепатит	A	3	15,0	
	B	2	10,0	
	C	-	-	
	Комбінований	A+B+	1	5,0
		B+C+	1	5,0
Не ідентифіковано з ознаками гепатиту	3	15,0		
Парвовірус В19		2	10,0	
Цитомегаловірус		2	10,0	
Епштейн-Барр вірус		1	5,0	
Не визначено етіологічний чинник		9	45,0	
Вторинні клональні захворювання	ГМЛ	1	5,0	
	ПНГ	1	5,0	

Через обмежене державне матеріальне забезпечення центру та тривалу офіційну процедуру перерозподілу високоартісних медикаментів, нам не вдалося своєчасно та в повному обсязі забезпечити пацієнтів імуносупресивними медикаментами. Лікування здійснювалося за протоколом SSA 94 14 особам, хоча й з певними відхиленнями від стандарту. Імуносупресивна терапія проводилася різними препаратами, залежно від забезпечення, тому її результати узагальнено. Частина пацієнтів під час першого курсу ІСТ отримали антиtimoцитарний імуноглобулін кроля, інші – антилімфоцитарний імуноглобулін кіньський. Кількість введених доз імуноглобуліну різним хворим коливалася від 5 до 11. У 8-ми дітей першому введенню імуноглобуліну передував 1,5-місячний (коливання 1–2,5) курс ІСТ комбінацією лише преднізолону та циклоспорину (CsA).

У 11-ти (78,6%) із 14-ти дітей проводився перший курс ІСТ, який включав антиtimoцитарний глобулін (АТГ) (кіньський) із середньою кількістю інфузій №8,1 (коливання 5–11 введень) на курс + метилпреднізолон + CsA. З них у клініко-гематологічній ремісії після першого курсу ІСТ перебувають 4 (28,6%) дітей впродовж 160, 115, 110 та 6 міс. відповідно.

Двом хлопчикам із цієї групи після неефективного першого курсу ІСТ двічі виконано в Італії ало-ТКМ від родинного HLA-ідентичного сиблігна. Остання ТКМ виявилася успішною, діти перебувають у тривалій клініко-гематологічній ремісії впродовж 147 та 160 міс. відповідно.

У 2 (14,3%) дітей після першого курсу ІСТ зафіксовано вторинні клональні захворювання. У хлопчика через 84 міс. клініко-гематологічної ремісії після завершення ІСТ розвинувся МДС із надлишком бластів із трансформацією у вторинну гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ), яку зафіксовано у віці 18 років. На жаль, хворий невдовзі помер від прогресування лейкемії. У іншій хворій через 36 міс. з часу первинної діагностики АА після короткочасної парціальної ремісії 12 міс. на фоні тривалої відміни CsA зареєстровано пароксизмальну нічну гемоглобінурію (ПНГ). Дитину врятовано у клініці м. Гамбурга завдяки проведенню ТКМ від неродинного донора у травні 2011 р.

У трьох дітей застосовувався перший курс ІСТ, який включав кролячий АТГ в кількості №6,7 (коливання 5–8) інфузій + метилпреднізолон + CsA. Із цієї когорти у одного хворого зберігається резистентна НАА до двох курсів ІСТ. Він продовжує отримувати CsA, утримується гемотрансфузійна залежність. Готується до виконання ало-ТКМ від неродинного HLA-ідентичного донора у м. Люблін, Польща.

Троє (21,4%) осіб, які отримали другий курс ІСТ із застосуванням АТГ кролячого в кількості №6,3 (діапазон 5–9), перебувають у повній клініко-гематологічній ремісії 44, 108, 117 міс. відповідно. Залежність від гемотрансфузій утримувалася 7,6 міс. (коливання 6–9).

На тлі ІСТ зафіксовано два (14,2%) летальні випадки від геморагічно-септичних ускладнень. Загалом у 11 (78,6%) хворих комбіноване лікування (ІСТ, у деяких у поєднанні з ало-ТКМ) виявилася ефективним, незважаючи на вищезгадані модифікації. Наявність зміненого каріотипу у однієї хворій (45X-X[3]/46,xx[18]) також не знизила ефективності терапії.

Кумулятивний відсоток загального виживання (ризик смерті) за увесь період спостереження, незважаючи на тип терапії (включено два курси ІСТ та хворих, яким проведено ало-ТКМ), становив 60,0% (рис. 2). Діапазон тривалості життя становив 0,2–273,0 міс. (медіана 54,0), трива-

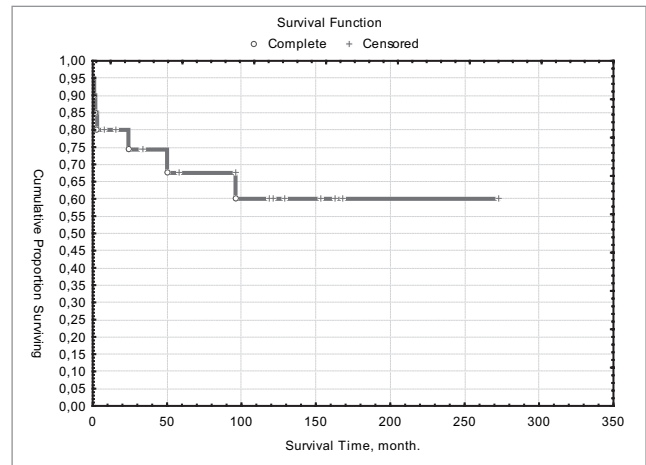


Рис.2. Загальне кумулятивне виживання хворих на НАА незалежно від типу терапії. Криві Каплан—Мейєра

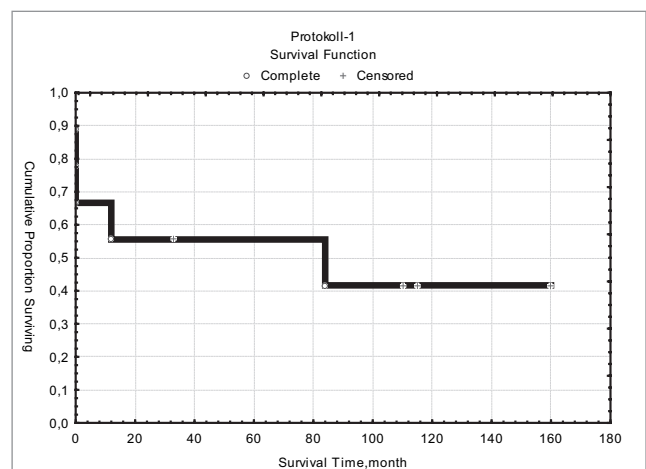


Рис.3. Безподійне виживання хворих на НАА, які отримували перший курс ІСТ. Криві Каплан—Мейєра

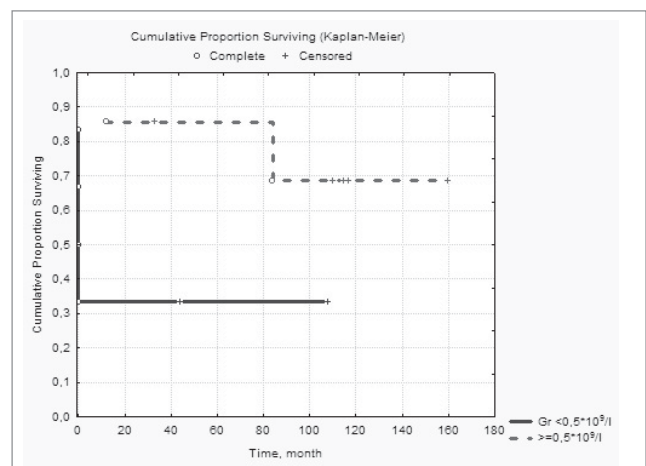


Рис.4. Безподійне виживання хворих на НАА, які отримували ІСТ та ТКМ. Криві Каплан—Мейєра, $p=0,51$, критерій Кокса

лість ремісії коливалася в межах 0,0–160,0 міс. (медіана 31,5 міс.).

Показник безподійного виживання при застосуванні протокольної ІСТ першої лінії був 41,0% (рис. 3).

Безподійне виживання у дітей, щодо яких застосовувалася тільки ІСТ (комплексно), відповідало 0,51. Усі діти (100,0%), яким виконано ТКМ, незважаючи на етап лікування, перебувають у ремісії (рис. 4).

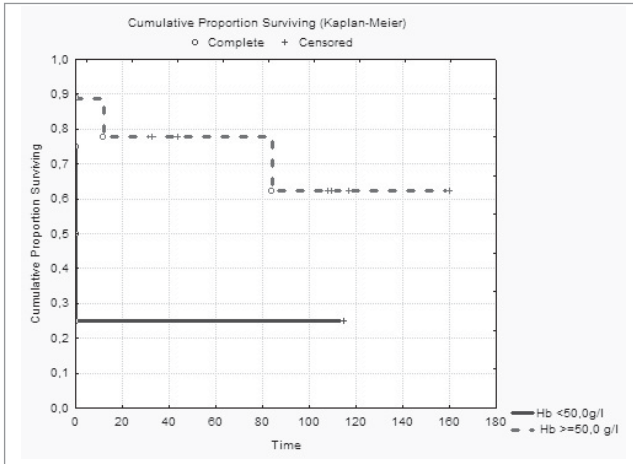


Рис.5. Безподійне виживання хворих на НАА, які отримували ІСТ, залежно від числа гранулоцитів. Криві Каплан—Мейера, $p=0,029$, критерій Кокса

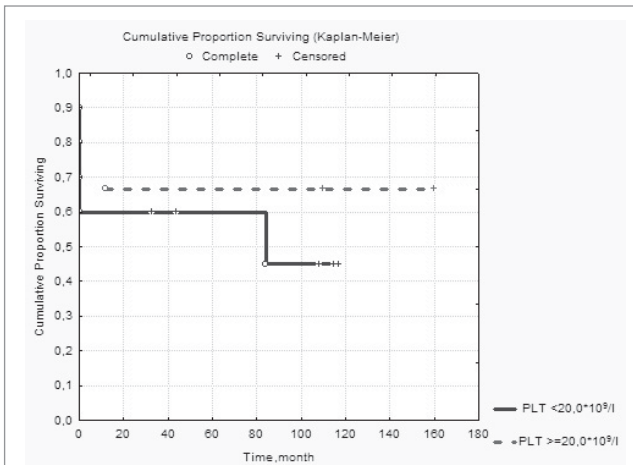


Рис.6. Безподійне виживання хворих на НАА, які отримували ІСТ, залежно від рівня гемоглобіну. Криві Каплан—Мейера, $p=0,05$, критерій Кокса

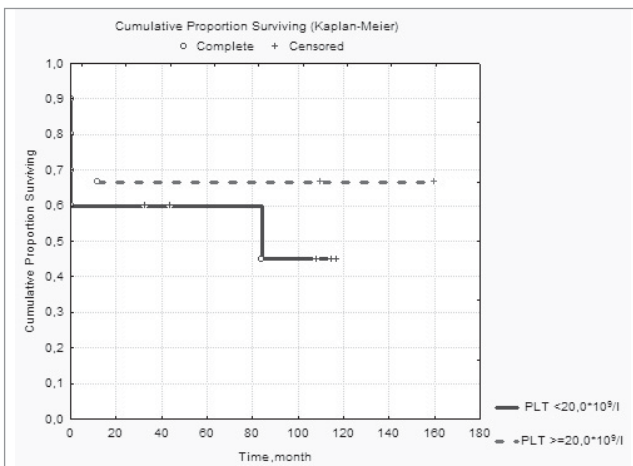


Рис.7. Безподійне виживання хворих на НАА, які отримували ІСТ, залежно від числа тромбоцитів. Криві Каплан—Мейера, $p=0,047$, критерій Кокса

Значно гіршим виявився показник EFS у дітей із кількістю лейкоцитів менше 2,0 Г/л, ніж у групі з лейкоцитами більше 2,0 Г/л (0,30 проти 0,62, $p=0,20$). Встановлено, що безподійне виживання було вірогідно нижчим у групі дітей із числом гранулоцитів менше 0,5 Г/л проти вижи-

вання у хворих, гранулоцити яких були вищими 0,5 Г/л (32,0% проти 68,0%, $p=0,029$) (рис. 5). Суттєво відрізнялися показники виживання у хлопчиків порівняно з дівчатками (38,1% і 66,7% відповідно, $p=0,17$). Тривалість безподійного виживання була меншою у дітей із рівнем гемоглобіну менше 50,0 г/л порівняно з особами з рівнем гемоглобіну більше 50,0 г/л (25,0% проти 62,2%, $p=0,05$) (рис. 6). Відзначено тенденцію до кращих показників EFS у хворих на АА, молодших за 10 років, порівняно з групою хворих, старших за 10 років (56,3% проти 40,0%, $p=0,21$). Хоча не підтверджено статистичної різниці між безподійним виживанням у дітей залежно від ініціального числа лейкоцитів, проте показник був помітно нижчим в осіб із числом тромбоцитів менше 20,0 Г/л (45,0% проти 66,7%, $p=0,47$) (рис. 7).

Дискусія

Набута апластична анемія — доволі рідкісне захворювання дитячого віку і, за літературними даними, зустрічається у світі з частотою від 2 до 10 випадків на 1 000 000 дитячого населення в рік [1,7,8,22,23]. Велика кількість дослідників відзначають, що у країнах Далекого Сходу захворюваність на АА у 2–3 рази вища, ніж у країнах Європи [4,5,7]. За даними ряду публікацій, за останні десятиліття частота захворювання дещо збільшилася. Російські дослідники повідомляють про зростання частоти АА в Іркутській області з 2–3 випадків до 6 на 780 000 дитячого населення [3]. Інші вчені такої тенденції не виявили [14]. Існують повідомлення про вікову структуру хвороби. Одні автори повідомляють, що це захворювання переважно дебютує у віці 5–14 років, зрідка у дітей молодшого віку [4]. Інші дослідники спостерігали пік АА у двох вікових групах — 10–25 років і близько 60 років [9,10]. Ряд дослідників стверджують, що 50,0% випадків АА припадає на підлітків [16,28,31]. Серед обстежених нами хворих переважали діти, старші від шести та молодші від п'ятнадцяти років (70,0%). Нами зареєстровано АА у хлопчиків та дівчаток у співвідношенні 1:1, що відповідає даним ряду літературних джерел [3,5,22].

Апластична анемія характеризується значним зниженням кістково-мозкового кровотворення, що спричиняє дефіцит клітин еритроїдного, нейтрофільного та тромбоцитарного паростків [14]. Саме такі зміни було нами верифіковано при цитологічному та гістологічному дослідженні кісткового мозку хворих. Серед наших пацієнтів переважали діти з важкими формами АА (90,0%), що відповідає даним фахових публікацій [3,4,5,27,40]. Нами встановлено, що у більшості досліджуваних хворих часовий проміжок від перших клінічних проявів хвороби до розгорнутої клінічної картини в середньому становив два місяці (діапазон 0,75–360 місяців).

Згідно з літературними даними, у 80,0% хворих на НАА не вдається визначити етіологічний чинник захворювання [14,38]. Описано, що НАА може розвинути після перенесеного вірусного гепатиту чи іншого вірусного захворювання [13,14,24,38,41]. Наше дослідження свідчить, що у половини пацієнтів НАА зареєстрована після перенесеного вірусного гепатиту (15,0% — гепатиту А, 10,0% — гепатиту В, 5,0% — комбінованого А+В, 5,0% — комбінованого гепатиту В+С). Ряд вчених повідомляють, що у 5,0–10,0% хворих із клінічною картиною гепатиту не вдається ідентифікувати збудник [1,3,6,14,24,38,41]. У переважній більшості наших хворих панцитопенія реєструвалася через 1–9 тижнів (максимально — 6 місяців) після перенесеного гепатиту. Нами встановлено, що у 5,0% пацієнтів хвороба дебютувала

після EBV, а у 10, % хворих визначалися позитивні IgG до CMV та парвовірусу B19.

Удосконалення ІСТ дозволило покращити результати лікування НАА [1,7,13,19,27,28,31,36]. Ефективність терапії насамперед залежить від важкості хвороби і можливості реалізації на ранніх етапах перебігу НАА програми комбінованої ІСТ або ТКМ [9,15,20,27,30,32]. Проте не завжди ІСТ починалася у перші місяці після встановлення діагнозу. Закупівля медикаментів першим хворим із НАА відбувалася за кошти батьків і частково за спонсорські кошти, а надалі забезпечувалася з резервів НАМН України та бюджету. У зв'язку з низьким рівнем захворюваності НАА, препарати для її лікування зберігаються централізовано, з подальшим перерозподілом за місцем вимоги, для конкретного хворого. Процедура отримання необхідних ліків є довготривалою, що не сприяє поліпшенню результатів лікування. Лікування розпочиналося наявними на момент верифікації діагнозу препаратами. На жаль, у більшості осіб на перших етапах лікування використовувалися глюкокортикоїди. Відомо, що тривале застосування глюкокортикоїдів супроводжується розвитком важких ускладнень, як кушингоїдний синдром, артеріальна гіпертензія, стероїдний діабет, остеопороз, асептичні некрози кісток, виразкове ураження шлунково-кишкового тракту тощо за відсутності стійкого терапевтичного ефекту [2,4]. Тривалий агранулоцитоз у комплексі з глюкокортикоїдами, зазвичай, призводив до розвитку важких інфекційних ускладнень, які створювали несприятливі умови для початку інтенсивної імуносупресивної терапії, що також мало вплив на її ефективність.

Як свідчать результати нашого аналізу, перший курс ІСТ був ефективним лише у 35,7% хворих, а після другого курсу ІСТ позитивного ефекту досягнуто у 75,0% пацієнтів. Загальне кумулятивне виживання дітей із НАА впродовж 273 міс. нашого спостереження становить 60,0%, що відповідає даним провідних європейських центрів. Це значний поступ медицини, оскільки, згідно з дослідженнями семидесятих років, виживали лише 25,0–30,0% хворих впродовж двох років, а в перші 6 міс. половина дітей помирала від різних ускладнень [11,12,21,37]. Третина наших хворих померли на різних етапах лікування. Основною причиною смерті стали фатальні геморагічні та септичні ускладнення, а в одного хворого — прогресування вторинного клонального захворювання, що збігається з основними причинами летальності, описаними у літературних джерелах [25,33].

Нами виявлено, що показник EFS був меншим у дітей із АА із первинним числом гранулоцитів 0,5 Г/л — 32,0% проти 68,0%, гранулоцити яких були вищими, та дітей із анемією важкого ступеня з рівнем гемоглобіну менше 50,0 г/л, що підтверджують ряд публікацій [17,21]. З'ясувалося, що число тромбоцитів менше 20,0 Г/л тенденційно є несприятливим чинником. Yoshida N. et al. (2014) представили кращі результати у дітей із АА, молодших за 10 років [16]. У низці досліджень гіршим було виживання у хлопчиків порівняно з дівчатками [11]. Схожі тенденції встановлено й нами.

Ряд авторів стверджують, що у 5,0–30,0% пацієнтів, хворих на НАА, після проведення ІСТ існує високий ризик розвитку клональних захворювань, таких як мієлодиспластичний синдром (МДС), гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ), пароксизмальна нічна гемоглобінурія (ПНГ) [12,34,39,40], що засвідчило наше дослідження, де такі зміни реєструвалися у 14,3% осіб. Deyell R.J. et al. [20] дійшли висновку, що діти з НАА, які отримували ІСТ без підтримки гемопоетичних факторів росту, мали низьку частоту клональної еволюції.

Зважаючи на незадовільні результати лікування НАА при застосуванні ІСТ, у т.ч. розвиток вторинних клональних захворювань, наше дослідження засвідчило, що ало-ТКМ таких дітей із НАА є найефективнішим терапевтичним елементом. Ми вважаємо, що існує необхідність створення Національного реєстру хворих на НАА. Зволікання із початком лікування дітей, хворих на НАА, зумовлене тривалою централізованою процедурою передачі медикаментів, що погіршує ефективність подальшого лікування.

Залишається важливою проблемою розробка ефективних методів лікування рефрактерних форм НАА та широке запровадження ало-ТКМ у пацієнтів за наявності родинного спорідненого донора. Суттєвого покращання результатів лікування дітей із НАА, які потребують ало-ТКМ, можливо досягти в Україні при збільшенні кількості центрів ТКМ, створенні власної бази донорів ТКМ та підключення до міжнародної системи донорів кісткового мозку.

Висновки

1. Лікування апластичної анемії у дитячому віці є складним завданням. Дві третини пацієнтів досягли клінічної повної або часткової відповіді на терапію, яка включала комбіновану ІСТ і /або ало-ТКМ.
2. Найменш ефективним терапевтичним підходом до НАА є посиндромна терапія, яку використовували до часу впровадження програмної імуносупресивної терапії (преднізолон, ретаболіл, замісна терапія компонентами крові, антимікробна, гемостатична терапія). Усі хворі, які отримували посиндромну терапію, померли.
3. Перший курс ІСТ виявився ефективним лише у третині лікованих дітей, хворих на НАА.
4. Застосування другої лінії ІСТ покращує виживання у 75,0% дітей із НАА.
5. Наявність зміненого каріотипу у однієї хворої (45X-X[3]/46,xx[18]) не знизила ефективності імуносупресивної терапії.
6. Найчастішою причиною смерті хворих на НАА, які отримували ІСТ, були важкі геморагічно-інфекційні ускладнення. Лише у 7,1% випадків — вторинні клональні захворювання.
7. Найефективнішим методом лікування НАА, за нашими спостереженнями, є алогенна ТКМ від родинного або неспорідненого донора. У всіх трьох трансплантованих пацієнтів досягнуто одужання з нормалізацією кровотворення.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апластическая анемия у детей / Н. В. Нагорная, Е. В. Бордюгова, А. П. Дудчак [и др.] // *Здоровье ребенка*. — 2013. — № 7 (50).
2. Инфекционные осложнения в дебюте апластической анемии / М. А. Виноградова, Г. А. Клясова, Е. А. Михайлова [и др.] // *Гематология и трансфузиология*. — 2007. — № 4. — С. 16—21.
3. Кузьмина Л. А. Гематология детского возраста / Л. А. Кузьмина. — Москва : Медпресс-информ, 2001. — 400 с.
4. Масчан А. А. Лечение приобретенных апластических анемий у детей / А. А. Масчан // *Детский доктор*. — 1999. — № 3. — С. 31—35.
5. Масчан А. А. Современное лечение апластических анемий / А. А. Масчан // *Труды VI Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство»*, 19—23 апр. 1999 г. — Москва, 1999. — С. 330—344.
6. Михайлова Е. А. Комбинированная иммуносупрессивная терапия больных апластической анемией: эффективность повторных курсов антилимфоцитарного глобулина / Е. А. Михайлова, З. Т. Фидарова, Е. Н. Устинова // *Гематология и трансфузиология*. — 2014. — № 4 (59). — С. 11—18.
7. Михайлова Е. А. Программное лечение больных апластической анемией / Е. А. Михайлова, Е. Н. Устинова, Г. А. Клясова // *Программное лечение лейкозов / под ред. В. Г. Савченко*. — Москва : ГНЦ РАМН, 2008. — С. 328—342.
8. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча гематологія» : наказ МОЗ України від 20.07.2005 №364 [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
9. Скворцов В. В. Современные проблемы диагностики и лечения апластической анемии / В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко // *Терапевт*. — 2010. — № 3. — С. 31—36.
10. Спичак И. И. Результаты лечения пациентов с приобретенной апластической анемией в детском онкогематологическом центре Челябинской областной детской клинической больницы за последнее десятилетие / И. И. Спичак, О. С. Соловьева, Е. В. Башарова // *Педиатрический вестник Южного Урала*. — 2013. — № 2. — С. 16—118.
11. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation / A. Tichelli, H. Schrezenmeier, G. Socie [et al.] // *Blood*. — 2011. — Vol. 117 (17). — P. 4434—4441.
12. Aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: search for a pathogenetic link / A. Griscelli-Bennaceur, E. Gluckman, M. L. Scrobohaci [et al.] // *Blood*. — 1995. — Vol. 85 (5). — P. 1354—1363.
13. Clinical response of antilymphocyte globulin-based treatment in patients in taiwan with aplastic anemia: positive hepatitis C antibody may represent a response predictor / Y. H. Feng, C. J. Yen, W. T. Huang, [et al.] // *Int. J. Hematol.* — 2004. — Vol. 79 (2). — P. 133—137.
14. Erlacher M. Missing Cells: Pathophysiology, Diagnosis, and Management of (Pan) Cytopenia in Childhood / Miriam Erlacher and Brigitte Strahm // *Front Pediatr.* — 2015. — Vol. 3. — P. 64.
15. First-line immunosuppressive treatment in children with aplastic anemia: rabbit antithymocyte globulin / K. Pawelec, M. Salamonowicz, A. Panasiuk [et al.] // *Adv Exp Med Biol.* — 2015. — Vol. 836. — P. 55—62.
16. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy / N. Yoshida, R. Kobayashi, H. Yabe [et al.] // *Haematologica*. — 2014. — Vol. 99 (12). — P. 1784—1791.
17. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia / J. C. Marsh, S. E. Ball, J. Cavenagh [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 2009. — Vol. 147 (1). — P. 43—70.
18. High incidence of Fanconi anaemia in patients with a morphological picture consistent with refractory cytopenia of childhood / A. Yoshimi, C. Niemeyer, I. Baumann [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 2013. — Vol. 160 (1). — P. 109—111.
19. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival / M. Fuhrer, U. Rampf, I. Baumann [et al.] // *Blood*. — 2005. — Vol. 106 (6). — P. 2102—2104.
20. Immunosuppressive therapy without hematopoietic growth factor exposure in pediatric acquired aplastic anemia / R. J. Deyell, E. B. Shereck, R. A. Milner, K. R. Schultz // *Pediatr Hematol Oncol.* — 2011. — Vol. 28 (6). — P. 469—478.
21. Immunosuppressive treatment of aplastic anemia as an alternative treatment for bone marrow transplantation / E. Gluckman, A. Marmont, B. Speck, E.C. Gordon-Smith for the Working Party on Severe Aplastic Anemia of the European Group for Bone Marrow Transplantation // *Semin Hematol.* — 1984. — Vol. 21. — P. 11—19.
22. Kaatsch P. Jahresbericht 2003. Hrsg. Deutsches Kinderkrebsregister / P. Kaatsch, C. Spix. — Mainz, 2004.
23. Korthof E. T. Management of acquired aplastic anemia in children / E. T. Korthof, A. N. Bekassy, A. A. Hussein // *Bone Marrow Transplant.* — 2013. — Vol. 48 (2). — P. 191—195.
24. Lack of known hepatitis virus in hepatitis-associated aplastic anemia and outcome after bone marrow transplantation / R. Safadi, R. Or, Y. Ilan [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* — 2001. — Vol. 27 (2). — P. 183—190.
25. Long-term outcome after immunosuppressive therapy with horse or rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia in children / D. C. Jeong, N. G. Chung, B. Cho [et al.] // *Haematologica*. — 2014. — Vol. 99 (4). — P. 664—671.
26. Myelodysplastic syndrome evolving from aplastic anemia treated with immunosuppressive therapy: efficacy of hematopoietic stem cell transplantation / S. Y. Kim, J. Le Rademacher, J. H. Antin [et al.] // *Haematologica*. — 2014. — Vol. 99 (12). — P. 1868—1875.
27. Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant / C. Dufour, M. Pillon, G Socie [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 2015. — Vol. 169 (4). — P. 565—573.
28. Outcome of aplastic anemia in adolescence: a survey of the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation / C. Dufour, M. Pillon, J. Passweg [et al.] // *Haematologica*. — 2014. — Vol. 99 (10). — P. 1574—1581.
29. Outcomes of immunosuppressant therapy with lower dose of antithymocyte globulin and cyclosporine in aplastic anemia / P. Malhotra, V. Bodh, G. S. Guru Murthy [et al.] // *Hematology*. — 2015. — Vol. 20 (4). — P. 239—244.
30. Pediatric aplastic anemia and refractory cytopenia: A retrospective analysis assessing outcomes and histomorphologic predictors / C. M. Forester, S. E. Sartain, D. Guo [et al.] // *Am. J. Hematol.* — 2015. — Vol. 90 (4). — P. 320—326.
31. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia / P. Scheinberg, C. O. Wu, O. Nunez, N. S. Young // *Br. J. Haematol.* — 2009. — Vol. 144 (2). — P. 206—216.
32. Predictors of response to immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine and prognostic factors for survival in patients with severe aplastic anemia / M. H. Chang, K. H. Kim, H. S. Kim [et al.] // *Eur. J. Haematol.* — 2010. — Vol. 84 (2). — P. 154—159.
33. Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia / Y. Kosaka, H. Yagasaki, K. Sano [et al.] // *Blood*. — 2008. — Vol. 111 (3). — P. 1054—1059.
34. Relapse and clonal disease in children with aplastic anemia (AA) after immunosuppressive therapy (IST): the SAA 94 experience. German/Austrian Pediatric Aplastic Anemia Working Group / M. Fuhrer, S. Burdach, W. Ebell [et al.] // *Klin Padiatr.* — 1998. — Vol. 210 (4). — P. 173—179.

35. Scheinberg P. How I treat acquired aplastic anemia / P. Scheinberg, N.S. Young // Blood. — 2012. — Vol. 120 (6). — P. 1185—1196.
36. Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT / C. Dufour, P. Veys, E. Carraro [et al.] // Br. J. Haematol. — 2015. — Vol. 171 (4). — P. 585—594.
37. Survival after antilymphocyte globulin therapy for aplastic anemia depends on disease severity / J. C. Marsh, J. M. Hows, K. A. Bryett [et al.] // Blood. — 1987. — Vol. 70. — P. 1046—1052.
38. The Clinical and Immune Characteristics of Patients with Hepatitis-Associated Aplastic Anemia in China / Huaquan Wang, Meifeng Tu, Rong Fu [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol. 9 (5). — e98142.
39. The role of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in response to immunosuppressive therapy of patients with severe aplastic anemia / X. Zhao, L. Zhang [et al.] // Ann Hematol. — 2015. — Vol. 94 (7). — P. 1105—1110.
40. Yoshizato T. Chronologic analysis of clonal evolution in acquired aplastic anemia and sMDS / T. Yoshizato // Rinsho Ketsueki. — 2016. — Vol. 57 (4). — P. 430—439.
41. Young N. S. The Pathophysiology of Acquired Aplastic Anemia / N. S. Young, J. Maciejewski // New England Journal of Medicine. — 1997. — Vol. 336 (19). — P. 1365—1372.
42. Young N. S. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia / Neal S. Young // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. — 2013. — Vol. 2013. — P. 76—81.

Приобретенная апластическая анемия: особенности клинико-лабораторных проявлений и течения болезни, анализ лечения

О.И. Дорош¹, И.П. Цымбалюк—Волошин², Р.С. Полищук¹, О.И. Воробель¹, О.О. Трояновська², Л.Л. Скоропад¹, О.И. Козлова¹, А.И. Степанюк¹, Л.Л. Середич¹, А.М. Мих¹, Л.Я. Дубей², Н.А. Рачинська¹, Н.Р. Сирьк¹

¹КЗ ЛОР «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», г. Львов, Украина

²Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Представлен анализ клинико-лабораторных проявлений, особенностей течения приобретенной апластической анемии (ПАА) у детей, а также показана эффективность лечения 20 пациентов. Установлено, что наиболее эффективным методом лечения ПАА является аллогенная трансплантация костного мозга от семейного или неродственного донора, наименее эффективным терапевтическим подходом к лечению ПАА является посиндромная терапия. Программную иммуносупрессивную терапию (ИСТ) получили 14 больных. Часть пациентов во время первого курса ИСТ получили антитимоцитарный иммуноглобулин кролика, другие — антителимфоцитарный иммуноглобулин конский. При применении ИСТ первый ее курс был эффективным только у трети детей, треть детей умерли на разных этапах лечения от геморрагических и инфекционных осложнений; после второго курса ИСТ положительный ответ достигнут у 75,0% детей, у 14,3% детей, которым применялась ИСТ, возникли вторичные клональные заболевания, 7,1% детей оказались резистентными к лечению.

Ключевые слова: дети, приобретенная апластическая анемия, иммуносупрессивная терапия, трансплантация костного мозга.

Acquired aplastic anemia: special features of clinical, laboratory signs and course of the disease, treatment estimation

O.I. Dorosh¹, I.P. Tsybalyuk—Voloshyn², R.S. Polishchuk¹, O.I. Vorobel¹, O.O. Troyanovska², L.L. Skoropad¹, O.I. Kozlova¹, A.I. Stepanyuk¹, L.P. Seredych¹, A.M. Myh¹, L.Ya. Dubey², N.O. Rachynska¹, N.R. Siryk¹

¹Lviv Regional Council Public Institution «Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre», Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

The authors analysed clinical, laboratory signs and course of acquired aplastic anemia (AAA) in 20 children and treatment effectiveness. It was ascertained that allogeneic bone marrow transplantation (AlloBMT) from family and unrelated donor is the most effective treatment approach. At the same time, symptomatic treatment is the least effective treatment approach. 14 children were treated according to the immunosuppressive program. A part of patients achieved antithymocyte globulin (rabbit) in the first course of immunosuppression, another part was treated with antilymphocyte globulin (horse). The first course of immunosuppressive treatment was effective only in 1/3 of patients. 75% of children improved after the second course of immunosuppression. Hemorrhagic and infectious complications caused the death of 1/3 of patients at the different periods of treatment. 14,3% of children in the course of immunosuppressive treatment manifested with secondary clonal diseases. In 7,1% of children the disease was resistant to the treatment.

Key words: children, acquired aplastic anemia, immunosuppressive treatment, bone marrow transplantation.

Сведения об авторах:

Дорош Ольга Игоревна — к.мед.н., врач гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии и отделения консультативной поликлиники КЗ ЛОР «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

Цимбалюк—Волошин Ирина Петровна — к.мед.н., ассистент каф. гематологии и трансфузионной медицины ФПДО НМУ имени Д. Галицкого; зав. отделения гематологии и интенсивной химиотерапии КЗ ЛОР «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

Полищук Романа Степановна — к.мед.н., врач гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии и отделения консультативной поликлиники КЗ ЛОР «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

Воробель Оксана Ивановна — врач гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии КЗ ЛОР «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

Трояновская Ольга Орестовна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии НМУ имени Д. Галицкого; врач гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии КЗ ЛОР «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

Скоропад Лариса Львовна — врач гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии и отделения консультативной поликлиники КЗ ЛОР «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

Козлова Елена Игоревна — врач гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии КЗ ЛОР «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

Степанюк Алла Ивановна — врач гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии и анестезиолог отделения анестезиологии и интенсивной терапии КЗ ЛОР «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

Середич Лилия Петровна — врач цитолог клинической лаборатории КЗ ЛОР «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

Мих Алла Николаевна — врач цитолог клинической лаборатории КЗ ЛОР «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

Дубей Леонид Ярославович — д.мед.н., проф. каф. педиатрии и неонатологии ФПДО НМУ имени Д. Галицкого.

Рачинская Наталия Афанасьевна — цитолог клинической лаборатории КЗ ЛОР «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

Сирьк Наталия Романовна — цитолог клинической лаборатории КЗ ЛОР «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр».

Статья поступила в редакцию 18.09.2016 г.

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

Інновації в медицині – здоров'я нації



VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України



МІЖНАРОДНИЙ СТОМАТОЛОГІЧНИЙ КОНГРЕС



За підтримки:

Президента України



Кабінету Міністрів України



Міністерства охорони здоров'я України



Київської міської державної адміністрації



Під патронатом:

Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я



Національна академія медичних наук України



Організатори:

НМАПО імені П. Л. Шупика



Компанія LMT



МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

DENTALEXPO

МІЖНАРОДНА СТОМАТОЛОГІЧНА ВИСТАВКА



МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ ТА СТОМАТОЛОГІЇ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН

30

25-27
КВІТНЯ
2017

60

НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

350

750

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

11 000

100

ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

Україна, Київ,
вул. Салютна, 2-Б



НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

Генеральний стратегічний партнер:



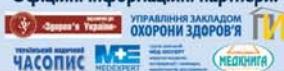
Генеральний інформаційний партнер:



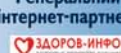
Генеральний інформаційний партнер виставки PHARMAEXPO:



Офіційні інформаційні партнери:



Генеральний інтернет-партнер:



З питань участі у Форумі:

+380 (44) 206-10-16

@med@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

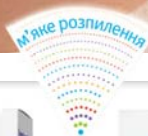
+380 (44) 206-10-99

@congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA



Формула здоров'я
для дорослих
та дитячих
НОСИКІВ.



СептаНазал®

- ✓ **Назальний деконгестант нового покоління з подвійною дією 2 в 1:**
 - **ксилومتазолін** розблокує закладений ніс
 - **декспантенол** сприяє лікуванню слизової оболонки носа.
- ✓ **ШВИДКИЙ початок дії** – 5-10 хвилин.
- ✓ **Тривала дія** – до 11 годин¹.
- ✓ **Без консервантів, завдяки інноваційній системі флакона**

Інформація про лікарський засіб та медичний виріб. Інформація для використання в професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Р.п. МОЗ України №УА/14128/01/01 від 25.12.2014, Р.п. МОЗ України УА/14129/01/01 від 25.12.2014, Свідоцтво про державну реєстрацію №14037/2014 від 27.06.2014.

1. Passali D, Salerni L, Passali GC et al. Nasal decongestants in the treatment of chronic nasal obstruction: efficacy and safety of use. Expert Opinion on Drug Safety 2006; 5(6): 783-90.

ТОВ «КРКА УКРАЇНА»

вул. Старонаводницька, 13, секція В-Г,
офіс 127, п/с 42, 01015, м. Київ,
тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67,
e-mail: Info.ua@krka.biz



СептоАквa®

- ✓ **Точне поєднання мінеральних солей (Na⁺, Cl⁻, Mg⁺, Ca₂⁺, SO₄²⁻, HCO₃⁻) допомагає швидше відновити функції слизової оболонки носа, а також СептоАквa сприяє:**
 - нормалізації функції миготливого епітелію;
 - розрідженню в'язкого слизу та його видаленню;
 - пом'якшенню та очищенню слизової оболонки носа від вірусів, бактерій, алергенів, подразників, часточок пилу, кірок тощо;
 - підтриманню нормального фізіологічного стану слизової оболонки порожнини носа.
- ✓ **Безпечне та просте використання порівняно зі спреями під тиском: анатомічний наконечник, точність дозування.**

СептоАквa®
назальний ізотонічний розчин з точним поєднанням мінеральних солей з дозуючим пристроєм, який адаптований для дорослих та дитячих носиків.

www.krka.ua



Наші високі технології та
знання для створення
ефективних та безпечних
препаратів найвищої якості.

УДК 616.21

С.Б. Безшапочний, О.Г. Подовжній, І.С. Гришина

Комплексна терапія пацієнтів після ендоскопічних хірургічних втручань у носовій порожнині*

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):43-45; doi10.15574/SP.2016.75.55

Мета: дослідити ефективність застосування назального спрею «СептаНазал» у комплексній терапії пацієнтів після перенесених ендоскопічних оперативних втручань у порожнині носа.

Пацієнти і методи. Було обстежено 60 осіб, госпіталізованих на планове оперативне втручання з приводу септопластики, синуситомії та поєднаних операцій. Хворим основної групи інтраназально тричі на добу вводили спрей «СептаНазал». Хворим контрольної групи призначалось традиційне післяопераційне лікування.

Результати. На тлі застосування спрею «СептаНазал» встановлено значну регресію суб'єктивної симптоматики та об'єктивних показників одужання пацієнтів. Закладеність носа зменшилась на 50% в обох групах, при цьому відновлення нюхової функції спостерігалось у 87% пацієнтів основної групи та 50% контрольної. На 7 добу жоден із пацієнтів основної групи не скаржився на біль.

Висновки. Результати дослідження дозволяють рекомендувати включення спрею «СептаНазал» у комплексну терапію ЛОР-патологій.

Ключові слова: оперативне втручання у порожнині носа, комплексна терапія, СептаНазал.

Вступ

За останні роки відмічається значне зростання частки захворювань носа та навколоносових синусів. Нерідко такі захворювання можуть призводити до розвитку орбітальних та інтракраніальних ускладнень, а основні клінічні прояви — утруднене носове дихання, виділення з носа, втрата нюху, головний біль — суттєво знижують якість життя пацієнта. Основною та визначальною ланкою у комплексному лікуванні захворювань носової порожнини на сучасному етапі є адекватне хірургічне втручання на навколоносових синусах, внутрішньоносових структурах та елементах остіомеатального комплексу, тому оптимальною оперативною методикою лікування вважається функціональна ендоназальна ендоскопічна хірургія [1,2]. Ефективність лікування пацієнтів із патологічними станами носової порожнини визначається не лише технічно досконало проведеною операцією, велике значення має ведення хворих у післяопераційному періоді та сумлінне виконання пацієнтом даних йому рекомендацій. При проведенні операції відбувається порушення цілісності слизової оболонки, що супроводжується неприємними симптомами та погіршує якість життя пацієнтів. Тому на етапі раннього післяопераційного періоду дуже важливим є досягнення швидкої епітелізації слизової оболонки, відновлення носового дихання і, як результат, зменшення терміну непрацездатності. З метою зменшення набряку та забезпечення можливості механічного видалення слизу і кірочок з носової порожнини у ранньому післяопераційному періоді місцево застосовують деконгестанти, водно-сольові та масляні розчини. Одним із найперспективніших напрямів післяопераційної реабілітації є широке впровадження у практику ендоназальних лікарських засобів у вигляді аерозолів. Дана лікарська форма є найбільш фізіологічним і безпечним засобом впливу на патологічний процес. Переваги її у тому, що аерозолі безпосередньо впливають на функцію війок миготливого епітелію, слизових залоз, відновлюють водно-електролітний баланс та реологічні властивості носового секрету, полегшують його евакуацію з навколоносових синусів, створюють депо активної

речовини у підслизовому шарі, багатому кровоносними та лімфатичними судинами [4].

На фармацевтичному ринку з'явився новий ринологічний препарат «СептаНазал», що містить у своєму складі комбінацію альфа-симпатоміметичного препарату (ксилометазоліну гідрохлорид 0,05 мг) з аналогом вітаміну (декспантенол — 5 мг) для місцевого застосування на слизову носа. Унікальність спрею «СептаНазал» полягає, перш за все, у тому, що зникає необхідність застосування одночасно декількох лікарських засобів. Ксилометазолін чинить судинозвужувальну дію, внаслідок чого усуває набряк слизової оболонки. Декспантенол є похідним пантотенової кислоти (вітамін В5), що сприяє більш швидкому загоєнню та захищає слизову оболонку носа [3].

Мета: дослідити ефективність застосування назального спрею «СептаНазал» у комплексній терапії пацієнтів після перенесених ендоскопічних оперативних втручань у порожнині носа.

Публікація є фрагментом планової науково-дослідної роботи Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава) «Розробка нових медичних технологій в діагностиці та лікуванні патологій верхніх дихальних шляхів», номер держреєстрації — 0111U006761.

Матеріал і методи дослідження

На базі кафедри оториноларингології з офтальмологією Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» та ЛОР-відділення Полтавської обласної клінічної лікарні було обстежено 60 осіб, госпіталізованих на планове оперативне втручання з приводу септопластики, синуситомії та поєднаних операцій.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

1. Чоловіки та жінки у віці старше 15 років.
2. Планове оперативне втручання (септопластика, синуситомія).

3. Здатність пацієнта до адекватної співпраці.

Критерії виключення із дослідження:

1. Вік до 15 років.

* Оpubліковано: Современная педиатрия. — 2016. — №3 (75). — С. 55–57

2. Індивідуальна непереносимість будь-якого з компонентів препарату.

3. Вагітність та годування грудьми.

4. Пацієнти з гіпотиреозом, глаукомою, гострими коронарними захворюваннями.

5. Пацієнти, що вживають інгібітори MAO.

6. Пацієнти з бактеріальними риносинуситами.

Усі пацієнти були розділені на дві групи – основна (n=30) та контрольна (n=30). Хворим контрольної групи призначалось традиційне післяопераційне лікування. Хворим основної групи було застосовано удосконалену методику післяопераційного лікування, при якій інтраназально три рази на добу вводили спрей «СептаНазал». За допомогою листка спостереження проводилась суб'єктивна оцінка загального стану пацієнта по 10-сантиметровій візуально-аналоговій шкалі (VAS) та оцінка за такими критеріями, як закладеність носа, втрата нюху та біль за день до операції, на 2, 3, 4, 5, 6, 7 дні після операції. Оцінку кожної ознаки проводили за 4-бальною шкалою: 0 – симптоми відсутні, 1 – слабкі (симптоми є, але вони не дратують), 2 – помірні (симптоми є, вони дратують), 3 – виражені (симптоми заважають займатись повсякденними справами). Об'єктивну оцінку проводили за допомогою оптичної риноскопії за наступними критеріями: гіперемія слизової оболонки носової порожнини, набряк носових раковин, виділення у носовій порожнині на 3, 5, 7 добу після операції.

Результати дослідження та їх обговорення

Пацієнти обох груп з моменту видалення тампону і до сьомої доби відмічали покращення самопочуття, зменшення суб'єктивних симптомів, що підтверджувалось даними як суб'єктивного, так і об'єктивного досліджень. Починаючи з третьої доби, у пацієнтів основної групи середнє значення виразності оцінюваних ознак було менше порівняно з контрольною. Дані таблиць 2 і 3 демонструють динаміку регресії суб'єктивної симптоматики та об'єктивних показників одужання пацієнтів у різних групах.

Таблиця 1

Суб'єктивна оцінка симптомів

Ознака	Група	День спостереження						
		0	2	3	4	5	6	7
Оцінка загального стану	Контрольна	4,5	4,2	2,8	2,5	2,5	2,3	2,3
	Основна	5,9	4,6	4,1	3,1	2,7	2,4	2,2
Закладеність носа	Контрольна	2,0	-	1,7	1,5	1,4	1,2	1,0
	Основна	2,1	-	1,6	1,4	1,2	1,0	0,8
Втрата нюху	Контрольна	1,8	-	2,0	1,8	1,0	0,8	0,5
	Основна	1,9	-	1,3	1,1	0,7	0,5	0,1
Біль	Контрольна	0,8	1,3	0,7	0,4	0,1	0,07	0,06
	Основна	1,2	1,1	0,3	0,2	0,2	0,02	0

Таблиця 2

Об'єктивна оцінка симптомів

Ендоскопічна риноскопія	Група	3 доба	5 доба	7 доба
Набряк	контрольна	1,9	1,7	1,4
	основна	1,8	1,6	1,2
Гіперемія	контрольна	2,0	1,7	1,5
	основна	1,9	1,6	1,3
Виділення з носа	контрольна	1,7	1,4	1,0
	основна	1,6	1,2	0,8

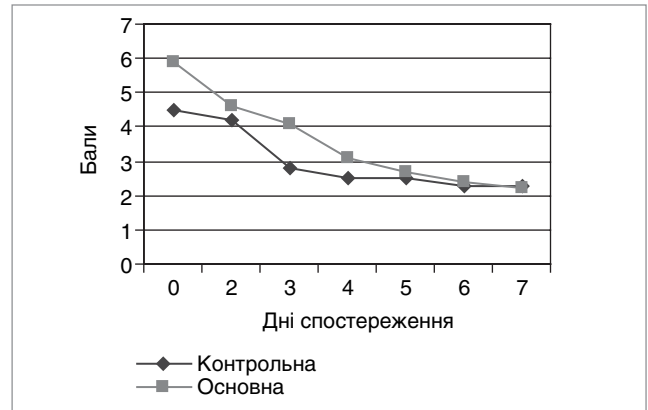


Рис.1. Оцінка загального стану за візуально-аналоговою шкалою

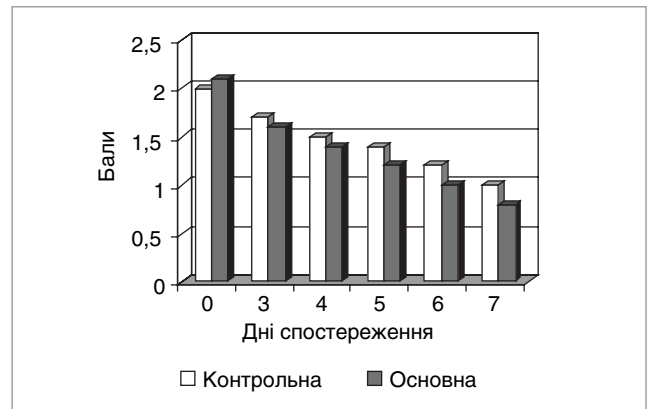


Рис.2. Динаміка зменшення симптому закладеності носа

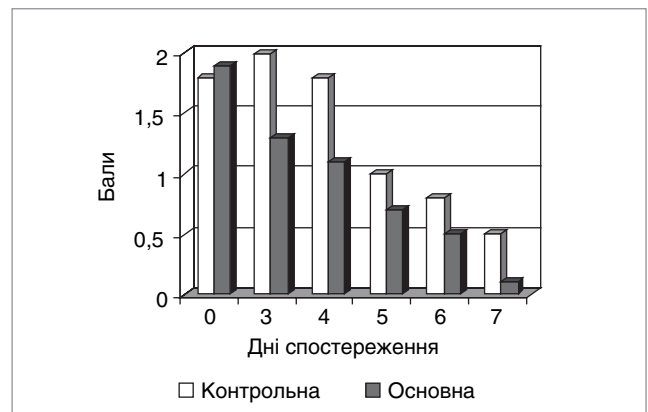


Рис.3. Динаміка зменшення симптому втрати нюху

На рис. 1 наведені результати порівняльної оцінки загального стану пацієнтів до операції та у ранньому післяопераційному періоді. Встановлено, що пацієнти основної групи відмічали більш швидке покращення відносно початкового стану на 1,5 бала порівняно з контрольною групою.

Закладеність носа зменшилась на 50% в обох групах, при цьому відновлення нюхової функції спостерігалось у 87% пацієнтів основної групи та 50% контрольної (рис. 2–3).

Незважаючи на те, що у пацієнтів основної групи до оперативного втручання показник болю був на 0,4 бала вищий, ніж у контрольній, на 7 добу жоден із пацієнтів основної групи не скаржився на біль (рис. 4).

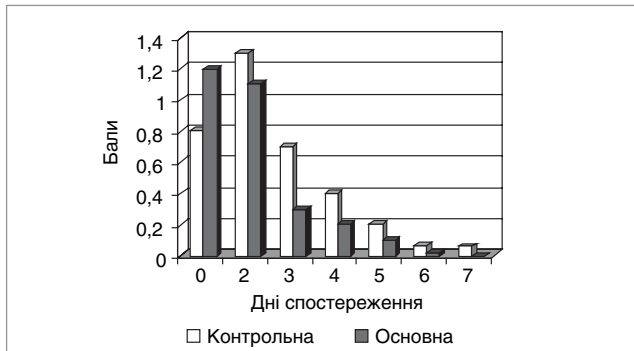


Рис. 4. Динаміка зменшення болю

Висновки

Інтраназальне застосування спрею «СептаНазал» сприяє механічному видаленню слизу та кірочок, зменшує набряк та виділення, прискорює процеси епітелізації, є ефективним засобом для відновлення слизової оболонки носа після оперативних втручань на носовій перегородці та навколососових синусах, що сприяє швидкому усуненню неприємних симптомів закладеності носа, втрати нюху, ринореї, за рахунок чого досягається покращення якості життя пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень. Результати дослідження засвідчують доцільність подальшого впровадження даної терапевтичної тактики у клінічну практику.

ЛІТЕРАТУРА

1. Безшапочний С. Б. Ендоскопічна ендоназальна функціональна хірургія: достоїнства, недоліки, перспективи / С. Б. Безшапочний, В. В. Лобурець // Ринологія. — 2002. — № 2. — С. 3—10.
2. Безшапочний С. Б. Клинико-морфологические аспекты риносинуситов / С. Б. Безшапочный, Ю. А. Гасюк, В. В., Лобурец. — Киев, 2013. — 150 с.
3. Інструкція до застосування препарату «СептаНазал».
4. Савчук О. І. Рання післяопераційна реабілітація хворих на хронічні риносинусити: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.19 «оториноларингологія» / Савчук Олег Ігорович. — Київ, 2008. — 121 с.

Комплексная терапия пациентов после эндоскопических хирургических вмешательств в полости носа

С.Б. Безшапочный, О.Г. Подовжний, И.С. Гришина

ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия»

Цель: исследовать эффективность применения спрея «СептаНазал» в комплексной терапии пациентов после перенесенных эндоскопических оперативных вмешательств в полости носа.

Пациенты и методы. Было обследовано 60 лиц, госпитализированных на плановое оперативное вмешательство по поводу септопластики, синусотомии и смешанных операций. Большим основной группы интраназально три раза в сутки вводили спрей «СептаНазал». Большим контрольной группы назначалось традиционное послеоперационное лечение.

Результаты. На фоне применения спрея «СептаНазал» установлена значительная регрессия субъективной симптоматики и объективных показателей выздоровления пациентов. Заложенность носа уменьшилась на 50% в обеих группах, при этом восстановление нюхательной функции наблюдалось у 87% пациентов основной группы и 50% контрольной. На седьмые сутки ни один из пациентов основной группы не жаловался на боль.

Выводы. Результаты исследования позволяют рекомендовать включение спрея «СептаНазал» в комплексную терапию ЛОР-патологии.

Ключевые слова: оперативное вмешательство в полости носа, комплексная терапия, СептаНазал.

The combined therapy of patients after endoscopic surgery of the nasal cavity

S.B. Bezshapochnyy, O.G. Podovzhniy, I.S. Gryshyna

SHEI Ukrainian Medical Dental Academy, Poltava

The results of clinical studies of the effectiveness of nasal spray «SeptaNasal» in a treatment of patients after an endoscopic surgery in the nasal cavity. A research was conducted at the department of otorhinolaryngology with ophthalmology of Higher Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Dental Academy» and ENT-department of Poltava Regional Hospital. A significant regression of subjective symptoms and objective indicators of recovery of patients who used the spray «SeptaNasal» was established. This group experienced more rapid improvement relative to the initial state by 1.5 points compared to the control group. A symptom of nose stuffiness decreased by 50% in both groups, and the restoration of an olfactory function was observed in 87% of patients in the main group and 50% of patients in the control. On day 7, none of patients in the main group complained about the pain.

Key words: surgery of the nasal cavity, combined therapy, SeptaNasal.

Сведения об авторах:

Безшапочный Сергей Борисович — д.мед.н., проф. каф. оториноларингологии с офтальмологией ВГУЗ «Украинская медицинская стоматологическая академия». Адрес: г. Полтава, ул. Шевченко, 23; тел. (+380532) 56 44 94.

Подовжний О.Г. — ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия». Адрес: г. Полтава, ул. Шевченко, 23.

Гришина И.С. — ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия». Адрес: г. Полтава, ул. Шевченко, 23.

Статья поступила в редакцию 25.03.2016 г.

Y. Marushko, T. Hyschak

N-terminal brain natriuretic peptide in children with different forms of primary hypertension

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):46-50; doi 10.15574/SP.2016.78.46

Background. The serum level of NT-proBNP plays a significant role in the regulation of intravascular volume and vascular tone. Current study includes children with primary hypertension (PAH).

Aims. The aim of the study is to investigate the level of serum NT-proBNP in children with various forms of primary hypertension (PAH) and prognostic significance for the development of myocardial dysfunction in children depending on the form of PAH.

Objectives. The study involved 71 children at the age of 9–17 years old, among them – 53 with PAH and 18 – with normal blood pressure.

Methods. All children underwent general clinical examination, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), echocardiography, determination of NT-proBNP in serum by ELISA.

Results. The serum NT-proBNP level in children with degree II PAH was $31,23 \pm 9,32$ fmol/ml, with degree I PAH – $59,48 \pm 20,73$ fmol/ml, which was higher than in control group ($12,48 \pm 2,18$ fmol/ml, $p < 0,05$). Among the 7 children with EF less than 55% only one child's NT-proBNP level was higher than 300 fmol/ml. Concentric LV remodeling was observed in $32,3 \pm 8,4\%$ of children with stable PAH and $22,7 \pm 8,9\%$ of labile PAH. The NT-proBNP increase in serum of females occurs at stage II PAH, in males - already at stage I PAH; systolic dysfunction in children with PAH is rare and it is accompanied with increased levels of NT-proBNP above 300 fmol/ml.

Key words: NT-proBNP; Children; Primary hypertension.

Introduction

Natriuretic peptides play an important role in the regulation of intra-vascular blood volume and vascular tone and their increase is an important compensatory mechanism that reduces the activity of the sympathoadrenal and renin-angiotensin-aldosterone system [1,4,19].

Brain natriuretic peptides – BNP and NT-proBNP – have the greatest clinical significance. With systolic or diastolic dysfunction, NT-proBNP level increases significantly. It is proved that the level of NT-proBNP is directly correlated with the severity of heart failure, the size of the left ventricle (LV) and the thickness of its walls in dilated and hypertrophic cardiomyopathy [9] and other diseases in children [5,6].

Research in adult patients with primary hypertension (PAH) showed that the increase in plasma natriuretic peptides level associated with left ventricular hypertrophy² may precede the development of such hypertrophy and it is a reliable marker for the presence of diastolic dysfunction or high risk of its development [10]. Determination of NT-proBNP has a great prognostic value in PAH adults. Its increase is assessed as one of the risk factors for hypertension in non-hypertensive patients [7], as well as an unfavorable prognostic factor in already formed PAH [12].

In children with PAH, similar investigations are not available. Therefore, further study of the levels of NT-proBNP is relevant today to improve diagnosis and clarify the pathogenic heart disease mechanisms in children and adolescents with PAH.

Aim: to investigate the serum level of NT-proBNP in children with various forms of PAH and its prognostic significance for the development of myocardial dysfunction in children depending on the form of PAH.

Methods. 71 children aged 9–17 years participated in the research. The main group consisted of 53 children with PAH. The diagnosis was established on the basis of blood pressure measurement and daily monitoring of blood pressure (ABPM). Based on ABPM results, several subgroups were allocated: the first one – children with stable degree II PAH

(systolic blood pressure (SBP) load more than 80%), the second group – children with stable degree I PAH (SBP load – 50–80%), the third group – children with labile PAH (SBP load – 25–50%). The control group consisted of 18 healthy children with normal blood pressure.

The study didn't include children with symptomatic hypertension, heart disease, carditis, kidney disease.

All children underwent general clinical examination, ABPM, echocardiography, determination of NT-proBNP in serum by ELISA.

The following values were determined by the echocardiography: left ventricular diastolic diameter (LVDD); left ventricular systolic diameter (LVSD); LV ejection fraction (EF); LV myocardial mass (LVM); left ventricular mass index (LVMI); LV posterior wall thickness (LVPW); interventricular septum thickness (IVS); left ventricular systolic and diastolic volumes (LVSV and LVDV); relative wall thickness (RWT).

LVM was determined according to R.B. Devereux et al. (1986) formula:

$$LVM (g) = 0.80(1.04(IVS + LVED + LVPW)^3 - (LVED)^3) + 0.6$$

LVMI is calculated by the formula:

$$LVMI = \frac{LVM}{(\text{height})^{2.7}}$$

Characteristic value of LVMI was taken for 95-percentile value depending on the age and gender (Philip R., 2009).

Based on the type of ventricular remodeling, R.M. Lang et al. (2005) suggested a classification to the American Society of Echocardiography and the European Association of Echocardiography according to which the following types of remodeling were established: normal LV geometry (LVMI is not increased, $RWT < 0,42$); concentric LV remodeling (LVMI is not increased, $RWT > 0,42$); concentric hypertrophy (LVMI is increased, $RWT > 0,42$); eccentric hypertrophy (LVMI is increased, $RWT < 0,42$).

Serum NT-proBNP level in children with various forms of PAH

Table 1

Groups	NT-proBNP, fmol/ml
1. Degree II stable PAH, n=16	31.23±9.32 ^{*1-4;1-3}
2. Degree I stable PAH, n=15	59.48±20.73 ^{*2-4;2-3}
3. Labile PAH, n=22	5.98±1.51 ^{*3-4}
4. Control group, n=18	12.48±2.18

Note: * – p < 0.05

Serum NT-proBNP in children with various forms of PAH by gender

Table 2

Groups	Gender	NT-proBNP
1. Degree II stable PAH	boys, n=8	35.55±15.0
	girls, n= 8	22.58±2.95 ^{*1-4}
2. Degree I stable PAH	boys, n=10	79.11±29.06 ^{*2-4}
	girls, n=5	15.3±5.16#
3. Labile PAH	boys, n=12	4.08±1.01 ^{*3-4;1-3;2-3}
	girls, n=10	7.89±2.81
4. Control group	boys, n=10	13.15±3.0
	girls, n=8	11.9±3.70

Note: * – p < 0.05 between groups; # – p < 0.05 between boys and girls in groups

Mean daytime and nighttime systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), SBP and DBP load, SBP and DBP dipping, blood pressure variation coefficient (BPVC) were determined by ABPM. BPVC was calculated by the formula: BPSD×100/SBP or DBP, respectively, for SBP and DBP, where BPSD is standard deviation for blood pressure.

For the evaluation of results, generally accepted methods of mathematical statistics were used. Univariate analyses for group comparisons of continuous variables were performed using Student's t-test. The relationship of these hemodynamic parameters was determined as the Pearson correlation coefficient. A p value < 0,05 was considered to be statistically significant.

Results. Determination of the serum NT-proBNP level in children with various forms of PAH showed higher levels of NT-proBNP in children with stable PAH compared with the control group (Table 1).

Boys were characterized by higher levels of NT-proBNP compared to girls in stable PAH. As provided in Table 2, they experienced a significant increase in NT-proBNP at the stage of degree I stable PAH, girls – at the stage of degree II stable PAH (Table 2).

In previous studies, we found that in healthy children at the age of 9–17 years old, serum NT-proBNP is less than 28 fmol/ml. This study demonstrated that 9.1±6.1% of children with labile PAH had levels of NT-proBNP above 28 fmol/ml, whereas among children with degree II stable PAH and degree I stable PAH, this number was 32.3±11.6% and 40.0±12.6%, respectively.

In 4 children with stable PAH, NT-proBNP level was more than 100 fmol/ml. All of them were males and differed from other children by higher mass and growth rates and had a longer history of hypertension (Table 3).

ABPM results in surveyed children presented in Table 3 indicate higher values of SBP, SBP load and variability of blood pressure in children with high levels of NT-proBNP. In children with levels of NT-proBNP above 100 fmol/ml, echocardiographic data found higher (p<0.05) LVM, LVPW and IVS values. Left ventricular cavity dimensions and RWT were characterized by tendency to greater values compared to those in children with lower NT-proBNP.

Low levels of NT-proBNP compared with the control group were found mainly in boys with labile PAH (Table 2), indicating a lack of activation of regulatory processes in these patients.

The most significant correlation of NT-proBNP with studied parameters are presented in Figure 1.

It should be noted that these links were observed only in patients with stable PAH unlike in those with labile PAH, and they had certain differences in children with various degrees of stable PAH. Thus, the level of NT-proBNP, regardless of the degree of stable hypertension, had a positive correlation with the average daily level of blood pressure variability and blood pressure parameters according to the ABPM data, with

The research results in children with PAH at different values of NT-proBNP

Table 3

Indicator	NT-proBNP		
	less than 28 fmol/ml	28-100 fmol/ml	more than 100 fmol/ml
Weight, kg	62.20±2.46	65.5±3.11	92.25±7.89 ^{*1-3;2-3}
Height, cm	165.62±1.64	164.25±1.84	185.0±4.61 ^{*1-3;2-3}
The duration of hypertension, years	1.98±0.10	2.23±0.11	3.25±0.37 ^{*1-3;2-3}
SBP, mmHg	131.26±1.63	136.4±5.28	145.75±2.29 ^{*1-3}
DBP, mmHg	71.38±1.10	76.80±4.85	74.50±1.50
SBP load, %	52.91±3.79	65.26±10.62	75.65±7.83 ^{*1-3}
DBP load, %	22.15±3.12	42.16±10.97	29.32±11.21
SBP dipping, %	3.32±1.04	0.69±1.13	2.91±3.08
DBP dipping, %	9.25±1.37	8.34±3.85	7.75±4.70
Day time systolic BPVC, %	8.56±0.32	7.69±0.58	10.14±0.71 ^{*1-3;2-3}
Day time diastolic BPVC, %	11.89±0.46	10.27±1.69	13.86±3.01
Night time systolic BPVC, %	10.22±0.68	7.56±1.08	11.42±1.43 ^{*2-3}
Night time diastolic BPVC, %	13.60±0.80	8.81±1.33	16.54±1.29 ^{*2-3}
LVDD, cm	4.36±0.10	4.20±0.09	4.85±0.43
LVSD, cm	2.82±0.09	2.55±0.15	3.15±0.40
EF, %	64.38±1.36	69.17±4.93	64.24±6.13
LVM, g	115.41±6.68	106.88±10.59	180.78±23.92 ^{*1-3;2-3}
LVMI, g/m ^{2.7}	29.09±1.37	28.16±2.83	34.21±4.25
LVPW, cm	0.84±0.02	0.90±0.05	1.05±0.03 ^{*1-3;2-3}
IVS, cm	0.78±0.02	0.73±0.04	0.96±0.11 ^{*2-3}
RWT	0.39±0.01	0.43±0.02	0.45±0.05

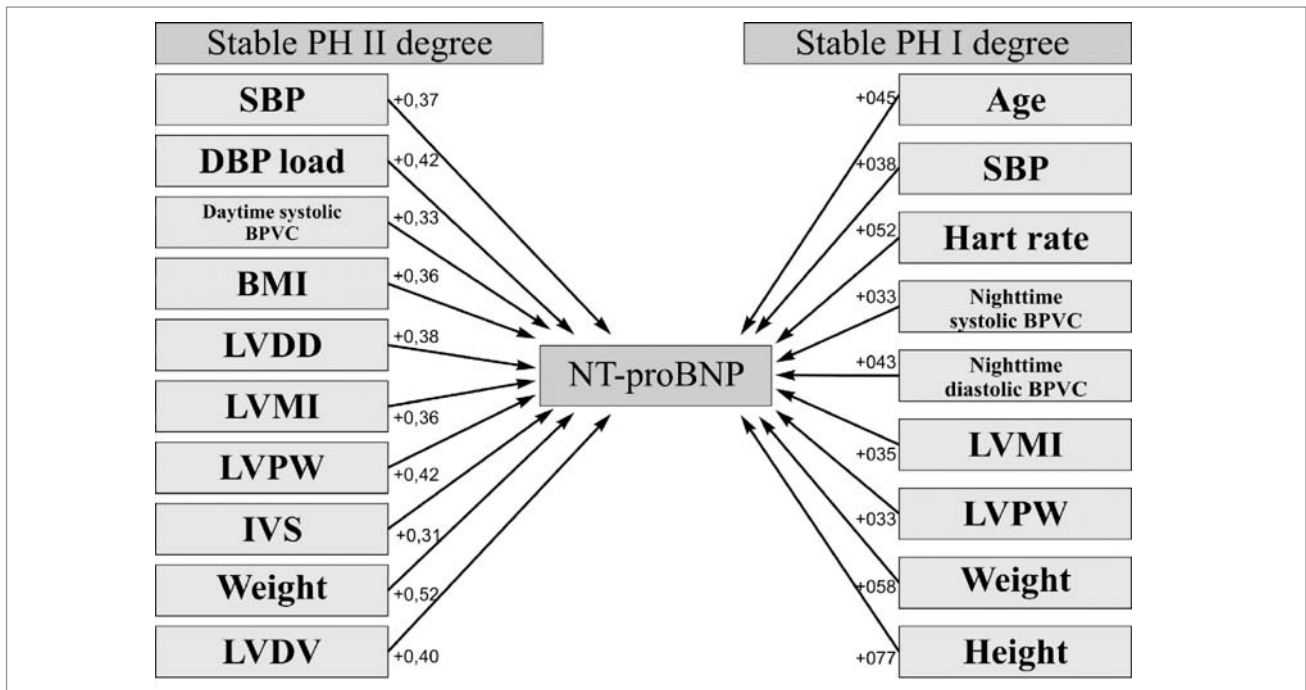


Fig. 1. The most significant correlative relationship of NT-proBNP with anthropometric data, echocardiography results and ABPM in children with stable hypertension (BMI — body mass index)

the magnitude of weight gain in children, as well as LVPW according to echocardiography. In addition, positive correlation with LVDD, LVDV, IVS, and consequently, with LVMI were observed in degree II PAH. In degree I stable PAH, such a clear connection with the above mentioned heart parameters were not found. These data may indicate that at the stage of degree I stable PAH endocrine system of the heart is just beginning to be involved in the pathogenic processes in the body in PAH and its high activity in children is formed at the stage of degree II stable PAH.

The connection of the NT-proBNP level with the body mass index (BMI) is clearly observed only at the stage of degree II stable PAH. In degree I stable PAH, the level of NT-proBNP is correlated with both the weight and height of children, resulting in the loss of connections with BMI.

Based on echocardiographic data, left ventricular hypertrophy was met in 7 out of 31 (22.6±7.5%) children with stable PAH (in 6.5±4.4% — concentric and in 12.9±6.0% —

eccentric) and in 1 child (4.5±4.4%) with labile PAH (eccentric). Concentric left ventricular remodeling was observed more frequently — in 32.3±8.4% of children with stable PAH and 22.7±8.9% — with labile PAH.

The diagrams demonstrate that children without hypertrophy and remodeling show relatively high levels of NT-proBNP formed at the stage of degree II stable PAH, and in hypertrophy and remodeling — at an earlier stage of hypertension stabilization (Figure 2).

It should be noted that these links were observed only in patients with stable PAH unlike in those with labile PAH, and they had certain differences in children with various degrees of stable PAH. Thus, the level of NT-proBNP, regardless of the degree of stable hypertension, had a positive correlation with the average daily level of blood pressure variability and blood pressure parameters according to the ABPM data, with the magnitude of weight gain in children, as well as LVPW according to echocardiography. In addition, positive correlation with LVDD, LVDV, IVS, and consequently, with LVMI were observed in degree II PAH. In degree I stable PAH, such a clear connection with the above mentioned heart parameters were not found. These data may indicate that at the stage of degree I stable PAH endocrine system of the heart is just beginning to be involved in the pathogenic processes in the body in PAH and its high activity in children is formed at the stage of degree II stable PAH.

The connection of the NT-proBNP level with the body mass index (BMI) is clearly observed only at the stage of degree II stable PAH. In degree I stable PAH, the level of NT-proBNP is correlated with both the weight and height of children, resulting in the loss of connections with BMI.

Based on echocardiographic data, left ventricular hypertrophy was met in 7 out of 31 (22.6±7.5%) children with stable PAH (in 6.5±4.4% — concentric and in 12.9±6.0% — eccentric) and in 1 child (4.5±4.4%) with labile PAH (eccentric). Concentric left ventricular remodeling was observed more frequently — in 32.3±8.4% of children with stable PAH and 22.7±8.9% — with labile PAH.

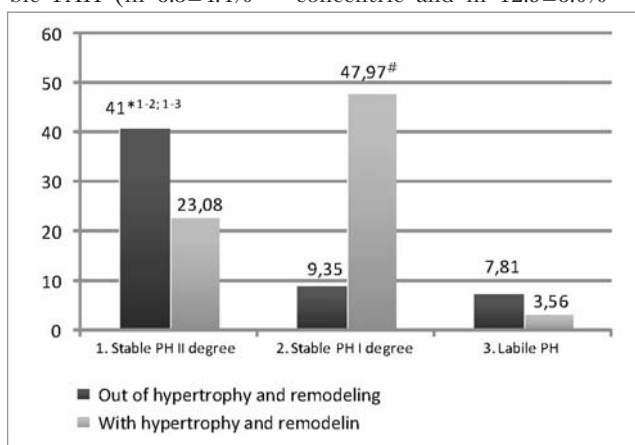


Fig. 2. Level of NT-proBNP (fmol/ml) depending on the presence of myocardial remodeling in children with various forms of PH
* — p <0,05 between groups;
— p <0,05 between children with signs and with no signs of LVH)

The diagrams demonstrate that children without hypertrophy and remodeling show relatively high levels of NT-proBNP formed at the stage of degree II stable PAH, and in hypertrophy and remodeling — at an earlier stage of hypertension stabilization (Figure 2).

The value of left ventricular ejection fraction less than 55% was observed in 6 of 31 (9.7±5.3%) children with stable PAH and in 1 of 22 (4.5±4.4%) child with labile PAH. However, only one child reported NT-proBNP values characteristic of systolic dysfunction (ejection fraction — 47%, NT-proBNP — 311.9 fmol/ml). In others, levels of NT-proBNP did not exceed 28 fmol/ml and ejection fraction was within 49–55%, indicating a relatively rare formation of systolic dysfunction in children with PAH.

Discussion. The ability to predict heart disease as a target organ in children with PAH depending on the level of NT-proBNP is a key issue, but works devoted to solving this problem are not enough and some are not clear. In particular, there are several reports regarding the impact of overweight on NT-proBNP level in children with hypertension. According to some authors, this relationship is found regardless of a child's gender [18], others have reported higher levels of NT-proBNP in boys with PAH and obesity, and lack of NT-proBNP correlation with body weight, systolic and diastolic blood pressure in girls with PAH [15]. Some studies, however, show a lack of clear links of natriuretic peptides with weight and blood pressure in children [11].

Today, the issue of low levels of NT-proBNP in certain categories of patients is also unclear [8].

This study points to possible causes for different results by other authors. We believe that one of these reasons is that labile and stable hypertension in children is formed under different conditions: for children with labile PAH, low NT-proBNP is typical, for children with stable PAH — high NT-proBNP. In conducted studies, no results are evaluated depending on the form of hypertension. Based on our data, we can assume that in children with stable PAH, increase in NT-proBNP is a necessary compensatory mechanism that balances the activity of sympathoadrenal system.

In children with labile hypertension, activation system which includes NT-proBNP is inadequate and that causes sharp fluctuations of pressure.

According to our data, the level of NT-proBNP above 28 fmol/ml is the criterion of increased hormonal activity of the heart in children of 9–17 years old. These data were first received in the previous study [11]. At the examination of children with different levels of exercise tolerance, we found that children with high relative maximum oxygen consumption and normal myocardium reserve capacity had of NT-proBNP level ranged from 2.12 fmol/ml to 27.88 fmol/ml. In children with reduced exercise tolerance, however, average NT-proBNP values were 4.2 times higher. Our data go back to the studies by other authors. For example, according to one study, the hypertensive heart disease with preserved systolic function in adults is diagnosed with NT-proBNP levels over 21.67 fmol/ml [13].

Our study demonstrates that girls had lower blood NT-proBNP values as well as the study of Pervanidou Pet al. [15]. Their average level of NT-proBNP, even in degree II stable PAH, doesn't exceed 28 fmol/ml. This may be due to better compensatory mechanisms in females aimed at normalizing blood pressure in comparison with males. It is known that stable PAH in girls occurs less frequently compared to boys and blood pressure is not as high as in boys even in stable PAH [17,20]. It also should be considered that the neuroendocrine system of the heart is closely related to other hormones. Proof of this is the close relationship of NT-proBNP levels with testosterone in adolescents [16] which correlates with the stage of puberty [14]. But NT-proBNP is one of the components of a complex and multi-adaptive system that participates in the body adjustment to fluctuations of blood pressure.

Prospects for the development of scientific research are further investigations of the links between the neuroendocrine system of the heart in children with PAH and the levels of hormones that regulate vascular tone, endothelial factors vasoconstriction and vasodilation, the effect of different treatment regimens on the level of NT-proBNP and myocardial remodeling in children with PAH.

References

1. Marushko YV, Hyschak TV, Khomych OV. The content of N-terminal brain natriuretic peptide and exercise tolerance in children with secondary cardiomyopathy and correction of the change agents by the «Agvantar». *Modern Pediatrics*. 2015; 2(66):62–6.
2. Elbasan Z, Gur M, Sahin D et al. N-Terminal brain natriuretic peptide levels and abnormal geometric patterns of left ventricle in untreated hypertensive patients. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2014;36(3):153–8.
3. Li AM, Au CT, Zhu JY et al. Plasma natriuretic peptides in children and adolescents with obstructive sleep apnea and their changes following intervention. *Frontiers in Pediatrics*. 2014;2:22.
4. Saidova VT. Diagnostic value of natriuretic peptides in pediatrics. *Kazan medical journal*. 2013;94(3):350–4.
5. Buddhe S, Dhuper S., Kim R et al. NT-proBNP levels improve the ability of predicting a hemodynamically significant patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants. *J. Clin. Neonatol*. 2012;1(2): 82–6.
6. Vijlbrief D, Benders M, Kemperman H et al. Use of cardiac biomarkers in neonatology. *Pediatr.Res*. 2012;72:337–43.
7. Duprez Daniel A, Jacobs Jr David R, Bahrami Hossein et al. NT-proBNP predicts the development of arterial hypertension in normotensive and prehypertensive subjects: the multiethnic study of atherosclerosis (MESA). *Journal of Clinical Hypertension*. 2012;14:157.
8. Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, Emdin M. The paradox of low BNP levels in obesity. *Heart Failure Reviews*. 2012;17(1):81–96.
9. Rusconi P, Ludwig D, Sandhu S et al. Cross validation of NT-proBNP as a predictor of cardiac transplant in children with dilated cardiopathy. 2011;14:425–8.
10. Gubareva YV, Kryukov NN. Plasma levels of natriuretic peptides and their relationship to the performance of echocardiography and ambulatory blood pressure monitoring in patients with arterial hypertension and chronic heart failure. *Siberian Journal of Medicine*. 2011;26(3):28–33.
11. Battal F, Ermis B, Aktop Z et al. Early cardiac abnormalities and serum N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(9–10):723–6.
12. Nagornaya NV, Pshenichnaya EV, Bordyugova EV. Clinical significance of brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Child Health*. 2011;2:115–20.
13. Paget V, Legedz L, Gaubetout N et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide A Powerful Predictor of Mortality in Hypertension. *Hypertension*. 2011;57:702–9.

14. Ignjatovic S, Dajak M, Majkic-Singh N. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients with Hypertensive Heart Disease. *Journal of Medical Biochemistry*. 2011;30(3):244—8
15. Pervanidou P, Kalestos A, Sakka S et al. Gender dimorphic associations between N-terminal pro-brain natriuretic peptide, body mass index and blood pressure in children and adolescents. *Hormone Research in Paediatrics* 2010;73(5):341—8.
16. Saenger AK, Dalenberg DA, Bryant SC et al. Pediatric brain natriuretic peptide concentrations vary with age and sex and appear to be modulated by testosterone. *Clinical Chemistry*. 2009;55(10):1869—75.
17. Driziene Z, Jakutiene E, Stakiaaitis D et al. Characteristics of gender-related circadian arterial blood pressure in healthy adolescents. *Medicina (Kaunas)* 2008; 44(10):768—74.
18. Krzych LJ. Blood pressure variability in children with essential hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2007;21:494—500.
19. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and N-pro BNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study. *Eur.J.Heart Failure*. 2005;7:537—41.
20. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart (British Cardiac Society)* 2003, 89(8):875—8.

N-терминальный мозговой натрийуретический пептид у детей с различными формами первичной гипертензии
Ю. Марушко, Т. Гищак

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

Уровень N- терминального мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) играет существенную роль в регуляции внутрисосудистого объема крови и сосудистого тонуса. В данном исследовании принимали участие дети с первичной артериальной гипертензией (ПАГ).

Цель. Исследовать уровень NT-proBNP в сыворотке крови у детей с различными формами первичной артериальной гипертензии, а так же его прогностическую значимость в развитии дисфункции миокарда у детей с разными формами первичной артериальной гипертензии.

Пациенты. В исследовании приняли участие 71 ребенок в возрасте 9—17 лет, из них — 53 пациента с ПАГ и 18 пациентов с нормальным артериальным давлением.

Методы. Все дети прошли общее клиническое обследование, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиографию. Уровень NT-proBNP в сыворотке крови определяли с помощью иммуно-ферментного анализа.

Результаты. Уровень NT-proBNP в сыворотке крови у детей с первичной артериальной гипертензии второй степени был $31,23 \pm 9,32$ фмоль/мл, с первичной артериальной гипертензией первой степени — $59,48 \pm 20,73$ фмоль/мл, что указывало на более высокие показатели, по сравнению с группой контроля ($12,48 \pm 2,18$ фмоль/мл, $p < 0,05$). Среди 7 детей с фракцией выброса менее 55% только у одного ребенка уровень NT-proBNP был выше, чем 300 фмоль/мл. Концентрическое ремоделирование левого желудочка наблюдалась у $32,3 \pm 8,4\%$ детей со стабильной первичной артериальной гипертензии и $22,7 \pm 8,9\%$ с лабильной артериальной гипертензии. Повышение уровня NT-proBNP в сыворотке крови у девочек происходит на вторичной стадии первичной артериальной гипертензии, у мальчиков — уже на первой; систолическая дисфункция у детей с ПАГ встречается редко и сопровождается повышением уровня NT-proBNP более 300 фмоль/мл.

Ключевые слова: NT-proBNP, дети, первичная гипертензия.

N-терминальний мозковий натрійуретичний пептид у дітей із різними формами первинної гіпертензії
Ю. Марушко, Т. Гищак

Национальный медицинский университет имени О.О. Богомольца, м. Київ, Україна

Рівень N-термінального мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) грає суттєву роль у регуляції внутрішньосудинного об'єму крові та судинного тонусу. В даному дослідженні брали участь діти з первинною артеріальною гіпертензією (ПАГ).

Мета. Дослідити рівень NT-proBNP у сироватці крові у дітей із різними формами первинної артеріальної гіпертензії, а також його прогностичну значимість у розвитку дисфункції міокарда у дітей із різними формами ПАГ.

Пацієнти. У дослідженні взяли участь 71 дитина у віці 9—17 років, із них — 53 пацієнти з ПАГ і 18 пацієнтів — із нормальним артеріальним тиском.

Методи. Всі діти пройшли загальне клінічне обстеження, добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ), ехокардіографію. Рівень NT-proBNP в сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу.

Результати. Рівень NT-proBNP у сироватці крові у дітей із ПАГ другого ступеню був $31,23 \pm 9,32$ фмоль/мл, із ПАГ першого ступеню — $59,48 \pm 20,73$ фмоль/мл, що вказувало на більш високі показники порівняно з групою контролю ($12,48 \pm 2,18$ фмоль/мл, $p < 0,05$). Серед 7 дітей із фракцією вибросу менше 55% тільки в одній дитини рівень NT-proBNP був вищим, ніж 300 фмоль/мл. Концентричне ремоделювання лівого шлуночка спостерігалось у $32,3 \pm 8,4\%$ дітей зі стабільною ПАГ та у $22,7 \pm 8,9\%$ — з лабільною артеріальною гіпертензією. Підвищення рівня NT-proBNP у сироватці крові у дівчаток відбувається на вторинній стадії ПАГ, у хлопчиків — уже на першій; систолічна дисфункція у дітей із ПАГ зустрічається рідко та супроводжується підвищенням рівня NT-proBNP більше 300 фмоль/мл.

Ключові слова: NT-proBNP, діти, первинна гіпертензія.

Сведения об авторах:

Марушко Юрий Владимирович — д-р мед. н., проф., зав. каф. педиатрии последипломного образования Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-91-96.

Гищак Татьяна Витальевна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии последипломного образования Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-91-96.

Статья поступила в редакцию 05.10.2016 г.

УДК 616-053.5-071.3:572.0/87

В.А. Дынник, Т.А. Начетова, Н.А. Удовикова

Антропометрическая характеристика школьников 7–18 лет городской и сельской местности

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):51-55; doi 10.15574/SP.2016.78.51

Цель — изучение и сравнительная оценка антропометрических параметров школьников, проживающих в городской и сельской местности.

Пациенты и методы. Изучение физического развития детей и подростков проводилось генерализирующим методом (поперечные наблюдения) по унифицированной антропометрической методике с использованием стандартного инструментария. Проведено обследование 2677 девочек-девушек — учениц среднеобразовательных школ города Харькова (1546) и Харьковской области (1131) в возрасте от 7 до 18 лет.

Результаты. Выявлено, что девочки сельской местности по сравнению с городскими сверстницами имеют меньшие показатели длины тела. Наиболее интенсивный прирост средних показателей роста у городских девочек отмечался с 9 до 13 лет, у сельских — с 9 до 12 лет. Достоверные различия показателей массы тела в сторону ее повышения между девочками города и села регистрировались лишь в 7 и 15 лет ($p < 0,05$). Среднегодовые приросты массы тела у обследованных девочек в городе пришлись на возраст 11 и 13 лет, а в сельской местности — на 12 и 14 лет. Нормативные показатели ИМТ нарастали с возрастом в обеих группах исследования, причем значительное увеличение, как в городе, так и в селе, происходило, начиная с 14-летнего возраста. Размеры таза увеличиваются неравномерно. Первый значимый прирост наружных параметров костного таза (как продольных, так и поперечных) отмечался в 8–9 лет в городской и 8–10 лет в сельской местности, что соответствует началу препубертатного периода. Интенсивное увеличение размеров таза у городских школьниц продолжается до 15–16 лет, сельских — до 13–14 лет. К 17 годам размеры таза (как продольные, так и поперечные) меньше размеров взрослых женщин у школьниц и города, и села.

Выводы. Анализ физического развития девочек городской и сельской местности показал, что рост организма в различные возрастные периоды происходил неравномерно и имел свои закономерности. Выявлены различия между сельским и городским детским населением по отдельным антропометрическим показателям. Однако это не дает основания считать, что физиологически популяции села и города в целом представляют собой разные группы.

Ключевые слова: антропометрические параметры, физическое развитие, школьницы 7–17 лет.

Введение

Отличительной особенностью растущего организма является выраженная возрастная изменчивость морфофункциональных показателей. В первую очередь это касается роста, который является отражением системного процесса развития, и массы тела, представляющей интегральную оценку обмена веществ и энергетических процессов в организме. От того, как растет и развивается ребенок и подросток, во многом зависит его будущее здоровье [2,4,7,9].

Физиологические процессы развития ребенка и подростка свидетельствуют о благоприятном или неблагоприятном состоянии его организма. В связи с этим физическое развитие в этом возрасте является одним из ведущих признаков здоровья, от которого зависят и другие его показатели. Часто отклонение от нормы физического развития является первым важным симптомом, как функционального состояния, так и уже имеющегося заболевания. Физическое развитие, наряду с рождаемостью, заболеваемостью и смертностью, является одним из показателей уровня здоровья населения. Детский организм, в отличие от взрослого, реагирует на воздействие внешней среды (биологической, социальной) особенно остро. Чем более значимы нарушения в физическом развитии ребенка, тем больше вероятность наличия у него различных заболеваний [1,3,6].

Целью исследования явилось изучение и проведение сравнительной оценки антропометрических параметров девочек и девушек, проживающих в городской и сельской местности.

Материал и методы исследования

Изучение физического развития детей и подростков проводилось генерализирующим методом (поперечные наблюдения) по унифицированной антропометрической методике с использованием стандартного инструментария. Проведено обследование 2677 девочек-девушек — учениц

среднеобразовательных школ города Харькова (1546) и Харьковской области (1131) в возрасте от 7 до 18 лет. Трактовка полученных результатов антропометрии проводилась с использованием возрастных центильных таблиц [8].

В ходе исследования уровня физического развития вычислялись средние значения показателей длины, массы тела, объема талии, бедер, антропометрические индексы ИМТ, ОТ/ОБ и ОТ/Росту. Наружная пельвиометрия производилась с помощью акушерского тазометра, при этом определялись следующие размеры: d. spinarum, d. crurarum, d. trochanterica, c. externa. При рассмотрении детей одного возраста учитывалось место проживания (город или село).

Статистическое сравнение село — город выполнено с помощью критериев Стьюдента, Фишера.

На выбор учреждений для проведения исследования влияло одобрение руководителей и родительских комитетов этих учреждений. Выполненная работа не ущемляет права и не подвергает опасности благополучие субъектов исследования и получила одобрение комитета по биоэтике ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины».

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что абсолютные значения средних величин морфологических показателей увеличиваются с возрастом (табл. 1).

Средние показатели роста городских девочек 7 лет составили $(119,6 \pm 0,01)$ см, а в 17 лет — $(166,5 \pm 0,004)$ см. В сельской местности эти показатели в 7 лет были достоверно ($p < 0,05$) выше $(121,5 \pm 0,01)$ см, а в 17 лет — достоверно ниже $(163,5 \pm 0,004)$ см, $p < 0,001$. Начиная с девятилетнего возраста, длина тела городских девочек превышала таковую у их сельских сверстниц. В 9–10 и 15–17 лет эти различия носили достоверный характер. Наиболее интенсивный прирост средних показателей роста у городских девочек отмечался с 9 до 13 лет, у сельских — с 9 до 12 лет.

Таблица 1

Статистические показатели основных признаков физического развития школьниц 7–17 лет городской и сельской местности, M±SD, Me

Возраст, лет	Рост, м	Масса тела, кг	ИМТ
Городские девочки			
7	1,19±0,06* 1,17	20,91±3,34* 21	14,75±1,28* 14,88
8	1,31±0,05 ³⁾ 1,32	26,01±2,99 ³⁾ 26	15,25±1,36** 15,31
9	1,37±0,07*** ³⁾ 1,37	31,39±6,06 ³⁾ 31	16,75±2,36 ¹⁾ 16,68
10	1,42±0,07*** ³⁾ 1,43	35,46±7,82 ²⁾ 34,5	17,49±2,85 16,88
11	1,48±0,07 ³⁾ 1,48	40,58±9,16 ³⁾ 38,7	18,29±3,29 17,59
12	1,53±0,07 ³⁾ 1,53	43,98±9,06 ³⁾ 43,15	18,55±2,79 18,06
13	1,59±0,06 ³⁾ 1,59	48,58±10,12 ³⁾ 47,9	19,11±3,51 18,79
14	1,62±0,07 ³⁾ 1,63	52,49±9,18 ³⁾ 51	19,87±3,09 ²⁾ 19,43
15	1,65±0,06*** ³⁾ 1,65	55,64±9,20 ³⁾ 54	20,37±2,81 ¹⁾ 20,08
16	1,66±0,06*** 1,66 ²⁾	57,67±9,22 ²⁾ 56	20,79±2,97 ¹⁾ 20,30
17	1,66±0,06*** 1,66	56,27±7,99 55	20,28±2,39 20,06
Сельские девочки			
7	1,22±0,08 1,22	23,62±4,78 23,35	15,91±2,26 15,1
8	1,28±0,11 ²⁾ 1,26	27,95±7,97 ²⁾ 25,65	16,87±2,98 16,55
9	1,30±0,06 ¹⁾ 1,34	29,43±4,76 29 ¹⁾	16,76±2,06 16,2
10	1,39±0,06 ³⁾ 1,38	33,74±7,19 ³⁾ 32	17,46±2,99 16,4
11	1,45±0,07 ³⁾ 1,45	38,53±10,41 ²⁾ 35	18,17±4,03 17,3
12	1,52±0,08 ³⁾ 1,52	43,90±10,94 ³⁾ 42	18,79±3,51 18,1
13	1,57±0,07 ³⁾ 1,58	46,14±10,01 ²⁾ 45	18,63±3,24 17,9
14	1,61±0,07 ³⁾ 1,62	51,32±10,57 ³⁾ 50,85	19,72±3,61 ²⁾ 19,15
15	1,63±0,06 ²⁾ 1,63	54,19±8,36 ³⁾ 54	20,32±2,85 ¹⁾ 20,1
16	1,63±0,06 1,63	55,81±8,77 ¹⁾ 55	20,96±3,06 ²⁾ 20,5
17	1,63±0,05 1,63	55,77±8,79 55	20,87±3,11 20,6

Примечание: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 при сравнении между городом и селом; ¹⁾p<0,05; ²⁾p<0,01; ³⁾p<0,001 по отношению к предыдущему возрасту.

Таким образом, физиометрические данные свидетельствуют, что детское население, проживающее в сельской местности, имеет меньшие значения длины тела, что может быть связано с влиянием факторов окружающей среды и социально-экономических условий.

Использование метода сигмальных отклонений позволило выявить значительные отклонения параметров роста (более ±2 SDS) у 5,5% городских девочек. Причем низкий и высокий рост выявлялись у них с одинаковой частотой (2,2% и 3,3% соответственно). Пик низкорослости приходился на 7–8-летний возраст (11%), затем удельный вес таких девочек постепенно снижался и в 17–18 лет составил всего 1,1%. Высокорослость нарастала от 7–8-летнего возраста (1,85%) до 10 лет (3,84%), достоверно повышалась в 11 лет (8,3%); затем количество таких подростков постепенно снижалось и в 17–18 лет составило 4,4%.

В сельской местности отклонения роста более 2 SDS отмечались с такой же частотой, как и в городе (5,8%). Следует отметить, что в отличие от городских жительниц, у сельских значительно чаще регистрировалась низкорослость (4,4% против 1,5%; p<0,001). Пик низкого роста приходится на возраст 7–8 лет (9,25%). Постепенно сни-

жаясь, в 17–18 лет он составлял уже 2,02%, однако это достоверно чаще, чем в городе (p<0,02). Высокорослость среди жительниц сельской местности отмечалась значительно реже, чем среди городских (p<0,001). Пик ее, так же как и у городских школьниц, приходится на 11-летний возраст (4,68%), хотя показатель этот в два раза ниже, чем в городе (p<0,001). Затем количество девочек с высоким ростом снижалось более чем в два раза и до 17–18-летнего возраста колебалось в пределах 1–2%. В 17–18 лет высококорослость регистрировалась только у 0,67% девочек, что значительно реже, чем в городе (p<0,001).

Среднестатистические величины массы тела (MT) в этот же возрастной период (7–17 лет) возросли в городе с (20,9±0,64) кг до (56,5±0,59) кг, а в сельской местности — с (23,6±0,90) кг до (55,8±0,71) кг. При сравнительной оценке одинаковых возрастных групп отмечается преобладание показателя массы тела у сельских девочек в возрасте 7 и 15 лет (p<0,05). Среднегодовые приросты массы тела свидетельствуют, что максимальная прибавка в весе у обследованных девочек в городе пришлась на возраст 11 и 13 лет, а в сельской местности — на 12 и 14 лет.

Средние значения ИМТ у городских девочек нарастали от (14,75±0,24) у.е. в 7 лет до (20,28±0,18) у.е. в 17-летнем возрасте. Среди сельских школьниц — от (15,91±0,43) у.е. до (20,87±0,23) у.е. Только в возрасте 7–8 лет ИМТ городских девочек был значительно ниже сельских (p<0,05–0,01). Затем различия стирались и не имели существенных расхождений между городскими и сельскими школьницами. В городе максимум дисгармонизации физического развития приходился на возраст 11–13 лет, в селе — на возраст 12–14 лет.

Существенное повышение основных антропометрических показателей (рост, масса тела) сохраняется до 15-летнего возраста у школьниц и города, и села. Значимые повышения средних значений ИМТ у городских девочек приходились на 9 и 14–16 лет, среди школьниц — сельчан различия в средней величине ИМТ проявляются только в возрасте 14–16 лет.

Нормативные показатели ИМТ нарастали с возрастом, как у девочек сельской местности, так и городских (рис. 1). Значительное увеличение физиологических значений ИМТ у сельских школьниц происходило, начиная с 14–летнего возраста. Однако пик его увеличения в сельской местности приходился на 16-летний возраст (81,1%) и несколько снижался к 17 годам. В городе, так же, как в сельской местности, значительный прирост девочек с физиологическими параметрами физического развития отмечался в возрасте 14 лет, достоверно увеличивался к 15 годам и в дальнейшем оставался на том же уровне. Количество девочек с избыточной массой тела в сельской

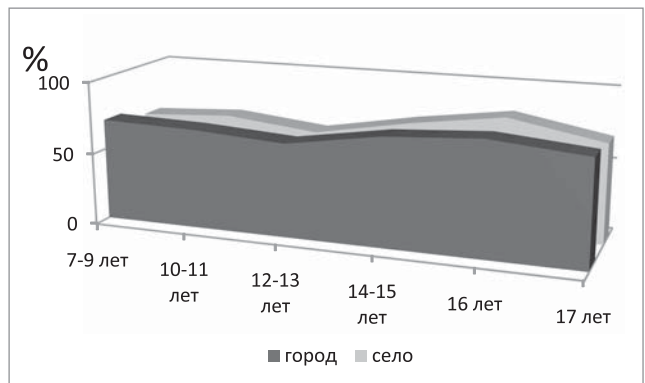


Рис. 1. Сравнительная характеристика распределения нормативных показателей ИМТ у девочек 7–17 лет

Таблица 2

Статистические показатели основных признаков физического развития школьников 7–17 лет городской и сельской местности, M±SD, Me

Возраст, лет	ОТ, см	ОБ, см	ОТ/ОБ	ОТ/Рост
Городские девочки				
7	52,81±4,67 52	63,59±4,16 63	0,83±0,04 0,84	0,44±0,04 0,44
8	53,04±5,75 53	66,19±3,25 ²⁾ 66	0,80±0,08* 0,82	0,41±0,05*** ³⁾ 0,41
9	58,25±6,39 ³⁾ 57,5	70,94±6,78 ²⁾ 70	0,82±0,04 0,83	0,43±0,04 0,42
10	58,0±8,67 57	73,16±9,27 75,5	0,79±0,06*** ²⁾ 0,79	0,41±0,06 0,40
11	62,08±9,32 ²⁾ 60	78,38±8,06 ³⁾ 77	0,79±0,06 0,78	0,42±0,06 0,41
12	60,93±7,34 59	82,31±7,99 ³⁾ 82	0,74±0,04*** ³⁾ 0,74	0,40±0,04*** ³⁾ 0,39
13	64,08±7,37 ³⁾ 62	86,74±7,52 ³⁾ 86,5	0,74±0,04** 0,73	0,40±0,04* 0,40
14	65,55±7,36 ²⁾ 64	88,99±7,39 ²⁾ 89	0,74±0,06** 0,73	0,40±0,05* 0,40
15	66,51±7,16* 65	91,45±7,19 ³⁾ 91	0,73±0,06*** ²⁾ 0,72	0,40±0,04** 0,40
16	66,96±6,63** 66	93,20±6,94 ³⁾ 93	0,72±0,05*** ²⁾ 0,71	0,40±0,05*** 0,40
17	65,46±6,95*** ²⁾ 64	92,47±6,30 91,5	0,71±0,05*** ²⁾ 0,7	0,39±0,04*** ¹⁾ 0,38
Сельские девочки				
7	53,53±4,21 53	66,07±4,37 66	0,81±0,04 0,83	0,44±0,04 0,43
8	57,19±7,93 ¹⁾ 56	67,33±6,29 66	0,85±0,06 ²⁾ 0,84	0,45±0,06** 0,45
9	58,50±7,01 55	69,68±5,54 70,5	0,84±0,06 0,85	0,44±0,05 0,44
10	60,82±8,26 59	73,32±8,17 ²⁾ 72,5	0,83±0,06** 0,84	0,43±0,06 0,42
11	61,04±10,24 61	76,77±9,29 78	0,79±0,08 ¹⁾ 0,8	0,42±0,07 0,42
12	64,72±10,03 63	81,96±10,76 83	0,79±0,04*** 0,8	0,43±0,06** 0,40
13	65,62±9,09 63	84,67±8,58 82,5	0,77±0,07** 0,78	0,42±0,06* 0,41
14	68,23±9,28 65	88,66±10,13 ²⁾ 87	0,77±0,07** 0,77	0,42±0,06* 0,41
15	68,53±8,08* 67	89,53±6,99 90	0,77±0,07*** 0,77	0,42±0,05** 0,41
16	69,59±8,18* 68	91,85±8,21 ¹⁾ 91	0,76±0,07*** 0,76	0,43±0,05*** 0,41
17	69,19±6,59** 67,5	91,19±5,69 92	0,76±0,06*** 0,74	0,43±0,04*** 0,42

Примечание: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 при сравнении между городом и селом; ¹⁾p<0,05; ²⁾p<0,01; ³⁾p<0,001 по отношению к предыдущему возрасту.

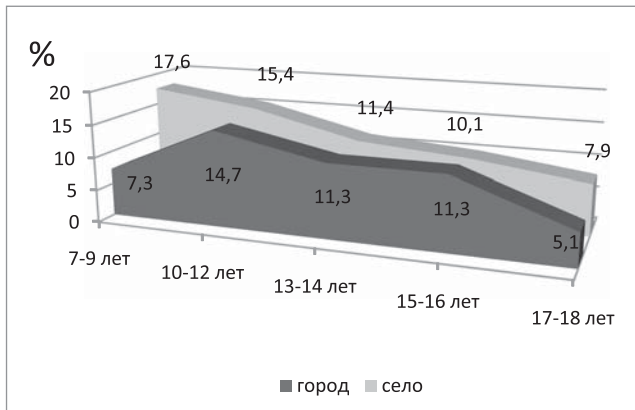


Рис. 2. Удельный вес школьников с избыточной массой тела

местности с возрастом плавно снижалось: с 17,6% в 7–9 лет до 7,9% в 17–18 лет (рис. 2). В городе при переходе из возрастной группы 7–9 лет в группу 10–12 лет происходило значительное увеличение подростков с избыточной массой тела (от 7,3% до 14,7%; p<0,02), затем отмечалось плавное снижение (до 5,1% в 17–18 лет). В возрасте 7–9 лет уже у 4,7% сельских и 2,4% городских школьников отмечалось ожирение. В 10–12 лет удельный вес таких девочек нарастал (6,6% и 4,8% соответственно), а затем к 17–18-летнему возрасту достоверно снижались.

Дефицит массы тела в среднем составил 14,1%, существенно не различаясь между городскими и сельскими подростками (рис. 3). Однако среди городских школьников наблюдалось три пика увеличения удельного веса подростков с дефицитом массы тела: в 7–9 лет (20,7%), затем существенный спад в 10–12 лет (12,7%; p<0,02), вновь подъем в 13–14 лет (17,6%; p<0,04), снижение в 15–16 лет и третье повышение в 17–18 лет (21,3%; p<0,0001).

Среди сельских жительниц происходило постепенное нарастание количества девочек с дефицитом массы тела от 14,1% в 7–9-летнем возрасте до 21,5% в 13–14 лет, затем резкое падение в 15–16 лет, аналогичное городским жительницам (11,0%; p<0,0001), и вновь повышение к 17–18-летнему возрасту до 21,9% (p<0,0001).

Такие параметры, как ОТ, ОБ и их соотношения, являющиеся еще одними показателями здоровья человека. Анализ охватных размеров (ОТ и ОБ) у девочек выявил их увеличение с возрастом, как в городской, так и в сельской местности (табл. 2). У городских школьников в возрастном аспекте происходили достоверные изменения в сторону увеличения параметров ОТ и ОБ. У сельских школьников ОТ и ОБ увеличивался, в основном, постепенно. Только в возрасте от 7 к 8 и от 10 к 11 годам происходили достоверные увеличения параметров ОТ и ОБ. Соотношение

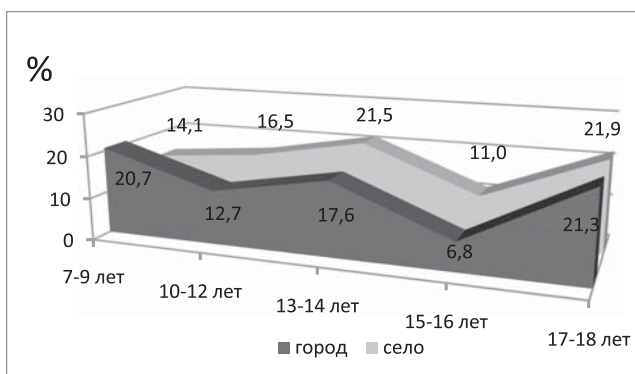


Рис. 3. Удельный вес школьников с дефицитом массы тела

ОТ/ОБ у девочек городской местности достоверно уменьшалось в возрасте 10 и 12 лет, а затем — начиная от 14 до 16 лет. В сельской местности достоверное уменьшение этого соотношения происходило только в 11 лет. Затем этот индекс не менялся и находился на одном уровне.

В 2012 году на 19-м Европейском конгрессе по проблеме ожирения в Лионе (Франция) были представлены результаты многолетних исследований, проведенных доктором из Великобритании Margaret Ashwell, о целесообразности использования коэффициента талия-к-росту. Было доказано, что коэффициент талия-к-росту (ТКР или WHtR) является значительно лучшим показателем для предсказания кардиометаболического риска, чем окружность талии и ИМТ, и легко применим к широким слоям населения, в том числе детям [10,11]. Использование ИМТ как основного инструмента скрининга популяции приводит к искажению информации у 11% женщин и 9% мужчин. В среднем у одного из 20 человек с лишним весом и ИМТ>25 нет висцерального типа распределения жировой ткани. Иными словами, у этих людей риск заболеваемости значительно ниже, чем при том же ИМТ с висцеральным типом распределения жира. Это «метаболически здоровое» ожирение; распространен-

Таблица 3

Средние размеры костного таза у обследованных девочек, M±SD, Me

Возраст, лет	Distantia spinarum, см	Distantia cristarum, см	Distantia trochanterica, см	Conjugata externa, см
Городские девочки				
7	17,17±1,51 17	18,11±1,08* 18	20,24±1,24 19,5	12,79±0,89 12,5
8	18,05±0,76 ³⁾ 18	19,05±0,77* ³⁾ 19	21,04±0,97 ²⁾ 21	13,35±0,88 ²⁾ 13,5
9	18,82±1,49 ³⁾ 18,75	19,86±1,42 ²⁾ 19,5	22,16±1,68 ³⁾ 22	14,5±1,19 ³⁾ 14,5
10	17,02±2,84*** 18	20,33±1,25*** 20,5	23,53±1,72 ²⁾ 23	15,0±1,18 15
11	17,87±2,92*** 18	22,82±2,45 ³⁾ 23,5	25,14±2,47 ²⁾ 25,5	15,61±1,13 15,25
12	19,15±3,19*** ²⁾ 20	24,31±1,97 ²⁾ 24	27,16±2,26 ²⁾ 27	16,69±1,20 ³⁾ 16,5
13	20,39±2,68 ³⁾ 21	25,15±1,51 ²⁾ 25	28,13±1,58 ³⁾ 28	17,28±1,16 ³⁾ 17,5
14	20,89±2,76*** 21,5	25,33±1,73 25,5	28,97±1,95 ³⁾ 29	17,45±1,52 17,5
15	21,06±3,18*** 22	25,87±1,69 ²⁾ 26	29,13±2,06 29,5	17,51±1,61 17,5
16	21,76±3,16*** ²⁾ 22	26,54±1,96 ³⁾ 27	29,53±2,27 30	17,61±1,62** 17,5
17	21,63±3,39*** 22	26,47±1,98 26,5	29,48±1,89 30	17,68±1,32 17,8
Сельские девочки				
7	17,23±1,19 17	19,10±1,88* 19	20,83±2,09 21	12,93±1,42 12,75
8	18,43±1,54 ²⁾ 18	20,02±1,81* 20	21,5±1,75 21,5	13,93±1,54 ²⁾ 14
9	19,29±1,63 ²⁾ 19,5	20,93±1,76* 21,25	22,73±1,64 ²⁾ 23	14,46±1,62 14,5
10	20,11±2,55*** 21	22,58±2,27*** 22,75 ³⁾	24,46±2,39 ³⁾ 24,25	15,31±2,13 15,25
11	20,89±1,88*** 21	23,11±2,37 22	25,5±2,71 25	16,19±1,47 ¹⁾ 16
12	21,67±2,87*** 22	24,09±2,42 24	27,14±2,75 26	16,95±1,67 17
13	21,19±3,36 22	25,12±2,23 25	28,5±2,96 ¹⁾ 28	17,42±1,98 17
14	22,84±2,94*** ²⁾ 23	26,03±2,36 26	29,55±3,05 30	17,94±1,92 17,5
15	23,62±2,54*** 24	26,6±2,77 27	29,67±2,43 30	17,96±1,65 18
16	23,69±2,62*** 24	26,97±1,81 27	30,45±2,21 ²⁾ 30	18,36±2,20** 18
17	23,44±2,46*** 24	26,7±1,65 27	30,34±1,81 30	17,89±1,45 17,5

Примечание: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 при сравнении между городом и селом; ¹⁾p<0,05; ²⁾p<0,01; ³⁾p<0,001 по отношению к предыдущему возрасту.

ность его в различных популяциях составляет от 6% до 75% [5].

Нами был рассчитан этот коэффициент у школьниц города и села (табл. 2). У школьниц города он был меньше, чем у сельских девочек, и, начиная с 12-летнего возраста, эти изменения носили достоверный характер. При сравнении значений ИМТ и коэффициента ТРК установлено, что при использовании индекса ТРК несколько уменьшается удельный вес школьниц с нормальными антропометрическими параметрами, в основном за счет увеличения количества девочек с дефицитом массы тела. Особенно это относится к городским школьницам. У большей части девочек с избыточной массой тела, определенной по ИМТ, индекс ТРК был в пределах возрастных изменений. У сельских школьниц это явление наблюдалось значительно реже. Можно предположить, что у городских школьниц избыточная масса тела чаще является «метаболически здоровой».

Важным показателем физического развития девочек-подростков являются параметры костного таза. Костный таз может характеризовать функциональную готовность девушки к деторождению.

Проанализированы данные о размерах и росте костного таза у обследованных девушек-подростков (табл. 3). В результате проведенного исследования было выявлено, что размеры таза увеличиваются неравномерно. Первый значимый прирост наружных параметров костного таза (как продольных, так и поперечных) отмечался в 8–9 лет в городской и в 8–10 лет в сельской местности, что соответствует началу препубертатного периода. Затем у городских девочек достоверное увеличение всех размеров таза происходило в 11–13 лет и еще один скачок, но уже только продольных размеров — в 15–16 лет. У жительниц сельской местности, начиная с 10–11-летнего возраста, интенсивное увеличение размеров таза не наблюдается, темпы его роста незначительные. Выявлены характерные особенности размеров костного таза: у девочек — жительниц сельской местности поперечные размеры таза, начиная с 10-летнего возраста, достоверно больше, чем у жительниц города. Прямые размеры значимых различий не имеют. После 13 лет прямые размеры таза практически не растут, как у подростков города, так и села.

Таким образом, интенсивное увеличение размеров таза у школьниц города продолжается до 15–16 лет, в сельской местности — до 13–14 лет. К 17 годам размеры таза (как продольные, так и поперечные) меньше размеров взрослых женщин у школьниц и города, и села. Зависимость и взаимосвязь роста размеров таза и физического развития находят свое подтверждение в сильной коррелятивной связи (r от 0,6 до 0,85; p<0,02–0,00001) продольных и поперечных размеров таза и весом, ростом, объемом талии и ИТМ на протяжении всего периода детства и юношества (от 7 до 17 лет).

Наблюдения за физическим развитием школьников позволяют своевременно выявить особенности морфофункционального состояния детей, разрабатывать и пересматривать нормативы физического развития. Выявленные отклонения в физическом развитии могут быть предикторами различных заболеваний. Они свидетельствуют об относительном неблагополучии в состоянии здоровья. Недооценка этих изменений может сказаться в последующие годы.

Выводы

- Любые отклонения от нормы в физическом развитии свидетельствуют об относительном неблагополучии в состоянии здоровья и требуют в дальнейшем систематического наблюдения.
- Около 6% школьниц городской и сельской местности имели отклонения со стороны роста. Причем в городской местности они были обусловлены, в основном, высокорослостью, а в сельской — низкорослостью.
- Индекс массы тела в пределах физиологической нормы нарастал с возрастом у школьниц и городской, и сельской местности. В разные возрастные периоды от 68,9% до 79,1% школьниц городской и от 63,5% до 81,1% сельской местности имели нормативные его значения. При использовании индекса ТРК несколько уменьшается удельный вес школьниц с нормальными антропометрическими параметрами, в основном за счет увеличения количества девочек с дефицитом массы тела.
- Интенсивное увеличение размеров таза у городских школьниц продолжается до 15–16 лет, в сельской местности — до 13–14 лет. К 17 годам размеры таза (как продольные, так и поперечные) меньше размеров взрослых женщин у школьниц и города, и села.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богомолова Е. С. Физическое развитие современных школьников Нижнего Новгорода / Е. С. Богомолова, Ю. Г. Кузмичев, Т. В. Бадеева // Медицинский альманах. — 2012. — № 3. — С. 193—198.
2. Гигиеническая оценка влияния средовых факторов на функциональные показатели школьников / В. Р. Кучма, О. Ю. Милушкина, Н. А. Бокарева [и др.] // Гигиена и санитария. — 2013. — № 5. — С. 91—94.
3. Кучма В. Р. Информативность оценки физического развития детей и подростков в популяционных исследованиях / В. Р. Кучма, Н. А. Скоблина // Вопросы совр. педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 1. — С. 26—28.
4. Ляликов С. А. Периодизация детского возраста на основании антропометрических показателей / С. А. Ляликов, В. И. Ляликова // Журнал ГрГМУ. — 2008. — № 4 (24). — С. 28—32.
5. Мазурин Н. В. 17 Европейский конгресс по ожирению / Н. В. Мазурин // Ожирение и метаболизм. — 2009. — № 4. — С. 64—67.
6. Макарова Л. П. Актуальные проблемы формирования здоровья школьников / Л. П. Макарова, А. В. Соловьёв, Л. И. Сыромятникова // Молодой ученый. — 2013. — № 12. — С. 494—496.
7. Прахин Е. И. Характеристика методов оценки физического развития детей / Е. И. Прахин, В. Л. Грицинская // Педиатрия. — 2004. — № 2. — С. 60—62.
8. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча ендокринологія» / МОЗ України; за ред. Н. Б. Зелинської. — Київ, 2006. — 94 с.
9. Физическое развитие современных школьников Нижнего Новгорода / Е. С. Богомолова, Ю. Г. Кузмичев, Т. В. Бадеева [и др.] // Медицинский альманах. — 2012. — № 3 (22). — С. 193—198.
10. Ashwell M. Waist-to-height ratio waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis / M. Ashwell, P. Gunn, S. Gibson // Obesity review. — 2012. — № 13. — P. 275—286.
11. Waist Circumference and Waist for Height Percentiles in Urban South Indian Children Aged 3—16 Years / Rebecca Kuriyan, Tinku Thomas, Deepa PLoakesh, Nishita R Sheth [et al.] // Indian Pediatrics. — 2011. — Vol. 48. — P. 765—771.

Антропометрична характеристика школярок 7–18 років міської і сільської місцевості**В.О. Динник, Т.А. Начётова, Н.О. Удовикова**

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України», м. Харків

Мета — вивчення і порівняльна оцінка антропометричних параметрів дівчаток і дівчат, що мешкають у міській та сільській місцевості.**Пацієнти і методи.** Вивчення фізичного розвитку дітей і підлітків проводилось генералізованим методом (поперечні спостереження) за уніфікованою антропометричною методикою із застосуванням стандартного інструментарію. Проведено обстеження 2677 дівчаток-дівчат — учениць загальноосвітніх шкіл міста Харкова (1546) і Харківської області (1131) віком від 7 до 18 років.**Результати.** Виявлено, що дівчатка сільської місцевості порівняно з міськими однолітками мали менші показники довжини тіла. Найбільш інтенсивний приріст середніх показників росту у міських дівчаток спостерігався з 9 до 13 років, у сільських — з 9 до 12 років. Достовірні відмінності показників маси тіла у бік її підвищення між дівчатками міста і села реєструвалися лише у 7 і 15 років ($p < 0,05$). Середньорічні прирости маси тіла у обстежених дівчаток у місті припали на вік 11 і 13 років, а у сільській місцевості — на 12 і 14 років. Нормативні показники ІМТ наростали з віком в обох групах дослідження, причому значне збільшення, як у місті, так і в селі, відбувалося, починаючи з 14-річного віку. Розміри таза збільшуються нерівномірно. Перший значущий приріст зовнішніх параметрів кісткового таза (як повздовжніх, так і поперечних) спостерігався у 8–9 років у міській і 8–10 років у сільській місцевості, що відповідає початку препубертатного періоду. Інтенсивне збільшення розмірів таза у міських школярок триває до 15–16 років, сільських — до 13–14 років. До 17 років розміри таза (як повздовжні, так і поперечні) менше розмірів дорослих жінок у школярок і міста, і села.**Висновки.** Аналіз фізичного розвитку дівчаток міської і сільської місцевості показав, що ріст організму у різні вікові періоди відбувався нерівномірно і мав свої закономірності. Виявлено відмінності між сільським і міським дитячим населенням за окремими антропометричними показниками. Однак це не дає підстав вважати, що фізіологічно популяції села і міста у цілому являють собою різні групи.**Ключові слова:** антропометричні параметри, фізичний розвиток, школярки 7–17 років.**Anthropometric characteristic features of schoolgirls, aged 7–18 years, residing in urban and rural areas****V. A. Dynnik, T. A. Nachesova, N. A. Udovikova**

SI «Institute of Health of Children and teens NAMS of Ukraine», Kharkiv

The aim of our research is the study and comparative evaluation of anthropometric parameters of younger girls and teenagers, residing in urban and rural areas.**Results.** A complete anthropometric study has revealed that body length parameters in girls of rural locality are lower than these measurements in their urban peers. The most intensive increase in the average growth rates has been registered in urban girls at the age from 9 to 13 years, and in rural girls from 9 to 12 years. Significant differences in the body mass parameters regarding their increase between the town-dwellers and country girls have been registered only at the age of 7 and 15 years ($p < 0.05$). The average weight gain in the town girls falls on the age 11 and 13 years, while in the country inhabitants it coincides with 12 and 14 years.

Normative BMI values increase with age both in girls of the town and of the country. Moreover, a significant increase both in the town and in the country residents takes place since the age of 14.

Pelvic dimensions increase unevenly. The first significant increase in the external parameters of the pelvic bones (both longitudinal and transverse) is observed at the age of 8–9 years in the town residents, and at the age of 8–10 years in the country dwellers, which corresponds to the start of the prepuberty. An intensive increase in the size of pelvis in the town girls continues up to 15–16 years and in the country girls it is observed up to 13–14. By 17 years dimensions of the pelvis (longitudinal and transverse) both in the town and country residents are lower in comparison with Analysis of the physical development such parameters in adult women.

Conclusion. In girls of urban and rural areas has shown that the growth of the body at different age periods is uneven and it has its own regularities. Our study has revealed some differences between rural and urban childhood population as regards certain anthropometric parameters. However, the data obtained do not give grounds to assume that urban and rural inhabitants physiologically represent different groups of population.**Key words:** anthropometric parameters, physical development, schoolgirls aged 7–18 years.**Сведения об авторах:****Динник Виктория Александровна** — д.мед.н., вед.н.сотр. отделения детской гинекологии, Ученый секретарь ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины». Адрес: г. Харьков, пр. Юбилейный 52-А; тел. (0572) 62-70-71.**Начётова Татьяна Анатольевна** — к.мед.н., вед.н.сотр. отделения детской гинекологии ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины». Адрес: г. Харьков, пр. Юбилейный 52-А; тел. (0572) 62-70-71.**Удовикова Наталья Александровна** — мл.н.сотр. отделения детской гинекологии ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины». Адрес: г. Харьков, пр. Юбилейный 52-А; тел. (0572) 62-70-71.

Статья поступила в редакцию 05.09.2016 г.

УДК 616.13/.14-018.74-091.8-092.9:613.84

**Г.И. Губина-Вакулик, Т.В. Горбач,
В.Ю. Юнусов, Е.М. Лукьянова, Н.Г. Колоусова**

Эндотелий кровеносных сосудов новорожденных потомков курящих родителей

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):56-59; doi 10.15574/SP.2016.78.56

Цель: оценить влияние табакокурения родителей на эндотелий кровеносных сосудов потомков, используя экспериментальное моделирование табакокурения родителей.

Материалы и методы. Сформированы «семейные пары»: 1) «курили» только самки-матери до спаривания 1 мес. и во время вынашивания, в специальной камере с табачным дымом в течение 15 мин. ежедневно 2) «курили» только самцы-отцы 1 мес. до спаривания; 3) «курили» самцы и самки, т.е. оба родителя; 4) контрольная группа крыс — интактные. В каждой группе исследовано 15 новорожденных особей: гр.М, гр.О, гр.МО, гр.К. В сыворотке крови определяли содержание эндотелина-1, эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов фирмы DRG (ФРГ) и S-нитрозотиолов (стабильных метаболитов NO) спектрофлуориметрическим методом. На срезах ткани головного мозга поставлена иммуногистохимическая реакция на 8 фактор свертывающей системы крови. Использованы антитела фирмы Cell Marque (США) с их пероксидазной визуализацией. В пределах фотоснимка микропрепарата (ув.400x) определена длина стенок капилляров, а также абсолютная и относительная длина участков дезэндотелизации капилляров.

Результаты. Концентрация в крови эндотелина-1 в основных группах увеличена, а S-нитрозотиолов — уменьшена, соотношение Э/S-NO во всех основных группах достоверно увеличено в ряду: К<О<М<МО. Содержание VEGF в крови в основных группах также уменьшено (кроме самок гр.О). Иммуногистохимически установлено, что протяженность дезэндотелизированной стенки капилляров в основных группах увеличена (более 50%, тогда как в гр.К — около 20%).

Выводы. В эксперименте обнаружено повышение вазоконстрикторного потенциала эндотелия, снижение резистентности эндотелия к действию повреждающих факторов и снижение регенераторных возможностей эндотелия.

Ключевые слова: табакокурение родителей, новорожденные, эндотелий, экспериментальная модель.

Введение

По данным ВОЗ, в Украине насчитывается почти 19 млн курильщиков. Распространенность курения среди мужчин в Украине — более 50%, среди женщин — 20% и выше [1]. Негативное действие табакокурения на организм в целом и кровеносные сосуды в частности подтверждено многочисленными научными исследованиями. Внутритрубные последствия табакокурения в основном изучаются касательно влияния на плод материнского курения. Доказано, что компоненты табачного дыма проникают через плаценту, кожу и ЖКТ плода из амниотической жидкости [5]. Выявлено, что выкуривание одной сигареты беременной женщиной сопровождается спазмом маточных сосудов продолжительностью 20–30 минут, что приводит к ослаблению маточно-плацентарного кровотока [3].

Негативное действие табакокурения на кровеносные сосуды подтверждено известными научными исследованиями. При проведении УЗИ установлено, что активное табакокурение во взрослом периоде жизни сопровождается утолщением интима-медиа сонной артерии [4]. По данным О.О. Кваши с соавт. [2], среди курящих мужчин в два раза чаще возникает стенокардия, повышается риск коронарной смерти. Публикации по проблеме влияния табакокурения родителей на сосуды потомства единичны. В частности, при УЗИ аорты 5-летних детей, чьи родители (не только мать, но и отец) были курильщиками, выявлено утолщение и повышение жесткости стенки аорты [5]. Курение родителей, как и другие перинатально действующие факторы, может оказать прямое негативное действие не только на компоненты сосудистой стенки плода, но эпигенетически изменить экспрессию генов, отвечающих за их функционирование в течение всей жизни потомка [6,7].

Цель исследования: оценить влияние табакокурения родителей на метаболические и морфологические свойства эндотелия кровеносных сосудов потомков, используя экспериментальное моделирование табакокурения родителей

Материал и методы исследования

В эксперимент взяты молодые половозрелые (3 месяца) крысы линии Вистар, содержащиеся в стандартных условиях вивария, с соблюдением положений Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» и соответствующих документов Украины.

Сформированы «семейные пары»: 1) «курили» только самки-матери; 2) «курили» только самцы-отцы; 3) «курили» самцы и самки, т.е. оба родителя; 4) контрольная группа крыс — интактные. В специальной камере со стеклянной стенкой распределялся табачный дым 1/2 тлеющей сигареты «Прилуки». «Курящие» животные выдерживались в камере на протяжении 15 минут ежедневно в течение месяца до зачатия (самки и самцы) и на протяжении беременности самок.

В каждой группе исследовано 15 новорожденных особей: гр.М, гр.О, гр.МО, гр.К. Крысы выводились из эксперимента путем декапитации, при этом проводился забор крови для биохимического исследования и ткани головного мозга (участок теменной доли правого полушария) для морфологического исследования капиллярной сети.

В сыворотке крови определяли содержание эндотелина-1, эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) иммуноферментными методами с помощью наборов реагентов фирмы DRG (Германия) и S-нитрозотиолов (стабильных метаболитов NO) спектрофлуориметрическим методом. На срезах ткани головного мозга поставлена иммуногистохимическая реакция на 8 фактор свертывающей системы крови, поскольку этот белок синтезируется только в эндотелиоцитах и хорошо обозначает контур капилляров. Использованы антитела фирмы Cell Marque (США) с их пероксидазной визуализацией. В пределах фотоснимка микропрепарата (ув. 400x) определена длина стенок капилляров, а также абсолютная и относительная длина участков дезэндотелизации капилляров. Иммуногистохимические исследования проводили на микроскопе

Таблица 1

Содержание эндотелина и S-нитрозотилов (S-NO) в сыворотке крови новорожденных крысят-потомков

Группа животных	Эндотелин-1, пкг/мл	S-NO, мкмоль/л	Эндотелин/S-NO
Гр.К, n=15	2,31±0,14	0,45±0,02	5,13±0,28
Гр.М, n=15	4,56±0,21 p<0,01	0,27±0,02 p<0,01	16,88±1,13 p<0,001
Гр.О, n=15	3,74±0,14 p<0,02	0,39±0,03 P>0,05	9,58±0,71 p<0,01
Гр.МО, n=15	5,84±0,32 p<0,001	0,16±0,01 p<0,001	36,5±2,64 p<0,001

Примечание: p – уровень значимости различия с показателем гр.К.

Таблица 2

Морфометрическое исследование длины стенки капилляров (мкм) участка коры головного мозга новорожденных крысят (S=1500 мкм²)

Группа	Общая абсолютная длина стенок капилляров	Абсолютная длина стенки капилляров, меченых антителами к 8 фактору	Абсолютная длина стенки капилляров, не меченых антителами к 8 фактору	Относительная длина стенки капилляров, не меченых антителами к 8 фактору
Контроль	1104,5±21,3	887,42±12,7	216,6±9,14	0,20±0,01
М	488,0±10,2 p<0,001	197,18±7,1 p<0,001	291±4,7 p<0,001	0,59±0,02 p<0,001
О	665,3±11,7 p<0,001	250,97±3,97 p<0,001	414,33±9,8 p<0,001	0,62±0,03 p<0,001
МО	876,6±12,4 p<0,001	389,9±12,5 p<0,001	486,7±14,7 p<0,001	0,55±0,02 p<0,001

Примечание: p – уровень значимости различия с показателем гр.К.

Axiostar-plus (Zeiss) с помощью программного обеспечения «ВидеоТест» (Санкт-Петербург, РФ).

Цифровые данные обработаны с использованием вариационного анализа в электронных таблицах Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе содержания эндотелина-1 (Э) и S-нитрозотилов (S-NO) в сыворотке крови новорожденных крысят – потомков «курящих» крыс (табл.1) видно, что у новорожденных крысят основных групп наблюдается увеличение содержания в крови эндотелина-1 и уменьшение содержания S-нитрозотиолов. Исходя из функционального значения каждого из этих метаболитов, а именно вазоконстрикторного значения эндотелина-1 и вазодилататорного значения NO (предшественника S-нитрозотиолов), конечным показателем изменения функционального состояния эндотелия может быть соотношение Э/S-NO: во всех основных группах это

соотношение достоверно увеличено: К<О<М<МО, сформировано дисфункциональное состояние эндотелия с доминированием вазоконстрикторного потенциала.

Используя морфологические методы исследования, удалось установить не только факт меньшего развития капиллярной сети головного мозга у крысят-потомков основных групп, но и еще одно особое свойство эндотелия кровеносных сосудов у потомков курящих родителей – его сниженную устойчивость к действию повреждающих факторов, а именно к действию гипоксии/аноксии при выводе животных из эксперимента.

Во всех основных группах общая длина капиллярных стенок на микропрепарате была значительно меньше, чем в гр.К, особенно в гр.М (рис. 1,2, табл. 2).

Стенка капилляров представлена участками, где меченый 8 фактор определяется (сохранившийся эндотелий) и отсутствует (эндотелий десквамирован). Протяженность

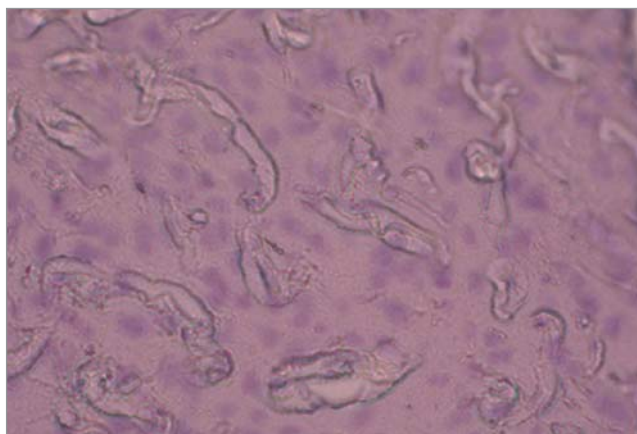


Рис. 1. Капиллярная сеть в коре головного мозга контрольного животного. Иммуногистохимическая реакция на 8 фактор свертывающей системы крови. Ув.400.

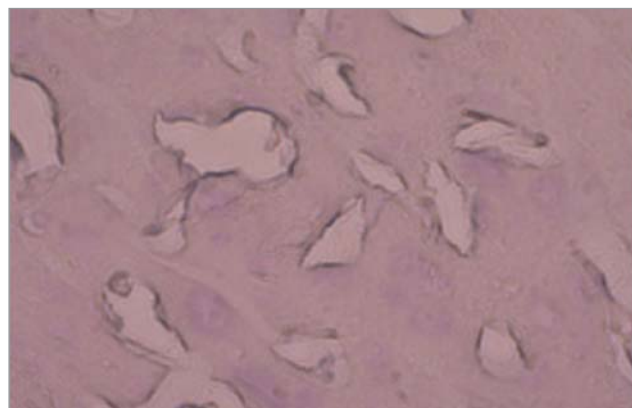


Рис. 2. Расширение просвета капилляров в коре головного мозга крысенка гр. МО. Выраженная деэндотелизация. Иммуногистохимическая реакция на 8 фактор свертывающей системы крови. Ув.400.

Таблица 3

Концентрация VEGF в сыворотке крови (нг/мл) у новорожденных крысят-потомков

Пол	Гр.К	Гр.М	Гр.О	Гр.МО
Самки	12,64±1,07	7,16±0,45 p<0,001	13,11±1,07 p>0,05	6,08±0,34 p<0,001
Самцы	10,48±1,00	5,02±0,47 p<0,001	8,32±0,45 p<0,05	3,16±0,22 p<0,001

Примечание: p – уровень значимости различия с показателем гр.К.

деэндотелизированной стенки капилляров в основных группах увеличена, а сохранившимся эндотелием — уменьшена. Если в гр.К пятая часть длины капиллярной стенки деэндотелизирована, то в основных группах — это более половины длины капиллярной стенки.

Именно отсутствие эндотелиоцитов на базальной мембране и приводит к обнаруженному расширению просвета капилляров, т.к. стенка капилляра теряет жесткость (фото 1,2).

Если в основных группах имеет место снижение устойчивости эндотелия к действию повреждающих факторов, то сформирована ли адекватная активация его пролиферации с целью регенерации? Об этом можно судить по концентрации VEGF в сыворотке крови (табл. 3).

Регенерация эндотелия в основных группах, очевидно, замедлена, т.к. содержание VEGF в сыворотке крови снижено у потомков обоих полов в гр.М и гр.МО. У самцов гр.О снижение содержания VEGF минимально, а у самок — соответствует контролю. Таким образом, можно предположить, что в основных группах отсутствует стимуляция деления эндотелиоцитов, адекватная степени их повреждения. Т.е. дефекты эндотелиального покрова сосудистой сети, возникшие по разным причинам, у потомков курящих

родителей будут «закрывать» новым эндотелием медленнее, что может обусловить повышенную проницаемость капилляров (в том числе и для лекарств), непрочность гемато-тканевых барьеров.

Исследования на клиническом уровне проблемы эндотелия у потомков курящих родителей позволят усовершенствовать дозировку лекарств, в т.ч. анестетиков, разработать профилактику негативных последствий действия этого родительского фактора на эндотелий кровеносных сосудов потомства, как в перинатальный период, так и в течение всего постнатального онтогенеза.

Выводы

Экспериментально показано, что курение родителей до спаривания и затем матери во время вынашивания потомства приводит к нарушению метаболического и морфологического состояния эндотелия кровеносных сосудов новорожденных потомков. Обнаружено повышение вазоконстрикторного потенциала эндотелия, снижение резистентности эндотелия к действию повреждающих факторов и снижение регенераторных возможностей эндотелия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев С. Г. Антенатальная охрана плода в условиях табакокурения супружеской пары: в помощь практическому врачу / С. Г. Беляев // Укр. мед. альм. — 2009. — Т. 12, № 2. — С. 34—36.
2. Кваша О. О. Рекомендації з профілактики і лікування тютюнопаління / О. О. Кваша, І. М. Горбась, І. П. Смирнова // Здоров'я України. — 2010. — № 2. — С. 34—36.
3. Курение при беременности / А. А. Левченко, П. Е. Устинова, П. А. Линчевский [и др.] // Неонатология. — 2009. — №3. — С. 18—21.
4. Bots M. L. Intima media thickness as a surrogate marker for generalised atherosclerosis / M. L. Bots, D. E. Grobbee // Cardiovasc Drugs Ther. — 2002. — Vol. 16 (4). — P. 341—51.
5. Parental smoking and vascular damage in the ir 5-year-old children / C. C. Geerts, M. L. Bots, C. K. van der Ent [et al.] // Pediatrics. — 2012. — Vol. 121 (1). — P. 45—54.
6. Perinatal programming of renal function / Dotsch J., Alejandre-Alcazar M., Janoschek R. [et al.] // Curr Opin Pediatr. — 2016. — Vol. 28 (2). — P. 188—94.
7. Singhal A. The role of infant nutrition in the global epidemic of non-communicable disease / A. Singhal // Proc Nutr Soc. — 2016. — Vol. 75 (2). — P. 162—8.

Ендотелій кровеносних судин новонароджених нащадків батьків-курців

Г.І. Губіна-Вакулік, Т.В. Горбач, В.Ю. Юнусов, С.М. Лук'янова, Н.Г. Колоусова

Харківський національний медичний університет, Україна

Мета: оцінити вплив тютюнопаління батьків на ендотелій кровеносних судин нащадків, використовуючи експериментальне моделювання тютюнопаління батьків.

Матеріали і методи. Сформовано «сімейні пари»: 1) «курили» тільки самиці-матері до спаровування 1 міс. і під час виношування у спеціальній камері з тютюновим димом протягом 15 хв щодня 2) «курили» тільки самці-батьки 1 міс. до спаровування; 3) «курили» самці і самиці, тобто обоє батьків; 4) контрольна група щурів — інтактні. У кожній групі досліджено 15 новонароджених особин: гр.М, гр.Б, гр.МБ, гр.К. У сироватці крові визначали вміст ендотеліну-1, ендотеліального фактора росту судин (VEGF) імуноферментними методами за допомогою наборів реагентів фірми DRG (Німеччина) і S-нітрозотіолів (стабільних метаболітів NO) спектрофлюориметричним методом. На зрізах тканини головного мозку поставлена імуногістохімічна реакція на 8 фактор згортання крові. Використано антитіла фірми Cell Marque (США) з їх пероксидазною візуалізацією. У межах фотознімку мікропрепарату (зб.400x) визначена довжина стінок капілярів, а також абсолютна і відносна довжина ділянок деендотелізації капілярів.

Результати. Концентрація в крові ендотеліну-1 в основних групах збільшена, а S-нітрозотіолів — зменшена, співвідношення E / S-NO у всіх основних групах достовірно збільшено у ряді: К<Б<М<МБ. Вміст VEGF у крові в основних групах також зменшений (крім самиць гр.Б). Імуногістохімічно встановлено, що протяжність деендотелізованої стінки капілярів в основних групах збільшена (більше 50%, тоді як і гр.К — близько 20%).

Висновки. В експерименті виявлено підвищення вазоконстрикторного потенціалу ендотелію, зниження резистентності ендотелію до дії уражуючих факторів і зниження регенераторних можливостей ендотелію.

Ключові слова: новонароджені, ендотелій, тютюнопаління батьків, експериментальна модель.

Vascular endothelium of newborn descendants with smoking parents

G.I. Gubina-Vakulyk, T.V. Gorbach, V.Yu. Yunusov, E.M. Lukyanova, N.G. Kolousova

Kharkiv National Medical University, Ukraine

The aim of the investigation: to evaluate the influence of smoking parents on the endothelium of blood vessels of descendants, using experimental modeling of smoking parents.**Material and methods.** Formed «couples»: in a special chamber with tobacco smoke for 15 minutes every day: 1) «smoked» only females-mother before mating 1 month and during gestation; 2) «smoke» is only males-fathers 1 month before mating; 3) «smoked» males and females, ie, both parents; 4) a control group of rats — intact. In each group 15 newborn animals were studied: gr.M, gr.F, gr.MF, gr.C.

In the blood serum endothelin-1, vascular endothelial growth factor (VEGF) by immunoassay methods using ELISA kits of DRG firm reagents (Germany), and S-nitrosothiols (stable NO metabolites) by spectrofluorimetric method were studied. In sections of brain tissue immunohistochemical reaction to 8 coagulation factor was supplied. We used antibodies firms Cell Marque (USA) with its visualization by peroxidase. Within photograph microscope slide (400x) the length of the capillary walls, as well as absolute and relative length of the deendotelized capillaries walls were determined.

Results. Blood concentrations of endothelin-1 in the main groups are increased, and S-nitrosothiols — are reduced, the ratio E / S-NO in all main groups are increased significantly: K<F<M<MF. Concentrations of VEGF in the blood serum of the main groups are reduced (except females of gr.F). Immunohistochemistry were revealed that the length of deendotelized capillary walls in the main groups is increased (more than 50%, whereas s gr.C — about 20%).**Conclusion.** In the experiment, we found increased endothelial vasoconstrictor potential, decreased endothelial resistance to damaging factors and the reduction of the regenerative capacity of endothelium.**Key words:** newborn, endothelium, smoking parents, experimental modeling.**Сведения об авторах:****Губина-Вакулик Г.И.** — д.м.н., проф. каф. патанатомии Харьковского национального медицинского университета. Адрес: Харьков, пр. Науки, 4; тел. (072) 707-73-33.**Горбач Т.В.** — к.биол.н., доц. каф. биохимии Харьковского национального медицинского университета. Адрес: Харьков, пр. Науки, 4.**Юнусов В.Ю.** — детский хирург, соискатель каф. патанатомии Харьковского национального медицинского университета.**Лукьянова Е.М.** — студентка 6 курса мед. ф-та Харьковского национального медицинского университета. Адрес: Харьков, пр. Науки, 4.**Колоусова Н.Г.** — к.вет.н., ст.н.сотр. ЦНИЛ.

Статья поступила в редакцию 23.05.2016 г.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

Open Researcher and Contributor ID (ORCID) — міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID — це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їх дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID id».

В реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password» (Пароль), «Confirm password»

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. **Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою..

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме, новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ORCID ідентифікатора знаходиться в лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID — це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.

УДК: 616.24-002:616.98:612.017

А.Е. Абатуров, Е.А. Агафонова, А.А. Никулина

Развитие иммунного ответа при пневмококковой пневмонии. Часть 3

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):60-67; doi 10.15574/SP.2016.78.60

В статье показан неспецифический (фагоцитоз) и специфический Th1-, Th17-ассоциированный иммунный ответ при инфицировании Streptococcus pneumoniae. Дана характеристика фенотипов макрофагов респираторного тракта в инициации бактериального киллинга за счет генерации активных азотсодержащих метаболитов и нейтрофилов, обладающих протеолитической активностью за счет катепсина G, нейтрофильной эластазы и протейназы 3. Продемонстрирована основная роль Th17-клеток в процессе саногенеза пневмококковой инфекции. Секретируемый данными клетками IL-17A рекрутирует профессиональные фагоциты (нейтрофилы или макрофаги) в регион колонизации, обуславливая подавление роста колонии Streptococcus pneumoniae. Th17-клетки памяти играют ключевую роль в обеспечении защиты от Streptococcus pneumoniae серотип-независимым способом, а расширение спектра действия антипневмококковых вакцин может быть основано на разработке методов активации Th17-клеток.

Ключевые слова: пневмококковая пневмония, клеточные реакции, фагоцитоз, Th1 и Th17-ассоциированный иммунный ответ, антипневмококковые антитела.

Роль клеточных реакций при пневмококковой пневмонии

Фагоцитоз представляет собой основной механизм клеточной защиты макроорганизма при инфицировании *Streptococcus pneumoniae*. Клеточные пулы, выполняющие фагоцитоз бактерий, представлены нейтрофилами, моноцитами и альвеолярными макрофагами [13,16].

Макрофаги

Макрофаги легочной ткани представлены двумя большими популяциями: альвеолярными и интерстициальными макрофагами, краткая характеристика фенотипов которых представлена в таблице 1.

Во время пневмококковой пневмонии увеличивается представительство альвеолярных макрофагов одноименного региона, преимущественно за счет пролиферации существующих резидентных альвеолярных макрофагов и, в меньшей степени, за счет рекрутинга макрофагов моноцитарного происхождения из периферической крови [52]. Предшественниками резидентных альвеолярных макрофагов являются макрофаги желточного мешка и моноциты фетальной печени, которые мигрируют в ткань легкого во время эмбрионального развития и колонизируют альвеолы в первые дни постнатальной жизни ребенка [7]. При воспалительных процессах под влиянием эпителиальных хемокинов моноциты периферической крови рекрутируются в легкие и дифференцируются в макрофаги. Данная субпопуляция макрофагов имеет высокую экспрессию CD11b и низкую — CD11c, в отличие от резидентных форм CD11^{ch}CD11^{blo} альвеолярных макрофагов [19,38]. Предполагают, что рекрутированные моноциты являются предшественниками M1 поляризованных макрофагов, а пролиферирующие резидентные альвеолярные макрофаги — M2 поляризованных макрофагов [30].

Интерстициальные макрофаги, субпопуляция которых в ткани легкого представлена небольшим количеством клеток, экспрессируют маркеры F4/80, CD11b и не экспрессируют CD11c. Происхождение интерстициальных макрофагов остается неясным [32,34].

Первыми клетками системы врожденного иммунитета, реагирующими на пневмококковое внедрение, являются резидентные мононуклеарные фагоциты — альвеолярные макрофаги легкого [36], которые, согласно фенотипам, разделены на два типа: классически активированные мак-

рофаги (M1) и альтернативно активированные макрофаги (M2) (табл. 2) [39]. Альвеолярные макрофаги в течение очень длительного времени могут находиться в стационарном состоянии [50]. Взаимодействие PAMP инфекционных агентов с альвеолярными макрофагами обуславливает их M1 активацию. Однако во время острого воспаления макрофаги могут одновременно демонстрировать как M1, так и M2 маркеры [16].

Широкий спектр поверхностных рецепторов позволяет альвеолярным макрофагам фагоцитировать самые разнообразные структуры [42].

Альвеолярные макрофаги осуществляют киллинг *Streptococcus pneumoniae* преимущественно за счет генерации активных азотсодержащих метаболитов в пространстве фагосомы. Несмотря на то, что активированные кислородсодержащие метаболиты, генерируемые системой НАДФН-оксидазы, вызывают гибель разнообразных бактерий, они не используются альвеолярными макрофагами при киллинге бактерий *Streptococcus pneumoniae*. Пневмококк экспрессирует несколько генов, продукты которых ингибируют сигнальные пути, ассоциированные с генерацией активированных кислородсодержащих метаболитов. Установлено, что мыши, лишенные нитрооксидсинтазы NOS2, обладают значительно меньшими

Таблица 1

Характеристика фенотипов макрофагов респираторного тракта

Маркеры	Альвеолярные макрофаги	Интерстициальные макрофаги
CD11b	-	++
CD11c	+++	-/+
CD64	-/+	+
CD103	+	?
CD207 (пангерин)	-	?
CD317 (PDCA-1)	-	?
DNGR-1	-	?
F4/80	-	+
FcεR1	-	?
Ly6C	+	?
MHC-II	-/+	++
SiglecF	+++	-
SiglecH	-	?
Zbtb46	-	?

Таблица 2

Маркеры M1 и M2 макрофагов и ассоциированные с ними функции [3]

Маркеры	Функции	Мишени и эффекты
CD11b (Mac-1a, Itgam)	Клеточная адгезия, миграция, комплемент-зависимый фагоцитоз	ICAM-1 (CD54)
CD11c (Itgax)	Клеточная адгезия, ассоциированная с CD18	ICAM-1 фибриноген и iC3b
CD68 (макросиалин)	Межклеточное взаимодействие	
F4-80 (EMR1)	Толерогенность	Ингибирование продукции IFN-γ
CD14	ЛПС-связывающий протеин, участие в TLR сигнальных путях	Воспаление
CD16	Активация NK-клеток	IgG, комплексы IgG/антиген
Siglec F	Ингибция пролиферации эозинофилов	Сиаловая кислота
CD33 (Сиглек-3)	Поглощение патогена	Сиаловая кислота
Siglec 1 (Сиалoadгезин, CD169)	Рекогниция и фагоцитоз бактерий	Сиаловая кислота
FcyR1 (CD64)	Фагоцитоз	IgG иммунные комплексы
CD115 (M-CSFR, CSF1R)	Матурация клеток	M-CSF
Gr-1 (Ly6g, Ly6c)	Маркер предшественников незрелых альвеолярных макрофагов и интерстициальных макрофагов	
7/4	Участие в провоспалительном ответе	
CD62L (L-селектин)	Рекрутирование моноцитов	Гликопротеины (CD34, GYLCAM1, MADCAM1)
CX ₃ CR1	Миграция, сигнал выживания, патрулинг	CX ₃ CL1
M1 активация (TNF-α, IL-12, IFN-γ)		
Ответ на воздействие инфекционных агентов и повреждение ткани		
MHC II (I-A/I-E, HLA-DR)	Презентация антигена	Продукция IFN-γ
CD80	Ко-стимуляция	Продукция IFN-γ
CD86	Ко-стимуляция	Продукция IFN-γ
iNOS (Nos2)	Генерация NO, киллинг бактерий	
Cox2 (Ptgs2)	Воспаление	
IL-12	Индукцирование Th ₁ -клеток	Продукция IFN-γ
CCL15	Хемотаксис моноцитов, лимфоцитов, эозинофилов	
CCL20	Хемотаксис Т-клеток	
CXCL9	Хемотаксис Т-клеток	
CXCL10 (IP-10)	Индукция Th ₁ -клеток, NK-клеток	
IL23a (IL23p19)	Индукция синтеза IFN-γ Т-клетками памяти и IL-17 Th ₁₇ -клетками	
CXCL11	Активация Th ₁ -клеток, NK-клеток	
CCR2	Миграция Ly6c ⁺ моноцитов	Продукция CCL2, CCL7
CCR5	Рекрутирование в очаг воспаления	Продукция CCL3, CCL5
27E10 (MRP8/MRP14)	Миграция, адгезия, хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов	
MARCO	Скавенджерный рецептор, поглощение частиц	Активация TLR-сигнальных путей
CD36	Клиренс апоптотических клеток	Продукция IFN-γ
M2 активация (IL-4, IL-13, IL-10)		
Ответ на воздействие аллергенов, репарация ткани, гуморальный иммунный ответ		
Рецептор маннозы (Mrc1, CD206)	Фагоцитоз, презентация антигенов	Ингибирование продукции IFN-γ
Скавенджерный рецептор А (CD204)	Клиренс апоптотических клеток	Продукция M-CSF
Дектин-1	Фагоцитоз, пролиферация Т-клеток	
IL-4ra	Участие в IL-4/IL-13-ассоциированных сигнальных каскадах	Продукция IL-10
Arg1	Противодействие активации Nos2	Индукция IFN-γ/STAT3
12,15-липоксигеназа	Усиление продукции IL-4	
Tlr (CD71) (79)	Поглощение железа, пролиферация клеток	
OX2R (CD200R)	Связывание с эпителиальным маркером CD200, ингибирование активности воспаления	Продукция IL-10, TGF-β
IL-10	Подавление активности воспаления	Активация TLR
TGF-β	Развитие фиброза	Продукция IL-13
IL-1ra (IL-1 рецептор-приманка)	Анти-IL-1 эффект	
Cxcl13	Хемотаксис В-клеток	
CCL12	Хемотаксис моноцитов, рекрутирование фиброцитов	
CCL17 (TARC)	Фиброгенез	Антагонизм IL-4/IFN-γ; STAT6/1-связывание
CCL18 (AMAC1)	Рекрутирование лимфоцитов, моноцитов	IL-10
CCL22 (MDC)	Рекрутирование CCR4 ⁺ хелперов, активация Th ₂ -ассоциированного ответа	Подавление продукции IFN-γ
CCL24	Хемотаксис эозинофилов, тучных клеток, базофилов	
YM1 (Chi3l3)	Связывание с экстрацеллюлярным матриксом	Антагонизм IL-4/IFN-γ; STAT6/1-связывание
RELMa (Fizz1)	Резистин-подобный секретируемый протеин	Антагонизм IL-4/IFN-γ; STAT6/1-связывание
Mac-2 (галектин-3)	Активация киназы	Ингибирование эффектов ЛПС
25F9	Маркер макрофагов позднего воспаления	
RM3/1	Маркер макрофагов позднего воспаления	

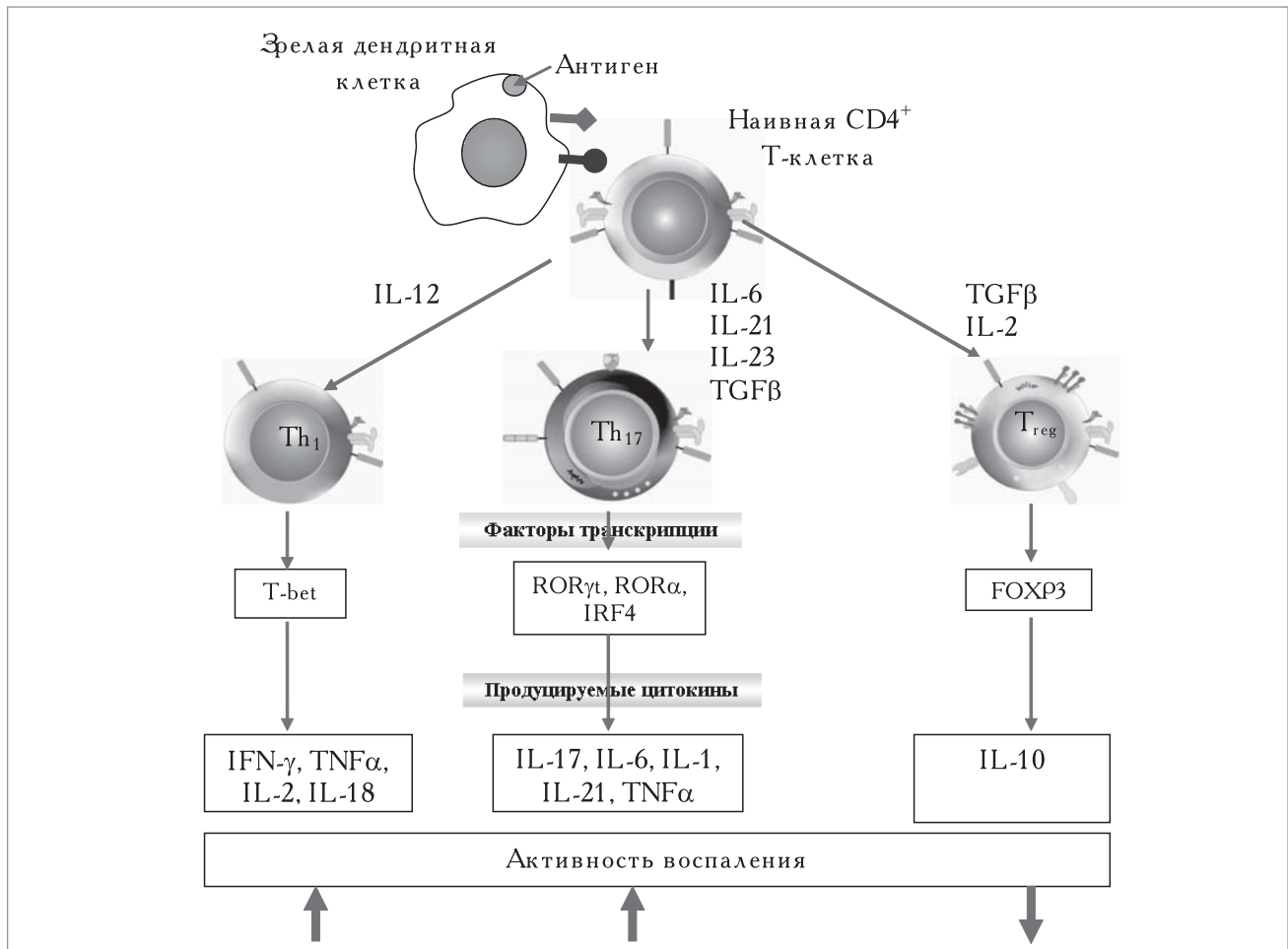


Рис. 1. Основные направления цитодифференцировки наивных CD4⁺ Т-лимфоцитов при развитии *Streptococcus pneumoniae*-ассоциированной инфекции

возможностями элиминации бактерий *Streptococcus pneumoniae* из ткани легкого, чем мыши дикого типа [14,40,47].

До определенного порогового момента альвеолярные макрофаги фагоцитируют бактерии без развития явных признаков воспаления легких. После превышения потенциальных возможностей механизмов фагоцитоза по количеству бактерий, альвеолярные макрофаги начинают выполнять регуляторную роль, в частности, обеспечивая рекрутинг провоспалительных клеток в очаг поражения легких [8]. Ограниченная способность фагоцитарной активности является характерной особенностью альвеолярных макрофагов. Макрофаги являются ключевыми организаторами провоспалительных реакций в течение пневмококковой пневмонии в ткани легких. Альвеолярные макрофаги продуцируют IL-1β, оказывая влияние на эпителиальные клетки, усиливая продукцию ими хемокина CXCL8 (IL-8), привлекающего нейтрофилы [9,26]. Альвеолярные макрофаги при разрешении инфекционного процесса при пневмококковой пневмонии фагоцитируют апоптотические нейтрофилы, предотвращая развитие хронического воспалительного процесса [9].

Нейтрофилы

Взаимодействие PAMP бактерий *Streptococcus pneumoniae* с образ-распознающими рецепторами (PRR) эпителиальных клеток респираторного тракта и альвеолярных макрофагов индуцирует продукцию ими IL-1β, хемокинов CXCL1, CXCL2, CXCL5 (ENA-78), CXCL8

(IL-8) и GM-CSF, определяющих первичный рекрутинг нейтрофилов [18]. Нейтрофилы принимают участие во всех этапах воспаления легких, ассоциированного с пневмококковым инфекционным процессом [37]. Нейтрофилы быстро мигрируют в очаг инфекции, где они участвуют в антимикробной защите, фагоцитируя бактерии, генерируя активированные кислород- и азот-содержащие метаболиты и формируя нейтрофильные внеклеточные ловушки, которые иммобилизируют и убивают микроорганизмы. Нейтрофилы в своих гранулах содержат более 300 различных протеинов, обладающих выраженной антимикробной активностью и участвующих в регуляции миграции, адгезии клеток [43,51].

После фагоцитоза бактерии пневмококка погибают в пределах фагосомы нейтрофилов [6]. Киллинг фагоцитированных пневмококков нейтрофилы выполняют не за счет действия супероксидного анион-радикала, генерируемого НАДФН-оксидазой, а посредством протеолитической активности сериновых протеаз — катепсина G, нейтрофильной эластазы и протеиназы 3 [17]. Фагоцитоз бактерий, выполняемый нейтрофилами, играет важнейшую роль в саногенезе пневмококковой пневмонии. Тем не менее, чрезмерная активность нейтрофилов может вызвать деструктивное поражение легкого. В частности, продемонстрировано, что пневмония, вызванная бактериями серотипа 8 *Streptococcus pneumoniae*, у экспериментальных мышей, лишенных нейтрофилов, характеризовалась достоверно менее значимым поражением

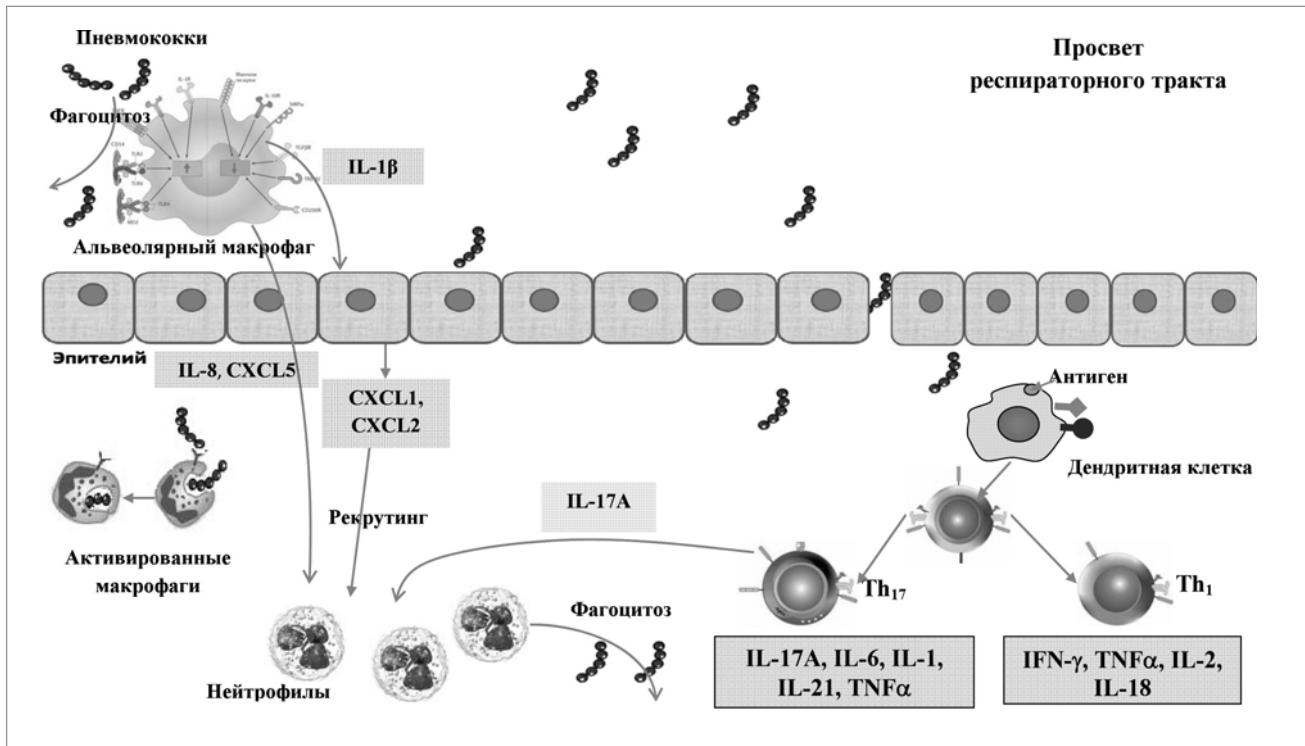


Рис. 2. Клеточная реакция системы защиты легочной ткани во время пневмококковой инфекции

ткани легкого и более высоким уровнем выживаемости, чем у мышей дикого типа [23]. После выполнения своей физиологической функции нейтрофилы обычно подвергаются апоптозу, тем самым предотвращается неконтролируемый выброс клеточного содержимого и усвоенных микробов во внеклеточную среду [29].

Т-клетки

Альвеолярные макрофаги при пневмококковой пневмонии после превышения порогового уровня количества колонизируемых бактерий *Streptococcus pneumoniae* способствуют рекрутингу Т-лимфоцитов [17]. Ключевыми регуляторами иммунных реакций являются CD4⁺Т-клетки: Th1-, Th2-, Th17- и Treg-клетки. Основными Т-клетками, участвующими в реализации воспалительного ответа при пневмококковой пневмонии, являются Th1-, Th17- и Treg-лимфоциты (рис. 1) [43,54].

Существуют убедительные доказательства, свидетельствующие о ключевой роли Th17-клеток в процессе саногенеза пневмококковой инфекции. В частности, продемонстрировано, что у взрослых людей, больных пневмококковой пневмонией, резко увеличено содержание IL-17А-секретирующих CD4⁺Т-клеток памяти в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и сыворотке крови, уровень которого сопряжен с активностью киллинга бактерий и скоростью бактериального клиренса [18].

Robert J. Wilson и соавт. [43] показали, что увеличение раннего рекрутирования нейтрофилов у инфицированных *Streptococcus pneumoniae* мышей во время воспаления легких носит Th17-зависимый характер. Индукция Th17-клеток происходит в начале фазы колонизации: через четыре часа после инфицирования мышей бактериями *Streptococcus pneumoniae* наблюдается повышение уровней концентрации IL-17, IL-23, TNFα, IL-10 в ткани легких. Повышенные уровни содержания IL-17 и TNFα сохраняются только на протяжении первых 24 часов. Авторы считают, что CD4⁺Th17-клетки вызывают быстрое привле-

чение нейтрофилов в ткань легкого во время раннего периода пневмококковой пневмонии; участие CD4⁺Th17-клеток в процессе воспаления способствует секреции антистрептококковых антител класса IgG, увеличивающих опсонизацию бактерий, что в совокупности обеспечивает эффективную элиминацию патогена.

Интерлейкин IL-17 также увеличивает макрофаг-ассоциированный киллинг бактерий пневмококка [18]. Интерлейкин IL-17А, как нейтрофил-индуцирующий фактор, через р38 MAPK-ассоциированный сигнальный путь рекрутирует нейтрофилы в очаг поражения легкого и, одновременно, индуцирует апоптоз завербованных нейтрофилов, тем самым поддерживая баланс воспалительного ответа [24].

Антистрептококковый Th1- и Th17-ассоциированный ответ зависит от уровня продукции IL-23 и уровня активности Treg-клеток. Отсутствие данного цитокина сопровождается низким уровнем продукции IL-17А, IL-6 и IL-12p70 в регионе респираторного тракта, недостаточным рекрутированием нейтрофилов в очаг поражения легких при пневмококковой пневмонии [27].

Функциональная активность Treg-клеток при пневмококковой инфекции практически не изучена. В частности установлено, что у детей с носительством пневмококка в ротоглотке значительно повышено количество Treg-клеток в аденоидной ткани [12]. Treg-клетки обладают ингибирующим действием на пролиферацию пневмококк-специфических CD4⁺Т-клеток [3].

Баланс Th1-, Th17-клеток с Treg-клетками определяет уравновешенность провоспалительного ответа [55]. Во время пневмококковой инфекции нарушается баланс Th17/Treg-клеток, что способствует развитию воспаления. Дисрегуляция активации Т-клеток может отрицательно влиять на бактериальный клиренс [2].

Подавление чрезмерной активации Т-клеток и предотвращение некротической гибели клеток ткани легких от индуцированных бактериями реакций осуществляют

моноциты, которые индуцируют Fas лиганд-опосредованный T-клеточный апоптоз (CD4⁺Th1-клеток, CD4⁺Th17-клеток bCD8⁺T-клеток) во время пневмококковой инфекции [9].

Клеточная реакция системы защиты легочной ткани во время пневмококковой инфекции представлена на рисунке 2.

Роль специфических антипневмококковых антител в течении пневмококковой инфекции

Несмотря на то, что вакцинация с использованием конъюгированных вакцин, содержащих антигены капсульных полисахаридов *Streptococcus pneumoniae*, вызывает продукцию высоких уровней антистрептококковых антител, гуморальный ответ в процессах саногенеза при пневмококковой пневмонии и предупреждении пневмококковой колонизации играет второстепенную роль [20]. Антитела в какой-то степени обеспечивают защиту против последующей колонизации *Streptococcus pneumoniae*.

Механизмы иммунной системы, предупреждающие инфицирование и колонизацию *Streptococcus pneumoniae*

В настоящее время доказано, что основными компонентами иммунной системы, обуславливающими защиту от пневмококковой колонизации, являются антиген-специфические Th17-клетки.

В сыворотке крови клинически здоровых детей и взрослых людей постоянно присутствуют IL-17A-секретирующие CD4⁺T-клетки пневмококк-специфической памяти [11,33,46]. Большая часть популяции данных клеток присутствует в регионах активной колонизации *Streptococcus pneumoniae*, в частности аденоидах [4,49].

Эксперименты на генетически модифицированных мышах подтвердили, что антипневмококковая защита при контакте с живыми бактериями *Streptococcus pneumoniae* критически зависит от пневмококк-специфических CD4⁺T-клеток и не зависит от антительного ответа [10,21]. Y. Wang и соавт. [15] установили, что организм мышей после перенесенной инфекции защищен от гетерологических штаммов *Streptococcus pneumoniae* за счет сильной индукции Th17-клеток в слизистой оболочке респираторного тракта. Трансфер Th17-клеток мышам, которые прежде не были инфицированы *Streptococcus pneumoniae*, предупреждает пневмококковую колонизацию разных штаммов пневмококка, а блокада продукции IL-17A аннулирует данный эффект. Активность субпопуляции CD4⁺T-клеток антиген-специфической памяти предопределяет уровень антипневмококковой защиты против *Streptococcus pneumoniae* и у людей. Исследования в колонизированной пневмококком ткани аденоидов детей дошкольного возраста показали, что пневмолизин-специфические CD4⁺T-клетки предотвращают пневмококковую колонизацию [31]. Richard Malley [35] считает, что в человеческом организме защита от пневмококковой колонизации обусловлена функционированием IL-17A-продуцирующих CD4⁺T-клеток, которые распознают антигены *Streptococcus pneumoniae* и активируются в процессе колонизации, а дефицит Th17-клеток может способствовать повышенной восприимчивости к *Streptococcus pneumoniae*. Секретируемый данными клетками, IL-17A рекрутирует профессиональные фагоциты (нейтрофилы или макрофаги) в регион колонизации, обуславливая подавление роста колоний *Streptococcus pneumoniae*. Таким образом, Th17-клетки памяти играют ключевую роль в обеспечении защиты от *Streptococcus*

pneumoniae серотип-независимым образом, а расширение спектра действия антипневмококковых вакцин может базироваться на разработке методов активации Th17-клеток.

Заключение

Согласно мировым статистическим данным, ежегодно регистрируется более 14 миллионов случаев пневмонии, преимущественно пневмококковой этиологии. На сегодняшний день существует около 90 пневмококковых серотипов с уникальной полисахаридной структурой. Постоянная изменчивость серотипа и пластичность генома позволяют *Streptococcus pneumoniae* адаптироваться в восприимчивом организме и противостоять иммунологическому прессингу, а также обуславливают полиморфизм клинических проявлений пневмонии. Так, серотипы пневмококков 3, 6A, 6B, 9N, 19F ассоциируются с повышенным риском летального исхода пневмонии, а серотипы 1, 7F, 8 индуцируют развитие заболеваний с более благоприятным течением.

Иммунная защита респираторного тракта от *Streptococcus pneumoniae* является сложной иерархической системой, функционирование неспецифических или специфических механизмов которой направлено на элиминацию патогена. Первичным механизмом неспецифического иммунного ответа является рекогниция пневмококковых РАРМ (липопротеинов, пептидогликанов клеточной стенки, пневмолизина, эндопептидазы O, CpG ДНК) образ-распознающими рецепторами (в первую очередь, TLR2, TLR4 и TLR9) клеток респираторного тракта с последующей индукцией компонентов внутриклеточных сигнальных путей, которые через активацию митоген-активированных киназ, факторов транскрипции инициируют экспрессию генов-мишеней, регулирующих активность клеточных эффекторов, синтез антибактериальных молекулярных структур и активность процесса воспаления. Развитие воспаления при пневмококковой инфекции предопределено выбором пути трансдукции внутриклеточного сигнала активированных образ-распознающих рецепторов. Активация факторов транскрипции, в том числе ATF3, KLF4, c-Jun, NF-κB, AP-1 и MAPK, потенцирует экспрессию провоспалительных генов различных провоспалительных цитокинов: TNF-α, IL-6, IL-10, про-IL-1β, про-IL-18. Проформы интерлейкинового семейства 1 биологическую активность приобретают после обработки каспазой-1 [34]. В ответ на провоспалительные стимулы адаптерный протеин ASC самостоятельно или с протеинами семейства NLR (NLRC4, NLRP1 и NLRP3) организует мультимолекулярные комплексы, получившие название «инфламмосомы», которые и активируют каспазу-1, расщепляющую молекулярно не активные проформы IL-1β и IL-18 [50]. Однако существуют и инфламмосомонезависимые пути активации проформ интерлейкинов 1 семейства. Показано, что в активации данных цитокинов могут принимать участие такие внутриклеточные протеазы, как протеаза 3, сериновая протеаза, эластаза, катепсин G [1,22].

Таким образом, для инициации процесса воспаления необходимо, как минимум, два сигнала, один из которых активирует PRR, а другой, свидетельствуя о повреждении клеток или наличии экзогенного токсина микроорганизма, обуславливает формирование инфламмосомы. Вызываемый IL-1 каскад цитокиновой продукции обуславливает развитие нейтрофильно-макрофагального воспаления и может быть основой для развития как хронических воспалительных, так и аутоиммунных заболеваний [15]. В процессе пневмококковой инфекции

IL-18 наибольший вклад вносит в стимуляцию NK-клеток, продукцию IFN- γ и синтез IgM [25].

Streptococcus pneumoniae стимулирует продукцию интерферонов I и II типа. За счет активации внутриклеточных сигнальных путей происходит повышение экспрессии свыше 1000 интерферон-стимулированных генов, определяющих уровень активности противопневмококковых механизмов, усиливающих цитотоксическую активность NK-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL), оказывающих проапоптотическое и иммуномодулирующее действие [28].

Активация PRR приводит к индукции защитной воспалительной реакции и формирует последующий ответ адаптивной иммунной системы. Основными клеточными компонентами, организующими серотипнезависимый специфический иммунный ответ при пневмококковой пневмонии, являются Th17-клетки. Th17-клетки, продуцируя IL-17A, IL-17F, обеспечивают рекрутинг и активацию макрофагов, нейтрофилов. В свою очередь IL-17A, IL-17F, действуя на различные типы клеток, индуцируют продукцию IL-6, нитрооксидсинтазы 2,

GM-CSF, G-CSF, матриксных металлопротеиназ, хемокинов, таких как IL-8, CXCL1, CXCL10, CCL20. В то же время Th17-ассоциированное воспаление, обычно способствующее нейтрофильному фенотипу, часто характеризуется выраженной тяжестью обструкции дыхательных путей, а также резистентностью к кортикостероидной терапии [44].

Эксперименты с генетически модифицированными мышами подтвердили, что антипневмококковая защита при контакте с живыми бактериями *Streptococcus pneumoniae* в первую очередь зависит от пневмококк-специфических CD4⁺T-клеток и не зависит от антительного ответа [4]. Антитела в большей степени обеспечивают вторичный иммунный ответ против последующей экспансии *Streptococcus pneumoniae*.

Медикаментозное управление активности PRR, адаптерных молекул внутриклеточных сигнальных структур, факторов транскрипции, активации Th17-клеток может стать новым терапевтическим подходом, который обеспечит более высокий профиль эффективности лечения и профилактики пневмококковой пневмонии.

ЛИТЕРАТУРА

- Абатуров А. Е. Индукция молекулярных механизмов неспецифической защиты респираторного тракта / А. Е. Абатуров, А. П. Волощевец, Е. И. Юлиш. — Киев : Приватна друкарня ФО-ИІ Сторожук О.В., 2012. — 240 с.
- A decoy receptor 3 analogue reduces localised defects in phagocyte function in pneumococcal pneumoniae / H. M. Marriott, M. Daigneault, A. A. Thompson [et al.] // *Thorax*. — 2012. — Nov. — Vol. 67 (11). — P. 985—92. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201591.
- Acquisition of pneumococci specific effector and regulatory Cd4+ T cells localising within human upper respiratory-tract mucosal lymphoid tissue / J. Pido-Lopez, W. W. Kwok, T. J. Mitchell [et al.] // *PLoS Pathog.* — 2011. — Dec. — Vol. 7 (12). — P. 1002396. doi: 10.1371/journal.ppat.1002396.
- Activation of memory Th17 cells by domain 4 pneumolysin in human nasopharynx-associated lymphoid tissue and its association with pneumococcal carriage / C. Gray, M. S. Ahmed, A. Mubarak [et al.] // *Mucosal Immunol.* — 2014. — May. — Vol. 7 (3). — P. 705—17. doi: 10.1038/mi.2013.89.
- Aggarwal N. R. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution / N. R. Aggarwal, L. S. King, F. R. D'Alessio // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* — 2014. — Apr 15. — Vol. 306 (8). — P. 709—25. doi: 10.1152/ajplung.00341.2013.
- Aging reduces the functionality of anti-pneumococcal antibodies and the killing of *Streptococcus pneumoniae* by neutrophil phagocytosis / B. Simell, A. Vuorela, N. Ekstrom [et al.] // *Vaccine*. — 2011. — Feb. 24. — Vol. 29 (10). — P. 1929—34. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.12.121.
- Alveolar macrophages develop from fetal monocytes that differentiate into long-lived cells in the first week of life via GM-CSF / M. Williams, I. De Kleer, S. Henri [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2013. — Sep. 23. — Vol. 210 (10). — P. 1977—92. doi: 10.1084/jem.20131199.
- Alveolar macrophages have a protective antiinflammatory role during murine pneumococcal pneumoniae / S. Knapp, J. C. Leemans, S. Florquin [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — Jan. 15. — Vol. 167 (2). — P. 171—9. doi: 10.1164/rccm.200207-6980C.
- Alveolar macrophages in pulmonary host defence the unrecognized role of apoptosis as a mechanism of intracellular bacterial killing / J. D. Aberdein, J. Cole, M. A. Bewley [et al.] // *Clin Exp Immunol.* — 2013. — Nov. — Vol. 174 (2). — P. 193—202. doi: 10.1111/cei.12170.
- Antibodies to conserved pneumococcal antigens correlate with, but are not required for, protection against pneumococcal colonization induced by prior exposure in a mouse model / K. Trzcinski, C. Thompson, R. Malley, M. Lipsitch // *Infect. Immun.* — 2005. — Oct. — Vol. 73 (10). — P. 7043—6. doi: 10.1128/IAI.73.10.7043—7046.2005.
- CD4+ T-cell responses among adults and young children in response to *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* vaccine candidate protein antigens / S. K. Sharma, D. Roumanes, A. Almuvevar [et al.] // *Vaccine*. — 2013. — Jun 26. — Vol. 31 (30). — P. 3090—7. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.03.060.
- Characterisation of regulatory T cells in nasal associated lymphoid tissue in children: relationships with pneumococcal colonization / Q. Zhang, S. C. Leong, P. S. McNamara [et al.] // *PLoS Pathog.* — 2011. — Aug. — P. 7 (8). — P. 1002175. doi: 10.1371/journal.ppat.1002175.
- Characterization of the inflammatory infiltrate in *Streptococcus pneumoniae* pneumoniae in young and elderly patients / T. Menter, C. Giefing-Kroell, B. Grubeck-Loebenstein, A. Tzankov // *Pathobiology*. — 2014. — Vol. 81 (3). — P. 160—7. doi: 10.1159/000360165.
- Contrasting roles for reactive oxygen species and nitric oxide in the innate response to pulmonary infection with *Streptococcus pneumoniae* / H. M. Marriott, P. G. Hellewell, M. K. Whyte, D. H. Dockrell // *Vaccine*. — 2007. — Mar 22. — Vol. 25 (13). — P. 2485—90. doi:10.1016/j.vaccine.2006.09.024.
- Cross-protective mucosal immunity mediated by memory Th17 cells against *Streptococcus pneumoniae* lung infection / Y. Wang, B. Jiang, Y. Guo [et al.] // *Mucosal Immunol.* — 2016. — Apr. 27. doi: 10.1038/mi.2016.41.
- Distinct macrophage subpopulations characterize acute infection and chronic inflammatory lung disease / M. Duan, W. C. Li, R. Vlahos [et al.] // *J. Immunol.* — 2012. — Jul. 15. — Vol. 189 (2). — P. 946—55. doi: 10.4049/jimmunol.1200660.
- Dockrell D. H. Pneumococcal pneumoniae: mechanisms of infection and resolution / D. H. Dockrell, M. K. Whyte, T. J. Mitchell // *Chest*. — 2012. — Aug. — Vol. 142 (2). — P. 482—91. doi: 10.1378/chest.12—0210.
- Experimental human pneumococcal carriage augments IL-17A-dependent T-cell defence of the lung / A. K. Wright, M. Bangert, J. F. Gritzfeld [et al.] // *PLoS Pathog.* — 2013. — Mar. — Vol. 9 (3). — P. 1003274. doi: 10.1371/journal.ppat.1003274.
- Fas determines differential fates of resident and recruited macrophages during resolution of acute lung injury / W. J. Janssen, L. Barthel, A. Muldrow [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2011. — Sep. 1. — Vol. 184 (5). — P. 547—60. doi: 10.1164/rccm.201011-1891OC.
- Goncalves M. T. Immune ageing and susceptibility to *Streptococcus pneumoniae* / M. T. Goncalves, T. J. Mitchell, J. M. Lord // *Biogerontology*. — 2015. — Oct. 15. doi: 10.1007/s10522-015-9614—8.
- Groom J. R. CXCR3 ligands: redundant, collaborative and antagonistic functions / J. R. Groom, A. D. Luster // *Immunol Cell Biol.* — 2011. — Feb. — Vol. 89 (2). — P. 207—15. doi: 10.1038/icb.2010.158.

22. IL-1 β processing in host defense: beyond the inflammasomes / M. G. Netea, A. Simon, F. van de Veerdonk [et al.] // *PLoS Pathog.* — 2010. — Feb. 26. — Vol. 6 (2). — P. 1000661. doi: 10.1371/journal.ppat.1000661.
23. Influence of neutropenia on the course of serotype 8 pneumococcal pneumoniae in mice / M. Marks, T. Burns, M. Abadi [et al.] // *Infect. Immun.* — 2007. — Apr. — Vol. 75 (4). — P. 1586–97. doi: 10.1128/IAI.01579-06.
24. Interleukin 17A promotes pneumococcal clearance by recruiting neutrophils and inducing apoptosis through a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent mechanism in acute otitis media / W. Wang, A. Zhou, X. Zhang [et al.] // *Infect. Immun.* — 2014. — Jun. — Vol. 82 (6). — P. 2368–77. doi: 10.1128/IAI.00006-14.
25. Interleukin-18 protects splenectomized mice from lethal *Streptococcus pneumoniae* sepsis independent of interferon- γ by inducing IgM production / Kuranaga N., Kinoshita M., Kawabata T. [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2006. — Oct. 1. — Vol. 194 (7). — P. 993–1002. doi: 10.1086/507428.
26. Interleukin-1 β regulates CXCL8 release and influences disease outcome in response to *Streptococcus pneumoniae*, defining intercellular cooperation between pulmonary epithelial cells and macrophages / H. M. Marriott, K. A. Gascoyne, R. Gowda [et al.] // *Infect. Immun.* — 2012. — Mar. — Vol. 80 (3). — P. 1140–9. doi: 10.1128/IAI.05697-11.
27. Interleukin-23 (IL-23) deficiency disrupts Th17 and Th1-related defenses against *Streptococcus pneumoniae* infection / B. J. Kim, S. Lee, R. E. Berg [et al.] // *Cytokine.* — 2013. — Oct. — Vol. 64 (1). — P. 375–81. doi: 10.1016/j.cyt.2013.05.013.
28. Joyce E. A. *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal colonization induces type I interferons and interferon-induced gene expression / E. A. Joyce, S. J. Popper, S. Falkow // *BMC Genomics.* — 2009. — Aug. 27. — Vol. 10. — P. 404. doi: 10.1186/1471-2164-10-404.
29. Key mechanisms governing resolution of lung inflammation / C. T. Robb, K. H. Regan, D. A. Dorward, A. G. Rossi // *Semin Immunopathol.* — 2016. — Apr. 27. doi: 10.1007/s00281-016-0560-6.
30. Local macrophage proliferation, rather than recruitment from the blood, is a signature of TH2 inflammation / S. J. Jenkins, D. Ruckerl, P. C. Cook [et al.] // *Science.* — 2011. — Jun 10. — Vol. 332 (6035). — P. 1284–8. doi: 10.1126/science.1204351.
31. Low CD4 T cell immunity to pneumolysin is associated with nasopharyngeal carriage of pneumococci in children / Q. Zhang, L. Bagrade, J. Bernatoniene [et al.] // *J. Infect. Dis.* 2007. — Apr. 15. — Vol. 195 (8). — P. 1194–202. doi: 10.1086/512617.
32. LPS-induced CD11b+Gr1(int)F4/80+ regulatory myeloid cells suppress allergen-induced airway inflammation / M. Arora, S. L. Poe, A. Ray, P. Ray // *Int. Immunopharmacol.* — 2011. — Jul. — Vol. 11 (7). — P. 827–32. doi: 10.1016/j.intimp.2011.01.034.
33. Lundgren A. Characterization of Th17 responses to *Streptococcus pneumoniae* in humans: comparisons between adults and children in a developed and a developing country / A. Lundgren, T.R. Bhuiyan, D. Novak et al // *Vaccine.* 2012 Jun 6;30(26):3897–907. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.03.082.
34. Lung interstitial macrophages alter dendritic cell functions to prevent airway allergy in mice / D. Bedoret, H. Wallemacq, T. Marichal [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2009. — Dec. — Vol. 119 (12). — P. 3723–38. doi: 10.1172/JCI39717.
35. Malley R. Antibody and cell-mediated immunity to *Streptococcus pneumoniae*: implications for vaccine development / R. Malley // *J. Mol. Med. (Berl).* — 2010. — Feb. — Vol. 88 (2). — P. 135–42. doi: 10.1007/s00109-009-0579-4.
36. Martin T. R. Innate immunity in the lungs / T. R. Martin, C. W. Frevert // *Proc. Am. Thorac. Soc.* — 2005. — Vol. 2 (5). — P. 403–11. doi: 10.1513/pats.200508-090JS.
37. Microbiological and inflammatory factors associated with the development of pneumococcal pneumoniae / F. Dallaire, N. Ouellet, Y. Bergeron [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2001. — Aug. 1. — Vol. 184 (3). — P. 292–300. doi: 10.1086/322021.
38. Minimal differentiation of classical monocytes as they survey steady-state tissues and transport antigen to lymph nodes / C. Jakubzick, E. L. Gautier, S. L. Gibbings [et al.] // *Immunity.* — 2013. — Sep. 19. — Vol. 39 (3). — P. 599–610. doi: 10.1016/j.immuni.2013.08.007.
39. Mosser D. M. Exploring the full spectrum of macrophage activation / D. M. Mosser, J. P. Edwards // *Nat. Rev. Immunol.* — 2008. — Dec. — Vol. 8 (12). — P. 958–69. doi: 10.1038/nri2448.
40. Okumura C. Y. Subterfuge and sabotage: evasion of host innate defenses by invasive gram-positive bacterial pathogens / C. Y. Okumura, V. Nizet // *Annu. Rev. Microbiol.* — 2014. — Vol. 68. — P. 439–58. doi: 10.1146/annurev-micro-092412-155711.
41. Palomo J. The interleukin (IL)-1 cytokine family—Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases / J. Palomo, D. Dietrich, P. Martin // *Cytokine.* — 2015. — Nov. — Vol. 76 (1). — P. 25–37. doi: 10.1016/j.cyt.2015.06.017.
42. Patel B. Particle engineering to enhance or lessen particle uptake by alveolar macrophages and to influence the therapeutic outcome / B. Patel, N. Gupta, F. Ahsan // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* — 2015. — Jan. — Vol. 89. — P. 163–74. doi: 10.1016/j.ejpb.2014.12.001.
43. Protection against *Streptococcus pneumoniae* lung infection after nasopharyngeal colonization requires both humoral and cellular immune responses / R. Wilson, J. M. Cohen, R. J. Jose [et al.] // *Mucosal Immunol.* — 2015. — May. — Vol. 8 (3). — P. 627–39. doi: 10.1038/mi.2014.95.
44. Rathore J. S. Protective role of Th17 cells in pulmonary infection / J. S. Rathore, Y. Wang // *Vaccine.* — 2016. — Mar. 18. — Vol. 34 (13). — P. 1504–14. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.021.
45. Roles of lung epithelium in neutrophil recruitment during pneumococcal pneumoniae / K. Yamamoto, A. N. Ahyi, Z. A. Pepper-Cunningham [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2014. — Feb. — Vol. 50 (2). — P. 253–62. doi: 10.1165/rcmb.2013-0114OC.
46. Sharma S. K. Reduced memory CD4+ T-cell generation in the circulation of young children may contribute to the otitis-prone condition / S. K. Sharma, J. R. Casey, M. E. Pichichero // *J. Infect. Dis.* — 2011. — Aug. 15. — Vol. 204 (4). — P. 645–53. doi: 10.1093/infdis/jir340.
47. *Streptococcus pneumoniae* and reactive oxygen species: an unusual approach to living with radicals / H. Yesilkaya, V. F. Andisi, P. W. Andrew, J. J. Bijlsma // *Trends Microbiol.* — 2013. — Apr. — Vol. 21 (4). — P. 187–95. doi: 10.1016/j.tim.2013.01.004.
48. Sorensen O. E. Neutrophil extracellular traps — the dark side of neutrophils / O. E. Sorensen, N. Borregaard // *J. Clin. Invest.* — 2016. — May 2. — Vol. 126 (5). — P. 1612–20. doi: 10.1172/JCI84538.
49. T cell memory response to pneumococcal protein antigens in an area of high pneumococcal carriage and disease / M. W. Mureithi, A. Finn, M. O. Ota [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2009. — Sep. 1. — Vol. 200 (5). — P. 783–93. doi: 10.1086/605023.
50. The prolonged life-span of alveolar macrophages / J. Murphy, R. Summer, A. A. Wilson [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2008. — Apr. — Vol. 38 (4). — P. 380–5. doi: 10.1165/rcmb.2007-0224RC.
51. Timar C. I. Changing world of neutrophils / C. I. Timar, A. M. Lorincz, E. Ligeti // *Pflugers Arch.* — 2013. — Nov. — Vol. 465 (11). — P. 1521–33. doi: 10.1007/s00424-013-1285-1.
52. TRAIL+ monocytes and monocyte-related cells cause lung damage and thereby increase susceptibility to influenza-*Streptococcus pneumoniae* coinfection / G. T. Ellis, S. Davidson, S. Crotta [et al.] // *EMBO Rep.* — 2015. — Sep. — Vol. 16 (9). — P. 1203–18. doi: 10.15252/embr.201540473.
53. Weber A. Interleukin-1 (IL-1) pathway / A. Weber, P. Wasiliew, M. Kracht // *Sci Signal.* — 2010. — Jan. 19. — Vol. 3 (105). — cm1. doi: 10.1126/scisignal.3105cm1.
54. Zhang Z. Cellular effectors mediating Th17-dependent clearance of pneumococcal colonization in mice / Z. Zhang, T. B. Clarke, J. N. Weiser // *J. Clin. Invest.* — 2009. — Jul. — Vol. 119 (7). — P. 1899–909. doi: 10.1172/JCI36731.
55. Zheng S. G. Regulatory T cells vs Th17: differentiation of Th17 versus Treg, are the mutually exclusive? / S. G. Zheng // *Am. J. Clin. Exp. Immunol.* — 2013. — Feb. 27. — Vol. 2 (1). — P. 94–106. PMID: 23885327.

Розвиток імунної відповіді при пневмококовій пневмонії. Частина 3**О.Е. Абатуров, О.О. Агафонова, А.О. Нікуліна**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

У статті показано неспецифічну (фагоцитоз) та специфічну Th1-, Th17-асоційовану імунну відповідь при інфікуванні *Streptococcus pneumoniae*. Надано характеристику фенотипів макрофагів респіраторного тракту в ініціації бактеріального клініга за рахунок генерації активних азотовмісних метаболітів і нейтрофілів, що володіють протеолітичною активністю за рахунок катепсина G, нейтрофільної еластази і протеїнази 3. Продемонстровано основну роль Th17-клітин у процесі саногенезу пневмококової інфекції. IL-17A, що секретується даними клітинами, рекрутує професійні фагоцити (нейтрофіли або макрофаги) в регіон колонізації, обумовлюючи пригнічення росту колонії *Streptococcus pneumoniae*. Th17-клітини пам'яті грають ключову роль у забезпеченні захисту від *Streptococcus pneumoniae* серотип-незалежним способом, а розширення спектра дії антипневмококових вакцин може бути засноване на розробці методів активації Th17-клітин.

Ключові слова: пневмококова пневмонія, клітинні реакції, фагоцитоз, Th1 і Th17-асоційована імунна відповідь.

Development of the immune response in pneumococcal pneumoniae. Part 3**A.E. Abatur, O.A. Agafonova, A.A. Nikulina**

SI «Dnepropetrovsk Medical Academy, Ministry of Health of Ukraine», Dnepr, Ukraine

The paper presents a non-specific (phagocytosis) and specific Th1-, Th17-associated immune response when infected with *Streptococcus pneumoniae*. The characteristic phenotype of macrophages in the initiation of the respiratory tract bacterial killing by the generation of active nitrogen-containing metabolites and neutrophils possess proteolytic activity of cathepsin due to the G, neutrophil elastase and proteinase 3. It demonstrates the basic role of Th17-cells during sanogenesis pneumococcal infection. Data secreted IL-17A cells recruits professional phagocytes (neutrophils and macrophages) in the colonization of the region, causing inhibition of colony growth *Streptococcus pneumoniae*. memory Th17-cells play a key role in providing protection against *Streptococcus pneumoniae* serotype-independent manner, and expand the range of action antipneumococcal vaccines may be based on the development of methods of activation of Th17-cells.

Keywords: pneumococcal pneumoniae, cellular responses, phagocytosis, Th1 and Th17-associated immune response.

Сведения об авторах:

Абатуров Александр Евгеньевич — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины. Адрес: г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел. (056) 725-06-09.

Агафонова Елена Александровна — к.мед.н., доц. каф. факультетской педиатрии и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины. Адрес: г. Днепр, ул. Дзержинского, 9; тел./факс: (+38056) 725-06-09.

Нікуліна Анна Алексеевна — ассистент каф. педиатрии №1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины. Адрес: г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел. (056) 725-06-09.

Статья поступила в редакцию 8.06.2016 г.

НОВОСТИ**Ученые связали аутизм с мутациями в митохондриальной ДНК**

У детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) больше вредных мутаций в митохондриальной ДНК, чем у остальных членов семьи, сообщают американские ученые в журнале PLOS Genetics.

Исследователи из университета Корнелла в Нью-Йорке выяснили, что у детей с РАС более чем в два раза больше потенциально вредоносных мутаций, чем у близких родственников, и в 1,5 раза больше мутаций, снижающих выработку белка. Для этого они провели близнецовое исследование, сравнив митохондриальную ДНК 903 детей-аутистов с митохондриальной ДНК их здоровых братьев и сестер, а также матерей.

Они обнаружили уникальный образец гетероплазмической мутации — мутировавшая и здоровая митохондриальная ДНК сосуществовали в одной клетке. Пока неизвестно, наследуются ли мутации от матери или происходят спонтанно во время развития ребенка.

Ученые отмечают, что риски, связанные с развитием этих мутаций, наиболее выражены у детей с низким IQ и неактивным по сравнению с братьями и сестрами социальным поведением. Кроме того, мутации могут увеличивать риск возникновения проблем с развитием и нервной системой. Так как митохондрии играют ключевую роль в метаболизме, это открытие может объяснить нарушения обмена веществ у аутистов.

Источник: med-expert.com.ua

УДК 616.981.21:616.327.2-053.4:615.33

Л.І. Чернишова¹, А.М. Гільфанова¹, А.В. Бондаренко¹,
В.В. Яновська², Т.Г. Глушкевич², С.А. Якимович³**Серотипи пневмококів при назофарингеальному носійстві та менінгітах, їх чутливість до антибіотиків у дітей**¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Бактеріологічна лабораторія ДЗ «Український центр контролю та моніторингу захворювань МОЗ України», м. Київ, Україна³Київська міська дитяча клінічна лікарня №1, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):68-74; doi 10.15574/SP.2016.78.68

Мета — порівняти серотиповий розподіл пневмококів при назофарингеальному носійстві та менінгітах у дітей до п'яти років, вивчити їх чутливість до антибіотиків.**Пацієнти і методи.** Обстежено 900 здорових дітей до п'яти років — мешканців Києва та Київської області. Ліквор отримано від 89 дітей із пневмококовим менінгітом із семи дозорних регіонів України. Використовували класичні бактеріологічні методи та ПЛР. Дослідження чутливості проводилось до 13 антимікробних препаратів.**Результати.** Серед 297 штамів пневмококів, виділених при назофарингеальному носійстві, 264 (88,9%) штами належали до капсульних, а 33 (11,1%) — до безкапсульних пневмококів. Провідні серотипи — 19F (25%), 6 (16,1%), 14 (9,8%), 23F (5,3%), 18 (3,0%). Ізоляти із серотипами, які покриваються ПКВ13, становили 65,5%, (92,6% у дітей із будинків дитини).

Збудником пневмококових менінгітів у 93,2% дітей до п'яти років були ті самі серотипи пневмококів, які колонізують носоглотку здорових дітей. Найчастішим серотипом 6 (25,8%). Нетиповані штами при менінгітах визначалися у 28% випадків. Серотипи 19F, 14, 23F, 18 були причиною гнійного менінгіту у 5,6%, 7,9%, 11,2% та 5,6% випадків відповідно. Помірна резистентність відмічена до захищених амоксицилінів. Високою антипневмоковою активністю вірізняються цефалоспорины III покоління.

Висновки. Збудником пневмококових менінгітів у дітей у 93,2% випадків є ті самі серотипи пневмококів, які визначаються при здоровому носійстві. Дані щодо антибіотикочутливості пневмококів у дітей при назофарингеальному носійстві можна враховувати при виборі антибіотиків для емпіричної терапії пневмококових захворювань. Доцільно введення пневмокової кон'югованої вакцини розпочати дітям із будинків дитини.**Ключові слова:** пневмококи, серотипи, носійство, менінгіти, діти, антибіотики.**Вступ***Streptococcus pneumoniae* залишається провідною причиною дитячої смертності у світі [31]. Всесвітньою організацією охорони здоров'я було підраховано, що пневмокок відповідальний за понад півмільйона смертей у дітей до 5 років; понад 90% цих смертей трапились у країнах, що розвиваються [42]. *S. pneumoniae* є однією з основних причин таких інвазивних захворювань, як пневмонія, гнійний менінгіт, бактеріємія, а також гострого середнього отиту, синуситу та інших захворювань різної локалізації в усіх вікових групах у всьому світі [25,29,40].

При тому, що пневмокок є збудником багатьох захворювань, він є представником мікрофлори носоглотки. Вважається, що пневмокок є частиною нормальної мікрофлори носоглотки [41]. Пневмококова інфекція майже не виникає без попередньої колонізації носоглотки збудником [37]. Колонізація є необхідною умовою для пневмококових захворювань [18,48]. Носоглотка виступає як основний резервуар, де відбувається селекція стійких до антибіотиків штамів пневмокока [18]. Висока частота пневмокової колонізації, що коливається в межах від 27% у розвинених країнах до 85% у країнах, що розвиваються, і високий індекс скупченості притаманні маленьким дітям, ця група вважається основним резервуаром та найбільш важливим вектором для горизонтального розповсюдження пневмококів у суспільстві [42,44,46,47,50,52].

За нашими даними, рівень назофарингеального носійства *S. pneumoniae* у дітей від 6 місяців до 5 років становить 50,4% (95% ДІ: 47,4–53,4) й істотно залежить від соціальної активності дітей та їхніх сибсів. Так, у «домашніх» дітей він є найнижчим (37,3%), а зі зростанням тривалості соціальних контактів збільшується від

60,9% у дітей, що відвідують дошкільні навчальні заклади, до 95,6% у вихованців будинків дитини [2,10,13,15]. Активізація і розмноження пневмококів виникає при зміні умов для колонізації, наприклад, при респіраторних вірусних інфекціях.

Розрізняють за антигенною структурою полісахаридної капсули понад 90 серотипів (імунологічних варіантів) пневмококів, які діляться на 46 серогруп. Усі вони є потенційно патогенними [19,27], але важкі інвазивні інфекції викликають приблизно два десятки з них. 80–90% інвазивних пневмококових захворювань у дітей молодших за 5 років викликають 13–15 серотипів *S. pneumoniae* [8,11,34].Для контролю за пневмоковою інфекцією Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує включення пневмококових кон'югованих вакцин (ПКВ) у програми імунізації дітей у всьому світі, що вже зробили 134 країни, зокрема, 125 — для універсальної вакцинації [31,35]. Цей крок дозволив знизити рівень захворюваності та безсимптомного носійства серед усіх вікових груп за рахунок ефекту колективного імунітету [23,24]. В Україні ПКВ доступні на приватному ринку, проте їх включення до Національного календаря щеплень для обов'язкової імунізації дітей до 5 років широко обговорюється та є пріоритетним [14,16]. Планування національних програм імунізації проти пневмокока повинно ґрунтуватись на наявній місцевій чи регіональній оцінці розподілу серотипів пневмокока в різних вікових групах [42]. Власні дані про серотиповий пейзаж *S. pneumoniae*, отримані в ході регіональних досліджень, можуть бути важливим інструментом епідеміологічного контролю, що дозволяє прогнозувати ефективність вакцин й оціню-

вати їх вплив на сероепідеміологію пневмокока в країні [8,28,30,34].

Основним методом лікування пневмококових інфекцій є антибактеріальна терапія. Оскільки результати мікробіологічного дослідження стають доступними не раніше 24–72 годин, лікування розпочинається з емпіричної терапії. Для вибору антибіотиків для емпіричної терапії доводиться користуватися даними західних країн, які ґрунтуються на дослідженнях чутливості мікроорганізмів у їх регіонах. Але резистентність до антибіотиків може відрізнятися в різних країнах [51].

В Україні практично невідомо, наскільки корелює серотиповий пейзаж пневмококів, які колонізують носоглотку дітей, із серотипами пневмококів, що викликають інвазивні захворювання, які серотипи є мультирезистентними до антибіотиків. Такі дані необхідні для визначення оптимальної тактики лікування і вибору вакцин для профілактики пневмококових захворювань у дітей.

Мета дослідження — порівняти серотипи пневмококів при назофарингеальному носійстві та менінгітах, вивчити їх чутливість до антибіотиків у дітей до п'яти років.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проводились в період з лютого 2013 р. по червень 2014 р. Для визначення назофарингеального носійства (НФ) пневмококів були досліджені мазки від 900 здорових дітей до п'ятирічного віку з 46 населених пунктів Києва та Київської області, у тому числі від 68 здорових дітей із трьох будинків дитини Києва та Київської області. Ліквор для дослідження серотипів отримано від 75 дітей з пневмококовим менінгітом (з 2007 р.) із семи дозорних регіонів України (за підтримки ВООЗ). Зразки слизу з носоглотки у дітей бралися одноразово методом глибокого трансназального мазка за допомогою двох стерильних ватних тампонів на тонкій алюмінієвій основі, один з яких (для бактеріологічного дослідження) поміщався у транспортне середовище Еймса, а інший (для ПЛР-дослідження) — у транспортне середовище для зберігання та транспортування респіраторних мазків. Протягом 24 годин зразки слизу доставлялись до лабораторії з дотриманням температурних вимог. Ліквор для ПЛР-досліджень відбирали у окрему мікроцентрифужну пробірку 1,5 мл, заморожували при -20°C та передавали в лабораторію.

Для ідентифікації пневмококів використовували класичні бактеріологічні методи та полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) у реальному часі (термоциклер з Rotor-Gene, Corbett Research, Австралія). Позитивні зразки типували методом мультиплексної ПЛР (термоциклер Light Cyler, Corbett Research, Австралія). Для ампліфікації використовували реакційну суміш «ПЦР-сміесь-2 ged» з трифосфатами («Амплиценс»®, ФДУН ЦНДІ епідеміології Росспоживнагляду, Росія) та праймери до 15 серотипів від носіїв та 40 — для дослідження зразків ліквору, отриманих від пацієнтів з менінгітами (Синтол, Росія). У число 40 праймерів входили і ті 15, які використовувались для серотипування зразків від здорових носіїв. Для штамів, ідентифікованих як 6A/V/C, додатково проводилась ПЛР з метою виявлення пневмококів із серотипом 6C. Серед досліджуваних серотипів 13 входять у пневмококову кон'юговану вакцину з найбільшим складом серотипів. Ізоляти пневмокока, що не мали гена *srpA* (безкапсульні), вважались «такими, що не типуються» (НТ) і не підлягали подальшому типуванню.

У дослідження чутливості до антибіотиків включено 180 ізолятів *S. pneumoniae*, виділених з носоглотки здоро-

вих дітей віком до п'яти років протягом 2013–2014 рр. Культури, ідентифіковані як *S. pneumoniae*, досліджували на чутливість до 13 антимікробних препаратів. Проводився рутинний скринінг на чутливість до оксациліну (Oxoid, США). Ізоляти *S. pneumoniae* із зоною затримки росту 20 мм і більше розцінювались як чутливі до пеніциліну та всіх β -лактамних антибіотиків. При виявленні діаметра зони пригнічення росту <20 мм методом серійних розведень у бульйоні визначали чутливість до таких β -лактамних антибіотиків: бензилпеніциліну, амоксициліну, захищеного клавулановою кислотою, цефуроксиму, цефотаксиму, цефтриаксону, цефтазидиму та меропенему, а також до ванкомицину. Визначали мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) — найменшу концентрацію препарату, що повністю пригнічує ріст бактерій. У якості поживного середовища використовували бульйон Мюллера—Хінтона з додаванням 5% лізованої крові коня. Чутливість до антимікробних препаратів інших груп визначалась диско-дифузійним методом на середовищі Мюллера—Хінтона (Biomeerieux, Франція) з 5% дефібринованою кров'ю. За отриманими результатами ізоляти поділили на три категорії: чутливі, помірно резистентні та резистентні. Процедуру постановки досліджень, облік та інтерпретацію результатів проводили згідно з наказом МОЗ України від 05.04.2007 № 167, рекомендаціями Інституту клінічних та лабораторних стандартів (CLSI) та Європейського комітету з визначення чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST). Мультирезистентними вважались ізоляти пневмокока, що були резистентними або помірно резистентними до представників трьох чи більше різних класів антибіотиків.

Для описання частоти НФ носійства як загалом, так і в окремих групах, розраховувався 95% ДІ (довірчий інтервал для вірогідності 95%) за допомогою методу Вальда, у тому числі відкоригованого. Порівняння поширеності НФ носійства пневмокока у двох незалежних вибірках проводилось з використанням параметричного критерію Z. З метою аналізу впливу різних медико-соціальних факторів на частоту колонізації носоглотки пневмококом і розвиток пневмококової інфекції, а також на резистентність до антибіотиків, використовувались таблиці спряженості й визначались критерій χ^2 Пірсона та точний критерій Фішера. Оцінювались сила зв'язку (критерії ϕ та V Крамера) і відносний ризик (RR) з розрахунком 95% ДІ. За критичне значення рівня значущості приймали 5%. Отримані дані дослідження були оброблені методом математичної статистики за допомогою стандартних пакетів програм Microsoft Excel та IBM SPSS Statistics 22.

Законні представники дітей підписали «Форму інформованої згоди» на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення

Для вивчення розподілу серотипів було протиповано 297 штамів пневмококів, виділених при назофарингеальному носійстві у здорових дітей. З них 264 (88,9%) штамів належали до капсульних, а 33 (11,1%) — до безкапсульних (НТ) пневмококів. Після послідовного проведення чотирьох реакцій мультиплексної ПЛР визначити серотипову приналежність 87 ізолятів пневмокока (33%) не вдалось (можливо, вони належать до інших серотипів, не включених у дослідження).

Серед виділених капсульних штамів пневмокока (88,9%) ідентифіковано 14 різних серотипів.

Як видно з рис. 1, домінує серотип 19F, він зустрічається у кожній четвертій дитини при НФ носійстві. На другому

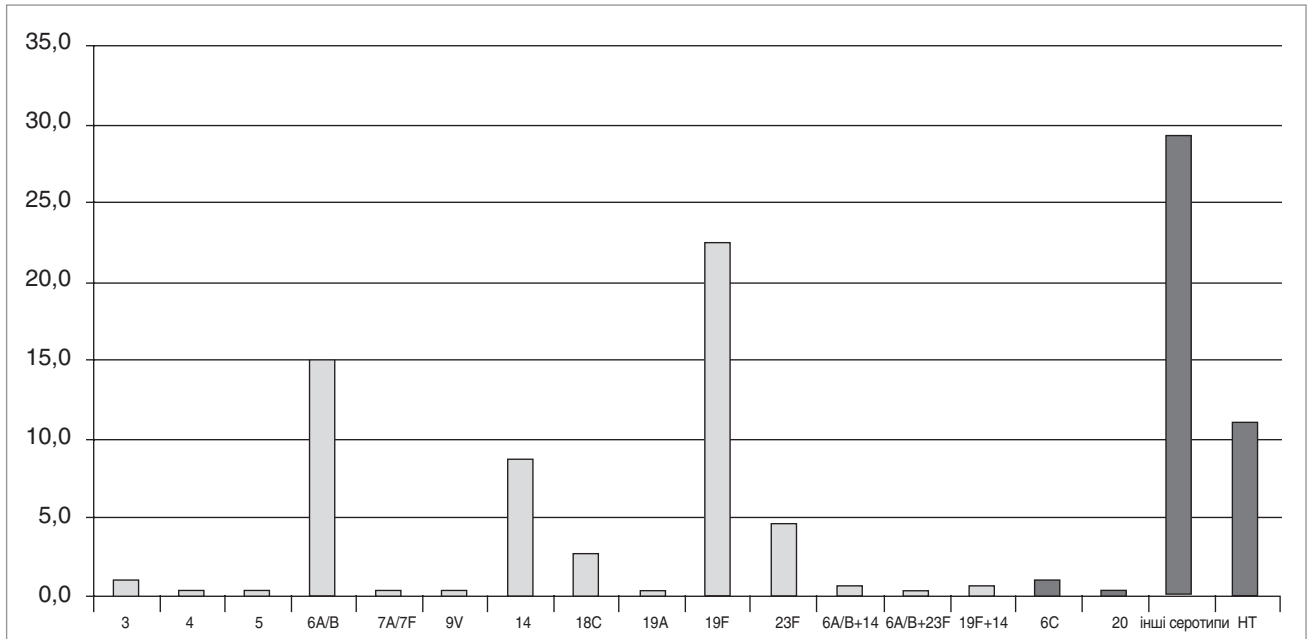


Рис. 1. Розподіл серотипів пневмококів у здорових дітей до 5 років при назофарингеальному носійстві (світлосірий — вакцинальні серотипи, темносірий — серотипи, що не покриваються ПКВ)

місці — серогрупа 6 (6A, 6B і 6C, разом 16,1%), третє місце належить серотипу 14 (9,8%), четверте — 23F (5,3%) і п'яте — 18 (3,0%). Інші серотипи були виявлені у кількох менше 1%.

У дітей, які виховуються в будинках дитини, також переважав при НФ носійстві серотип 19F (54,8%), на другому місці була серогрупа 6 (24,1%).

Виявлено достовірний зв'язок ($p=0,028$) середньої сили (V Крамера=0,33) між соціальною активністю дитини та розподілом серотипів пневмокока. Хоча у всіх групах дітей переважали серотипи 19F, 6A/B, 14 та 23F,

у вихованців будинків дитини їх сума становила 92,6% (найвужчий серотиповий пейзаж), у дітей з ДНЗ — 56,6%, а у «домашніх» дітей — лише 22,1% (найширший серотиповий пейзаж). Такі серотипи, як 19A, 3 та 6C, зустрічались лише у дітей з ДНЗ, а 4, 5, 7A/7F, 9V та 20 — у дітей, що виховувались вдома. Серотип 1 не зустрічався при НФ носійстві у здорових дітей до п'яти років.

В українській популяції дітей питома вага ізолятів із серотипами, які покривались ПКВ13, складала загалом 65,5%: від 52,7% у «домашніх» дітей до 92,6% у мешканців будинків дитини. З віком покриття ПКВ13 штамів пнев-



Рис. 2. Розподіл серотипів пневмококів, виділених з ліквору дітей до 5 років при гнійному менінгіті (білий — вакцинальні серотипи, світлосірий — серотипи, що не покриваються ПКВ)

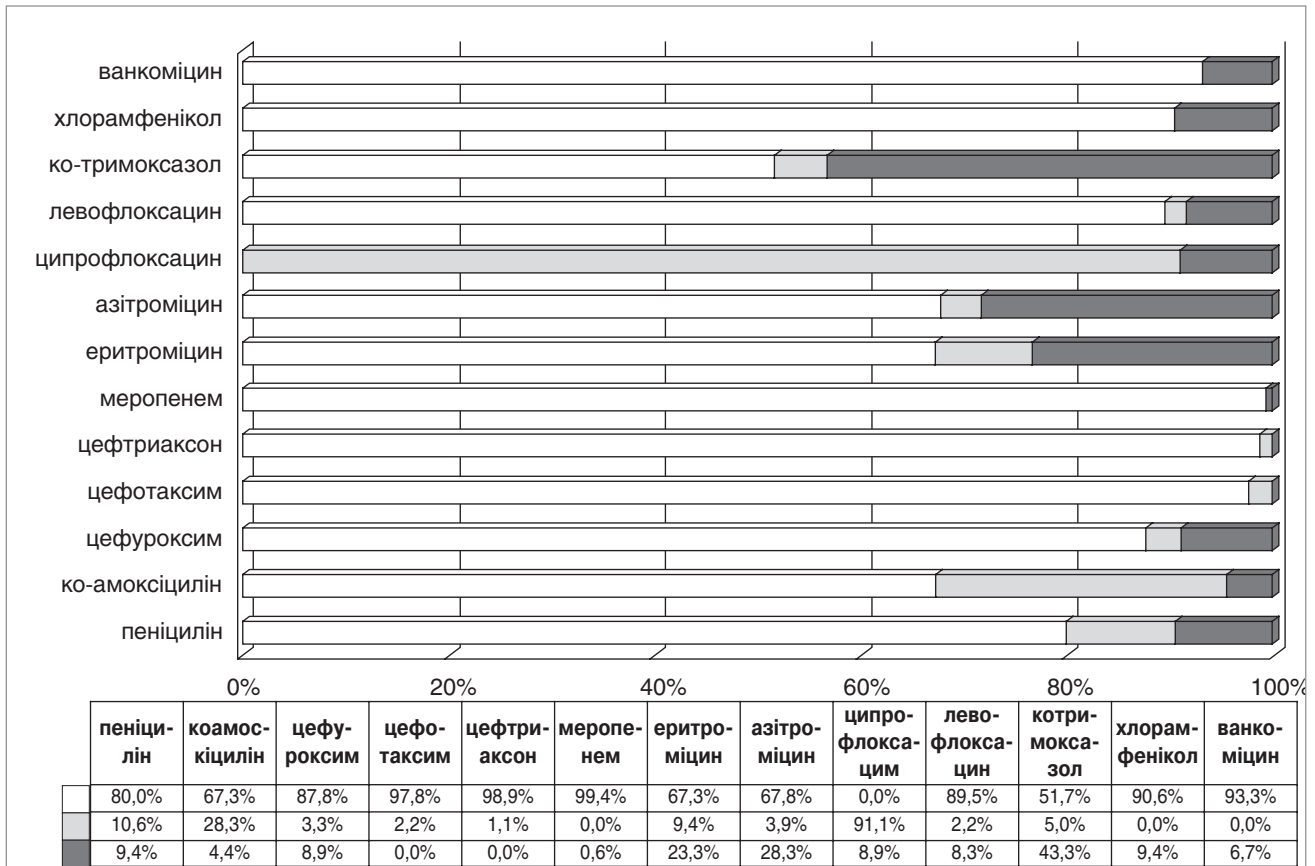


Рис. 3. Чутливість пневмококів, виділених з носоглотки дітей, до протимікробних препаратів (білим кольором позначено чутливі ізоляти пневмокока, світлосірим — помірно резистентні, темносірим — резистентні)

мококів, виділених із носоглотки, збільшувалось у всіх когортах дітей з різною соціальною активністю.

При пневмококових менінгітах у дітей до 5-річного віку був досить широкий пейзаж серотипів збудника, але кожний третій випадок (30,5%) гнійного менінгіту був спричинений пневмококами серогрупи 6 (рис. 2). При носійстві ця серогрупа займає також значне місце— 16,1%.

Отже, покриття вакциною ПКВ13 при менінгітах може бути в 64,7% випадків.

Серотип 19F, який домінував при НФ носійстві у дітей, тільки в 6,7% був причиною гнійного пневмококового менінгіту. Можливо, цей серотип іще не набрав достатньої патогенності. Три інші серотипи пневмококів, які входили в першу п'ятірку при носійстві (14, 23F, 18), також були причиною гнійного менінгіту в 9,3%, 13,3% та 6,7% відповідно. Більшість пневмококових менінгітів у дітей були спричинені тими самими серотипами пневмококів, які визначалися при НФ носійстві. Лише в 8,0% менінгітів були виділені з ліквору серотипи пневмококів, які не визначалися при НФ носійстві.

Привертав увагу досить значний відсоток штамів пневмококів, які не типувалися (НТ): при менінгітах визначалися в 16% випадків, при носійстві — в 11,1%. За останніми даними літератури, безкапсульні штамми при НФ носійстві в різних країнах становлять від 3% до 19% і характеризуються множинною резистентністю до антибіотиків. Збільшення безкапсульних штамів пневмокока при безсимптомному носійстві пов'язують із впровадженням універсальної протипневмококової вакцинації, в результаті якої з'являлася ніша для інших невакцинальних штамів [38]. В ізраїльській популяції дітей, де застосо-

вується масова вакцинація проти пневмокока, НТ штамми виявлялися при носійстві у понад 5% зразків [49], в той час як у невакцинованих дітей в Польщі 3,9% пневмококових штамів були НТ [21]. Як збудник НТ пневмококи описано в основному при неінвазивних захворюваннях і рідко у пацієнтів з інвазивними інфекціями [20,22,36,43]. Хоча НТ не мають капсули, яка є основним фактором патогенності, вони виробляють більшу кількість біоплівки, ніж інкапсульовані бактерії [17,39]. Це сприяє кращій колонізації, зниженню чутливості до антибіотиків і реакції організму [26]. Колонізація НТ пневмококами та утворення біоплівки дозволяють пневмококу розповсюджуватися на інші локуси організму і викликати інфекційні захворювання. У публікації 2012 р. показано, що в різних регіонах Південно-Східної Азії інвазивні захворювання від 0 до 15% були спричинені безкапсульними пневмококами [45]. У наших дослідженнях при такому інвазивному захворюванні, як менінгіт, виявлявся досить високий відсоток безкапсульних пневмококів (16%), що не пов'язане з вакцинацією, тому що в Україні універсальна імунопрофілактика проти пневмококової інфекції не проводиться. Хоча глобальний розподіл пневмококових серотипів варіює залежно від географічного положення [33], не виключається, що за останні роки відбувається збільшення інвазивних інфекцій, які викликаються безкапсульними пневмококами. На жаль, існуючі протипневмококові вакцини не захищають від безкапсульних пневмококів.

Отже, у наших дослідженнях збудником 93,2% пневмококових менінгітів у дітей є ті самі штамми пневмококів, які колонізують носоглотку. У зв'язку з цим важливо було

вивчити чутливість до антибіотиків пневмококів, носіями яких є наші діти.

Ізоляти пневмокока (n=180), виділені з носоглотки здорових дітей віком до п'яти років, характеризувались високим рівнем резистентності до протимікробних препаратів (рис. 3).

Кількість штамів пневмокока, що перейшла 25% бар'єр резистентності, за якого вже недоцільно, за даними ВООЗ, застосовувати препарат, виявлено щодо таких антибіотиків, як ко-тримоксазол, еритроміцин та азитроміцин. До ципрофлоксацину чутливих штамів пневмококів взагалі не виявлялося.

До «захищених» амоксицилінів, що застосовуються як препарати першої лінії для емпіричної терапії пневмококових інфекцій, повна резистентність ще не досягла бар'єра, але помірна резистентність вже її перейшла. Застосування амоксициліну/клавуланату для емпіричної терапії пневмококових інфекцій у низьких та середніх дозах, які традиційно застосовуються в педіатричній практиці, може супроводжуватись клінічними невдачами. Можна припустити, що застосування високодозового режиму терапії (90 мг/кг/д) дозволить більш активно та ефективно використовувати захищені пеніциліни, у тому числі й на госпітальному етапі [12].

Привернула увагу висока чутливість пневмококів до цефалоспориної III покоління — цефтриаксону і цефотаксиму. Хоча вважається, що цефалоспориної II покоління мають більшу дію на грампозитивні бактерії, резистентність до них наближається до критичної.

Серед резервних антибіотиків залишається найбільш активним меропенем, при застосуванні ванкоміцину у 6,7 % випадків може бути невдача.

Більшість ізолятів пневмокока (79%) були резистентними до одного або більше антимікробних препаратів, не враховуючи 100% нечутливості до ципрофлоксацину. Особливо мультирезистентними до атимікробних препаратів виявились пневмококи із серотипами 14, 6A/B, 19F та НТ бактерії, які разом складають 52,2% при носійстві у дітей та 69,1% при менінгіті. Такі серотипи, як 3, 4, 6С та 9V/A, характеризувались чутливістю до всіх антимікробних препаратів (виняток — висока резистентність серотипу 6С до ко-тримоксазолу). Наші дані щодо мультирезистентності безкапсульних пневмококів (НТ) збігаються з даними, отриманими в інших країнах [32].

У цілому отримані нами дані щодо антибіотикорезистентності пневмококів вищі, ніж у інших дослідженнях, проведених в Україні, але порівнянні з глобальними даними [51]. Найбільше наші дані збігалися з результатами досліджень, що вивчали ізоляти пневмокока, виділені у дітей переважно з нестерильних локусів [6,7]. Проте результати нашої роботи відрізнялись від даних дослідників, що вивчали клінічні ізоляти *S. pneumoniae*, виділені у дорослих [3–5]. Порівняно з дослідженням SOAR (2011–2013 рр.), у якому лише 31 зі 134 ізолятів пневмоко-

ка були виділені у дітей до 12 років із 7 дослідницьких центрів, ми отримали вищі показники резистентності пневмококів до пеніциліну, амоксициліну/клавуланату, цефуроксиму, макролідів, левофлоксацину та ципрофлоксацину [5]. Ми показали, що феномен мультирезистентності був притаманний саме пневмококам, виділеним із верхніх дихальних шляхів маленьких дітей [9]. Таку особливість отриманих нами даних можна пояснити тим, що назофарингеальні штами пневмококів першими набувають стійкості до антимікробних препаратів у процесі еволюції [1].

Результати наших досліджень показали, що пневмококи, виділені у дітей-носіїв від 6 місяців до 5 років, характеризувались більшою стійкістю до амоксициліну/клавуланату, цефуроксиму та макролідів — тих антибіотиків, які рекомендовані для стартової емпіричної терапії захворювань, що найчастіше викликаються пневмококом. Діти цього віку є групою ризику щодо розвитку пневмококової інфекції і, відповідно, часто отримують антибіотики. Аналіз підходів до емпіричної терапії позалікарняної пневмонії у дітей до п'яти років показав, що її лікування становило значні труднощі для лікарів, які надавали допомогу дитячому населенню.

Отже, найбільшою антипневмококовою активністю відзначались цефалоспориної III покоління: цефтриаксон (98,9%), цефотаксим (97,8%) та меропенем (99,4%). Ці антибіотики можуть розглядатись як вдала альтернатива для лікування інфекції, спричиненої пневмококами. Проте необхідне виважене їх використання для запобігання ескалації антибіотикорезистентності в майбутньому, що вже відмічається у глобальному масштабі [51].

Висновки

1. Серед виділених серотипів пневмококів при назофарингеальному носійстві у дітей до 5-річного віку домінують серотипи 19F (26,1%), 6A/B (18,2%), 14 (11,4%) і 23F (5,7%). Розподіл серотипів суттєво залежить від соціальної активності дитини. Частка вакцинних серотипів серед капсульних пневмококів становить 65,53%, у дітей — мешканців будинків дитини — 92,6%.

2. Збудником пневмококових менінгітів у дітей у 98% випадків є ті самі серотипи пневмококів, які колонізують носоглотку.

3. Серотипи пневмококів, які колонізують носоглотку дітей віком до п'яти років, мають підвищену резистентність до антимікробних препаратів, близько третини (33,8%) ізолятів мультирезистентні.

4. Зберігають високу антипневмококову активність цефалоспориної III покоління — цефтриаксон (98,9%), цефотаксим (97,8%), з антибіотиків резерву — меропенем (99,4%). Ці антибіотики можуть розглядатись як вдала альтернатива для лікування інфекції, спричиненої пневмококами.

5. Доцільно введення пневмококової кон'югованої вакцини розпочати дітям із будинків дитини.

ЛІТЕРАТУРА

- Березняков И. Г. Новые возможности терапевтического использования левофлоксацина / И. Г. Березняков // Здоровья Украины. — 2010. — № 4 (233). — С. 42–43.
- Вплив ранньої соціальної активності на назофарингеальне носійство *S. pneumoniae* та розподіл серотипів пневмокока у дітей перших п'яти років життя / Л. І. Чернишова [та ін.] // Современная педиатрия. — 2014. — № 2 (58). — С. 58–63.
- Дзюблик Я. О. Клінічні аспекти антибіотикорезистентності збудників негоспітальних інфекцій дихальних шляхів / Я. О. Дзюблик // Український пульмонологічний журн. — 2010. — № 3. — С. 53–56.
- Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС) / Р. С. Козлов, О. В. Сивая, О. И. Кречкова, Н. В. Иванчик // Клиническая микробиол. и антимикробная химиотерапия. — 2010. — Т. 12, № 4. — С. 329–341.
- Дослідження антибіотикорезистентності штамів *S. pneumoniae* та *H. influenzae*, виділених від хворих із негоспітальними інфекціями дихальних шляхів у 2010–2012 рр. в Україні / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Вісник морфології. — 2014. — Т. 20, № 2. — С. 395–401.

6. Леженко Г. О. Обґрунтування тактики антибактеріальної терапії у дітей, хворих на гострий обструктивний бронхіт бактеріального генезу / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова // Современная педиатрия. — 2015. — № 4 (68). — С. 63—66.
7. Марченко В. Ф. Частота виділення мікроорганізмів з різних біологічних матеріалів та порівняльний аналіз їх антибіограм / В. Ф. Марченко, Л. Г. Махнюва, В. Л. Тиндикевич // Современная педиатрия. — 2010. — № 1 (29). — С. 52—56.
8. Маянский А. Н. Стрептококки: микробиология и патология / А. Н. Маянский // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2010. — № 1. — С. 9—19.
9. Множинна антибактеріальна резистентність *Streptococcus pneumoniae*. Можливості емпіричної антибактеріальної терапії пневмококової інфекції у дітей / Л. І. Чернишова [та ін.] // Современная педиатрия. — 2015. — № 5 (69). — С. 49—54.
10. Назофарингеальне носійство *Streptococcus pneumoniae* у вихованців будинків дитини: серотиповий репертуар та чутливість до антимікробних препаратів / Л. І. Чернишова [та ін.] // Здоровье ребенка. — 2014. — № 6 (57). — С. 9—14.
11. Райнерт Р. Р. Новые данные по эффективности 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины в отношении инвазивных пневмококковых инфекций, пневмоний, острого среднего отита и назофарингеального носительства / Р. Р. Райнерт, Б. Тайши // Педиатрическая фармакология. — 2012. — № 3. — С. 12—18.
12. Резистентність *Streptococcus pneumoniae* до β-лактамічних антибіотиків в Україні / Л. І. Чернишова [та ін.] // Профілактична медицина. — 2015. — № 1—2. — С. 32—37.
13. Розподіл серотипів *Streptococcus pneumoniae* при назофарингеальному носійстві у здорових дітей віком від 6 місяців до 5 років в Україні / Л. І. Чернишова [та ін.] // Современная педиатрия. — 2014. — № 4 (60). — С. 77—83.
14. Толстанов О. К. Пріоритетні завдання педіатричної освіти та науки в контексті реформування галузі охорони здоров'я [Електронний ресурс] / О. К. Толстанов // Здоровье ребенка. — 2013. — № 5 (48). — С. 11—17.
15. Факторы риска колонизации носоглотки *Streptococcus pneumoniae* у детей первых 5 лет жизни, проживающих в Украине / Л. И. Чернышова, А. М. Гильфанова, А. В. Бондаренко, В. В. Яновская // Педиатрия. Восточная Европа. — 2014. — № 3 (07). — С. 21—30.
16. Чернишова Л. І. Пневмококові захворювання — проблема, що має рішення / Л. І. Чернишова // Здоровье ребенка. — 2013. — № 3 (46). — С. 107—110.
17. Allegrucci M. Characterization of colony morphology variants isolated from *Streptococcus pneumoniae* biofilms / M. Allegrucci, K. Sauer // Journal of Bacteriology. — 2007. — № 189. — P. 2030—2038.
18. Bogaert D. *Streptococcus pneumoniae* colonization: the key to pneumococcal disease / D. Bogaert, R. De Groot, P. W. Hermans // The Lancet Infectious Diseases. — 2004. — № 4. — P. 144—154.
19. Capsular serotype-specific attack rates and duration of carriage of *Streptococcus pneumoniae* in a population of children / K. L. Sleeman [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. — 2006. — № 5 (194). — P. 682—688.
20. Changes in pneumococcal serotypes and antibiotypes carried by vaccinated and unvaccinated day-care centre attendees in Portugal, a country with widespread use of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine / R. Sa-Leao [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. — 2009. — № 15. — P. 1002—1007.
21. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* isolated from the nasopharynxes of asymptomatic children and molecular analysis of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* strain replacement in the nasopharynx / A. Sulikowska [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. — 2004. — № 42. — P. 3942—3949.
22. Characterization of non-typeable and atypical *Streptococcus pneumoniae* pediatric isolates from 1994—2010 / J. Ing [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. — 2012. — № 50. — P. 1326—1330.
23. Continued impact of pneumococcal conjugate vaccine on carriage in young children / S. S. Huang [et al.] // Pediatrics. — 2009. — № 124. — P. 1—11.
24. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: an update after 7 years of use in the United States / G. T. Ray [et al.] // Vaccine. — 2009. — № 27. — P. 6483—6494.
25. Dagan R. New insights on pneumococcal disease: What we have learned over the past decade / R. Dagan // Vaccine. — 2009. — № 27. — P. 3—5.
26. De Beer D. Measurement of local diffusion coefficients in biofilms by microinjection and confocal microscopy / D. De Beer, P. Stoodley, Z. Lewandowski // Biotechnology and Bioengineering. — 1997. — № 53. — P. 151—158.
27. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae* / I. H. Park [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. — 2007. — № 45 (4). — P. 1225—1233.
28. Epidemiology and evolution of invasive pneumococcal disease caused by multidrug resistant serotypes of 19A in the 8 years after implementation of pneumococcal conjugate vaccine immunization in Dallas, Texas / C. Techasaensiri [et al.] // The Pediatric Infectious Disease Journal. — 2010. — № 29 (4). — P. 294—300.
29. Farha T. The burden of pneumonia in children in the developed world / T. Farha, A. H. Thomson // Paediatric Respiratory Reviews. — 2005. — № 6 (2). — P. 76—82.
30. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study / E. Miller [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. — 2011. — № 11 (10). — P. 760—768.
31. Hib and pneumococcal global burden of disease study team. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates / K. L. O'Brien [et al.] // Lancet. — 2009. — Vol. 379. — P. 893—902.
32. High rates of transmission of and colonization by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* within a day care center revealed in a longitudinal study / R. Sa-Leao [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. — 2008. — № 46. — P. 225—234.
33. Genetic diversity and clonal patterns among antibiotic-susceptible and —resistant *Streptococcus pneumoniae* colonizing children: day care centers as autonomous epidemiological units / R. Sa-Leao [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. — 2000. — № 38. — P. 4137—4144.
34. Global serotype distribution among *S. pneumoniae* isolates causing otitis media in children: potential implications for pneumococcal conjugate vaccines / G. L. Rodgers, A. Arguedas, R. Cohen, R. Dagan // Vaccine. — 2009. — № 27. — P. 3802—3810.
35. Global Vaccine Introduction Report: a report on current global access to new childhood vaccines [Electronic resource] / Vaccine Information Management System (VIMS), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. — 2015. — URL : <http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/vims/IVAC-VIMS-Report-2015Dec.pdf>. — Title from screen.
36. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and susceptibility trends of pediatric non-invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Tokai, Japan over a 5-year period / H. Okada [et al.] // Journal of Infection and Chemotherapy. — 2014. — № 20. — P. 423—428.
37. Individual risk factors associated with nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*: A Japanese Birth Cohort Study / T. Otsuka [et al.] // The Pediatric Infectious Disease Journal. — 2013. — Vol. 32. — № 7. — P. 709—714.
38. Keller L. E. Nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae*: emergence and pathogenesis / L. E. Keller, D. A. Robinson, L. S. McDaniel // mBio. — 2016. — Vol. 7. — № 2. — P. e01792—15.
39. Moscoso M. Biofilm formation by *Streptococcus pneumoniae*: role of choline, extracellular DNA, and capsular polysaccharide in microbial accretion / M. Moscoso, E. Garcia, R. Lopez // Journal of Bacteriology. — 2006. — № 188. — P. 7785—7795.
40. Nuorti J. P. Prevention of pneumococcal disease among infants and children. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / J. P. Nuorti, C. G. Whitney // Morbidity and Mortality Weekly Report. — 2010. — № 59 (№ RR—1). — P. 1—18.
41. O'Brien K. L. Report from a WHO Working Group: standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae* / K. L. O'Brien, H. Nohynek // The Pediatric Infectious Disease Journal. — 2003. — Vol. 22. — № 2. — P. 133—140.
42. Pneumococcal vaccines / WHO position paper 2012 // Weekly epidemiological record. — 2012. — № 14 (87). — P. 129—144.
43. Population-based analysis of invasive nontypeable pneumococci reveals that most have defective capsule synthesis genes / I. H. Park [et al.] // PLoS One. — 2014. — № 9. — P. e97825.
44. Potential impact of accelerating the primary dose of pneumococcal conjugate vaccine in infants / J. M. Stancil, T. R. Peters, L. B. Givner, K. A. Poehling // Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine. — 2009. — № 163 (5). — P. 422—425.
45. Prevalence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing invasive and non-invasive disease in South East Asia: a review / E. Jauneikaite,

- J. M. Jefferies, M. L. Hibberd, S. C. Clarke // *Vaccine*. — 2012. — № 30. — P. 3503—3514.
46. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of invasive *Streptococcus pneumoniae* pre- and post-seven valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Alberta, Canada, 2000—2006 / G. J. Tyrrell [et al.] // *Vaccine*. — 2009. — № 27. — P. 3553—3560.
47. Soley C. Understanding the link between pneumococcal serotypes and invasive disease / C. Soley, A. Arguedas // *Vaccine*. — 2009. — № 27. — P. 19—21.
48. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease / B. Simell [et al.] Pneumococcal Carriage Group // *Expert review of vaccines*. — 2012. — № 11. — P. 841—855.
49. The important role of nontypable *Streptococcus pneumoniae* International clones in acute conjunctivitis / N. Porat [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2006. — № 194. — P. 689—696.
50. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease / A. Kadioglu, J. N. Weiser, J. C. Paton, P. W. Andrew // *Nature Reviews Microbiology*. — 2008. — № 6 (4). — P. 288—301.
51. Tomic V. Regional and global antimicrobial susceptibility among isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) from 2009 to 2012 and comparison with previous years of T.E.S.T. (2004—2008) / V. Tomic, M. J. Dowzicky // *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. — 2014. — № 13. — P. 52.
52. Tzanakaki G. Aetiology of bacterial meningitis and resistance to antibiotics of causative pathogens in Europe and in the Mediterranean region / G. Tzanakaki, P. Mastrantonio // *International Journal of Antimicrobial Agents*. — 2007. — № 29 (6). — P. 621—629.

Серотипы пневмококков при назофарингеальном носительстве и менингитах, их чувствительность к антибиотикам у детей

Л. И. Чернышова¹, А. М. Гильфанова¹, А. В. Бондаренко¹, В. В. Яновская², Т. Г. Глушкевич², С. А. Якимович³

¹Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

²Бактериологическая лаборатория ГУ «Украинский центр контроля и мониторинга заболеваний МЗ Украины», г. Киев, Украина

³Киевская городская детская клиническая больница №1, Украина

Цель — сравнить распределение серотипов пневмококков при назофарингеальном носительстве и менингитах у детей до пяти лет, изучить их чувствительность к антибиотикам.

Пациенты и методы. Обследовано 900 здоровых детей до пяти лет — жителей Киева и Киевской области. Ликвор получен от 89 детей с пневмококковым менингитом из семи доторных регионов Украины. Использовались классические бактериологические методы и ПЦР. Исследование чувствительности проводилось к 13 антимикробным препаратам.

Результаты. Из 297 штаммов пневмококков, выделенных при назофарингеальном носительстве, 264 (88,9%) штамма принадлежали к капсульным, а 33 (11,1%) — к безкапсульным пневмококкам. Доминирующие серотипы — 19F (25%), 6 (16,1%), 14 (9,8%), 23F (5,3%), 18 (3,0%). Изоляты с серотипами, которые покрываются ПКВ13, составляют 65,5%, (92,6% у детей из домов ребенка).

Возбудителем 93,2% пневмококковых менингитов у детей до 5 лет были те же серотипы пневмококков, которые колонизируют носоглотку здоровых детей. Наиболее частым серотипом был 6 (25,8%). Нетипированные штаммы при менингитах определялись в 28% случаев. Серотипы 19F, 14, 23F, 18 были причиной гнойного менингита в 5,6%, 7,9%, 11,2% и 5,6% случаев соответственно.

Умеренная резистентность отмечена к защищенным амоксициллинам. Высокой антипневмококковой активностью отличались цефалоспорины III поколения.

Выводы. Возбудителем пневмококковых менингитов у детей в 93,2% случаев являются те же серотипы пневмококков, которые определяются при здоровом носительстве. Данные по антибиотикочувствительности пневмококков у детей при назофарингеальном носительстве можно учитывать при выборе антибиотиков для эмпирической терапии пневмококковых заболеваний. Целесообразно введение пневмококковой конъюгированной вакцины начинать детям из домов ребенка.

Ключевые слова: пневмококки, серотипы, носительство, менингиты, дети, антибиотики.

Pneumococcal Serotypes in Nasopharyngeal Carriage and Meningitis, Their Susceptibility to Antibiotics in Children

L.I. Chernyshova¹, A.M. Gifanova¹, A.V. Bondarenko¹, V.V. Yanovska², G.G. Glushkevich², S.A. Yakimovich³

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

²Bacteriological Laboratory SI «Ukrainian Center for Diseases Control and Monitoring of the Ministry of Health of Ukraine» Kyiv, Ukraine

³Kyiv City Children's Clinical Hospital № 1, Ukraine

Nasopharyngeal pneumococcal carriage is important part of invasive infections pathogenesis and of selection of strains resistant to antibiotics.

Aim of study — to compare serotypic pneumococcal spectrum in nasopharyngeal carriage and meningitis in children up to 5 years old and study their susceptibility to antibiotics.

Materials and Methods. 900 healthy children up to 5 years old from Kiev and Kiev oblast were studied. Liquor was obtained from 89 children with pneumococcal meningitis from 7 regions of survey in Ukraine. PCR and classic bacteriologic methods were used. Study of susceptibility to 13 anti-microbial preparations was made.

Results. Among 297 pneumococcal strains isolated in nasopharyngeal carriage, 264 strains (88.9%) were capsulated and 33 (11.1%) — uncapsulated pneumococci. Main serotypes were 19F (25%), 6 (16.1%), 14 (9.8%), 23F (5.3%), 18 (3.0%). Isolates of serotypes which are covered by PCV13 composed 65.5% (92.6% in children from nurseries).

Meningitis pathogens in children up to 5 years were in 93.2% the same pneumococcal serotypes as those colonizing nasopharynx of healthy children. The most often serotype was 6 (25.8%). Non typed serotypes were found in 28% cases of meningitis Serotypes 19F, 14, 23F, 18 were the cause of purulent meningitis in 5.6%, 7.9%, 11.2% and 5.6% respectively.

Moderate resistance to amoxiclavas was found. In cephalosporines of 3-rd generation high antipneumococcal activity was marked.

Conclusions. Pneumococcal meningitis pathogens were in 93.2% cases the same pneumococcal serotypes as in healthy carriage. Data on pneumococcal susceptibility to antibiotics in nasopharyngeal carriage must be taken into account while choosing antibiotics for empiric therapy of pneumococcal diseases. It is worth starting giving pneumococcal conjugated vaccine to children from nursery.

Key words: pneumococci, serotypes, carriage, meningitis, children, antibiotics.

Сведения об авторах:

Чернышова Людмила Ивановна — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98

Гильфанова Анна Михайловна — аспирант каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98

Бондаренко Анастасия Валериевна — к.мед.н., доц. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98

Яновская Валентина Владимировна — к.мед.н., зав. Референс-центра молекулярной диагностики инфекционных болезней МЗ Украины, ГЗ «Украинский центр

контроля и мониторинга заболеваний МЗ Украины», г. Киев.

Глушкевич Татьяна Георгиевна — зав. бактериологической лабораторией ГЗ «Украинский центр контроля и мониторинга заболеваний МЗ Украины», г. Киев.

Якимович С.А. — Киевская городская детская клиническая больница №1. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Статья поступила в редакцию 12.09.2016 г.

УДК 616.36-002-053.2:614.47:616.98

А.П. Волоха¹, І.В. Раус², І.В. Демчишина³, Л.І. Чернишова¹**Поствакцинальний захист ВІЛ-інфікованих дітей проти гепатиту В**¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Київський міський центр ВІЛ/СНІД³ДЗ Центральна СЕС МОЗ України, лабораторія вірусології та СНІД

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):75-79; doi 10.15574/SP.2016.78.75

Актуальність. Ко-інфекція ВІЛ/вірусний гепатит В досить поширена у світі, понад 10% ВІЛ-інфікованих осіб мають хронічний гепатит В. Найефективнішим методом профілактики гепатиту В у осіб з ВІЛ-інфекцією є вакцинація. Відповідь на щеплення проти гепатиту В та тривалість поствакцинального імунітету у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією можуть бути недостатніми. **Метою** даного дослідження було вивчення імунного захисту проти гепатиту В у дітей з ВІЛ-інфекцією.

Пацієнти і методи. Дослідження напруженості поствакцинального імунітету проти гепатиту В шляхом визначення рівня анти-Hbs антитіл проведено у 59 ВІЛ-інфікованих дітей, що знаходяться під спостереженням в Київському міському центрі ВІЛ/СНІД та 10 дітей групи контролю, не інфікованих ВІЛ. Всі діти отримали щеплення проти гепатиту В.

Результати. Дослідження показало низький рівень охоплення вакцинацією проти гепатиту В дітей з ВІЛ-інфекцією — 45,7%. Лише 22,0% ВІЛ-інфікованих дітей, щеплених проти гепатиту В, мали захисний рівень анти-Hbs антитіл через 6,3 років після завершення вакцинації. Майже всі діти з ВІЛ-інфекцією отримували антиретровірусну терапію (АРТ). Встановлено, що ранній початок АРТ та відсутність імунодефіциту на час проведення щеплення є предикторами тривалості імунної відповіді після імунізації проти гепатиту В.

Висновок. Ранній початок АРТ і проведення щеплення проти гепатиту В після початку лікування дозволяє зберегти імунний захист проти гепатиту В у дітей з ВІЛ-інфекцією. У дітей, що отримали імунізацію проти гепатиту В до початку АРТ, існує необхідність контролю поствакцинального імунітету і введення бустерних доз вакцини.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, діти, вірусний гепатит В, вакцинація

Вступ

Вірус гепатиту В (ВГВ) — важлива причина коморбідності в осіб, інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Високий рівень захворюваності на гепатит В відзначається у ВІЛ-інфікованих підлітків та молодих дорослих людей. Поширеність хронічного гепатиту В становить понад 10% у ВІЛ-інфікованих жінок репродуктивного віку в Україні, носіями HbsAg є 68% жінок репродуктивного віку, що споживають ін'єкційні наркотики [2]. Інфікування ВГВ часто відбувається у дітей, народжених від матерів із ко-інфекцією ВІЛ/ВГВ.

Ко-інфекція ВІЛ/ВГВ асоціюється з вищим рівнем реплікації ВГВ і вірусемією, персистенцією HbeAg і високою частотою хронічного носійства, суперінфекції, реактивації інфекції та передачі ВГВ [2,13]. Розвиток хронічного активного гепатиту В у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією у 3–6 раз частіший, ніж серед осіб, не інфікованих ВІЛ. Ризик цирозу печінки сягає 30% у дітей з ко-інфекцією ВІЛ/ВГВ віком менше п'яти років, на тлі цирозу печінки можливий ранній розвиток гепатоцелюлярної карциноми [7]. Таким чином, існує необхідність захисту ВІЛ-інфікованих осіб проти ВГВ.

Вакцина проти гепатиту В — субодична вакцина, яка містить один із поверхневих білків вірусу — HbsAg. При вакцинації відбувається продукція анти-Hbs антитіл та формування специфічної імунологічної пам'яті, що захищає від інфікування вірусом гепатиту В. Рівень анти-Hbs антитіл >10 МО/мл вважається захисним [7].

Багато досліджень вказують на низьку сероконверсію після вакцинації проти гепатиту В у ВІЛ-інфікованих осіб (17,5–62%) порівняно з високим рівнем сероконверсії (понад 90%) у людей, не інфікованих ВІЛ [11]. Хоча деякі дослідження свідчать, що сероконверсія поліпшується

у ВІЛ-інфікованих дорослих, які отримують антиретровірусну терапію (АРТ), але вона залишається в межах 32–59% [4]. Відомо, що рівень сероконверсії після стандартної імунізації проти гепатиту В у ВІЛ-інфікованих дітей нижчий, ніж у дітей, не інфікованих ВІЛ (40–78% та 92–97% відповідно). У дітей з ВІЛ-інфекцією відмічено швидше зниження захисного рівня антитіл порівняно зі здоровими дітьми. ВІЛ-інфіковані діти, які отримали щеплення проти гепатиту В до призначення АРТ, можуть повністю втратити імунний захист після попередньої імунізації [2,8]. Вплив АРТ на імунну відповідь на вакцину ВГВ у ВІЛ-інфікованих дітей вивчено недостатньо. Дані про стан охоплення щепленнями та імунний захист проти гепатиту В у ВІЛ-інфікованих дітей в Україні на сьогодні відсутні.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження поствакцинального імунітету проти ВГВ проведено у дітей з ВІЛ-інфекцією, які знаходяться під спостереженням у Київському міському центрі ВІЛ/СНІД, що є клінічною базою кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика.

У 142 дітей з ВІЛ-інфекцією віком від 1,5 до 15 років здійснено оцінку вакцинального статусу. Діти отримали щеплення згідно з Національним календарем профілактичних щеплень (наказ МОЗ України № 48 від 03.02.2006 р. та № 595 від 16.09.2011 р.). Була проаналізована медична документація для визначення дати вакцинації дітей проти гепатиту В, кількості отриманих доз вакцини.

У 59 дітей з ВІЛ-інфекцією (основна група), щеплених проти гепатиту В, проведено ретроспективне дослідження клініко-імунологічних показників ВІЛ-інфекції

та специфічного імунітету проти гепатиту В. Дані дослідження дітей основної групи порівнювались із показниками 10 дітей групи контролю, не інфікованих ВІЛ, що отримали щеплення проти гепатиту В.

Клінічна стадія ВІЛ-інфекції встановлена на підставі даних ретроспективної оцінки клінічних проявів захворювання (класифікація ВООЗ, 2006).

У спостережуваних дітей з ВІЛ-інфекцією проводилось визначення відносних і кількісних показників CD4⁺ Т-лімфоцитів у периферичній крові. Кількісний вміст субпопуляції лімфоцитів визначали за допомогою методу проточної цитометрії з використанням моноклональних антитіл. Імунологічна стадія ВІЛ-інфекції у дітей визначена з урахуванням відсоткових показників CD4⁺ Т-лімфоцитів у дітей молодше п'яти років та кількості CD4⁺ Т-лімфоцитів у дітей старше 5 років відповідно до класифікації імуносупресії у ВІЛ-інфікованих дітей (ВООЗ, 2006). Проведена оцінка ступеня імуносупресії у ВІЛ-інфікованих дітей перед початком АРТ та на момент дослідження рівня поствакцинального імунітету проти гепатиту В.

Молекулярна діагностика ВІЛ-інфекції застосовувалась для оцінки вірусологічної ефективності АРТ (кількісна полімеразна ланцюгова реакція для визначення вірусного навантаження (ВН) – рівня вірусної РНК у плазмі крові).

У дітей основної групи та групи контролю проведено дослідження специфічного імунітету проти гепатиту В шляхом визначення рівня анти-Нbs антитіл методом імуноферментного аналізу за допомогою реактивів «НВs-антиген-МБА» виробництва ООО «МедБиоАльянс».

У дітей обох груп проведена ретроспективна оцінка перебігу поствакцинального періоду після щеплення проти гепатиту В.

Математична обробка даних дослідження виконувалась з використанням стандартних статистичних пакетів STATISTICA 6.0.

Результати дослідження та їх обговорення

1. Клініко-імунологічна характеристика дітей з ВІЛ-інфекцією

Серед 59 дітей з ВІЛ-інфекцією, щеплених проти гепатиту В, було 32 дівчинки та 27 хлопчиків. Середній вік пацієнтів становив 7,4 року (від 1,6 року до 15,5 року). Усі діти були інфіковані ВІЛ перинатально. У 2 (3,4%) дітей була I клінічна стадія ВІЛ-інфекції, у 44 дітей (74,6%) – II клінічна стадія, у 11 дітей (18,6%) – III клінічна стадія, у 2 дітей (3,4%) – IV клінічна стадія. Виявлено, що більшість дітей (46/59, 78,0%) мали легкі клінічні прояви ВІЛ-інфекції (I та II клінічні стадії захворювання).

Антиретровірусну терапію отримували 91,5% (54/59) дітей досліджуваної групи. Антиретровірусна терапія розпочата у 6 (10,1%) дітей із важкою імуносупресією, у 34 (57,6%) дітей із середньоважкою імуносупресією; 19 (32,2%) із 59 дітей не мали імуносупресії на початок лікування. У 47 із 54 дітей (79,6%), що знаходились на лікуванні, спостерігалась гарна вірусологічна ефективність АРТ (вірусне навантаження ВІЛ у сироватці крові не визначалось і становило <40 копій/мл). На час дослідження специфічного імунітету проти гепатиту В 8,5% (5/59) дітей, що отримували лікування, знаходились у стані імуносупресії, з них у 2 (3,3%) дітей утримувались показники важкої імуносупресії на тлі АРТ. У 3 із 5 дітей, що не отримували АРТ на момент проведення дослідження, не виявлено імуносупресії, 2 дітей без АРТ мали легкий ступінь імуносупресії. Таким чином, переважна більшість дітей з ВІЛ-інфекцією (57/59, 96,6%) не мала імуносупресії на момент проведення дослідження.

Серед дітей контрольної групи було 5 дівчаток та 5 хлопчиків. Середній вік дітей контрольної групи був вищий, ніж вік дітей основної групи (11,2 та 7,4 року відповідно).

II. Дослідження поствакцинального імунітету проти гепатиту В у ВІЛ-інфікованих дітей

Дослідження показало низький рівень охоплення щепленнями дітей з ВІЛ-інфекцією проти гепатиту В, який становив 45,7% (65/142). Серед 59 дітей досліджуваної групи повністю щеплені трьома дозами вакцини 49 (83,1%) дітей, 10 (16,9%) дітей отримали дві дози вакцини. Слід зазначити, що рівень охоплення трьома щепленнями проти гепатиту В дітей першого року життя у м. Києві за 2003–2011 рр. становив 68–97%. На низькі показники охоплення щепленнями дітей з ВІЛ-інфекцією вказують також інші дослідження, зокрема проведені Mayers et al., Bekondi et al. [1,7]. Так, охоплення щепленням проти гепатиту В ВІЛ-інфікованих дітей у Швейцарії становило 65%.

Як свідчать дані табл. 1, захисний рівень антитіл проти гепатиту В мали лише 22,0% ВІЛ-інфікованих дітей. При обстеженні 10 дітей контрольної групи анти-Нbs антитіла були визначені у 90,0% дітей. Переважна більшість ВІЛ-інфікованих дітей, що отримали щеплення проти гепатиту В, через 6,3 року після вакцинації не мали імунного захисту проти цієї інфекції. Середній рівень анти-Нbs антитіл у сироватці крові був нижчим у ВІЛ-інфікованих дітей порівняно з дітьми, не інфікованими ВІЛ. Незважаючи на більший середній термін після закінчення вакцинації проти гепатиту В у дітей групи контролю (табл. 1), імунна відповідь на щеплення у них збережена значно краще порівняно з дітьми основної групи.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами інших досліджень щодо тривалості поствакцинального імунітету проти гепатиту В у дітей з ВІЛ-інфекцією. Fernandes et al. показали, що лише 24,1% дітей мали рівень анти-Нbs антитіл >10 МО/мл через 5,5 року після введення останньої дози вакцини проти гепатиту В [5]. Вчені з Таїланду, Siriraksorn et al., помітили, що тільки 1% ВІЛ-позитивних дітей у віці 9,6 року мали анти-Нbs антитіла після вакцинації [14]. Дослідження, проведене в Італії, вказує на наявність серопroteкції проти гепатиту В у 30% дітей з ВІЛ-інфекцією [16]. Дані вчених з Колумбії свідчать про наявність імунного захисту проти гепатиту В у 35,3% ВІЛ-інфікованих дітей [15].

Таблиця 1

Вакцинальний анамнез та імунний захист проти гепатиту В

Характеристика	Група ВІЛ-інфікованих дітей (n=59)	Група контролю (n=10)	p
Вік (років)	7,4±0,2	11,2±1,0	0,007
Вік початку вакцинації (місяців)	5,1±1,2	2,3±0,9	0,14
Стать (хлопчики/дівчатка)	27/32	5/5	
Термін після останнього щеплення (років)	6,3±0,7	9,8±0,8	0,1
Кількість доз вакцини			
3	49 (83,1%)	10 (100,0%)	
2	10 (16,9%)		
Рівень анти-Нbs антитіл <10 МО/мл	46 (88,0%)	1 (10,0%)	
Рівень анти-Нbs антитіл >10 МО/мл	13 (22,0%)	9 (90,0%)	
Середній рівень анти-Нbs антитіл (МО/мл)	94,5	123,7	

Таблиця 2

**Предиктори імунного захисту
ВІЛ-інфікованих дітей проти гепатиту В**

Характеристика	Анти-Hbs > 10 МО/мл (n=13)	Анти-Hbs < 10 МО/мл (n=46)	p
Вік (років)	6,1±0,6	7,8±0,2	0,007
Вік I щеплення проти гепатиту В (місяців)	10,1±4,8	3,6±1,8	0,14
Термін після останнього щеплення (років)	4,6±0,5	6,8±0,4	0,1
Щеплення 3-ма дозами вакцини	13 (100%)	36 (78,3%)	
Частка дітей, що отримують АРТ	12 (92,3%)	42 (91,3%)	
Початок вакцинації на АРТ	5 (38,4%)	0	
Вік початку АРТ (місяці)	15,7±3,6	34,9±3,8	<0,01
Ранній початок АРТ (<2 років)	11 (84,6%)	17 (36,9%)	<0,05
Тривалість АРТ (років)	5,3	4,9	
Клінічні стадії за ВООЗ I-II III-IV	10 (76,9%) 3 (23,1%)	36 (78,3%) 10 (21,7%)	
CD4+, відсоток на час обстеження	37,3±2,0	32,4±1,1	<0,05
CD4+, кількість на час обстеження/мм ³	1272±181	939±95	<0,05
CD4+, відсоток на початок АРТ	22,9±2,3	20,5±1,0	0,1
CD4+, кількість на початок АРТ/мм ³	1371±261	928±64	0,05
ВН ВІЛ на час обстеження <40 копій/мкл	12 (92,3%)	35 (76,0%)	

між рівнем серопротекції ВІЛ-інфікованих та здорових дітей можна пояснити слабкою первинною імунною відповіддю на щеплення проти гепатиту В та швидким темпом зниження антитіл. Менша тривалість специфічного імунітету може бути зумовлена порушенням формування імунологічної пам'яті та її втратою при прогресуванні імунодефіциту у дітей з ВІЛ-інфекцією [3,4].

З метою визначення предикторів імунного захисту проти гепатиту В діти з ВІЛ-інфекцією були розподілені на дві групи залежно від наявності захисного рівня анти-Hbs антитіл. При порівнянні особливостей вакцинального анамнезу ВІЛ-інфікованих дітей, що мали імунний захист проти гепатиту В, та ВІЛ-інфікованих дітей без імунного захисту проти гепатиту В виявлені відмінності у схемі щеплення дітей цих груп (табл. 1). Усі діти, які мали захисний рівень анти-Hbs антитіл, отримали три дози вакцини гепатиту В. У групі дітей, які не мали імунного захисту проти цієї інфекції, 10 (21,7%) дітей отримали дві дози вакцини. У жодної дитини, що отримала неповний курс щеплення, не виявлено анти-Hbs антитіл. Ми не помітили достовірної різниці у вікових показниках введення I-ї, II-ї і III-ї доз вакцини проти гепатиту В у дітей обох груп.

При аналізі імунного статусу ВІЛ-інфікованих дітей, що мали анти-Hbs антитіла, та ВІЛ-інфікованих дітей із відсутнім захисним рівнем анти-Hbs антитіл виявлена достовірна різниця абсолютних та відносних показників CD4⁺ Т-лімфоцитів на час обстеження у дітей цих груп. Кількість та відсоток CD4⁺ Т-лімфоцитів були вищими у дітей, які мали імунний захист проти гепатиту В, порівняно з дітьми, не захищеними проти гепатиту В (табл. 2). Отже, у дітей із кращими показниками відновлення імунної системи на тлі проведення лікування ВІЛ-інфекції

відзначалась довша тривалість імунної відповіді після щеплення проти гепатиту В. Кількісний показник CD4⁺ Т-лімфоцитів на початок АРТ також був вищим у групі дітей, що мали імунний захист проти гепатиту В. Хоча проведення вакцинації проти гепатиту В та визначення рівня CD4⁺ Т-лімфоцитів на початок лікування не збігалися в часі, ці дані можуть вказувати на можливу більшу імуносупресію на час проведення щеплення і порушення формування імунної відповіді в групі дітей із відсутнім імунним захистом проти гепатиту В.

Встановлено, що ВІЛ-інфіковані діти, які мали захисний рівень антитіл проти гепатиту В, достовірно раніше розпочинали АРТ: середній вік початку лікування становив 15,7±3,6 місяця порівняно з дітьми, що втратили імунний захист проти гепатиту В (34,9±3,8 місяця), p=0,01. Переважна більшість дітей, що мали анти-Hbs антитіла, розпочинала АРТ у перші два роки життя (11/13, 84,6%), в той час як ранній початок лікування ВІЛ-інфекції був лише у 36,9% (17/46) дітей, що не мали імунного захисту проти гепатиту В. Ранній початок АРТ і пригнічення реплікації ВІЛ асоціюється з нормальним розвитком Т-клітинного репертуару, збереженням функції В-клітин пам'яті [7], що дозволяє покращити формування імунної відповіді на щеплення.

Важливим предиктором імунного захисту проти гепатиту В також був початок вакцинації на АРТ, можливий лише у дітей із раннім призначенням лікування ВІЛ-інфекції. У групі дітей, що мали антитіла проти гепатиту В, 38,4% дітей розпочали щеплення після початку АРТ. У групі дітей без імунного захисту проти гепатиту В усі отримали щеплення проти цієї інфекції до початку АРТ. Як свідчать дані інших досліджень, пацієнти, які не отримують АРТ, тільки у 30–50% випадків виробляють захисний рівень анти-Hbs антитіл у порівнянні з 60–70% вакцинованих на АРТ [12]. За даними інших авторів, захисна концентрація анти-Hbs антитіл була нижчою у ВІЛ-інфікованих дітей, що не отримували лікування, порівняно з дітьми, щепленими на АРТ, та дітьми, не інфікованими ВІЛ [3,6].

За даними нашого дослідження не виявлено відмінностей імунного захисту проти гепатиту В залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції. Легкі прояви ВІЛ-інфекції (I та II клінічні стадії) відзначались у більшості дітей обох груп, незалежно від рівня анти-Hbs антитіл. Лише у двох дітей діагностована IV стадія ВІЛ-інфекції, антитіла до вірусу гепатиту В у них були відсутні. Не виявлено достовірної різниці між рівнем ВН ВІЛ у дітей із різним рівнем імунного захисту проти гепатиту В. Однак слід зазначити, що майже у всіх дітей, що мали захисний рівень антитіл проти гепатиту В, ВН ВІЛ не визначалось. У групі дітей без захисного рівня анти-Hbs антитіл, 24% (11/46) мали ВН ВІЛ у межах 3 log, з них п'ятеро дітей не отримували АРТ, а у сімох дітей АРТ була недостатньо ефективною. За даними літератури, отримані протилежні дані щодо кореляції імунного захисту проти гепатиту В у дітей із рівнем ВН ВІЛ. Так, дослідження з Бразилії не виявило різниці між рівнем ВН ВІЛ та наявністю серопротекції проти гепатиту В [13]. Водночас вчені з Колумбії відзначають вищий рівень серопротекції серед дітей з невизначальним ВН ВІЛ [15].

При ретроспективному аналізі перебігу поствакцинального періоду після імунізації проти гепатиту В у дітей з ВІЛ-інфекцією і дітей групи контролю нами не виявлено важких побічних реакцій та ускладнень. Імунізація проти гепатиту В безпечна у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. Дані інших досліджень також свідчать про безпеку щеплення ВІЛ-інфікованих дітей проти гепатиту В [8,10].

Ранній початок АРТ є основним предиктором тривалості імунної відповіді та імунного захисту у вакцинованих дітей з ВІЛ-інфекцією. Однак у великій частині спостережуваних дітей з ВІЛ-інфекцією АРТ була розпочата пізно, за наявності імуносупресії. Тривалість імунітету після щеплення проти гепатиту В у цих дітей нижча порівняно з дітьми, не інфікованими ВІЛ. Діти з ВІЛ-інфекцією є вразливими щодо інфікування вірусом гепатиту В і потребують удосконалення тактики імунізації з метою формування надійного захисту від цієї інфекції.

Нещодавні дослідження визначили високий рівень серопротекції після введення бустерних доз вакцини проти гепатиту В у ВІЛ-інфікованих дітей, які досягли відновлення імунної системи на АРТ, але не мали захисного рівня анти-НЬс антитіл [7]. У 30% ВІЛ-інфікованих дітей, щеплених проти гепатиту В під час АРТ, імунний захист був відсутній через три роки після вакцинації, але у 82% отримана гарна анамнестична відповідь на додатко-

ву дозу вакцини. Ці результати підтверджують необхідність контролю поствакцинального імунітету проти гепатиту В (визначення рівня анти-НЬс антитіл) у дітей з ВІЛ-інфекцією і проведення додаткової імунізації у разі відсутності імунного захисту після щеплення трьома дозами вакцини.

Висновки

Тривалість поствакцинального імунітету проти гепатиту В була суттєво нижчою у дітей з ВІЛ-інфекцією порівняно з дітьми, не інфікованими ВІЛ. За відсутності імунного захисту проти гепатиту В ВІЛ-інфікованим дітям загрожує інфікування цим вірусом. Ранній початок АРТ і проведення щеплення проти гепатиту В після початку лікування дозволяє зберегти імунний захист проти гепатиту В у дітей з ВІЛ-інфекцією. У дітей, що отримали імунізацію проти гепатиту В до початку АРТ, існує необхідність контролю поствакцинального імунітету і введення бустерних доз вакцини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Antibody response to hepatitis B re-vaccination in HIV-infected children with immune recovery on highly active antiretroviral therapy / Lao-araya M., Puthanakit T., Aurpibul L. [et al.] // *Vaccine*. — 2007. — Vol. 25. — P. 5324—29.
2. Cortina-Borja M and Thorne C for the Ukraine European Collaborative Study Group in EuroCoord. Impact of expanded access to combination antiretroviral therapy in pregnancy: results from a cohort study in Ukraine / Bailey H., Townsend C., Semenenko I., Malyuta R. // *Bulletin of the World Health Organization*. — 2013. — Vol. 91. — P. 491—500.
3. Determinants of vaccine immunity in the cohort of human immunodeficiency virus-infected children living in Switzerland / Mayers C., Posfay-Barbe K. M. Aebi C. [et al.] // *Pediatr Infect Dis. J.* — 2009. — Vol. 28, № 11. — P. 996—1001.
4. Does increased hepatitis B vaccination dose lead to a better immune response in HIV-infected patients than standard dose vaccination: a meta-analysis? / J. D. Ni, Y. Z. Xiong, X. J. Wang, L. C. Xiu // *Int. J. STD AIDS*. — 2013. — Vol. 24. — P. 117.
5. Fernandes S. J. Effects of vertical HIV infection on the persistence of anti-HBs after a schedule of three doses of recombinant hepatitis B vaccine / S. J. Fernandes, N. Shessarenko, F. J. Souto // *Vaccine*. — 2008. — Vol. 26. — P. 1032—37.
6. Guidance on Vaccination of HIV-Infected Children in Europe / Menson E. N., Mellado M. J., Bamford A. [et al.] // *HIV Medicine*. — 2012. — Vol. 13 (6). — P. 333—336.
7. HBV immunization and vaccine coverage among hospitalized children in Cameroon, Central African Republic and Senegal: a cross-sectional study / Bekondi C., Zanchi R., Seck A. [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. — 2015. — Vol. 15. — P. 267.
8. Hepatitis B Virus prevalence and vaccine response in HIV-infected children and adolescents on combination antiretroviral therapy in Kigali, Rwanda / Mutwa P. R., Kimberly R., Boer K. R. [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2013. — Vol. 32. — P. 246—251.
9. Immune reconstitution and vaccination outcome in HIV-infected children / Cagigi A., Cotugno N., Giaquinto C. [et al.] // *Human Vaccine and Immunotherapeutics*. — 2012. — Vol. 8 (12). — P. 1784—1794.
10. Immunogenicity and immunologic memory after hepatitis B Virus booster vaccination in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy / Abzug M. J., Warsaw M., Rosenblat H. M. [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2009. — Vol. 200. — P. 935—46.
11. Long-term immune responses to vaccination in HIV-Infected patients: a systematic review and meta-analysis / Kerneis S., Launay O., Turbelin C. [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2014. — Vol. 58 (8). — P. 1130—9.
12. Moss W. J. Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? / W. J. Moss, C. G. Sutcliffe // *Lancet Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 10. — P. 630—4.
13. Prevalence of Hepatitis B co-infection amongst HIV infected children attending a care and treatment centre in Owerri, South-eastern Nigeria / Nwolisa E., Mbanefo F., Ezeogu J., Amadi P. // *Pan African Medical Journal*. — 2013. — Vol. 14. — P. 89.
14. Prevalence of protective antibody against hepatitis B virus in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy / Siriaksorn S., Puthanakit T., Sirisanthana T. [et al.] // *Vaccine*. — 2006. — Vol. 24. — P. 3095—99.
15. Sanchez Perez M. P. Seroprotection for hepatitis B after three doses of vaccine in Colombian HIV patients under the age of 18 / M. P. Sanchez Perez, C. A. Velasco Benitez, P. Lopez Lopez // *Rev. Col. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 30 (1). — P. 55—61.
16. Seroprevalence and vaccination coverage of vaccinepreventable diseases in perinatally HIV-1-infected patients / Sticchi L., Bruzzone B., Caligiuri P. [et al.] // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. — 2015. — Vol. 11 (1). — P. 263—269.

Поствакцинальная защита ВИЧ-инфицированных детей против гепатита В*А.Л. Волоха¹, И.В. Раус², И.В. Демчишина³, Л.И. Чернышова¹*¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика²Киевский городской центр ВИЧ/СПИД³ГУ Центральная СЭС МЗ Украины, лаборатория вирусологии и СПИД

Актуальность. Ко-инфекция ВИЧ/вирусный гепатит В достаточно распространена в мире, более 10% ВИЧ-инфицированных имеют хронический гепатит В. Эффективным методом профилактики гепатита В у людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, является вакцинация. Ответ на прививку против гепатита В и продолжительность поствакцинального иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов могут быть недостаточными. **Целью** данного исследования было изучение иммунной защиты против гепатита В у детей с ВИЧ-инфекцией.

Пациенты и методы. Исследование напряженности поствакцинального иммунитета против гепатита В путем определения уровня анти-Hbs антител проведено у 59 ВИЧ-инфицированных детей, находящихся под наблюдением в Киевском городском центре ВИЧ/СПИД и 10 детей группы контроля, не инфицированных ВИЧ. Все дети были привиты против гепатита В.

Результаты. Исследование показало недостаточный уровень охвата вакцинацией против гепатита В детей с ВИЧ-инфекцией — 45,7%. У ВИЧ-инфицированных детей, привитых против гепатита В, выявлен низкий уровень иммунной защиты — только 22,0% привитых детей имели защитный уровень анти-Hbs антител. Установлено, что раннее начало АРТ, отсутствие иммунодефицита на время проведения вакцинации являются важными прогностическими факторами сохранения иммунного ответа после иммунизации против гепатита В.

Вывод. Раннее начало АРТ и проведение прививки против гепатита В после начала лечения позволяет сохранить иммунную защиту против гепатита В у детей с ВИЧ-инфекцией. У детей, которые были привиты против гепатита В до начала АРТ, существует необходимость контроля поствакцинального иммунитета и введение бустерных доз вакцины.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ко-инфекция, дети, вирусный гепатит В, вакцинация.

Protection of hiv-infected children after vaccination against hepatitis B*A. Volokha¹, I. Raus², I. Demchysina³, L. Chernyshova¹*¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education²Kiev City AIDS Center³Virology/AIDS Department of Central Epidemiology Service, Kiev, Ukraine

Background. Co-infection of HIV/hepatitis B is quite common in the world, over 10% of HIV-infected people have chronic hepatitis B. The most effective method of prophylaxis of hepatitis B in people with HIV infection is vaccination. Immune response to vaccination against hepatitis B and duration of post-vaccination immunity in patients with HIV infection may be insufficient. **The aim** of this study was to investigate the immune protection against hepatitis B in children with HIV.

Methods. Study of post-vaccination immunity against hepatitis B by determining the level of anti-Hbs antibodies was conducted in 59 HIV-infected children who are under the supervision of the Kiev City HIV/AIDS Center and control group of 10 children not infected with HIV. All children received vaccination against hepatitis B.

Results. The study found low coverage of vaccination against hepatitis B in children with HIV infection — 45.7%. HIV-infected children after vaccinations against hepatitis B had low levels of immune defense — only 22.0% of vaccinated children had protective levels of anti-Hbs antibodies. The study revealed that the early start of antiretroviral therapy and lack of immune deficiency at the time of vaccination are important predictors of the duration of the immune response after vaccination against hepatitis B.

Conclusion. Early initiation of ART and vaccination against hepatitis B after the start of ARV treatment can keep the duration of immunity against hepatitis B in children with HIV-infection. There is a need to control the post-vaccination immunity and booster doses of vaccine introduction in children who have received immunization against hepatitis B before the start of ART.

Key words: HIV-infection, co-infection, children, hepatitis B, vaccination.

Сведения об авторах:

Волоха Алла Петровна — д.мед.н, проф. НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Раус Ирина Владимировна — детский педиатр, врач высшей категории Киевского городского центра ВИЧ/СПИД. Адрес: г. Киев, ул. О. Гончара, 59.

Демчишина Ирина Викторовна — ГУ Центральная СЭС МЗ Украины, лаборатория вирусологии и СПИД.

Чернышова Людмила Ивановна — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98

Статья поступила в редакцию 08.09.2016 г.

УДК: 616.322-002.2-06:616.379-008.64]-053.2-092-07:611-018.1

Ю.В. Гавриленко¹, А.А. Лайко¹, І.Є. Волгіна²**Цитологічне дослідження функціонального стану піднебінних мигдаликів у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу і хронічний тонзиліт**¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):80-83; doi 10.15574/SP.2016.78.80

Мета: дослідження функціонального стану піднебінних мигдаликів (ПМ) у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу (ЦД-1) і хронічний тонзиліт (ХТ), на основі вивчення цитологічних особливостей вмісту крипт ПМ.**Пацієнти і методи.** Обстежено 51 дитину, хвору на ЦД-1 і ХТ, віком від 6 до 18 років, із них дівчаток — 14 (27,5%), хлопчиків — 37 (72,5%), середній вік $11,5 \pm 4,6$ року. Тривалість захворювання на ЦД-1 становила від 1 до 10 років. Усім дітям, крім клініко-лабораторного обстеження, відповідно до протоколів, було проведено також цитологічне дослідження вмісту крипт ПМ. Вивчення клітинного складу мазків, забарвлених за Паппенгеймом, проводилось під мікроскопом ($\times 100$, $\times 1000$).**Результати.** Дослідження крипт ПМ у хворих на ЦД-1 дітей показали цитологічні особливості, які характеризують різний функціональний стан ПМ за наявності ХТ. Компенсованій функціональній здатності ПМ у дітей, хворих на ЦД-1 і ХТ, властиві наступні цитологічні ознаки: помірний ступінь десквамації плоского епітелію, нейтрофільні лейкоцити в помірній кількості, місцями макрофаги, лімфоцити, частково в стані бластної трансформації, у невеликій або помірній кількості, місцями плазмацити, окремо і в скупченнях, гістіоцити в невеликій кількості, еозинофільні лейкоцити — зрідка. Бактеріальна флора в мазках змішана, в помірній або великій кількості.

Декомпенсації функціонального стану ПМ у дітей, хворих на ЦД-1 і ХТ, притаманний помірний або високий ступінь десквамації плоского епітелію з ознаками як проліферації клітин, так і дегенеративних змін. У мазках можуть зустрічатися гігантські багатоядерні клітини хронічного запалення: нейтрофільні лейкоцити з незавершеним фагоцитозом бактерій у великій кількості, місцями макрофаги, гістіоцити в невеликій кількості, лімфоцити зрідка або відсутні. Бактеріальна флора змішана, в тому числі спірохети, фузобактерії, у великій кількості, місцями гриби.

Висновки. Цитологічне дослідження вмісту крипт ПМ у дітей, хворих на ЦД-1 і ХТ, може служити додатковим інформативним методом оцінки функціонального стану ПМ для уточнення форми ХТ та визначення ефективності його консервативного лікування.**Ключові слова:** хронічний тонзиліт, цитологія, цукровий діабет 1 типу, діти.**Вступ**

За даними літературних джерел, серед дорослих хворих на цукровий діабет патологія ЛОР-органів зустрічається у 59% випадків [2]. Проте дотепер залишаються недостатньо вивченими питання ранньої діагностики та лікування хронічних захворювань лімфоєпітеліальних структур глотки (ХЗЛСГ) у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу (ЦД-1), а також характеру мікроциркуляторних порушень у таких пацієнтів.

Цукровий діабет 1 типу займає одне з перших місць у структурі захворювань ендокринної системи у дітей і є найчастішою причиною виникнення ранньої інвалідизації хворих внаслідок розвитку важких хронічних ускладнень [3]. Прогресування захворювання і незадовільний глікемічний контроль часто призводять до виразних порушень капілярного кровотоку внутрішніх органів та систем організму [8,9].

Проведене нами раніше клінічне дослідження у дітей, що страждають на ЦД-1, підтверджує, що ХЗЛСГ є поширеною патологією у дитячому віці [1,5]. Часті загострення і наявність хронічного тонзиліту (ХТ) у хворих на ЦД-1 сприяють підвищенню глікемічного профілю, порушенню якості життя пацієнта та ефективності комплексної терапії основного захворювання.

За наявності запалення, особливо хронічного, в лімфоєпітеліальних органах, основними серед яких є піднебінні мигдалики (ПМ), відбувається порушення або зниження функціонування захисних механізмів. Це призводить до первісної поломки клітинного «бар'єру» і включення механізму ретикуляції епітелію, який «відображає міжклітинні взаємодії між епітеліоцитами і лімфоцитами в імунній відповіді» на антигенне подразнення, що в подальшому викликає і зміну цитоморфологічної картини органу [6,7].

У просвіті крипти здорової людини виявляється невелика кількість клітин злушеного плоского епітелію, лімфоцити, плазмацити, макрофаги, бактерії. Вміст крипти є джерелом постійної антигенної та мітогенної стимуляції, необхідної для підтримки імунологічного гомеостазу організму [3].

Досконале дослідження цитологічного складу вмісту крипт ПМ у хворих на ХТ є важливим чинником для визначення їх функціонального стану, уточнення діагнозу і вибору методу лікування дітей з ХЗЛСГ і ЦД-1.

Мета роботи — дослідження функціонального стану ПМ у дітей, хворих на ЦД-1 і ХТ, на основі вивчення цитологічних особливостей вмісту крипт ПМ.

Матеріал і методи дослідження

В ендокринологічному відділенні Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України за 2014–2015 роки було обстежено 51 дитину віком від 6 до 18 років з ЦД-1. Усім дітям було проведено клініко-лабораторне обстеження відповідно до протоколів, а також цитологічне дослідження вмісту крипт ПМ.

Забір матеріалу у хворих на ЦД-1 дітей основної та контрольної груп проводився вранці натщесерце стерильним одноразовим щітковим зондом з вивідних лакум верхнього полюса ПМ із наступним нанесенням вмісту на предметне скло і, після висушування на повітрі, доставкою в клінічну лабораторію лікарні. Далі проводилися стандартна методика забарвлення матеріалу за Паппенгеймом і вивчення мазків під мікроскопом ($\times 100$, $\times 1000$). Цитологічний висновок давався на основі оцінки співвідношення клітинних елементів крові, епітелію і мікрофлори в мазку.

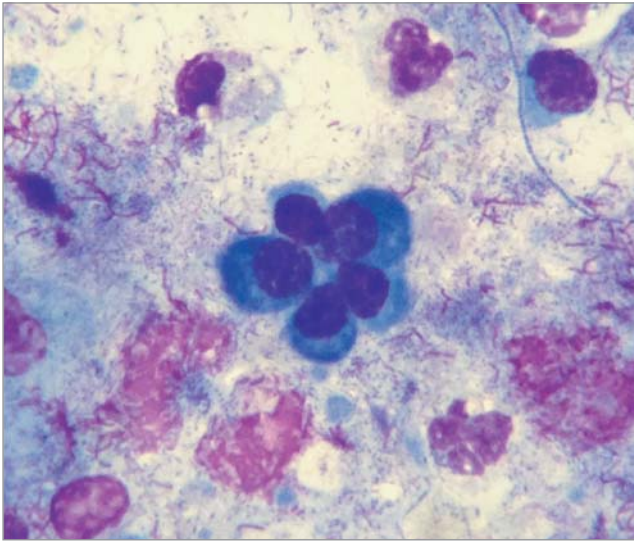


Рис. 1. Група плазмоцитів у препараті вмісту крипт ПМ. Забарвлення за Паппенгеймом, x1000

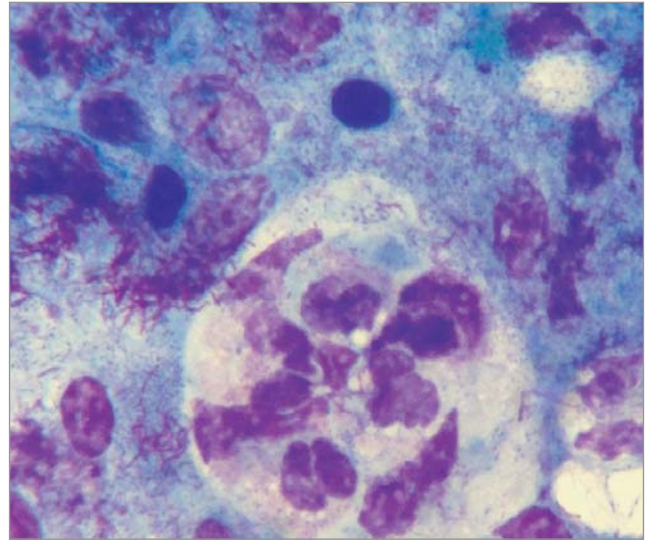


Рис. 4. Макрофаг, що містить нейтрофільні лейкоцити, у препараті вмісту крипт ПМ. Забарвлення за Паппенгеймом, x1000

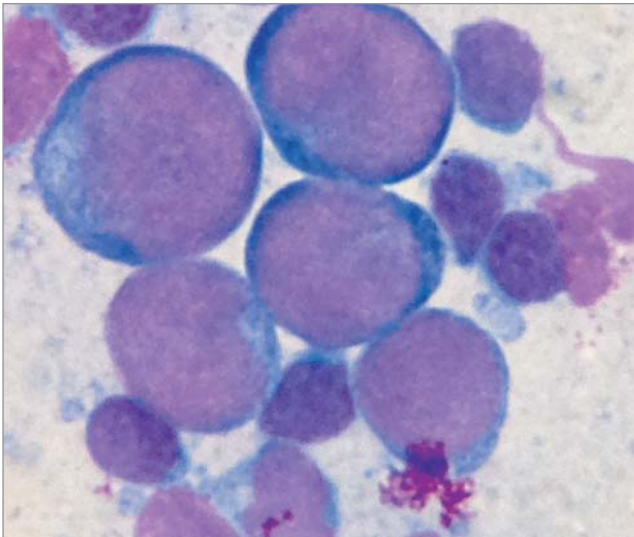


Рис. 2. Лімфоцити в стані бластної трансформації у препараті вмісту крипт ПМ. Забарвлення за Паппенгеймом, x1000

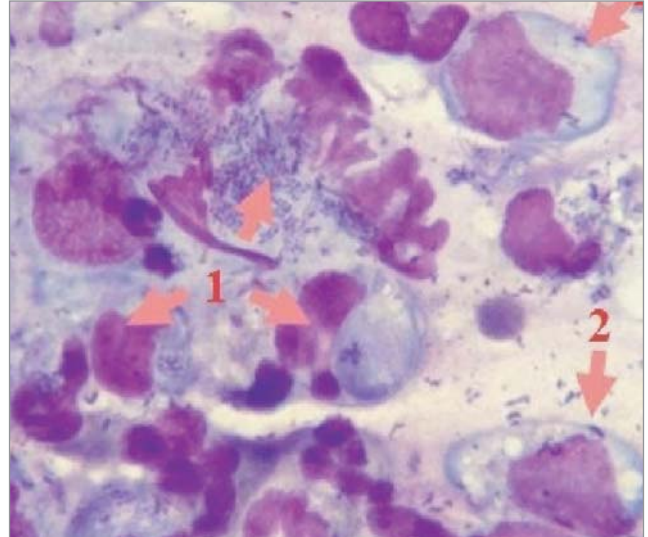


Рис. 5. Нейтрофільні лейкоцити з незавершеним фагоцитозом бактерій (1), гістіоцити (2) в препараті вмісту крипт піднебінних мигдаликів. Забарвлення за Паппенгеймом, x1000

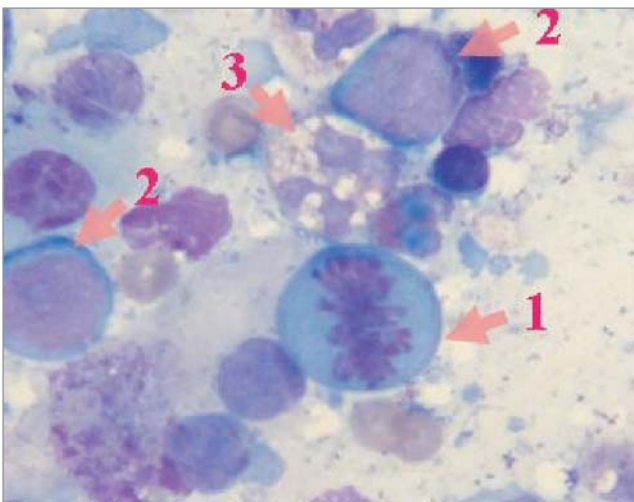


Рис. 3. Мітоз (1), лімфоцити в стані бластної трансформації (2), нейтрофільний лейкоцит з дегенеративними змінами (3) у препараті вмісту крипт ПМ. Забарвлення за Паппенгеймом, x1000

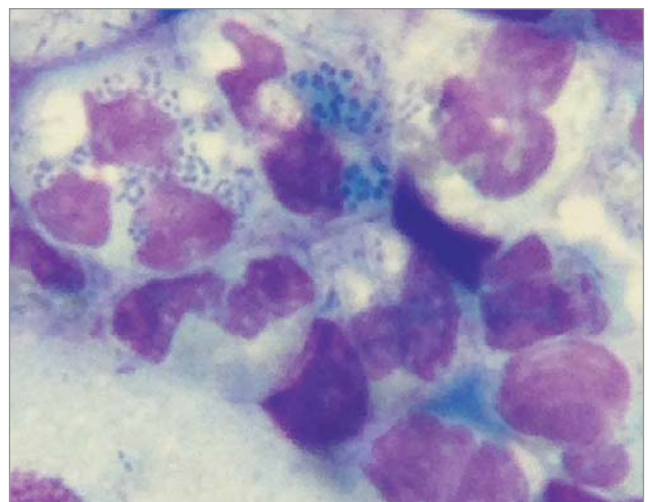


Рис. 6. Нейтрофільні лейкоцити з незавершеним фагоцитозом бактерій у препараті вмісту крипт ПМ. Забарвлення за Паппенгеймом, x1000

Результати дослідження та їх обговорення

Усіх хворих на ЦД-1 було розділено на дві групи залежно від наявності у них ХТ. У першу групу спостереження (основну) увійшли 40 (78,4%) дітей, хворих на ЦД-1 і ХТ, а в другу групу (контрольну) увійшли 11 (21,6%) хворих на ЦД-1 без ХТ. Віковий діапазон пацієнтів був від 6 до 18 років, із них 14 (27,5%) – дівчатка і 37 (72,5%) – хлопчики; середній вік становив $11,5 \pm 4,6$ року. Хронічний тонзиліт діагностовано у хворих на ЦД-1 від 6 до 9 років – 10 (19,6%), 10–14 років – 16 (31,3%), старше 14 років – 25 (49,1%).

Тривалість захворювання на ЦД-1 становила від 1 до 10 років і не мала достовірних відмінностей по групах. Контроль тяжкості захворювання ЦД-1 проводився за допомогою визначення глікозильованого гемоглобіну та, відповідно, рівня глікемічного контролю. У 65% обстежених дітей, хворих на ЦД-1 ($n=51$), був глікемічний контроль з високим ризиком для життя, субоптимальний глікемічний контроль мали 20%, оптимальний глікемічний контроль – 15% пацієнтів.

Клінічними ознаками ХТ у хворих на ЦД-1 дітей були симптоми Гізе, Зака, Преображенського, наявність патологічного вмісту в лакунах піднебінних мигдаликів на момент спостереження. Важливою і характерною особливістю перебігу ХТ у дітей, хворих на ЦД-1, було збільшення кількості випадків даного захворювання у пацієнтів після 10-річного віку, а також наявність супутнього підгострого або хронічного фарингіту з характерним і виразним запаленням слизової оболонки задньої стінки глотки.

У нормі поверхня крипти ПМ вкрита багатошаровим плоским незроговілим епітелієм, інфільтрованим великою кількістю лімфоцитів, що мігрували на поверхню з нижчих шарів, плазмоцитами, нейтрофільними гранулоцитами, макрофагами. Таке явище називають лімфоепітеліальним симбіозом або ретикуляцією епітелію. При цьому клітини легко переміщуються внутрішньоепітеліальними ходами з товщі тканини до поверхні і назад, що дозволяє ПМ брати участь в імунній відповіді організму на появу антигену.

При достатній та високій активності лімфоїдної тканини ПМ у препаратах зустрічаються часто групи плазмоцитів. Це можна вважати ознакою активізації імунних процесів у тканині ПМ (рис. 1).

Оскільки на поверхні крипти ПМ завжди знаходиться певна кількість бактеріальної флори, її вміст постійно стимулює активність імунокомпетентних клітин, що інфільтрують ретикулярний епітелій мигдаликів. Під дією антигенів лімфоцити здатні трансформуватися в активні великі малодиференційовані клітини, морфологічно подібні до бластних (рис. 2). Таких клітин особливо багато при високій активності лімфоїдної тканини мигдаликів.

Крім бластної трансформації антигенна стимуляція також підвищує мітотичну активність імунокомпетентних клітин (рис. 3).

За результатами проведених досліджень при хронічному запаленні і порушенні захисних механізмів крипти ПМ у хворих на ЦД-1 дітей відбувається заміщення лімфоїдних елементів, які забезпечують гуморальний імунітет, фагоцитуючими клітинами. Першими у вогнищі запалення з'являються нейтрофільні лейкоцити, потім – макрофаги. Нами в препаратах виявлено макрофаги, які поглинають нейтрофільні лейкоцити, що втратили активність (рис. 4).

Цитологічними ознаками декомпенсації функцій ПМ при хронічному запальному процесі служить практично повна відсутність лімфоїдних елементів, велика кількість нейтрофільних лейкоцитів і гістіоцитів (тканинних моноцитів) на тлі рясної змішаної бактеріальної флори (рис. 5). Нейтрофільні лейкоцити часто мають ознаки дегенеративних змін (наприклад, вакуолізація цитоплазми), легко руйнуються при виготовленні мазка.

Нейтрофільні лейкоцити активно фагоцитують бактерії. Однак велика кількість бактеріальної флори при декомпенсації функцій ПМ не дозволяє лейкоцитам повністю перетравити поглинені мікроорганізми. У результаті цього в цитологічних препаратах можна спостерігати явище незавершеного фагоцитозу, коли бактерії у нейтрофілах не тільки не перетравлюються, але й добре зберігаються (рис. 6).

Таким чином, цитологічна картина вмісту крипти ПМ у дітей, хворих на ЦД-1 і ХТ, набуває характерних рис хронічного запалення:

- нейтрофільні лейкоцити у великій кількості, часто з вакуолізацією цитоплазми, незавершеним фагоцитозом бактерій та іншими дегенеративними ознаками;
- макрофаги, у тому числі й ті, що містять нейтрофільні лейкоцити;
- гістіоцити, або тканинні моноцити;
- гігантські багатоядерні клітини;
- рясна та різноманітна бактеріальна флора, подекуди елементи грибів.

Висновки

За результатами проведеного дослідження крипти ПМ у хворих на ЦД-1 дітей були виділені цитологічні особливості, які характеризують функціональний стан ПМ за наявності ХТ.

Компенсована функціональна здатність ПМ у дітей, хворих на ЦД-1 і ХТ, за цитологічними ознаками має помірний ступінь десквамації плоского епітелію, нейтрофільні лейкоцити в помірній кількості, місцями макрофаги, лімфоцити, частково в стані бластної трансформації, у невеликій або помірній кількості, місцями плазмоцити, окремо і в скупченнях, гістіоцити в невеликій кількості, еозинофільні лейкоцити – зрідка. Бактеріальна флора в мазках змішана, в помірній або великій кількості.

Цитологічна картина декомпенсації функціонального стану ПМ у дітей, хворих на ЦД-1 і ХТ, характеризується помірним або високим ступенем десквамації плоского епітелію з ознаками як проліферації клітин, так і дегенеративних змін. Нейтрофільні лейкоцити з незавершеним фагоцитозом бактерій у великій кількості, місцями макрофаги, гістіоцити в невеликій кількості, лімфоцити зрідка або відсутні. У мазках можуть зустрічатися гігантські багатоядерні клітини хронічного запалення. Бактеріальна флора змішана, у тому числі спірохети, фузобактерії, у великій кількості, місцями гриби.

Таким чином, проведене цитологічне дослідження вмісту крипти ПМ у дітей, хворих на ЦД-1 і ХТ, може служити додатковим інформативним методом оцінки функціонального стану ПМ. Визначення клітинного складу мазків з крипти ПМ, особливо у випадках із неясною вираженою клінічною симптоматикою, дозволяє точно встановити форму ХТ, оцінити можливості лімфоїдної тканини ПМ й ефективність проведеного консервативного лікування ХТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гавриленко Ю. В. Клинико-эпидемиологические аспекты заболеваний лор-органов у детей с сахарным диабетом 1-го типа / Ю. В. Гавриленко // Педиатрия. Восточная Европа. — 2015. — № 4 (12). — С. 68—75.
2. Гуров А. В. Современные проблемы диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов у больных сахарным диабетом / А. В. Гуров, Е. В. Бирюкова, М. А. Юшкина // Вестник оториноларинголог. — 2011. — № 2. — С. 76—79.
3. Данилов Р. К. Руководство по гистологии / Р. К. Данилов. — Санкт-Петербург: СпецЛит, 2010. — С. 405—408.
4. Зелінська Н. Б. Статистика цукрового діабету у дітей в Україні (аналіз і прогноз) / Н. Б. Зелінська, Є. В. Глоба, Н. Л. Погодаєва // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2013. — Т. 42, № 1. — С. 80—83.
5. Лайко А. А. Характер ураження ЛОР-органів у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу / А. А. Лайко, Ю. В. Гавриленко // Ринологія. — 2014. — № 1. — С. 61—65.
6. Староха А. В. Морфофункциональное состояние клеток небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом / А. В. Староха, Б. В. Шилов, Д. А. Долгун // Российская оториноларинголог. — 2007. — № 1 (26). — С. 3—8.
7. Хмельницька Н. М. Оцінка функціонального стану небних міндалинов у хворих на хронічний тонзиліт / Н. М. Хмельницька, В. В. Власова, В. А. Косенко // Вестник оториноларинголог. — 2000. — № 4. — С. 33—39.
8. In vivo evaluation of labial microcirculation in diabetics: a comparison of healthy subjects / G. Scardina, A. Cacioppo, T. Pisano [et al.] // Panminerva Med. — 2011. — Vol. 53, Issue 2. — P. 81—85.
9. Prediction of gestational diabetes mellitus based on an analysis of amniotic fluid by capillary electrophoresis / M. Boisvert, K. Koski, D. Burns, C. Skinner // Biomarkers in Medicine. — 2012. — Vol. 6, Issue 5. — P. 645—653.

Цитологическое исследование функционального состояния небных миндалин у детей, больных сахарным диабетом 1 типа и хроническим тонзиллитом

Ю.В. Гавриленко¹, А.А. Лайко¹, И.Е. Волгина²

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

²Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», г. Киев, Украина

Цель — исследование функционального состояния небных миндалин (НМ) у детей, больных сахарным диабетом 1 типа (СД-1) и хроническим тонзиллитом (ХТ), на основании изучения цитологических особенностей содержимого крипт НМ.

Пациенты и методы. Обследован 51 ребенок в возрасте от 6 до 18 лет с СД-1 и ХТ, из них девочек — 14 (27,5%), мальчиков — 37 (72,5%), средний возраст 11,5±4,6 года. Длительность заболевания СД-1 составляла от 1 до 10 лет. Всем детям, кроме клинико-лабораторного обследования, согласно протоколам, было проведено также цитологическое исследование содержимого крипт НМ. Изучение клеточного состава мазков, окрашенных по Паппенгейму, проводилось под микроскопом (x100, x1000).

Результаты. Исследования крипт НМ у больных СД-1 детей показали цитологические особенности, которые характеризуют различное функциональное состояние НМ при наличии ХТ. Для компенсированной функциональной способности НМ характерны следующие цитологические признаки: умеренная степень десквамации плоского эпителия; нейтрофильные лейкоциты в умеренном количестве, местами макрофаги; лимфоциты, частью в состоянии бластной трансформации, в небольшом или умеренном количестве, местами плазмоциты, отдельно и в скоплениях; гистиоциты в небольшом количестве, эозинофильные лейкоциты — изредка. Бактериальная флора смешанная, в умеренном или большом количестве. Для декомпенсации функций НМ характерна умеренная или высокая степень десквамации плоского эпителия с признаками как пролиферации клеток, так и дегенеративных изменений. В мазках встречаются гигантские многоядерные клетки хронического воспаления, нейтрофильные лейкоциты с незавершенным фагоцитозом бактерий в большом количестве, местами макрофаги, гистиоциты в небольшом количестве, лимфоциты изредка или отсутствуют. Бактериальная флора смешанная, в том числе спирохеты, фузобактерии, в большом количестве, местами грибы.

Выводы. Цитологическое исследование содержимого крипт НМ у детей, больных СД-1 и ХТ, может служить дополнительным информативным методом оценки функционального состояния НМ, уточнения формы ХТ и определения эффективности его консервативного лечения.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, цитология, сахарный диабет 1 типа, дети.

Cytological study of tonsils functional state in children with type 1 diabetes and chronic tonsillitis

Iu. Gavrylenko¹, A. Layko¹, I. Volgina²

¹Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kiev, Ukraine

²National Children Specialized Hospital «Ohmatdet», Kiev, Ukraine

The purpose of present work — the study of the functional state of the tonsils (T) in children, patients with DM-1 and CT based on the study of cytologic features of the crypts contents (T).

Materials and Methods. To address this goal 51 children were examined, aged 6 to 18 with type-1 diabetes mellitus and CT — 14 girls (27.5%), boys — 37 (72.5%), average age 11, 5 ± 4.6. The duration of the DM-1 was from 1 to 10 years. All the children, except for clinical and laboratory examination, according to the protocol, have passed through cytologic study of crypts content (T). Cytological investigations of Pappenheim stained smears were performed by microscopy (x100, x1000).

Results. The studies in children, patients with DM-1 showed some cytological features that characterize different functional state of T in the presence of CT. Compensated functional capacity T is characterized by moderate or high degree of squamous epithelium desquamation; polymorphonuclear leukocytes in moderate amounts, sometimes macrophages; lymphocytes, partly in the state of blast transformation, in a small or moderate amounts, sometimes plasma cells, separately and in clusters; histiocytes in a small amount, eosinophils — occasionally. Mixed bacterial flora in moderate or large amount.

Decompensation of functions of T is characterized by moderate and high degree of squamous epithelium desquamation with attributes of cell proliferation or degenerative changes. In smears one can find polynuclear giant cells of chronic inflammation. Neutrophil leukocytes with unfinished phagocytosis of bacteria in large amount, sometimes macrophages, histiocytes, sometimes single lymphocytes or missing. Rich mixed bacterial flora, including spirochetes, fusobacteria, sometimes fungi.

Conclusion. Thus, cytology of T crypts content in children, patients with DM-1 and CT can serve as an additional informative examination method of the functional state of T assessment, CT form specification and evaluation of its conservative treatment effectiveness.

Keywords: chronic tonsillitis, cytology, diabetes mellitus type 1, children

Сведения об авторах:

Гавриленко Юрий Владимирович — к.мед.н., ассистент каф. детской оториноларингологии, аудиологии и фониатрии НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: +38-044-575-16-21.

Лайко Андрей Афанасиевич — д.мед.н., проф. каф. детской оториноларингологии, аудиологии и фониатрии НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: +38-044-575-16-21.

Волгина Ирина Евгеньевна — врач-лаборант высшей категории, зав. отделом общеклинических исследований Украинский Референс-центр по клинической лабораторной диагностике и метрологии НДСБ «Охматдет» МЗ Украины. Адрес: г. Киев, ул. Чорновола, 28/1.

Статья поступила в редакцию 05.09.2016 г.

УДК: 616.24-002.5-053.2-036.22(477)

О.І. Білогорцева

Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у дітей підліткового віку в Україні

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):84-87; doi 10.15574/SP.2016.78.84

Мета: вивчити епідеміологічну ситуацію щодо туберкульозу (ТБ) у дітей підліткового віку в Україні та визначити несприятливі медичні фактори впливу на захворюваність ТБ у підлітків.

Матеріали і методи. Проведений ретельний аналіз показників захворюваності на ТБ у дітей віком 15–17 років та факторів, які сприяли негативній динаміці ряду епідеміологічних показників.

Результати. Захворюваність на ТБ в Україні останніми роками має свої особливості, пов'язані з несприятливими політичними та соціальними факторами. Незважаючи на зменшення офіційних показників захворюваності на ТБ в усіх вікових групах, комплексний аналіз багатьох даних свідчить про недовиявлення ТБ серед дорослих (або штучне заниження показників), погіршення структури клінічних форм захворювання, у т.ч. і у підлітків, збільшення чисельності дітей підліткового віку з латентною туберкульозною інфекцією та з вогнищ ТБ, недоліки в системі виявлення і профілактики ТБ загалом та у підлітків зокрема.

Висновки. Останніми роками спостерігається цілеспрямоване руйнування системи раннього виявлення туберкульозної інфекції у дітей усіх вікових груп, що ускладнює проведення профілактичних заходів з метою запобігання розвитку ТБ. Це, безсумнівно, призведе до підвищення захворюваності та збільшенню резервуара туберкульозної інфекції в Україні.

Ключові слова: туберкульоз, діти підліткового віку, епідеміологічна ситуація.

Вступ

Україна віднесена до 18 країн Європейського регіону ВООЗ з найбільш високим тягарем туберкульозу (ТБ). ТБ є однією з основних проблем охорони здоров'я в усьому світі. Ця небезпечна інфекційна недуга, поруч із вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), є причиною погіршення здоров'я мільйонів людей і однією з провідних причин смерті у світі [6,7].

У 2014 році, за прогностичними оцінками ВООЗ, налічувалося 9,6 мільйона нових випадків захворювання на ТБ: 5,4 мільйона серед чоловіків, 3,2 мільйона серед жінок і 1,0 мільйон серед дітей (12% з 9,6 мільйона були інфіковані ВІЛ) [5].

У 2014 році від ТБ загинули 1,5 мільйона осіб, з них 1,1 мільйона ВІЛ-негативних і 0,4 мільйона ВІЛ-інфікованих. Втрати склали 890 000 чоловіків, 480 000 жінок і 140 000 дітей [5].

Серед пацієнтів, які вперше захворіли на ТБ в Україні, майже 70% становлять представники соціально незахищених верств населення: 58,3% — безробітні працездатного віку, 12,5% — люди пенсійного віку, 2,4% — особи без постійного місця проживання [2–4].

Соціально-економічна нестабільність в країні в сучасних умовах призводить до різкого зниження життєвого рівня. Поширеність ТБ та його несприятливий патоморфоз значною мірою пов'язані з погіршенням матеріально-го становища і харчування великої частини населення, різким збільшенням міграції (у т.ч. з областей з найвищою захворюваністю на ТБ), появою численної групи соціально уразливих осіб.

Мета: вивчити епідеміологічну ситуацію щодо ТБ у дітей підліткового віку в Україні та визначити несприятливі медичні фактори впливу на захворюваність ТБ у підлітків.

Матеріал і методи дослідження

Проведений ретельний аналіз епідеміологічних показників захворюваності на ТБ у дітей віком 15–17 років та факторів, які сприяли негативній динаміці ряду епіде-

міологічних показників. Робота виконана за кошти держбюджету.

Результати дослідження та їх обговорення

За даними офіційної статистики, останніми роками в Україні спостерігалось зменшення загальної захворюваності на ТБ. Загальна кількість вперше виявлених хворих у 2014 р. склала 25543 (у 2013 р. — 30819), що на 5276 осіб менше, ніж у попередньому році. Захворюваність дорослого населення віком 18 років і старше становила 70,2 на 100 тис. населення відповідного віку (у 2013 р. — 79,9).

Кількість померлих від ТБ у 2014 р. становила 5240 осіб, показник смертності — 12,2 на 100 тис. населення (у 2013 р. — 6432 та 14,2, відповідно), тобто кількість померлих зменшилась на 1192 особи (або на 14,1% на 100 тис.) порівняно з попереднім роком.

Захворюваність на найбільш епідеміологічно небезпечні форми ТБ — бактеріальні та деструктивні — становила в 2014 р.: для вперше виявлених хворих з МБТ+ — 31,0 на 100 тис., із деструкцією — 21,8 на 100 тис. (у 2013 р. — 33,8 та 25,4 на 100 тис. відповідно). Таким чином, спостерігалось зменшення кількості вперше виявлених хворих із бактеріовиділенням та деструкцією (на 8,3% та 14,2% на 100 тис. відповідно).

Водночас контингент хворих на найбільш епідеміологічно небезпечні форми ТБ — бактеріальні та деструктивні — на кінець 2014 р. збільшився: кількість хворих з МБТ+ становила 20779 (48,4 на 100 тис.), у 2013 р. — 14758 (32,5 на 100 тис. відповідно), із деструкцією легенів — 17392 (40,5 на 100 тис.), у 2013 р. — 10972 (24,2 на 100 тис. відповідно).

Контингент хворих на активний ТБ на кінець 2014 р. в Україні зберігався на рівні 38705 (90,2 на 100 тис.), у 2013 р. — 47594 осіб (104,9 на 100 тис. відповідно), а кількість пацієнтів з активними та неактивними формами захворювання, груп ризику з латентною ТБ інфекцією, які перебувають на спостереженні у протитуберкульозних диспансерах, склала 343917 (801,6 на 100 тис.), у 2013 р. —

354147 та 780,5 на 100 тис. відповідно. Усе вищезазначене свідчить про значну поширеність ТБ в країні.

Загальна кількість вперше виявлених дітей (0–17 р.) з різними проявами туберкульозної інфекції (локальний ТБ, залишкові зміни після перенесеного ТБ, латентна туберкульозна інфекція, інші групи ризику), які перебували на диспансерному обліку у дитячого фтизіатра, у 2014 р. склала 195460, контингенти на кінець року – 238512 дітей (у 2013 р. – 132807, контингенти – 161717 дітей відповідно). Тобто мало місце збільшення загальної кількості вперше виявлених пацієнтів віком 0–17 років із різними проявами туберкульозної інфекції (на 47,2%); кількість контингентів на кінець року також збільшилась (на 47,5%).

Захворюваність дітей підліткового віку (15–17 років) була наступною. Абсолютна кількість підлітків із вперше виявленим активним ТБ у 2014 р. становила 286, або 23,0 на 100 тис. населення підліткового віку (у 2013 р. – 339, або 24,7 відповідно), тобто відносний показник зменшився на 6,9%. Абсолютна кількість випадків захворювання зменшилась на 15,4%. Серед хлопчиків збільшилась на 1,9% (з 153 у 2013 р. до 156 у 2014 р.). Серед дівчаток – зменшилась на 30,1% (з 186 до 130 відповідно).

У 2014 р. збільшилась кількість областей, в яких мало місце підвищення захворюваності на ТБ серед дітей підліткового віку. Найвищі показники захворюваності були в областях із найвищою захворюваністю дорослих.

Загалом на 13 адміністративних територіях захворюваність підлітків перевищила середній показник по Україні (у 2013 р. – на 11-ти). На 14-ти мало місце зростання захворюваності на ТБ серед підлітків порівняно з попереднім роком (у 2013 р. – на 10-ти).

Серед 286 підлітків, хворих на ТБ, майже у 2% був виявлений ТБ, поєднаний з ВІЛ-інфекцією. Це більше, ніж у попередні роки. Структура захворюваності ТБ підлітків (15–17 років) суттєво не змінилась: туберкульоз легенів склав 85,3% (244 пацієнти), ПЗ ТБ – 14,7% (42); у 2013 р. туберкульоз легенів склав 87,6% (297), ПЗ ТБ – 12,4% (42 підлітки).

У структурі захворюваності на ПЗ ТБ 30 (71,4%) випадків припадали на ПЗ ТБ органів дихання та 28,9% (12) випадків – на ПЗ ТБ інших органів (у 2013 р. – 64,3% (27) та 35,7% (22) осіб відповідно). Серед ПЗ ТБ (крім ПЗ ТБ органів дихання) 25,0% (3 особи) склав ТБ кісток та суглобів (у 2013 р. – 13,3% (2 випадки)), периферичних лімфатичних вузлів – 16,7% (2), (у 2013 р. – 40,0% (6)); ТБ ока – 16,7% (2), ТБ сечостатевого органів – 8,3% (1), нервової системи – не було, інші форми мали місце у 20,0% випадків (3 дитини). У 2013 р. випадків ТБ нервової системи було 20,0% (3), ока – 6,7% (1), інших органів – 33,3%; випадків міліарного ТБ у підлітків не спостерігалось. Слід зазначити, що діагностика позалеганевого ТБ вкрай складна, а спеціалістів цього напрямку дуже мало.

Структура захворюваності підлітків за категоріями у 2014 р., як і в попередні роки, суттєво відрізнялась від такої у дітей до 14 років: до першої категорії (тяжкі та розповсюджені форми, наявність бактеріовиділення та деструкції) було віднесено 67,0% (217) хворих, у 2013 р. – 60,2% (225); до третьої (обмежені форми без деструкції та бактеріовиділення) – 21,0% (68), у 2013 р. – 29,4% (110); другої (повторне лікування) – 3,4% (11 підлітків), у 2013 р. – 2,1% (8) пацієнтів та четвертої категорії (мультирезистентний ТБ) – 8,6% (28 хворих), у 2013 р. – 8,3% (31 випадок).

Отже серед негативних тенденцій щодо ТБ у підлітків слід констатувати зменшення частки вперше

виявлених хворих третьої категорії і збільшення осіб, віднесених до першої, другої та четвертої категорій, тобто погіршення структури виявлених випадків захворювання. Таким чином, відміна проведення туберкулінодіагностики підліткам негативно відбилася як на структурі клінічних форм захворювання, так і, зрозуміло, призвела до значного недовиявлення підлітків групи ризику.

Частка випадків ТБ легенів із деструкцією у підлітків склала 32,9% (у попередньому році – 31,3%), із бактеріовиділенням – 40,3% (у 2013 р. – 38,7%). Таким чином, серед захворілих на ТБ дітей підліткового віку мало місце незначне збільшення кількості хворих на ТБ легень із деструкцією (на 1,6%) та з бактеріовиділенням (на 1,6%).

Контингент підлітків на кінець 2014 р. дещо зменшився порівняно з попереднім роком – 21,7 на 100 тис. (269 хворих) проти 23,4 на 100 тис. (320 хворих) у 2013 році. Структура контингенту за локалізацією процесу була такою: 84,0% (226) підлітків мали ТБ легенів, 16,0% (43) – ПЗ ТБ. У 2013 р. 86,6% (277) підлітків мали ТБ легенів, а 13,4% (43) – ПЗ ТБ. Протягом 2013–2014 рр. випадків міліарного ТБ у підлітків не зареєстровано.

Серед випадків ПЗ ТБ на ПЗ ТБ органів дихання припадало 62,8% (27) хворих, на ПЗ ТБ інших органів – 37,2% (16) пацієнтів (у 2013 р. – частка ПЗ ТБ органів дихання склала 51,2% (22) та 48,8% (21) хворих відповідно). Загалом спостерігається збільшення кількості ПЗ ТБ органів дихання (на 11,6%) та зменшення кількості випадків ПЗ ТБ інших органів (на 11,6% відповідно).

У 2014 р. у структурі хворобливості на ПЗ ТБ інших органів ТБ кісток та суглобів складав 18,8% (3 підлітки), периферичних лімфовузлів – 25,5% (4), сечостатевого органів – 12,5% (2), ТБ ока – 12,5% (2), нервової системи – не було, інших органів – 31,3%. У 2013 р. ситуація була такою: ТБ кісток та суглобів – 23,8% (5 підлітків), периферичних лімфовузлів – 23,8% (5), сечостатевого органів – 4,8% (1), ТБ ока – 14,3% (3), нервової системи – 19,0% (4), інших органів – 14,3%.

Структура контингентів підлітків за категоріями у 2014 р. була такою: перша категорія – 54,3% (146 хворих), друга – 17,1% (46), друга – 3,3% (9, з них 4 рецидиви), четверта – 25,3% (68). У 2013 р. до першої категорії було віднесено 44,7% (143) хворих, до третьої – 24,4% (78), до другої – 6,6% (21) та до четвертої – 24,4% (78) осіб. Тобто протягом 2014 р. у підлітків, хворих на ТБ, як і серед дітей віком до 14 років, спостерігалось погіршення структури хворобливості за категоріями диспансерного спостереження.

Дітей 15–17 років із вогнищ ТБ в 2014 р. було зареєстровано 2558 (у 2013 р. – 2126 дітей). Контингент підлітків з вогнищ ТБ становив 3513, у 2013 р. – 2887. Збільшення підлітків з вогнищ ТБ свідчить про реальне збільшення хворих на ТБ дорослих та про недоліки в системі виявлення ТБ.

Не слід забувати і про вкрай низьке охоплення дітей 0–14 років профобстеженням на ТБ останніми роками (у 2014 р. – 36,6% (у 2013 р. – 43,4%)), що можна пояснити низьким рівнем організації туберкулінодіагностики протягом кількох останніх років.

Висновки

Аналіз багатьох епідеміологічних показників та стану надання протитуберкульозної допомоги дітям дозволив зробити наступні висновки.

Загальний контингент пацієнтів із найбільш епідеміологічно небезпечними формами (з бактеріовиділенням і деструкцією) значно збільшився (на 33,1% та 40,2% відповідно). Це свідчить про збільшення випадків ТБ з несприятливим перебігом. Саме ці контингенти є найнебезпечнішими для дітей. Збільшився і загальний контингент пацієнтів протитуберкульозних закладів з 780,5 на 100 тис. у 2013 р. до 801,6 на 100 тис. У 2014 році.

Захворюваність дітей підліткового віку (на 100 тис.) у 2014 р. за даними статистики зменшилася на 6,9%. При цьому не слід забувати, що розрахунки проводились без урахування частини територій із найбільшою поширеністю ТБ. Загалом у 13 областях захворюваність підлітків перевищила середній показник по Україні. В 14-ти мало місце зростання захворюваності на ТБ серед підлітків порівняно з попереднім роком.

Збільшився відсоток дітей підліткового віку з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ.

Серед захворілих на ТБ дітей підліткового віку мало місце збільшення кількості хворих на ТБ легень із деструкцією та бактеріовиділенням. Кожен третій підліток з ТБ легень виділяє МБТ.

Серед негативних тенденцій щодо ТБ у підлітків слід також констатувати зменшення відсотка вперше виявлених хворих третьої категорії (з обмеженими процесами без бактеріовиділення) і збільшення осіб, віднесених до першої, другої та четвертої категорій (розповсюджені форми, форми з бактеріовиділенням і деструкцією, мультирезистентним ТБ тощо), тобто погіршення структури клінічних форм ТБ.

Відміна проведення туберкулінодіагностики підліткам негативно відобразилася як на структурі клінічних форм захворювання, так і, зрозуміло, призвела до значного недовиявлення підлітків групи ризику. Це, безперечно, призвело до збільшення виявлення хворих за зверненням,

а враховуючи прихований перебіг ТБ, — до збільшення виразних та занедбаних форм захворювання з деструкцією та бактеріовиділенням та недовиявлення дітей із латентною туберкульозною інфекцією. Збільшилась чисельність підлітків з вогнищ ТБ, що свідчить про реальне збільшення кількості дорослих, хворих на ТБ, та недоліки в системі виявлення ТБ в цілому.

Наведений об'єктивний аналіз свідчить про руйнування системи раннього виявлення туберкульозної інфекції у дітей, недовиявлення ТБ у дорослих.

Зменшення охоплення дитячого населення профоглядами (туберкулінодіагностикою) та щепленням БЦЖ, безумовно, в найближчому майбутньому призведуть до зростання захворюваності на ТБ серед дітей та, загалом, до збільшення резервуару туберкульозної інфекції.

У країнах з високим тягарем ТБ інфікування МБТ населення відбувається ще у дитинстві з подальшим можливим розвитком органного ТБ протягом життя. Інфікованість МБТ дітей в Україні становить у віці 7 років 37,7%, 14 років — 79,1% (І.О. Сіренко та співавт., 2008 р.), до 18 років — 85,0%.

У зв'язку з відміною проведення планової туберкулінодіагностики у підлітків реальна кількість дітей групи ризику з латентною туберкульозною інфекцією, які потребують обстеження та профілактичного лікування, невідома. Це неприпустимо в сучасних умовах.

Відновлення та удосконалення системи профобстеження на ТБ у підлітків дозволить виявляти процес у більшості пацієнтів на етапі латентної туберкульозної інфекції та проводити специфічну профілактику з метою запобігання розвитку локального ТБ.

Удосконалення системи раннього виявлення та профілактики ТБ у дітей є одним з найвагоміших інструментів стримування розповсюдження туберкульозної інфекції в популяції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вівчар І. С. Захворюваність дітей та підлітків із осередків туберкульозної інфекції у Львівській області та її зв'язок із епідемічною ситуацією / І. С. Вівчар // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2013. — № 4. — С. 71—75.
2. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні / Ю. І. Феценко [та ін.] // Український пульмонолог. журн. — 2016. — № 1. — С. 5—9.
3. Петренко В. І. Проблема туберкульозу в Україні / В. І. Петренко, Р. Г. Процюк // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2015. — № 2 (21). — С. 16—29.
4. Туберкульоз в Україні (аналітично-статистичний довідник). — Київ, 2015. — 115 с.
5. Global Tuberculosis Report 2015. (WHO/HTM/TB/2015.22). — Geneva : World Health Organization, 2015.
6. World Health Organization. A guide to monitoring and evaluation of collaborative TB/HIV activities: 2015 revision. — Geneva : World Health Organization; 2015.
7. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. — Geneva : World Health Organization, 2014.

Эпидемиологическая ситуация относительно туберкулеза у детей подросткового возраста в Украине

О.И. Белогорцева

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев

Цель — изучить эпидемиологическую ситуацию относительно туберкулеза (ТБ) у детей подросткового возраста в Украине и определить неблагоприятные медицинские факторы влияния на заболеваемость ТБ у подростков.

Материалы и методы. Проведен тщательный анализ показателей заболеваемости ТБ у детей в возрасте 15–17 лет и факторов, способствующих негативной динамике ряда эпидемиологических показателей.

Результаты. Заболеваемость ТБ в Украине в последние годы имеет свои особенности, связанные с неблагоприятными политическими и социальными факторами. Несмотря на уменьшение официальных показателей заболеваемости ТБ во всех возрастных группах, комплексный анализ многих данных свидетельствует о недовиявлении ТБ среди взрослых (или искусственном занижении показателей), ухудшении структуры клинических форм заболевания, в т.ч. у подростков, увеличении численности детей подросткового возраста с латентной туберкульозной инфекцией и из очагов ТБ, недостатках в системе выявления и профилактики ТБ в целом и у подростков в частности.

Выводы. В последние годы наблюдается целенаправленное разрушение системы раннего выявления туберкульозной инфекции у детей всех возрастных групп, что усложняет проведение профилактических мероприятий с целью предотвращения развития ТБ. Это, несомненно, приведет к повышению заболеваемости и увеличению резервуара туберкульозной инфекции в Украине.

Ключевые слова: туберкулез, дети подросткового возраста, эпидемиологическая ситуация.

The epidemiological situation of tuberculosis in children of teenage age in Ukraine

O.I. Belogortseva

SI «The National Institute of TB and Pulmonology. F.G. Yanovsky of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

Purpose of the study. To learn the epidemiological situation regarding tuberculosis (TB) in children of teenage age in Ukraine and to determine the adverse health impact of factors on the incidence of tuberculosis in adolescents.

Materials and methods. After a thorough analysis of the incidence of TB in children aged 15–17 years and the factors that contributed to the negative dynamics of a number of epidemiological indicators.

Results and discussion. The incidence of TB in Ukraine in recent years has its own characteristics associated with unfavorable political and social factors. Despite the reduction in official morbidity of TB across all age groups, complex analysis of many data indicates nedovvyavlenii TB among adults (or artificially low rates), the deterioration of the structure of the clinical forms of the disease, including and adolescents, increasing the number of adolescent children with latent TB infection and foci of tuberculosis, the shortcomings in the system of detection and prevention of TB in general and, in particular, in adolescents.

Conclusion. In recent years there has been a purposeful destruction of early detection system of tuberculosis infection in children of all age groups, which complicates the implementation of preventive measures in order to prevent the development of tuberculosis. This will undoubtedly lead to increased morbidity and increase the reservoir of TB infection in Ukraine.

Keywords. Tuberculosis, children adolescents, epidemiological situation.

Сведения об авторах:

Билгорцева Ольга Ивановна — д.мед.н., проф., зав. отделения детской фтизиатрии ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Амосова, 10; тел. (044) 275-54-77.
Статья поступила в редакцию 05.09.2016 г.

НОВОСТИ

Найдена область мозга, отвечающая за эффект плацебо

Ученые из Медицинской школы Файнберга при Северо-Западном Университете (Northwestern University's Feinberg School of Medicine) сообщили, что обнаружили в головном мозге область, которая отвечает за тот самый эффект плацебо.

Ученые обследовали 56 участников исследования (все они страдали хроническим остеоартритом) с помощью функциональной МРТ, которая помогла выявить, какова активность разных участков мозга в состоянии покоя. После этого авторы провели два эксперимента. В первом приняли участие 17 человек, которым в качестве обезболивающего назначали плацебо — никто их пациентов об этом не знал. 8 человек сообщили об ослаблении болевых ощущений. Исследователи сравнили результаты повторной фМРТ с данными обследования пациентов в покое: они пришли к выводу, что за реак-

цию на плацебо отвечала область правой средней лобной извилины головного мозга.

Во второй части исследования приняли участие 39 пациентов. Их разделили на две группы: одним давали плацебо, а другим — обезболивающий препарат. Авторы изучали активность «плацебо области» мозга. Они выяснили, что в одних случаях лекарство ослабляло реакцию организма на плацебо, а в других — усиливало ее.

Авторы уверены, что им удалось довольно точно определить, какая область головного мозга отвечает за реакцию на плацебо. Кроме того, они показали, что разные пациенты в разной степени реагируют на плацебо, а также продемонстрировали, что реакцией на плацебо можно управлять. Эти данные, возможно, позволят эффективнее бороться с хроническими болями.

Источник: med-expert.com.ua

3.1. Піскур

Характеристика поєднаних форм позагрудного туберкульозу при різних методах виявлення

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):88-91; doi 10.15574/SP.2016.78.88

Мета – вивчити особливості поєднаних форм позагрудного туберкульозу у дітей при різних методах його виявлення.**Матеріали і методи.** Проаналізовано 231 історію хвороби дітей за період 1988–2015 рр., з них 103 – поєднані форми позагрудного туберкульозу з туберкульозом органів дихання, 35 – самостійні форми позагрудного туберкульозу, 93 – туберкульоз органів дихання.**Результати.** У 91,3±2,5% випадків позагрудний туберкульоз виявлено під час звернення по медичну допомогу, у 5,1±8,9% – під час первинного обстеження контактних з хворим на туберкульоз, у 3,6±9,3% – під час туберкулінодіагностики. Поєднані і самостійні форми позагрудного туберкульозу вірогідно частіше (89,3±3,2% та 97,1±2,8% проти 47,3±7,5%; $p < 0,05$), ніж туберкульоз органів дихання, виявляли під час звернення. Поєднання позагрудного туберкульозу у 17,4±9,7% випадків з туберкульозом органів дихання у фазах зворотного розвитку, вперше виявленим під час звернення, та в одному випадку з туберкульозом ВГЛВ, виявленим під час профілактичного обстеження, свідчать про нерегулярне обстеження груп ризику і пізні виявлення туберкульозу. Найефективнішими методами виявлення позагрудного туберкульозу є профілактичні, при яких позагрудний туберкульоз рідше поєднувався з важкими формами туберкульозу органів дихання, а специфічним процесом уражалось не більше двох органів.**Висновки.** Для поліпшення своєчасного виявлення позагрудного туберкульозу необхідно терміново забезпечити медичні заклади туберкуліном, регулярно обстежувати групи ризику та обов'язково проводити туберкулінодіагностику дітям, які звернулися в поліклініку з приводу будь-яких соматичних хвороб.**Ключові слова:** позагрудний туберкульоз, туберкульоз органів дихання, методи виявлення, діти.

Вступ

Найбільш перспективним напрямком надання медичної допомоги дітям є раннє виявлення туберкульозної інфекції [10,13]. При позагрудному туберкульозі особливе значення має своєчасна його діагностика, оскільки нерідко виникають утруднення при ній [6,9,11,12]. У літературі здебільшого вказується на несвоєчасне виявлення позагрудного туберкульозу [1,2,3,4,5,8]. Однак ми не знайшли робіт, в яких би висвітлювалися особливості поєднаних форм позагрудного туберкульозу при різних методах його виявлення, що важливо для розробки заходів з метою своєчасного виявлення і діагностики позагрудного туберкульозу.

Мета роботи – вивчити особливості поєднаних форм позагрудного туберкульозу у дітей при різних методах його виявлення.

Матеріал і методи дослідження

Нами ретроспективно проаналізовано 231 історію хвороби дітей віком від 0 до 15 років, яких лікували в спеціалізованому дитячому стаціонарі за період 1988–2015 рр., з них 103 – з клінічними формами позагрудного туберкульозу, поєданого з туберкульозом органів дихання (основна група), 35 – із самостійними формами позагрудного туберкульозу (контрольна група 1) та 93 – з туберкульозом органів дихання (контрольна група 2).

До позагрудного туберкульозу віднесли дітей із туберкульозним ураженням органів, які розміщені за межами грудної клітки. Поєднаними формами позагрудного туберкульозу вважали поєднання локальних форм позагрудного туберкульозу з легеневою локалізацією і туберкульозом внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (ВГЛВ). Самостійними формами позагрудного туберкульозу вважали такі локальні форми позагрудного туберкульозу, за яких ознак, характерних для ураження легень і ВГЛВ, не було виявлено рентгенологічними методами.

За даними історій хвороб аналізували таку інформацію: локалізацію і характер уражених органів, їх кількість та поєднання з туберкульозом органів дихання, метод виявлення, чутливість до туберкуліну та динаміку туберкулінових проб, наявність контакту з хворим на туберкульоз.

Матеріал опрацьовано статистично. Для визначення вірогідної різниці, що виражалася у відсотках вибіркової долей варіант, застосовували формулу Фішера. Визначали середню похибку m , показник вірогідності t та різницю вірогідності P за таблицею Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що 91,3±2,5% (126) дітей з позагрудним туберкульозом виявлено під час звернення по медичну допомогу, 5,1±8,9% (7) – під час первинного обстеження контактних з хворим на туберкульоз, 3,6±9,3% (5) – під час туберкулінодіагностики (рис. 1).



Рис. 1. Методи виявлення позагрудного туберкульозу

Таблиця 1

Методи виявлення туберкульозу в основній і контрольних групах 1, 2 (абс./%)

Досліджувана група	Під час звернення по медичну допомогу	Під час обстеження контактних	Під час скринінгового обстеження (туберкуліно-діагностика)	Під час обстеження диспансерних груп
	абс.(%)	абс.(%)	абс.(%)	абс.(%)
Основна група	92 (89,3±3,2)*	7 (6,8±10,2)*	4 (3,9±11,1)	- -
Контрольна група 1	34 (97,1±2,8)**	- -	1 2,8	- -
Контрольна група 2	44 (47,3±7,5)*, **	34 (36,6±8,2)*	10 (10,7±10,3)	5 (5,4±11,3)
P	*<0,05 **<0,05	*<0,05	>0,05	-

Таблиця 1

Методи виявлення туберкульозу в основній і контрольних групах 1, 2 (абс./%)

Клінічні форми позагрудного туберкульозу	Поєднані форми	Самостійні форми	P
	абс.(%)	абс.(%)	
Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів	34 (37,0±8,2)	11 (32,4±14,7)	>0,05
Туберкульоз мозкових оболонок і ЦНС	25 (27,2±9,0)	6 (17,6±17,0)	>0,05
Туберкульоз кісток і суглобів	17 (18,4±9,6)	12 (35,3±14,4)	>0,05
Туберкульоз очей	7 (7,6±10,8)	3 (8,8±20,0)	>0,05
Туберкульоз кишок	3 (3,3±12,6)	1 (2,9)	>0,05
Туберкульоз нирок	2 (2,2±14,6)	-	-
Туберкульоз шкіри	2 (2,2±14,6)	1 (2,9)	>0,05
Туберкульоз селезінки	2 (2,2±14,6)	-	-
Усього	92 (89,3±3,2)	34 (97,1±2,8)	>0,05

Таблиця 3

Клінічні форми туберкульозу органів дихання у дітей основної і контрольної групи 2, які виявлені під час звернення по медичну допомогу

Клінічні форми туберкульозу органів дихання	Основна група		Контрольна група 2		P
	абс.	66,3±6,0	абс.	66,3±6,0	
Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів	61	66,3±6,0	30	68,2±8,5	>0,05
Первинний туберкульозний комплекс	23	25,0±9,2	14	31,8±12,9	>0,05
Міліарний туберкульоз	6	6,5±11,0	-	-	-
Вогнищевий туберкульоз	1	1,1	-	-	-
Туберкульоз плеври	1	1,1	-	-	-
Усього	92	89,3±3,2	44	47,3±7,5	<0,05

У таблиці 1 показані методи виявлення туберкульозу в основній і контрольних групах 1 і 2. З таблиці видно, що дітей основної і контрольної групи 1, порівняно з контрольною групою 2, вірогідно частіше (89,3±3,2% та 97,1±2,8% проти 47,3±7,5%; $p<0,05$) виявляли під час звернення по медичну допомогу.

У таблиці 2 показані поєднані і самостійні клінічні форми позагрудного туберкульозу, виявлені під час звернення по медичну допомогу. Як видно з таблиці, поєднані і самостійні клінічні форми позагрудного туберкульозу, виявлені під час звернення по медичну допомогу, суттєво не відрізнялись.

У таблиці 3 показані клінічні форми туберкульозу органів дихання у дітей основної і контрольної групи 2,

які виявлені під час звернення по медичну допомогу. З таблиці видно, що під час звернення сумарно клінічні форми туберкульозу органів дихання основної групи виявляли вірогідно частіше, ніж контрольної групи 2 (89,3±3,2% проти 47,3±7,5%; $p<0,05$). Однак туберкульоз ВГЛВ (66,3±6,0% проти 68,2±8,5%; $p>0,05$) та первинний туберкульозний комплекс (ПТК) (25,0±9,2% проти 31,8±12,9%; $p>0,05$) в основній і контрольній групі 2 суттєво не відрізнялись. Водночас у момент звернення виявляли позагрудний туберкульоз, який поєднувався з міліарним, вогнищевим туберкульозом і туберкульозом плеври. Крім того, встановлено, що серед дітей із поєднаними формами позагрудного туберкульозу, виявленими під час звернення, у 88,0±3,6% (81) випадків було ураже-

но два органи, у $7,6 \pm 10,8\%$ (7) — три органи, у $2,2 \pm 14,6\%$ (2) — чотири органи, по 1,1 (1) — п'ять і шість органів, а в чотирих дітей процес завершився летально. Найбільшу кількість уражених органів (три і більше) відмічали при туберкульозі кишків і туберкульозі мозкових оболонок і ЦНС. До того ж встановлено, що як туберкульоз ВГЛВ ($18,0 \pm 12,1\%$ проти $20,0 \pm 17,8\%$; $p > 0,05$), так і ПТК ($21,7 \pm 20,6\%$ проти $28,6 \pm 26,0\%$; $p > 0,05$), в основній і контрольній групі 2 вперше були виявлені у фазах зворотного розвитку і суттєво не відрізнялися. Це свідчить про пізнє виявлення туберкульозу органів дихання, що призвело у $19,6 \pm 9,5\%$ (18 з 92) випадків до прогресування туберкульозної інфекції і розвитку поєднаних форм позагрудного туберкульозу.

Аналізуючи результати туберкулінових проб на початку хвороби, виявлено, що в основній і контрольній групі 1 гіперергічні ($15,2 \pm 9,9\%$ та $14,7 \pm 17,7\%$ проти $34,1 \pm 12,6\%$; $p > 0,05$) та інтенсивні ($27,2 \pm 9,0\%$ та $23,5 \pm 16,0\%$ проти $43,2 \pm 11,6\%$; $p > 0,05$) проби були дещо рідше, ніж у контрольній групі 2, а помірно інтенсивні ($19,6 \pm 9,6\%$ та $23,5 \pm 16,0\%$ проти $6,8 \pm 17,8\%$; $p > 0,05$) — дещо частіше. Негативна туберкулінова проба у досліджуваних групах була в однакових співвідношеннях ($16,3 \pm 9,8\%$ та $14,7 \pm 17,7\%$ проти $13,6 \pm 15,3\%$; $p > 0,05$). Середній розмір папули у дітей основної групи був $10,1 \pm 7,8$ мм, контрольної групи 1 — $10,9 \pm 9,1$ мм, контрольної групи 2 — $12,8 \pm 8,8$ мм ($p > 0,05$). Отже, чутливість до туберкуліну у дітей із поєднаними і самостійними формами позагрудного туберкульозу була дещо нижчою, ніж у дітей з туберкульозом органів дихання. Крім того, встановлено, що на початку хвороби у $20,6 \pm 9,5\%$ (19) дітей основної і у $23,5 \pm 16,0\%$ (8) контрольної групи 1 вони не проводилися. У контрольній групі 2 туберкулінова проба на початку хвороби не проводилася лише в одній дитині. Наведене свідчить, що для своєчасного виявлення позагрудного туберкульозу необхідне обов'язкове проведення туберкулінодіагностики дітям, які звертаються в поліклініку з приводу будь-яких соматичних хвороб.

Під час профілактичного обстеження $6,8 \pm 10,2\%$ (7) дітей із поєднаними формами було виявлено під час первинного обстеження контактних з хворим на туберкульоз, $3,9 \pm 11,1\%$ (4) — під час скринінгового обстеження (див. табл. 1).

Порівнюючи основну і контрольну групу 2 під час первинного обстеження контактних з хворим на туберкульоз, дітей основної групи виявляли вірогідно рідше ($6,8 \pm 10,2\%$ проти $36,6 \pm 8,2\%$; $p < 0,05$), ніж контрольної групи 2. Дітей контрольної групи 1 під час обстеження контактних не виявляли (див. табл. 1). Невеликий відсоток дітей, виявлених під час первинного обстеження контактних з хворим на туберкульоз, деякою мірою був зумовлений тим, що, за нашими даними, у $66,7 \pm 4,9\%$ (92) випадків джерело інфекції при позагрудному туберкульозі не було встановлено [7].

Серед поєднаних клінічних форм позагрудного туберкульозу, виявлених під час профілактичного обстеження, у $36,4 \pm 27,7\%$ (4) випадків був туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів, по $18,2 \pm 38,5\%$ (2) — туберкульоз нирок і очей, по $9,1\%$ (1) — туберкульозний менінгоенцефаліт, туберкульоз стегнової і 2-ої п'яної кісток, туберкульоз селезінки (фаза кальцинації). У всіх (11) дітей із поєднаними формами було уражено лише два органи. Слід зазначити, що туберкульоз нирок і туберкульозний менінгоенцефаліт були виявлені під час обстеження контактних з хворим на туберкульоз. В одній дитині під час

туберкулінодіагностики було виявлено самостійну форму позагрудного туберкульозу — туберкульоз плечової кістки. Крім того, під час профілактичного обстеження при поєднаних формах позагрудного туберкульозу з туберкульозом ВГЛВ і ПТК лише в одному випадку туберкульоз ВГЛВ був вперше виявлений у фазі зворотного розвитку.

Аналізуючи результати проби Манту у дітей основної і контрольної групи 2 на початку хвороби, вірогідної різниці в гіперергічних ($27,3 \pm 31,5\%$ проти $24,5 \pm 12,9\%$; $p > 0,05$), інтенсивних ($27,3 \pm 31,5\%$ проти $38,8 \pm 11,4\%$; $p > 0,05$), помірно інтенсивних ($27,3 \pm 31,5\%$ проти $34,7 \pm 11,9\%$; $p > 0,05$) і сумнівних ($9,1\%$ проти $2,0\%$; $p > 0,05$) реакціях не виявлено. У ВІЛ-інфікованої дитини проба Манту не проводилася, що вказує на неналежний контроль за обстеженням дітей груп ризику. Середній розмір папули у дітей основної групи був $12,2 \pm 11,5$ мм, контрольної групи 2 — $12,1 \pm 8,4$ мм ($p > 0,05$). Отже у дітей, виявлених під час профілактичного обстеження, чутливість до туберкуліну при поєднаних формах позагрудного туберкульозу була такою самою, як при туберкульозі органів дихання.

Зважаючи на вищенаведені дані, найефективнішими методами виявлення позагрудного туберкульозу є профілактичні — туберкулінодіагностика та обстеження контактних з хворим на туберкульоз.

Висновки

1. У $91,3 \pm 2,5\%$ випадків позагрудний туберкульоз виявлено під час звернення по медичну допомогу, у $5,1 \pm 8,9\%$ — під час первинного обстеження контактних з хворим на туберкульоз, у $3,6 \pm 9,3\%$ — під час туберкулінодіагностики. Поєднані і самостійні форми позагрудного туберкульозу вірогідно частіше ($89,3 \pm 3,2\%$ та $97,1 \pm 2,8\%$ проти $47,3 \pm 7,5\%$; $p < 0,05$), ніж туберкульоз органів дихання, виявляли під час звернення. Водночас поєднані форми позагрудного туберкульозу вірогідно рідше ($6,8 \pm 10,2\%$ проти $36,6 \pm 8,2\%$; $p < 0,05$), ніж туберкульоз органів дихання, виявляли під час первинного обстеження дітей, контактних з хворим на туберкульоз, що деякою мірою зумовлено невиявленими джерелами інфекції при позагрудному туберкульозі.

2. Поєднання позагрудного туберкульозу у $18,0 \pm 12,1\%$ випадків з туберкульозом ВГЛВ і у $21,7 \pm 20,6\%$ випадків з ПТК, вперше виявленими у фазах зворотного розвитку під час звернення, та поєднання у $16,7\%$ випадків з туберкульозом ВГЛВ, вперше виявленим у фазах зворотного розвитку під час профілактичного обстеження, свідчить про нерегулярне обстеження груп ризику і пізнє виявлення поєднаних форм позагрудного туберкульозу.

3. Найефективнішими методами виявлення позагрудного туберкульозу є профілактичні: туберкулінодіагностика та обстеження контактних із хворим на туберкульоз. Під час профілактичних обстежень позагрудний туберкульоз рідко поєднувався з важкими формами туберкульозу органів дихання, специфічним процесом уражалося не більше двох органів і не було летальних випадків.

4. Для поліпшення своєчасного виявлення позагрудного туберкульозу необхідно:

- терміново забезпечити протитуберкульозні заклади і заклади загальної мережі туберкуліном;
- регулярно обстежувати групи ризику щодо туберкульозу;
- обов'язково проводити туберкулінодіагностику дітям, які звернулися в поліклініку з приводу будь-яких соматичних хвороб.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анализ заболеваемости туберкулезом детей раннего возраста в Луганской области / Н. А. Грицова, Т. В. Румянцева, М. В. Дорда, Л. А. Онищенко // Туберкулез, легочные инфекции, ВИЛ-инфекция. — 2011. — № 3. — С. 27—34.
2. Батыров Ф. А. Эпидемиология внелегочного туберкулеза / Ф. А. Батыров, В. А. Хоменко, Л. Н. Шмакова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2003. — № 8. — С. 49—50.
3. Білогорцева О. І. Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у дітей в Україні та шляхи удосконалення надання протитуберкульозної допомоги дітям / О. І. Білогорцева // Современная педиатрия. — 2014. — № 5 (61). — С. 22—26.
4. Динамика возрастно-половой структуры заболеваемости туберкулезом за 10 лет на территориях Российской Федерации, курируемых ГУ ЦНИИТ РАМН / В. В. Пунга, Е. И. Скачкова, М. А. Якимова, В. В. Ерохин // Проблемы туберкулеза и болезни легких. — 2006. — № 7. — С. 16—20.
5. Левашов Ю. Н. Внелегочной туберкулез / Ю. Н. Левашов, А. Е. Гарбуз // Проблемы туберкулеза. — 2001. — № 4. — С. 4—6.
6. Методы выявления и клиническая характеристика внелегочного туберкулеза у детей из групп риска / А. А. Чеботарева, Т. В. Чеботарева, Л. И. Облогина [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008. — № 4. — С. 11—17.
7. Миколишин Л. І. Особливості позагрудного туберкульозу в дітей з невідомим контактом / Л. І. Миколишин, З. І. Піскур // Туберкулез, легочные инфекции, ВИЛ-инфекция. — 2015. — № 1. — С. 104—107.
8. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания / В. А. Аксенова, Л. А. Барышникова, Т. А. Севостьянова, Н. И. Клевно // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 3. — С. 40—46.
9. Differences between pediatric extra-pulmonary and pulmonary tuberculosis: a warning sign for the future [Electronic resource] / I. Devrim, H. Akturk, N. Bayram [et al.] // Mediterr J. Hematol. Infect. Dis. — 2014. — Vol. 6 (1). doi: 10.4084/MJHID.2014.058.
10. Evaluation of TB Case Finding through systematic contact investigation, Chhattisgarh, India / K. Khaparde, P. Jethani, P. K. Dewan [et al.] // Tuberc. Res. Treat. — 2015. — Vol. 6. doi: 10.1155/2015/670167.
11. New methods of diagnosis in tuberculosis / L. Slim-Saidi, E. Mehiri-Zeghal, A. Ghariani, F. Tritar // Rev. Pneumol. Clin. — 2015. — Vol. 71 (2—3). — P. 110—121. doi: 10.1016/j.pneumo.2015.02.002.
12. Spanish Society for Pediatric Infectious Diseases guidelines on tuberculosis in pregnant women and neonates (I): Epidemiology and diagnosis. Congenital tuberculosis / F. Baquero-Artigao, M. J. Mellado Pena, T. Del Rosal Rabes [et al.] // An. Pediatr. (Barc). — 2015. — Vol. 83 (4). — P. 285. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.01.004.
13. Tuberculosis Surveillance Center; RIT; JATA. Tuberculosis annual report 2010-(3) childhood tuberculosis [Electronic resource] // Kekkaku. — 2012. — Vol. 87 (8). — P. 549—553. — URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23025015>. — Title from screen.

Характеристика сочетанных форм внелегочного туберкулеза при разных методах его выявления

З.И. Пискур

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Цель — изучить особенности сочетанных форм внелегочного туберкулеза у детей при разных методах его выявления.

Материалы и методы. Проанализирована 231 история болезни детей за период 1988–2015 гг., из них у 103 были сочетанные формы внелегочного туберкулеза с туберкулезом органов дыхания, у 35 — самостоятельные формы и у 93 — туберкулез органов дыхания.

Результаты. В 91,3±2,5% случаев внелегочной туберкулез выявлен при обращении за медицинской помощью, в 5,1±8,9% — при первичном обследовании контактных с больным туберкулезом, в 3,6±9,3% — при туберкулинодиагностике. Сочетанные и самостоятельные формы внелегочного туберкулеза достоверно чаще (89,3±3,2% и 97,1±2,8% против 47,3±7,5%; $p < 0,05$), чем туберкулез органов дыхания, выявляли при обращении. Сочетание в 17,4±9,7% случаев внелегочного туберкулеза с туберкулезом органов дыхания в фазах обратного развития, выявленным при обращении, и в одном случае с туберкулезом ВГЛВ, выявленным при профилактическом обследовании, свидетельствует о нерегулярном обследовании групп риска и о позднем выявлении туберкулеза. Наиболее эффективными методами выявления внелегочного туберкулеза являются профилактические, при которых внелегочной туберкулез реже сочетался с тяжелыми формами туберкулеза органов дыхания, и специфическим процессом поражаюсь не более двух органов.

Выводы. Для улучшения своевременного выявления внелегочного туберкулеза необходимо срочно обеспечить медицинские учреждения туберкулином, регулярно обследовать группы риска и обязательно проводить туберкулинодиагностику детям, которые обратились в поликлинику по поводу соматических болезней.

Ключевые слова: внелегочной туберкулез, туберкулез органов дыхания, методы выявления, дети.

Characteristics of combined forms of extrathoracic tuberculosis using various detection methods

Z.I. Piskur

Lviv National Medical University after Danylo Halytsky, Ukraine

Objective — to study peculiarities of combined extrathoracic forms of TB in children using different methods of its detection.

Materials and methods. 231 medical histories of children were analysed for the period 1988–2015, 103 of these being combined forms of extrathoracic tuberculosis with respiratory tuberculosis, 35 — independent forms of extrathoracic TB, and 93 — respiratory TB.

Results and discussion. In 91.3±2.5% cases the extrathoracic tuberculosis was diagnosed while seeking medical advice, in 5.1±8.9% — during the initial examination of contact people with TB patients, in 3.6±9.3% — during tuberculinization. Combined and independent forms of extrathoracic TB were significantly more likely to be found (89.3±3.2% and 97.1±2.8% vs. 47.3±7.5%; $p < 0.05$) than respiratory tuberculosis while visiting a doctor. The combination of extrathoracic tuberculosis in 17.4±9.7% cases with respiratory tuberculosis in phases of regression, first identified while visiting a doctor, and in one case combined with tuberculosis of intrathoracic lymph nodes detected during preventive examination, indicates irregular inspection of risk groups and late diagnosis of tuberculosis. The most effective methods of detecting extrathoracic tuberculosis are preventive ones, in which extrathoracic tuberculosis combined with severe forms of respiratory tuberculosis not as frequently, and specific process involved no more than two organs.

Conclusions. To improve early detection of extrathoracic tuberculosis there is an urgent need to provide tuberculin to medical facilities, examine risk groups regularly and it is obligatory to carry out tuberculinization to children who visit a clinic with any somatic disease.

Keywords: extrathoracic tuberculosis, respiratory tuberculosis, detection methods, children.

Сведения об авторах:

Пискур Зоряна Ивановна — аспирант каф. фтизиатрии и пульмонологии Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого. г. Львов, ул. П. Орлика, 4

Статья поступила в редакцию 14.09.2016 г.

**Т.Є. Шумна, В.І. Мазур, Л.І. Кляцька, Т.В. Тарасевич,
Б.А. Серета, І.М. Пащенко**

Психологічний статус дітей з atopічним дерматитом

Запорізький державний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):92-94; doi 10.15574/SP.2016.78.92

Мета: визначення психологічного статусу дітей з atopічним дерматитом.

Пацієнти і методи. Проведено психологічне обстеження 77 дітей з atopічним дерматитом та 56 здорових. У промісловому місті Запоріжжя мешкали 40 хворих та 29 здорових дітей, а 37 дітей з atopічним дерматитом і 27 здорових проживали у відносно екологічно сприятливих районах Запорізької області. Психологічні властивості та стан особистості всіх обстежених дітей досліджували за допомогою запитальника САН для оперативної оцінки «Самопочуття», «Активності» та «Настрою» як засобу психодіагностики особистості дитини.

Результати. Серед хворих на atopічний дерматит мешканців м. Запоріжжя 42,5% дітей вказували на зниження самопочуття. У 43,24% хворих з області, навпаки, відмічалось його підвищення, що може свідчити про їх менш тривалий життєвий досвід, пов'язаний з подоланням захворювання. Серед хворих з області достовірно частіше, ніж з м. Запоріжжя, реєструвалися знижена активність (45,95% проти 22,5%). І навпаки — підвищена активність була більш притаманною городянам, ніж мешканцям області (57,5% проти 5,41%). Це, з одного боку, було пов'язане з нездатністю дітей з області об'єктивно оцінити себе, а з іншого — з більш активним способом життя дітей в урбанізованому місті. Знижений настрій мали 60% міських і тільки 18,92% хворих з області, $p < 0,05$. Висока самооцінка настрою хворих з області свідчила про тенденцію механізмів компенсації та суб'єктивного відчуття себе здоровими, незважаючи на хворобу.

Висновки. Перспективним напрямком підвищення якості життя дітей з atopічним дерматитом є включення у комплекс лікування методів соціальної та психологічної адаптації.

Ключові слова: психологічний статус, самооцінка, atopічний дерматит, діти.

Вступ

На сучасному етапі, atopічний дерматит є актуальною проблемою педіатрії, клінічні прояви якого характеризуються як зовнішнім косметичним ураженням шкіри, так і розвитком коморбідної патології, у тому числі розладами психоемоційної сфери [1,2,7]. Психогенні та психосоціальні фактори відіграють важливу роль в етіології та патогенезі соматоформних розладів з боку шкіри, замикаючи коло причинно-наслідкових зв'язків психосоматичних станів, до яких належить й atopічний дерматит [3,6]. Клінічні особливості захворювання, необхідність тривалого лікування, періодичні госпіталізації формують у дитини стан хронічного емоційного перенапруження, що не тільки погіршує клінічний перебіг основного захворювання, але й, у ряді випадків, веде до формування у дитини характерного психологічного профілю за зниження якості життя [5,6,8]. Дітям з atopічним дерматитом властиві: емоційна нестійкість, пригніченість, лабільність, істероїдність, егоцентризм, зниження здатності до рольової взаємодії. Проблеми зовнішнього вигляду впливають на якість життя пацієнтів та членів їхніх сімей, формують тривожність, відчуття знедоленості, що посилюються відчуттям своєї відмінності від ровесників, проявляються риси аутизації, психопатизації особистості з відчуженням та зануренням у хворобу, відмічається підвищена втомлюваність, а розуміння необхідності зміни способу життя призводить до виразного стійкого негативного фону настрою [1,8]. На жаль, в наш час роль психологічного фактору в профілактиці та лікуванні atopічного дерматиту майже не враховується. Проте діти з atopічним дерматитом потребують як ретельної оцінки їх психологічних характеристик, так і додаткової психокорекції виявлених порушень, що і обумовило *мету* нашого дослідження — визначення психологічного статусу дітей з atopічним дерматитом.

Матеріал і методи дослідження

Психологічне обстеження проводилось у 77 дітей з atopічним дерматитом та 56 здорових, причому у промі-

словому місті Запоріжжя мешкали 40 хворих та 29 здорових дітей, а 37 дітей з atopічним дерматитом і 27 здорових мешкали у відносно екологічно сприятливих районах Запорізької області. Середній вік обстежених дітей становив 11,4±3,68 року. Співвідношення хлопчиків та дівчаток у групах спостереження було однаковим ($p > 0,05$) як серед дітей з алергічними захворюваннями, так і серед здорових, незалежно від місця проживання. Дослідження психологічних властивостей та стану особистості всіх обстежених дітей проводилося за допомогою запитальника «САН» для оперативної оцінки «Самопочуття», «Активності» та «Настрою» як засобу психодіагностики особистості дитини. Статистична обробка даних проводилась з використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики ліцензійного пакету програм Statistica for Windows 6.1.RU, серійний номер AXXR712D833214SAN5 [4].

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами оцінки відповідей запитальника «САН» за категоріями «Самопочуття» та «Настрій» хворі діти з м. Запоріжжя отримали достовірно нижчі бали, ніж діти з області та здорові. Але за шкалою «Активність» невисокі бали мали жителі області з atopічним дерматитом (табл. 1).

Результати тестування, представлені сумою балів за кожною шкалою запитальника «САН», не залежали від віку та статі пацієнтів. Відносні показники, що характеризують зниження, підвищення та нормальний рівень самопочуття, активності та настрою обстежених дітей, наведені в таблиці 2. Так, серед хворих дітей м. Запоріжжя на порушення самопочуття вказували 72,5% обстежених, причому відмічалось його зниження у переважній більшості опитаних (42,5%). У 59,46% дітей з atopічним дерматитом — мешканців умовно екологічно сприятливих районів області в цілому самопочуття було порушеним, проте у 43,24% обстежених відмічалось його підвищення. Дослідження самооцінки особистих якостей дітей з atopічним дерматитом залежно від місця проживання та порівняно зі здоровими свідчило, що городяни оцінювали себе за шка-

Таблиця 1
Показники психологічного статусу дітей
($M \pm SD$), в балах

Діагноз	n	Самопочуття	Активність	Настрій
м. Запоріжжя				
Хворі	40	4,0±0,24	5,1±0,23	3,8±0,23
Здорові	29	5,01±0,59	5,1±0,65	4,5±0,97
p		<0,05	>0,05	<0,05
Запорізька область				
Хворі	37	5,2±0,15	4,1±0,17	5,4±0,15
Здорові	27	5,01±0,57	5,1±0,62	4,5±0,94
p*		>0,05	<0,05	<0,05
p АД 1-2**		<0,05	<0,05	<0,05

Примітка: * p – достовірність різниці між хворими та здоровими дітьми, ** p АД 1-2 – достовірність різниці між групами хворих дітей з міста і області.

Таблиця 2
Показники психологічного статусу у дітей
з atopічним дерматитом (%)

Категорія	Хворі з м. Запоріжжя n=40	Хворі із Запорізької області n=37
	Самопочуття	
Знижене	42,5*	16,22
Підвищене	30	43,24
Нормальне	27,5	43,24
Активність		
Знижена	22,5*	45,95
Підвищена	57,5*	5,41
Нормальна	20	51,35
Настрій		
Знижений	60*	18,92
Підвищений	15*	48,65
Нормальний	25	35,14

Примітка: *p<0,05 – достовірність відмінностей між відповідними групами дітей з міста і області.

лою «Самопочуття» більш об'єктивно, а мешканці області, навпаки, мали більш високий бал, що може свідчити про їх менш тривалий життєвий досвід, пов'язаний з подоланням захворювання. Адже оцінка самопочуття в даному випадку порівнювалася з особистим досвідом власного нездоров'я, а не із загальним досвідом здоров'я дітей з групи контролю.

За шкалою «Активність» серед хворих мешканців області частіше, ніж серед городян, реєструвалися знижені активність (45,95% проти 22,5%, p<0,05). Натомість підвищена активність більш притаманна міським дітям з atopічним дерматитом (57,5% проти 5,41%, p<0,05), що, з одного боку, було пов'язано з нездатністю мешканців області об'єктивно оцінити себе, а з іншого – з необхідністю більш активного способу життя дітей в урбанізованому м. Запоріжжя.

Проте знижений настрій був більш властивий хворим городянам, ніж мешканцям області (60% проти 18,92%, p<0,05). Тільки 15% дітей з atopічним дерматитом з великого промислового міста проти 48,65% хворих з області мали підвищений настрій. Більш висока оцінка настрою хворих на atopічний дерматит з області порівняно з дітьми м. Запоріжжя свідчила про підвищення механізмів компенсації та суб'єктивного відчуття себе здоровими, незважаючи на хворобу.

Висновки

Отже, наші дослідження показали, що на зниження самопочуття та настрою частіше вказували діти з atopічним дерматитом з м. Запоріжжя, ніж з області. Але серед хворих з області був виявлений дисонанс між отриманими показниками: вони нереалістично оцінювали свій стан і вказували на зниження активності достовірно частіше, ніж хворі з міста. У подальшому неадекватність у розумінні себе і свого самопочуття може призводити до ускладнення соціально-психологічної адаптації.

Діти з великого промислового міста частіше сприймали свою хворобу як основне джерело негативного емоційного стану, що знижує самопочуття і настрої та може призводити до незадоволеності стосунками з оточуючими, формування відчуття неповноцінності, відчуженості, незадоволення потреб у спілкуванні, визнанні, повазі та співпраці з іншими дітьми.

Оскільки порушення психологічного статусу у дітей з atopічним дерматитом призводить до погіршення клінічного перебігу основного захворювання, перспективним напрямком підвищення якості життя хворих є диференційований підхід як до лікування, так і до виховання, навчання та соціальної і психологічної адаптації.

ЛІТЕРАТУРА

- Гірник Г. Є. Дерматологічний індекс якості життя у хворих atopічним дерматитом / Г. Є. Гірник // Прикарпатський вісник НТШ. Пульс. — 2008. — № 4 (4). — С. 92—97.
- Клінічні особливості atopічного дерматиту у дітей залежно від віку / Г. М. Дутчак, О. Б. Синовська, О. В. Кузенко [та ін.] // ПАГ. — 2001. — № 4. — С. 55.
- Пипа Л. В. Соматоформні (психосоматичні) розлади у дітей. Актуальність проблеми в сучасній педіатричній практиці (частина I) / Л. В. Пипа, Ю. М. Лисиця, Р. В. Свістільнік // Современная педиатрия. — 2015. — № 2 (66). — С. 123—128.
- Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — Москва : Медиа Сфера, 2006. — 312 с.
- Чаріті Джастін Такйун. Психологічні аспекти вивчення atopічного дерматиту у підлітків / Чаріті Джастін Такйун // Вісник ОНУ ім. І. І. Мечникова. Психологія. — 2015. — Т. 20, Вип. 4 (38). — С. 141—146.
- Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine, 2nd Edition / Susan Ayers, Andrew Baum, Chris McManus [et al.]. — Hardback, isbn: 9780521879972, 2007. — 968 p.
- Sakari Reitamo Textbook of Atopic Dermatitis / Sakari Reitamo, Thomas A. Luger, Martin Steinhoff. — Informa healthcare, UK Ltd, 2008. — 271 p.
- Tassiana M. M. Alvarenga Quality of life in pediatric patients with atopic dermatitis / Tassiana M. M. Alvarenga, Antonio P. Caldeira // J. Pediatr. (Rio J.). — 2009. — Vol. 85 no. 5 Porto Alegre Sept./Oct. 2009. — On-line version ISSN 1678—4782, <http://dx.doi.org/10.1590/S0021—75572009000500008>.

Психологический статус детей с atopическим дерматитом

Т.Е. Шумная, В.И. Мазур, Л.И. Кляцкая, Т.В. Тарасевич, Б.А. Серета, И.Н. Пашченко

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Цель: оценка психологического статуса детей с atopическим дерматитом.

Пациенты и методы. Проведено психологическое обследование 77 детей с atopическим дерматитом и 56 здоровых детей. В промышленном городе Запорожье проживали 40 больных и 29 здоровых детей и 37 детей с atopическим дерматитом и 27 здоровых проживали в относительно экологически благоприятных районах Запорожской области. Психологические особенности личности детей оценивались с использованием опросника «САН» за такими критериями: «Самочувствие», «Активность» и «Настроение». Результаты. На снижение самочувствия указали 42,5% детей с atopическим дерматитом из г. Запорожье. У 43,24% больных из области, наоборот, отмечалось его повышение, что может свидетельствовать о меньшем жизненном опыте, связанном с преодолением заболевания. Дети с atopическим дерматитом из области достоверно чаще, чем из г. Запорожье, отмечали сниженную «Активность» (45,95% против 22,5%). И наоборот — повышенная «Активность» была характерна для городских детей с atopическим дерматитом (57,5% против 5,41%). Это связано как с неспособностью детей из области объективно оценить себя, так и с более активным способом жизни в урбанизированном городе. Снижение настроения регистрировалось у 60% городских и 18,92% больных из области, $p < 0,05$. Высокая самооценка настроения больных из области свидетельствовала о повышении механизмов компенсации и субъективного ощущения собственного здоровья. Выводы. Перспективным направлением повышения качества жизни детей с atopическим дерматитом является включение в комплекс лечения методов социальной и психологической адаптации.

Ключевые слова: психологический статус, самооценка, atopический дерматит, дети.

The psychological status of children with atopic dermatitis

T.E. Shumna, V.I. Mazur, L.I. Klyacka, T.V. Tarasevich, B.A. Sereda, I.N. Pashchenko

Zaporizhzhia state medical university, Ukraine

Purpose of the study: assessment of psychological status of children with atopic dermatitis. Materials and methods. Conducted psychological examination of 77 children with atopic dermatitis and 56 healthy children. In the industrial city of Zaporizhzhia population of 40 patients and 29 healthy subjects. In ecologically clean regions of 37 children with atopic dermatitis and 27 healthy people. Psychological features of the person of children were evaluated using a questionnaire for these criteria: «The state of health», «Active» and «Mood».

Results. Revealed that 42.5% of children with atopic dermatitis from the city Zaporozhye pointed to decrease health. In 43.24% of patients with regions marked increase in health. Children with atopic dermatitis from the field, often there is a decrease, «Activity» (45.95%). Increased «Activity» was typical for inner-city children with atopic dermatitis (57.5%). Reducing the mood was recorded in 60% of urban and 18.92% of regional patients. Conclusions. The study results showed that to improve the quality of life of children with atopic dermatitis is necessary to carry out their social and psychological adaptation.

Key words: psychological status, self-concept, atopic dermatitis, children.

Сведения об авторах:

Шумная Т.Е. — д.мед.н., доц. каф. факультетской педиатрии Запорожского государственного медицинского университета.

Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26; тел. (0612) 224-94-07.

Мазур В.И. — д.мед.н., доц. каф. факультетской педиатрии Запорожского государственного медицинского университета.

Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26; тел. (0612) 224-94-07.

Кляцкая Л.И. — к.мед.н., ассистент каф. факультетской педиатрии Запорожского государственного медицинского университета.

Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26; тел. (0612) 224-94-07.

Тарасевич Т.В. — ассистент каф. факультетской педиатрии Запорожского государственного медицинского университета.

Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26; тел. (0612) 224-94-07.

Статья поступила в редакцию 13.09.2016 г.

УДК 616-056.3:616.34:615.3

О.Ю. Губська

Харчове несприйняття та кишкова мікробіота. Чи існує між ними зв'язок?

Інститут післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):95-98; doi 10.15574/SP.2016.78.95

*Наведено сучасний погляд на проблему харчового несприйняття, взаємозв'язку харчового несприйняття, харчової алергії зі станом кишкової мікробіоти. Особливу увагу приділено новим терапевтичним можливостям та підходам до корекції проявів харчового несприйняття, серед яких призначення пробіотиків, а саме *Bacillus subtilis* та *Bacillus licheniformis*, є обґрунтованим, ефективним та безпечним заходом.*

Ключові слова: харчове несприйняття, харчова алергія, гіперчутливість, мікробіота, спори.

На сьогодні вивчені різні види аномальних реакцій на їжу. До них належить харчова алергія (ХА) та харчове несприйняття (непереносність, гіперчутливість) Харчове несприйняття (ХН) є більш широким поняттям, яке включає різні патологічні реакції, що виникають в організмі людини на вживання певних харчових продуктів. До ХН віднесені неалергічні реакції харчової гіперчутливості, які раніше розглядалися та класифікувалися як псевдоалергічні реакції. Важливим є відокремлення реакцій харчової неалергічної гіперчутливості від саме ХА. Реакції ХН включають у себе різноманітні види фармакологічної, метаболічної, гастроентерологічної (гастроінтестинальної) та інших видів патологічних відповідей на продукти харчування або компоненти їжі. Таким чином, неалергічна харчова гіперчутливість (ХГЧ) являє собою аномальну фізіологічну відповідь на споживання тієї або іншої їжі або її компонентів. Вивчення реакцій ХГЧ є досить складним процесом, особливо щодо продуктів, що викликають уповільнені, дозозалежні реакції, або складова продукту, яка не переноситься, знаходиться не лише в одному виді їжі.

Термін ХА іноді невірно використовується для опису усіх побічних реакцій на їжу. Харчова алергія є одним з проявів усіх реакцій харчової гіперчутливості, яка виникає у схильних до алергічних реакцій індивідуумів за класичними імунологічними механізмами алергічних реакцій та з синтезом IgE до продуктів харчування або їх компонентів.

Таким чином, поняття ХН охоплює усі відомі на сьогодні побічні реакції на їжу та її компоненти та є більш широким, ніж ХА, поняттям.

У цьому огляді ми зупинимося саме на реакціях ХН, їх причинах, клінічних проявах та сучасних можливостях корекції останніх.

Як уже зазначалося, реакції ХГЧ бувають фармакологічними, метаболічними та іншими. Розглянемо основні приклади. Метаболічні харчові реакції пов'язані з вродженими або набутими помилками у метаболізмі нутрієнтів. Класичною моделлю захворювання, за якого виникають патологічні метаболічні реакції на їжу, є цукровий діабет (неможливість нормального метаболізму цукрів), також лактазна недостатність (несприйняття лактози), фенілкетонурія та несприйняття бобів (ферментопатія, фавізм).

Фармакологічні реакції взагалі пов'язані з низькомолекулярними складовими продуктів харчування, наприклад саліцилатами, амінами або харчовими домішками, колорантами, емульгаторами, підсилювачами смаку. Ці хімічні речовини є чинниками подібних до медикаментів біохімічних побічних реакцій у чутливих до них індивідуумів.

Гастроентерологічні (гастрінтестинальні) реакції найчастіше пов'язані з ферментопатіями, мальабсорбцією нутрієнтів або патологією травного каналу.

Окреме місце займають аутоімунні реакції, які викликають розвиток органічної патології слизової оболонки травного каналу та відповідної — залежно від нозології — клінічної симптоматики. Класичною моделлю захворювання травного каналу із системною аутоімунною відповіддю на їжу є целиакія (глутенова ентеропатія), яка виникає у генетично схильних осіб у відповідь на споживання злакових, що містять у своєму складі глютен. Цікавою знахідкою та видатним досягненням сучасної гастроентерології є виокремлення з усіх реакцій несприйняття злакових окремої патології — ХН глютену без целиакії, або ХГЧ до злакових. Це окремий вид патологічних, неалергічних, неаутоімунних реакцій, пов'язаний з реакціями вродженого імунітету та неприйняттям складових злакових, необхідних рослинам для захисту від факторів зовнішнього середовища (комахи, плісняви тощо), які називаються амілаза-трипсин-інгібіторами.

Також існують психологічні реакції, які пов'язані з маніфестацією клінічних проявів не у зв'язку зі складом їжі, що споживається, а з емоційними переживаннями, асоційованими саме з цією їжею. Наприклад, симптоми з'являються у пацієнта у відповідь на вигляд їжі або на плачебо.

У зв'язку з відсутністю чіткого консенсусу щодо використання термінів дані щодо епідеміології різних видів ХН не завжди чітко відповідають реаліям. Так, Greer et al. (2008) визначають ХА як сукупність побічних імунних реакцій на харчові протеїни та повідомляють у цьому контексті про епідеміологію цього патологічного стану як такого, що виникає у 6% дітей раннього віку та 3–4% дорослих людей [11]. Реакції ХА вважаються Wood et al. (2003) більш поширеними в Індії порівняно із західними країнами та досягають 16–20% [23]. У дітей молодшого віку найпоширенішими реакціями ХН та ХА є алергія на коров'яче молоко (2,5%), яйця (1,3%), фісташки (0,8%), пшеницю (0,4%), сою (0,2%), рибу (0,1%) та молосків (0,1%).

Щороку кількість повідомлень щодо різноманітних реакцій ХН зростає в усіх країнах світу. Greer et al. (2008) виділяють чотири основні фактори зовнішнього середовища, з якими може бути пов'язана така ситуація, — інфекційні захворювання під час раннього дитинства, фактори забруднення зовнішнього середовища, зростаючий рівень алергенів, зміни харчування [11].

На жаль, досі не існує єдиного наукового консенсусу щодо патогенезу ХН. Тому розглянемо основні сучасні концепції патогенезу останнього та його проявів. Харчове

несприйняття може виникати внаслідок ферментопатій у травному каналі (наприклад, лактазна недостатність), несприятливих фармакологічних ефектів на вазоактивні аміни, присутні у продуктах харчування (наприклад, гістамін), внаслідок інших метаболічних, фармакологічних, імунологічних порушень. Часто проблемою є нерозуміння патогенезу несприйняття коров'ячого молока та різниці між алергією на молоко та непереносимістю останнього у вигляді лактазної недостатності (ЛН). Відображенням цього є, принаймні, дві різні патології. Алергічна гіперчутливість до молока пов'язана з продукцією IgE та IgE-опосередкованими реакціями I типу, у той час як ЛН є прикладом не-IgE-опосередкованих реакцій.

Імунологічні механізми не-IgE-опосередкованих реакцій ХН залишаються не досить зрозумілими, що ускладнює діагностику та є причиною відсутності єдиної точки зору на діагностичні лабораторні маркери. Вивчені механізми розвитку ХН, що пов'язані з активацією реакцій з боку Т-хелперів, продукцією імунних комплексів, які призводять до активації системи комплементу, активації клітинної відповіді з боку мастоцитів тощо. Харчові антигени взаємодіють з імунною системою через лімфоїдну тканину шлунково-кишкового тракту, запускаючи реакції між антигенпрезентуючими клітинами та Т-лімфоцитами. Відсутність імунної відповіді на продукти харчування та харчові антигени розцінюється як харчова переносимість, за якої виникає перемикання продукції реактивних антиген-специфічних Т-лімфоцитів на продукцію Т-регуляторних клітин, що пригнічують запальну відповідь. При алергічних реакціях дефіцит специфічних ефекторних клітин Т-лімфоцитів призводить до активації В-лімфоцитів та продукції протеїн-специфічних IgE, наприклад до молока. Порушення активації Т-лімфоцитів, таким чином, розцінюється як важливий фактор патогенезу алергічних та неалергічних механізмів ХН.

Саме тому в діагностиці неалергічних реакцій ХН використовуються лабораторні методи оцінки IgG/IgG4-імунної відповіді на специфічні продукти харчування. І хоча IgG/IgG4 сьогодні часто використовуються у діагностиці ХН або алергії, наявність означених антитіл до продуктів або фрагментів їжі свідчить скоріше про те, що особа регулярно споживає означені харчові протеїни, які розпізнаються імунною системою як чужорідні. IgG4-специфічність вважається дискусійною, оскільки здорові особи без симптоматики ХН також можуть бути позитивними за результатами вказаних тестів. Проте лікарями широко використовуються елімінаційні дієти, які ґрунтуються на IgG/IgG4-тестуванні (наприклад, у хворих на синдром подразненої кишки).

Кишкова мікробіота відіграє ключову роль у підтриманні кишкового гомеостазу здорових індивідумів та у патогенезі великої кількості інтестинальних та позакишкових захворювань. Кишкова мікробіота налічує величезну популяцію мікроорганізмів, кількість яких у 10 разів перевищує загальну кількість клітин людського організму. Функції кишкової мікробіоти включають у себе захист макроорганізму від патогенів, що потрапляють ентерально, продукцію захисних факторів імунної системи, участь у метаболізмі та забезпеченні нормального харчування. З іншого боку, харчування має величезний вплив на склад кишкової мікробіоти, а особливості харчування стають ключовими детермінантами персональних особливостей складу останньої. Саме тому увага дослідників та науковців спрямована на вивчення стану кишкової мікробіоти та її взаємозв'язків зі станом здоров'я та/або виникненням тієї чи іншої патології. Добре відомо,

що зміни кількісного та якісного складу кишкової мікробіоти мають доведені кореляції з реакціями ХН, ХА та пов'язаними з ними різноманітними клінічними проявами з боку майже усіх органів та систем. Так, у дітей з ХА встановлено вірогідне зниження кількості *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* та *Actinobacteria* при значному збільшенні *Firmicutes phylum* ($P < 0,05$). Збільшення штамів *Clostridiaceae* також притаманне дітям молодшого віку з ХА та сімейним анамнезом ХА ($P = 0,016$). Діти з IgE-опосередкованими реакціями ХА характеризуються підвищеним рівнем *Clostridium* та *Anaerobacter* та зниженням — *Bacteroides* і *Clostridium* ($P < 0,05$). Детальний аналіз мікробіоти дітей з ХА встановив, що зміни фекальної мікробіоти асоційовані з реакціями ХН, а встановлені філотипи мікроорганізмів можуть розглядатися як ключові фактори патогенезу ХА [1].

Підходи до лікування та профілактики

У контексті усього вищеперерахованого зростає зацікавленість науковців та представників практичної медицини у розширенні можливостей профілактики та терапевтичних впливів на кишечник завдяки використанню потенційно ефективних та безпечних агентів. У якості таких сьогодні розглядаються пробіотики, які чинять безпосередню позитивну дію як в плані профілактики, так і лікування ХН та ХА (Butler, 2008).

Пробіотики — це живі мікроорганізми, які при введенні в адекватній кількості чинять позитивний ефект на здоров'я хазяїна [22]. Велика кількість досліджень свідчить про тимчасовий вплив пробіотиків на склад кишкової мікробіоти та потенційні можливості останніх знижувати схильність до алергії [4,7,10], надаючи «здорові вигоди» організму хазяїна. Вживання різноманітних пробіотиків стимулює фагоцитарну активність та збільшує продукцію Т- та В-лімфоцитів, антитіл, особливо IgA та секреторного IgA, IgM та IgG (Tiwari et al., 2012) [16]. Крім того припускається, що пробіотики можуть зв'язувати алергічні компоненти та модифікувати їх, трансформуючи далі у неалергічні форми. Наприклад, вони беруть участь у гідролізі поліпептидів або комплексу протеїнів в імунологічно безпечні пептиди. Добре відомо про використання різноманітних бактеріальних штамів у вигляді лікарських засобів, функціональних харчових продуктів або дієтичних добавок, що містять у своєму складі бактерії родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, а віднедавна — і *Saccharomyces*. Переважна більшість комерційно доступних пробіотиків містить лактобактерії та біфідобактерії, які є достатньо стійкими та стабільними у складі таких продуктів [2].

Розглянемо деякі докази ефективності пробіотиків у лікуванні проявів ХН. Саме штамам лакто- та біфідобактерій присвячена найбільша кількість досліджень та, завдяки цьому, існує багато доказів позитивного впливу останніх на стан імунної системи за рахунок стимуляції імунних клітин, еритроцитів, антигенпрезентуючих клітин, регуляторних Т-лімфоцитів та/або ефекторних Т- і В-лімфоцитів організму хазяїна. Більшість досліджень історично була сфокусована саме на ранніх проявах та маніфестації алергічних реакцій, особливо ХА [8,14,15].

Незважаючи на величезний досвід застосування пробіотиків, кількість проведених досліджень та спостережень, слід зазначити, що вони мають свої «слабкі місця». Так, життєва стійкість лактобактерій у шлунку суттєво залежить від кислого середовища, яке знижує стійкість бактерій, у той час як можливість перебування у споровому стані значно захищає мікроорганізми від агресивного внутрішнього середовища шлунка [3,5]. Спори мікроорга-

нізмів мають певні переваги, пов'язані з їх резистентністю як до температури, так і до шлункового соку, тому вони можуть досягати тонкої кишки, не піддаючись негативно впливу соляної кислоти та пептину [18].

І хоча поняття «пробіотик» є більш вживаним та зрозумілим, коли мова йде про лакто- та біфідобактерії, воно вже давно розширене і за рахунок інших мікроорганізмів, а саме споруотворюючих видів. Спорують мікроорганізми застосовуються в якості пробіотиків вже понад 50 років. Серед цієї групи одними з найбільш вивчених є *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus clausii*, *Bacillus cereus*, *Bacillus coagulans* [6,12,17].

Пробіотики також використовують для допомоги особам з ЛН, для чого вже створені та продовжують розроблятися корисні продукти, які містять *Lactobacillus delbrueckii* [13], що мають недостатню активність у плані колонізації нижніх відділів кишечника внаслідок неспроможності мати спорові форми [20]. Враховуючи вищезазначене та розуміючи необхідність вирішення розповсюджені проблеми ЛН, дослідниками розроблені та вже запропоновані спеціально ізольовані безпечні форми спор бактерій роду *Bacillus*, що можуть ферментувати лактозу, яка щоденно споживається людиною [19].

Розглянемо інші особливості споруотворюючих пробіотиків. Так, бактерії роду *Bacillus* чинять імуномодуючу дію, пов'язану зі стимуляцією лімфоїдної тканини кишечника (GALT) за рахунок продукції цитокинів, конкурентного витіснення патогенів (конкуренція з патогенами за адгезію до слизової оболонки кишечника) та синтезу антимікробних агентів [9].

Під час обговорення теми живих культур з точки зору їх введення в організм людини, постає важливе питання безпеки подібних втручань, особливо якщо йдеться про дітей молодшого віку, хворих та осіб похилого та старшого віку. Саме тому протягом усього часу існування споруотворюючих пробіотиків проводилися дослідження безпеки останніх. Першими серед них стали дослідження на тваринах та тести *in vitro*, метою яких було оцінити потенційну токсичність та побічні ефекти штамів. Використання *B. subtilis* ухвалено у Великобританії та Італії в якості дієтичної добавки. Існують чіткі докази антагоністичної дії *Bacillus subtilis* та *Bacillus licheniformis* щодо ряду патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. На підставі наукових та клінічних даних щодо ефективності та безпеки застосування у складі пробіотиків окремих видів спор вітчизняними фахівцями розроблено дієтичні добавки Біоспорин та Біоспорин Форте, які містять у своєму складі два види спор — *Bacillus subtilis* та *Bacillus licheniformis* у кількості $1,1 \times 10^9$ та $2,2 \times 10^9$ живих мікроб-

них клітин відповідно. *Bacillus subtilis* та *Bacillus licheniformis* виявляють високу антагоністичну активність щодо збудників кишкових інфекцій (*Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, ентеропаатогенних *E.coli*, *Staphylococcus spp.*, *Candida*), у тому числі стійких до антибіотиків. Біоспорин не впливає на представників нормальної кишкової флори і сприяє нормалізації кількісного та якісного складу кишкової мікробіоти. Крім того, *Bacillus subtilis* та *Bacillus licheniformis* беруть участь у синтезі комплексу ферментів, які стимулюють та регулюють травлення, сприяють кращому засвоєнню їжі, що у комплексі з відновленням нормальної мікрофлори сприяє покращенню стану кишечника осіб з ХН та ХА. Препарат не містить лактози, тому може використовуватися у пацієнтів з ЛН.

Завдяки його антагоністичній активності по відношенню до патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, застосування Біоспорину створює умови для відновлення власної фізіологічної мікробіоти людини. За рахунок позитивного впливу представників нормальної мікробіоти на стан імунної системи (стимуляція імунних клітин, регуляторних Т-лімфоцитів та/або ефекторних Т- та В-лімфоцитів організму хазяїна та інших імунологічних механізмів) створюються сприятливі умови для корекції можливих проявів та механізмів маніфестації алергічних реакцій, у тому числі ХА та ХН.

Нещодавно побачила світ книга міжнародної гастроентерологічної організації WGO, де були сформульовані чіткі обмеження щодо вживання пробіотиків. Це стосується ризику септичних реакцій, які можуть виникати на тлі застосування останніх: 1) найбільший ризик являють собою імунокомпрометовані особи та недоношені новонароджені; 2) другорядний ризик пов'язаний із наявністю у пацієнта центрального венозного катетера, анамнезу ревматичної хвороби серця з клапанними вадами, ураження кишкового епітелію, паралельне призначення антибіотиків широкого спектра дії, до яких цей пробіотик є резистентним, наявність або призначення єноостоми, пробіотики з високою адгезією до слизової оболонки. Пацієнти з хронічними захворюваннями та/або виснажені хворі також потрапляють до групи високого ризику ускладнень. Тому навіть безпечні пробіотики повинні призначатися з обережністю перерахованим групам пацієнтів [21].

Таким чином, ми розглянули сучасний стан проблеми ХН, взаємозв'язки ХН, ХА зі станом кишкової мікробіоти та окремо зосередилися на сучасних лікувальних можливостях та підходах до корекції проявів ХН, серед яких призначення пробіотиків, а саме *Bacillus subtilis* та *Bacillus licheniformis*, є сучасним, обґрунтованим, ефективним та безпечним заходом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Altered Fecal Microbiota Composition Associated with Food Allergy in Infants / Zongxin Ling, Zailing Li, Xia Liu, Ywen Cheng // Applied and Environmental Microbiology. — 2014. — Vol. 80, № 8. — P. 2546—2554.
2. Ami Patel Potentials of Probiotics in the Treatment of Food Allergy — a Review / Ami Patel, Nihar Shah // Czech J. Food Sci. — 2014. — Vol. 32, № 3. — P. 205—212.
3. Begley M. Bile salt hydrolase activity in probiotics / M. Begley, C. Hill, G. M. Cormac // Appl. Environ. Microbiol. — 2006. — Vol. 72 (3). — P. 1729—1738.
4. Conway P. L. Survival of lactic acid bacteria in the human stomach and adhesion to intestinal cells / P. L. Conway, S. L. Gorbach, B. R. Goldin // J. Dairy Sci. — 1987. — Vol. 70. — P. 1—12.
5. Crittenden R. G. Production, properties and applications of food-grade oligosaccharides / R. G. Crittenden, M. J. Playne // Trend. Food Sci. Technol. — 1996. — Vol. 7. — P. 353—361.
6. Cutting S. M. Bacillus probiotics, Food Microbiol. (in press); S. Salminen, E. Isolauri, E. Salminen, Clinical uses of probiotics for stabilizing the gut mucosal barrier: Successful strains and future challenges, Antonie van Leeuwenhoek, 1996, 70, 347—358.
7. Effect of acidification on the activity of probiotics in yoghurt during cold storage / Donkor O. N., Henriksson A., Vasiljevic T., Shah N. P. // Int. Dairy J. — 2006. — Vol. 16 (10). — P. 1181—1189.
8. Food products and allergy development, prevention and treatment / Zuercher A. W., Fritsche R., Cortsey B., Merceiner A. // Current Opinion in Biotechnology. — 2006. — Vol. 17. — P. 198—203.

9. Fuller R. Probiotics in human medicine / R. Fuller // Gut. — 1991. — Vol. 32. — P. 439—442.
10. Fuller R. Probiotics: an overview / R. Fuller // Human health: the contribution of microorganisms / Gibson SAW (ed.). — Springer-Verlag, NY, 1994. — P. 63—73.
11. Greer F. R. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas / F. R. Greer, S. H. Sicherer, A. W. Burks // Pediatrics. — 2008. — Vol. 121. — P. 183—191.
12. Hosoi T. Production and Probiotic Effects of Natto / T. Hosoi, K. Kiuchi // Bacterial Spore Formers: Probiotics and Emerging Applications / E. Ricca, A. O. Henriques, S. M. Cutting (Eds.). — Horizon Bioscience, Wymondham, UK, 2004. — P. 143—154.
13. Lin M. Management of lactose maldigestion by consuming milk containing Lactobacilli / M. Lin, C. L. Yen, S. H. Chen // Dig. Dis. Sci. — 1998. — Vol. 43. — P. 133—137.
14. More D. Allergy to Food Additives and Preservatives. 2010 / D. More. — URL : <http://about.com/od/foodallergies/a/allergies.ee.htm>. — Title from screen.
15. More D. Food Allergies. 2013 [Electronic resource] / D. More. — URL: <http://allergies.about.com/od/foodallergies/a/foodadditives.htm>. — Title from screen.
16. Promising future of probiotics: Current scenario / Tiwari G., Tiwari R., Pandey S., Pandey P. // Chronicles of Young Scientist. — 2012. — Vol. 3. — P. 17—28.
17. Results of treatment with *Bacillus subtilis* spores (Enterogermina) after antibiotic therapy in 95 patients with infection calculus / F. Coppi, M. Ruoppolo, A. Mandressi [et al.] // Chemioterapia. — 1985. — Vol. 4. — P. 467—470.
18. Screening for *Bacillus* isolates in the broiler gastrointestinal tract / T. M. Barbosa, C. R. Serra, R. M. La Razione [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. — 2005. — Vol. 71. — P. 968—978.
19. Sreekumar G. Isolation and characterization of probiotic *Bacillus subtilis* SK09 from dairy effluent / G. Sreekumar, Soundarajan Krishnan // Indian Journal of Science and Technology. — 2010. — Vol. 3, № 8. — P. 863—866.
20. Szilagyi A. Fructose malabsorption may be gender dependent and fails to show compensation by colonic adaptation / A. Szilagyi, P. Malolepszy, S. Yesovitch // Dig. Dis. Sci. — 2007. — Vol. 52. — P. 2999—3004.
21. WGO Handbook on DIET AND THE GUT. World Digestive Health Day WDHD May 29, 2016 [Electronic resource]. — URL : http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/WGOHandbookonDietandtheGut_2016_Final.pdf. — Title from screen.
22. WGO Practice Guideline — Probiotics and Prebiotics. 2011 [Electronic resource]. — URL : <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics>. — Title from screen.
23. Wood R. A. The natural history of food allergy / R. A. Wood // Pediatrics. — 2003. — Vol. 111. — P. 1631—1637.

Пищевая непереносимость и кишечная микробиота. Есть ли между ними связь?

Е.Ю.Губская

Институт последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина
Представлен современный взгляд на проблему пищевой непереносимости, взаимосвязи пищевой непереносимости, пищевой аллергии с состоянием кишечной микробиоты. Отдельное внимание уделяется новым терапевтическим возможностям и подходам к коррекции проявлений пищевой непереносимости, среди которых назначение пробиотиков, а именно *Bacillus subtilis* и *Bacillus licheniformis*, является обоснованной, эффективной и безопасной мерой.

Ключевые слова: пищевая непереносимость, пищевая аллергия, гиперчувствительность, микробиота, споры.

Food intolerance and intestinal microbiota. Whether there is a relationship between them?

O.Yu. Gubskaya

Institute of Postgraduate Education of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

In the article the modern view on the problem of food intolerance, food intolerance relationships, and food allergy with the state of the intestinal microbiota are shown. Special attention is focused on the new therapeutic possibilities and approaches for correction of food intolerance manifestations, including the appointment of probiotics among which the *Bacillus subtilis* and *Bacillus licheniformis* is justified, effective and safe measure.

Key words: food intolerance, food allergy, hypersensitivity, microbiota, spores.

Сведения об авторах:

Губская О.Ю. — д.мед.н., проф., зав. каф. терапии, инфекционных болезней и дерматовенерологии последипломного образования НМУ им. А.А. Богомольца.
Адрес: г. Киев, шоссе Харьковское, 121.
Статья поступила в редакцию 03.10.2016 г.

УДК:616.33+616.342]- 03612-053.2-008-091.8-092

В.І. Боброва

Функціональна та органічна патологія шлунка: проблеми диференціальної діагностики

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):99-102; doi 10.15574/SP.2016.78.99

У статті відображені основні клініко-функціональні закономірності формування запалення слизової оболонки шлунка у дітей. Зіставлення даних клініко-анамнестичного, об'єктивного та інструментального обстеження хворих із функціональною диспепсією та хронічним гастритом виявило багато спільного. Встановлені специфічні клінічні прояви захворювання, які були спільними як для функціональних, так і для органічних порушень шлунка. При ендоскопічному дослідженні шлунка, незалежно від віку дітей і тривалості захворювання, у більшості хворих виявили еритематозні зміни слизової оболонки шлунка. З огляду на результати морфологічного дослідження, при початкових проявах захворювання на тлі виразного ступеня запалення з переважно еозинофільною інфільтрацією існують гемоциркуляторні розлади слизової оболонки шлунка, а при тривалому хронічному запаленні виявляли лімфоцитарну інфільтрацію власної пластинки, фіброз стромы і вогнищеву деструкцію залоз. На основі проведеного бактеріологічного дослідження біоптатів слизової оболонки шлунка були встановлені особливості характеру змін мікробіоти шлунка, які впливають на формування і перебіг хронічного гастриту.

Ключові слова: діти, хронічний гастрит, функціональна диспепсія.

Вступ

У структурі гастроентерологічних захворювань у дітей від 0 до 17 років переважають хвороби органів гастродуоденальної зони (ГДЗ): функціональна диспепсія (ФД), хронічний гастрит (ХГ) і гастродуоденіт [1,2]. Справжні показники поширення захворювань органів травлення серед дітей залишаються невідомими, оскільки їх перебіг протягом тривалого часу часто є асимптоматичним [6,9]. Характерно, що у дітей ризик виникнення захворювань органів травлення вищий, ніж у дорослих, а хвороба прогресує швидше і набуває рецидивного та хронічного перебігу [4,6,14].

Упродовж останніх 10–15 років значно розширилися уявлення про характер патологічних процесів, що розгортаються в слизовій оболонці шлунка (СОШ) при ФД та ХГ [5,7,12,16]. Існує проблема ранньої діагностики і диференціальної діагностики гастриту з ФД у контексті міжнародних гастроентерологічних рекомендацій за останні десятиріччя. Згідно з цими рекомендаціями, на ранніх етапах розвитку хвороби (давність анамнезу до 3-х місяців) діагнозом першого візиту хворого до лікаря із симптоматикою імовірного гастродуоденіту повинен бути діагноз «Функціональна диспепсія» (у МКХ-10 шифр К.30 — диспепсія). З приводу цього діагнозу є також багато дискусій [10,11,17]. Діагноз ФД — це діагноз клінічний, що відображає наявність у хворого певних скарг, які виникають внаслідок порушень шлункової секреції, гастродуоденальної моторики, вісцеральної чутливості [3,8,15]. Більшість диспепсій при короткому анамнезі є функціональними, а у випадках недостатньо ефективного пробного лікування, при проведенні ендоскопії, у більшості пацієнтів знаходять гастрит, дуоденіт. Саме на цьому етапі в Україні спостерігається найвищий рівень гіпердіагностики хронічного гастродуоденіту.

Сьогодні ХГ — це надзвичайно частий діагноз у дітей, який не завжди відображає справжню картину захворювання у конкретного хворого. Можна сказати, що це «черговий» діагноз для хворого, що звернувся до лікаря з приводу диспепсичних скарг і в якого при ендоскопії не виявлена виразка. Натепер ХГ у дітей розглядається не тільки в контексті запальних чи деструктивних процесів у шлунку, а як субатрофічні, атрофічні зміни СОШ

[5,10,13]. У дитячому віці є певні особливості, що відрізняють перебіг запалення від такого у дорослих. Зокрема відомо про нездатність організму дитини до локалізації запального вогнища з наступним повним відновленням. У зв'язку з цим при закінченні запалення як місцевого процесу у дітей частіше, ніж у дорослих, повна репарація не відбувається, а навпаки, наявне місцеве запалення перетворюється в джерело розвитку інфекційно-алергічних та аутоімунних захворювань. Отже, діагноз «Хронічний гастрит» слід вважати суто морфологічним, і своєчасна діагностика трансформації функціональних порушень в органічні зміни СОШ дозволила б розширити уявлення щодо закономірностей формування і перебігу хронічно-рецидивного перебігу патології органів ГДЗ у дитячому віці та покращити ефективність лікування.

Мета: вивчити клініко-морфологічні закономірності формування запалення слизової оболонки шлунка у дітей

Матеріал і методи дослідження

Під нашим спостереженням було 316 дітей віком від 8 до 16 років, які були госпіталізовані зі скаргами на біль у животі різного ступеня виразності і локалізації та диспепсичні розлади. Хворі були розподілені на дві групи спостереження: I група — 112 (35,4%) дітей, яким був встановлений діагноз «Функціональна диспепсія» (ФД), II група — 204 (64,6%) дитини з ХГ у стадії загострення. Для верифікації діагнозу всім дітям проводили фіброзофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС) верхніх відділів травного каналу, внутрішньошлункову рН-метрію. Ендоскопічне дослідження супроводжувалося прицільною біопсією СО фундального, антрального відділів шлунка для подальшого гістологічного, бактеріологічного дослідження. Для оцінки гістологічних змін СОШ тканинні зрізи фарбували гематоксиліном та еозином і пікрофуксином за Ван-Гізеном. Результати гістологічного дослідження трактували за «Сіднейською системою». Візуалізацію *H. pylori* проводили в препаратах, забарвлених за Романовським—Гімзе. Бактеріологічні дослідження біоптату СО антрального відділу шлунка проводили якісним методом з використанням набору селективних диференціально-діагностичних поживних середовищ. Для виділення лактобактерій використовували середовище MRS.

Обробка числових даних здійснювалася загальноприйнятими в медичній статистиці математичними методами. Виразували показники середніх величин (M), помилок середніх величин (m) досліджуваних показників, p — досягнутий рівень статичної значущості. Оцінку достовірності відмінностей у порівнюваних обстежуваних групах проводили стандартними параметричними і непараметричними методами за допомогою критеріїв Стьюдента, Манна—Вітні, Вілкоксона.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежених дітей було 143 (45,3%) хлопчики і 173 (54,7%) дівчинки, 61 (19,3%) дитина віком 8–10 років, 114 (36,1%) дітей 11–13 років та 141 (44,6%) дитина віком 14–16 років.

Зіставлення даних клініко-анамнестичного, об'єктивного та інструментального обстеження хворих із ФД та ХГ виявило багато спільного. Під час вивчення тривалості гастроентерологічного анамнезу ми звернули увагу на те, що 37 (33,1±4,4%) дітей відмічали біль у животі протягом одного року з рецидивами до чотирьох разів. Діти не були оглянуті гастроентерологом, і лікування призначали дільничні педіатри без попереднього обстеження. У 39 (34,8±4,5%) дітей тривалість захворювання становила один місяць. Батьки не зверталися за медичною допомогою і займалися самолікуванням, даючи дітям но-шпу, фестал, алохол. Наші дані показали, що у 64,6±2,7% дітей був рецидивний перебіг ХГ, а тривалість гастроентерологічного анамнезу у 38,2±3,4% хворих становила понад п'ять років. Як екзогенні передумови формування хронічної патології та її рецидивного перебігу у більшості дітей обох груп спостереження були виявлені порушення в режимі та якості харчування. У I групі спостереження найчастішим екзогенним фактором був обтяжений алергологічний анамнез по харчовій алергії (78,9±9,4%) і високий інфекційний індекс (58,5±7,7%). На відміну від дітей I групи, в II групі серед спостережуваних дітей провідним фактором ризику формування рецидивного перебігу ХГ була обтяжена спадковість із гастроентерологічних захворювань (18,1±4,2% і 43,9±6,6% відповідно, $p < 0,05$). Водночас у більшості (66,7±11,1%) пацієнтів 11–16 років із ХГ формуванню рецидивного перебігу захворювання сприяли такі шкідливі звички, як вживання алкогольних напоїв і паління тютюну (46,7±10,3% і 34,2±4,4% відповідно).

Зіставлення даних об'єктивного обстеження у хворих з ФД і ХГ показало, що характер скарг у цих групах має багато спільного. Провідними клінічними симптомами у дітей обох груп спостереження був ниючий біль в епігастральній ділянці (відповідно 87,5±3,1% і 87,7±2,3%, $p > 0,05$), а серед диспепсичних симптомів — нудота (відповідно 84,8±3,4% і 80,4±2,8%, $p > 0,05$) і метеоризм (відповідно 50,9±4,7% і 45,1±3,5%, $p > 0,05$).

Вивчення результатів ендоскопічного дослідження шлунка показало, що незалежно від віку дітей і тривалості захворювання, у більшості хворих виявили еритематозні зміни в СОШ (відповідно 73,2±4,2% і 70,6±3,2%). Ерозії на СОШ були виявлені у більшості дітей (45,5±15%) 8–10 років з клінічним діагнозом ФД і у половини дітей (51,2±7,6%) 14–16 років із ХГ. Супутні порушення моторно-евакуаторної функції шлунка та ДПК у вигляді ДГР і ГЕР були діагностовані у половини хворих I та II групи спостереження (відповідно 50,0±4,7% і 47,1±3,5%).

Дослідження шлункової секреції показали, що незалежно від тривалості перебігу ХГ більшість обстежуваних дітей мали нормальну кислотоутворюючу функцію (КУФ) шлунка (55,4±4,7% і 58,3±3,5%, $p > 0,05$). При

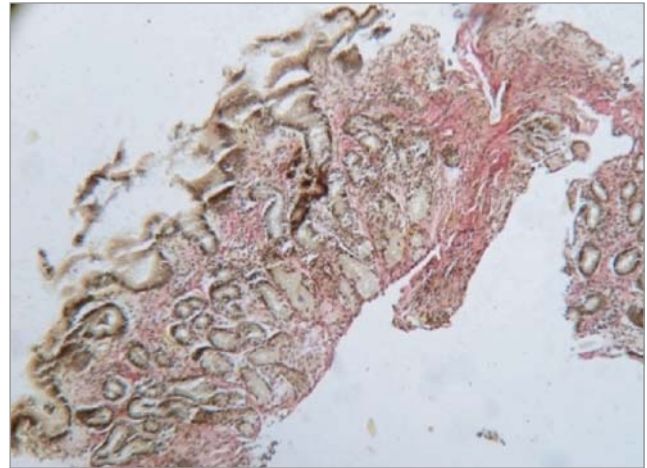


Рис. 1. Мікрофото біоптата СОШ, антральний відділ, виразний ступінь активності запалення. Ерозія, крововиливи. X 200 [Боброва В.І., 2012 р.]

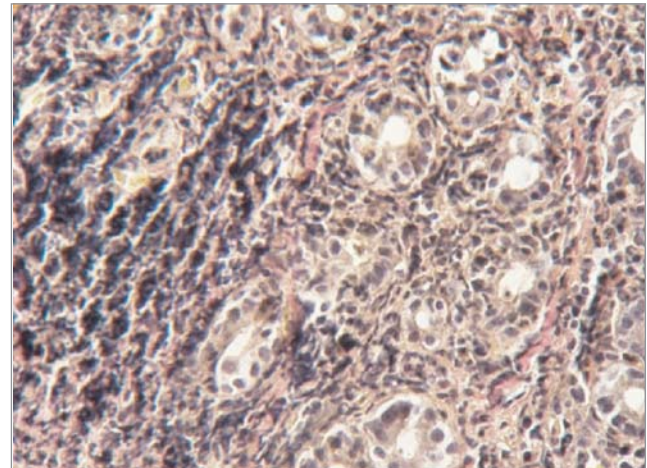


Рис. 2. Мікрофото біоптата СОШ, антральний відділ, виразний ступінь активності запалення. Вогнище проліферації фібробластів у товщу власної пластинки. X 400 [Боброва В.І., 2012 р.]

збільшенні тривалості захворювання статистично достовірно вищими були показники, що характеризують переважання значень гіпоацидності над гіперацидністю (25,6±3,9% і 14,1±3,9%, $p < 0,05$).

Для верифікації діагнозу 76 хворим за попередньою письмовою згодою батьків проводили гістологічне дослідження СО фундального, антрального відділів шлунка. Відповідно до класифікації ХГ і гастродуоденіту, запропонованої VII Конгресом педіатри Росії та СНД і затвердженої «Стандартами діагностики та лікування захворювань органів травлення» (протокол №59 МОЗ України), серед 32 обстежених пацієнтів із попереднім діагнозом ФД були виділені наступні клініко-морфологічні варіанти гастриту: хронічний автоімунний гастрит — 5 (15,6±6,4%) пацієнтів, хронічний первинний (інфекційний) поверхневий гастрит — 9 (28,1±7,9%) хворих, хронічний ерозивний гастрит — 14 (43,8±8,8%) дітей, хронічний рефлюкс-гастрит (хімічний) — 7 (21,9± 7,3%) пацієнтів. Серед 44 пацієнтів із рецидивним перебігом ХГ у 2 (4,5±3,1%) дітей діагностували хронічний автоімунний гастрит, у 11 (25,0±6,5%) хворих — хронічний первинний (інфекційний) поверхневий гастрит, у 5 (11,4±4,8%) дітей — хронічний ерозивний гастрит, у 16 (36,4±7,3%) пацієнтів — хронічний рефлюкс-гастрит (хімічний) і у 7 (15,9±5,5%) хворих — хронічний атрофічний гастрит.

Як показав аналіз отриманих результатів, порушення мікроциркуляції в СОШ у вигляді крововиливів і мікротромбозів були діагностовані у більшості ($53,8 \pm 7,8\%$) дітей із тривалою захворювання до шести місяців на тлі виразного ступеня запалення з переважно еозинофільною інфільтрацією власної пластинки (рис. 1).

При рецидивному перебігу ХГ зростала частота виявлення в СОШ фіброзу стромі, проліферації фібробластів і вогнищевої деструкції залоз СО антрального відділу шлунка на тлі виразної інфільтрації власної пластинки лімфоцитами (рис. 2).

При збільшенні тривалості захворювання достовірно ($p < 0,05$) вищими були показники, які характеризують порушення мікробного пейзажу шлунка. Так, при бактеріологічному дослідженні біоптатів СО антрального відділу шлунка у $22,2 \pm 13,9\%$ дітей із вперше встановленим діагнозом ХГ діагностували *H. pylori* і у $55,6 \pm 16,6\%$ пацієнтів – підвищення контамінації СОШ умовно-патогенною мікрофлорою (УПМ), а при рецидивному перебігу у $63,6 \pm 14,5\%$ дітей виявляли *H. pylori* і у $54,5 \pm 15,0\%$ дітей – контамінацію СОШ УПМ. Незалежно від тривалості ХГ, була відмічена низька контамінація СОШ лактобактеріями (відповідно $34,4 \pm 8,4\%$ і $38,6 \pm 7,3\%$).

Аналіз анамнестичного обстеження дозволив нам розкрити провідні фактори формування та рецидивного запалення СОШ у дітей, якими є порушення режиму та якості харчування, обтяжений алергологічний анамнез щодо харчової алергії, вживання алкогольних напоїв і тютюнопаління, що повинно враховуватися при розробці лікувально-профілактичного напрямку спостереження пацієнта з патологією органів ГДЗ.

При аналізі клінічної симптоматики в групах спостереження нами були встановлені специфічні клінічні прояви захворювання, спільні як для функціональних, так і для органічних порушень шлунка, що вказує на спорідненість структурних змін з боку СОШ незалежно від тривалості захворювання.

Результати інструментального обстеження пацієнтів показали певні розбіжності даних ендоскопічного і морфологічного обстежень. Відомо, що візуальний огляд СОШ вірогідно дозволяє встановити лише деструктивні зміни. Але еритематозна гастропатія, яка часто діагностується на ФЕГДС, може бути проявом порушеного кровообігу судин СОШ за відсутності запального процесу [3,4]. Підтвердити те чи інше припущення може лише морфологічне дослідження біоптатів слизової оболонки. Висока частка дітей 8–10 років із верифікованим ерозивним гастритом вказує на важливість розробки алгоритму ранньої діагностики і профілактики ХГ серед дітей молодшого шкільного віку. На сьогодні дітям до 10 років рідко призначають ФЕГДС з огляду на вік і тим самим не діагностують процеси ранньої маніфестації запальних змін з боку органів ГДЗ.

Виходячи з отриманих нами результатів, кислотнопептичний фактор, очевидно, не впливає на перебіг ХГ, оскільки у більшості пацієнтів незалежно від тривалості захворювання виявили нормальну КУФ шлунка. Відмічена нами тенденція збільшення частоти гіпоацидності відносно тривалості захворювання вказує на необхідність обережного та обґрунтованого призначення антисекреторних препаратів у дитячому віці.

Аналіз морфологічного дослідження біоптатів фундального та антрального відділів шлунка показав, що за початкових проявів запалення СОШ існують гемоциркуляторні розлади СО, які посилюють судинну проникність та викликають порушення периваскулярної сполучної тканини, що обумовлює зниження регенераторної функції СОШ і сприяє хронічному рецидивному перебігу захворювання. При тривалому перебігу ХГ хронічне запалення СОШ у дітей сприяє зниженню функціональної активності імунної відповіді і, як наслідок, захворювання набуває рецидивного перебігу.

Отримані результати бактеріологічного обстеження біоптатів СО антрального відділу шлунка вказують на те, що при тривалому перебігу захворювання під впливом різних чинників відбуваються структурні зміни епітелію СОШ, що призводить до зниження антагоністичної активності лактофлори і, як наслідок, заселення гелікобактерною інфекцією та УПМ. На основі проведеного дослідження були виявлені особливості характеру змін мікробіоти шлунка, які впливають на формування і перебіг ХГ. У хворих на ХГ поруч з *H. pylori* ми визначили широкий спектр УПМ, що варто враховувати при проведенні діагностично-лікувальних заходів.

Висновки

1. Встановлені нами клініко-функціональні закономірності формування запалення слизової оболонки шлунка у дітей дали підставу для припущення про первинно несприятливий стан здоров'я дітей, на тлі якого початкові прояви запалення СОШ легко набували хронічного рецидивного характеру.

2. Отримані результати дослідження вказують на важливість своєчасної діагностики, обґрунтованої профілактики ХГ серед хворих молодшого шкільного віку і проведення диференційованого протирецидивного лікування дітям із захворюваннями органів ГДЗ, яке повинно бути спрямоване на створення стійкої ремісії.

3. Найголовнішим у трактуванні функціональної диспепсії є відсутність морфологічно встановлених змін мікроструктури СОШ. Водночас ендоскопічне обстеження шлунка є малоінформативним для проведення диференціальної діагностики функціональних і органічних змін СОШ, що необхідно враховувати при розробці алгоритму ранньої діагностики і профілактики захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

- Абатуров А. Е. Хронические СagA(+) Helicobacter pylori-ассоциированные гастриты у детей / А. Е. Абатуров, О. Н. Герасименко, Н. Ю. Завгородняя. — Харьков : С.А.М., 2014. — 399 с.
- Бекетова Г. В. Хронічні гастродуоденіти в дітей і підлітків: епідеміологія, етіологія, патогенез, діагностика (частина I) / Г. В. Бекетова // Дитячий лікар. — 2012. — № 6 (19). — С. 20–24.
- Белоусов Ю. В. Функціональні та органічні захворювання шлунка та кишечника у дітей: механізми формування, критерії діагностики та принципи корекції / Ю. В. Белоусов // Педіатрична гастроентерологія і нутріціологія : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. уч. (20–21 трав. 2010 року). — Харків, 2010. — С. 3–8.
- Боброва В. І. Захворювання органів гастроудоденальної зони у дітей: навчальний посібник для студентів ВНЗ МОЗ України / В. І. Боброва. — Харків : Золоті сторінки, 2015. — 160 с.
- Боброва В. І. Хронічний гастродуоденіт у дітей. Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики: монографія / В. І. Боброва. — Київ : Медексперт, 2014. — С. 112.

6. Гончар Н. В. Взгляд на проблему хронического гастродуоденита у детей спустя 30 лет / Н. В. Гончар, М. И. Соколова // Педіатрична гастроентерологія і нутріціологія : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. уч. (20—21 трав. 2010 року). — Харків, 2010. — С. 126—127.
7. Заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у детей / Майданник В. Г., Корнейчук В. В., Хайтович Н. В., Салтыкова Г. В. — Киев : ВБ «Аванпост-Прим», 2008. — 432 с.
8. Майданник В. Г. Римські критерії III (2006) діагностики функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей / В. Г. Майданник // ПАГ. — 2007. — № 3 (5). — С. 13.
9. Никифорова Е. М. Особенности течения хронического поверхностного гастродуоденита у детей / Е. М. Никифорова, В. В. Алферова, Е. Н. Соловьёв // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : материалы XVII Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (10—12 марта 2010 г.). — Москва, 2010. — С. 90—91.
10. Новикова В. П. Особенности хронического гастрита в разном возрасте / В. П. Новикова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2009. — № 2—3. — С. 61.
11. Савицкая Е. В. Функциональная диспепсия или хронический гастродуоденит — верификация диагноза / Е. В. Савицкая, О. В. Долгая // Пробл. сучасної мед. науки та освіти. — 2008. — № 2. — С. 80—82.
12. Autoimmune gastritis and parietal cell reactivity in two children with abnormal intestinal permeability / L. V. Deanne, Crock, Patricia, Braye, Stephen // European journal of pediatrics. — 2008. — Vol. 167 (8). — P. 917—925.
13. Boukthir S. Chronic gastritis in children / S. Boukthir, F. Aouididi, S. Mazigh Mrad // Tunis Med. — 2007. — № 85. — P. 756—760.
14. Gottrand F. Abdominal pain and gastritis in children Rev Prat / F. Gottrand // J. Pediatr. Gastroenterol Nutr. — 2011. — № 61 (5). — P. 639—42.
15. Histological features of the gastric mucosa in children with primary bile reflux gastritis / Yani Zhang, Xi Yang, Weizhong Gu [et al.] // World Journal of Surgical Oncology. — 2012. — doi:10. — 1186.
16. Ko Huaibin M. Eosinophilic Gastritis in Children: Clinicopathological Correlation, Disease Course, and Response to Therapy / Ko M. Huaibin, Morot-ti Raffaella, Yershov Oksana // Gastroenterology. — 2013. — P. S-493.
17. McHugh. The clinical significance of focally enhanced gastritis in children / McHugh B. Jonathan, Gopal Purva // The American journal of surgical pathology. — 2013. — 201337 (2) . — P. 295—299.

Функциональная и органическая патология желудка: проблемы дифференциальной диагностики

В.И. Боброва

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

В статье отражены основные клинико-функциональные закономерности формирования воспаления слизистой оболочки желудка у детей. Сопоставление данных клинико-anamnestического, объективного и инструментального обследования больных с функциональной диспепсией и хроническим гастритом выявило много общего. Установлены специфические клинические проявления заболевания, которые были общими как для функциональных, так и для органических нарушений желудка. При эндоскопическом исследовании желудка, независимо от возраста детей и длительности заболевания, у большинства больных диагностировали эритематозные изменения слизистой оболочки желудка. Учитывая результаты морфологического исследования, при начальных проявлениях заболевания на фоне выраженной степени воспаления с преимущественно эозинофильной инфильтрацией были диагностированы гемоциркуляторные расстройства слизистой оболочки желудка, а при длительном хроническом воспалении отмечали лимфоцитарную инфильтрацию собственной пластинки, фиброз стромы и очаговую деструкцию желез. На основе проведенного бактериологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка были установлены особенности характера изменений микрофлоры желудка, которые влияли на формирование и течение хронического гастрита.

Ключевые слова: дети, хронический гастрит, функциональная диспепсия.

Functional and organic pathology of the stomach: the problem of differential diagnosis

V.I. Bobrova

Bogomolets National Medical University named after, Kiev, Ukraine

The article shows the main clinical and functional patterns of formation of inflammation of the gastric mucosa in children. Comparison of clinical and anamnesic data, objective and instrumental examination of patients with functional dyspepsia and chronic gastritis revealed many similarities established specific clinical manifestations of diseases that were common for both functional and organic disorders of stomach. During endoscopic examination of the stomach, regardless of the age of children and duration of the disease, most patients were revealed erythematous changes of gastric mucosa. Also the results of morphological study revealed the high degree of inflammation of MM with predominantly eosinophilic infiltration are hemocirculatory disorders of gastric mucosa, and in patients with long-term chronic inflammation the lymphocyte infiltration of the lamina propria, stromal fibrosis and focal destruction of the glands were found. The results of bacteriological examination indicates that prolonged disease can change stomach microflora features, that has great influence on forming and clinical picture of chronic gastritis.

Key words: children, chronic gastritis, functional dyspepsia.

Сведения об авторах:

Боброва Вера Ивановна — д. мед. н., проф. каф. педиатрии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца.
Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8а; тел. (044) 465-17-89.
Статья поступила в редакцию 04.10.2016 г.

УДК 616.344-002-031.84-053.2:616.36

В.С. Березенко¹, О.М. Ткалик¹, М.Б. Діба¹, Р.В. Мостовенко²

Особливості функціонального стану печінки у дітей з хворобою Крона

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ²НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):103-106; doi 10.15574/SP.2016.78.103

Мета: дослідити особливості функціонального стану печінки у дітей із хворобою Крона (ХК) залежно від активності і тривалості захворювання.

Пацієнти і методи. Було обстежено 45 дітей із ХК віком від 3 до 18 років. Комплексне обстеження проводилося відповідно до наказу МОЗ України №59 від 29.01.2013. У дітей із ХК досліджувалися функціональний стан печінки — рівні аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ), лужна фосфатаза (ЛФ), загальний білірубін, загальний білок, протеїнограма; для оцінки ехоструктури печінки проводили ультразвукове дослідження.

Результати. Установлено, що підвищення трансаміназ більше одного епізоду мали 42,2% дітей із ХК. Порушення функціонального стану печінки у дітей із ХК переважно характеризується цитолітичним синдромом — за важкої форми захворювання підвищення рівня АЛТ ≥ 40 Ед/л спостерігалось у 50% ($n=6$), а за середньоважкої форми — у 9% ($n=3$) дітей ($\chi^2=9,2$; $p=0,008$); підвищення рівня АСТ ≥ 40 Ед/л частіше мали діти з важкою формою захворювання, ніж із середньоважкою, — 58,3% ($n=7$) і 12,2% ($n=4$) відповідно ($\chi^2=10,18$; $p=0,001$). Цитолітичний варіант біохімічних змін достовірно частіше мали діти з важкою формою захворювання, ніж із середньоважкою, — 8 (80%) і 3 (33,3%) відповідно ($\chi^2=8,03$; $p=0,008$).

Висновки. Порушення функціонального стану печінки, переважно у вигляді періодичної гіпертрансаміназемії, спостерігається у 42,2% дітей із ХК. Установлено, що у дітей із ХК превалює цитолітичний варіант порушення функціонального стану печінки, частота якого достовірно вища у дітей із важкою формою ХК.

Ключові слова: діти, хвороба Крона, функціональний стан печінки, активність та тривалість хвороби.

Вступ

Хвороба Крона (ХК) — хронічне неспецифічне захворювання органів шлунково-кишкового тракту, яке розвивається внаслідок дисрегуляції імунної системи у пацієнтів із генетичною схильністю під впливом несприятливих чинників навколишнього середовища [2,18]. Етіологія ХК досі залишається достеменно невідомою, до тригерів розвитку хвороби відносять інфекційні агенти та різноманітні фактори навколишнього середовища [18,19].

Відомо, що запальні захворювання кишечника (ЗЗК) можуть супроводжуватись та маніфестувати різноманітними позакишковими проявами. Патогенез позакишкових проявів продовжує вивчатись. Одна з гіпотез — бактерії, які транслюкуються через уражену кишкову стінку та виступають тригерами адаптивної імунної відповіді. Порушення розпізнавання імунною системою бактеріальних епітопів та епітопів суглобів, шкіри, очей, печінки, щитовидної залози тощо призводить до автоімунних уражень цих органів. Сьогодні доведено є роль генетичних факторів у розвитку позакишкових уражень при ЗЗК. Встановлено, що екстраінтестинальні прояви частіше мають хворі з HLA-A2, HLA-DR1 і HLA-DQw5 [10,21].

За даними різних авторів, порушення з боку гепатобіліарної системи мають 15–50% хворих із ЗЗК [10,25]. Найчастіше діагностується ізольована гіпертрансаміназемія. Ізольоване персистуюче підвищення трансаміназ, за даними літератури, зустрічається у 38,5% дорослих із ХК [17]. У дослідженні А.Д. Русатері (2015) майже 87% дітей із ХК мали транзиторне підвищення АЛТ [15]. За різними даними, частота стеатозу печінки при ХК у дорослих становить від 1,5% до 39,5% [3,6]. Встановлено, що стеатоз печінки корелює з поширеністю запального процесу в кишечнику [8,11,22]. Фіброз печінки при ЗЗК діагностується у 6,4–10% хворих [10,11].

Одним із найбільш досліджених порушень гепатобіліарної системи у дорослих при ХК є жовчнокам'яна хвороба, її поширеність коливається у межах від 11% до 34% [26]. Доведено, що саме резекція кишечника при ХК є найважливішим фактором ризику розвитку жовчнокам'яної хвороби [23].

За даними С.Н. Bernstein (2001), поширеність первинного склерозуючого холангіту (ПСХ) у дорослих із ХК незначна — 2,4%, на відміну від виразкового коліту (ВК), за якого ПСХ діагностується майже у 7,5% хворих [24]. Асоціація ХК з автоімунним гепатитом (АГ) та ПСХ (overlap-синдром) у клінічній практиці зустрічається досить рідко [12,21]. За даними літератури, асоціація між АГ та ПСХ найчастіше спостерігається саме в дитячій популяції з ХК [13,20]. У пацієнтів із ХК рідко зустрічаються печінковий амліодоз, IgG4-асоційований холангіт та первинний біліарний цироз печінки [14,23].

Більшість досліджень гепатобіліарних екстраінтестинальних проявів ХК проведено серед дорослих пацієнтів, у дітей ці дослідження поодинокі. Несвоєчасна діагностика уражень гепатобіліарної системи у дітей із ХК може призводити до розвитку фіброзу печінки та його прогресування до цирозу, тому дослідження функціонального стану гепатобіліарної системи є важливою складовою у спостереженні та лікуванні дітей із ХК [5,14,24].

Мета дослідження: вивчити особливості функціонального стану печінки у дітей із ХК з урахуванням активності та тривалості захворювання кишечника.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проведені на базі відділення гастроентерології з центром дитячої гематології ДУ «ІПАГ НАМН України» та інфекційно-діагностично-боксованого відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ» у період з 2014 по

Таблиця 1
Характеристика обстежених дітей з ХК (абс., %)

Показник	Середня важкість ХК (n=33)	Важка форма ХК (n=12)
Стать		
- хлопчики	20 (60,6)	5 (41,6)
- дівчатка	13 (39,4)	7 (58,4)
Вік, роки:		
- до 5	7 (21,2)	1 (8,3)
- 5-10	9 (27,2)	0
- більше 10	17 (51,6)	11 (91,6)
Тривалість хвороби:		
- до 36 міс.	18 (54,5)	6 (50)
- більше 36 міс.	15 (45,5)	6 (50)

2016 роки. Було обстежено 45 дітей з ХК віком від 3 до 18 років. З них хлопчиків було 55,6% (n=25), дівчаток – 44,4% (n=20). Середній вік пацієнтів становив 11,4 року (8–16 років).

Діагностика ХК проводилась відповідно до сучасних вітчизняних клінічних протоколів надання медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення (наказ МОЗ України №59 від 29.01.2013) та міжнародних рекомендацій (Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn disease, 2014). Активність захворювання визначалась у балах за допомогою педіатричного індексу активності ХК (Pediatric Crohn Disease Activity Index, PCDAI), розробленого Європейською робочою групою з питань діагностики і лікування ХК у дітей (H. Harms, 1994). Значення PCDAI менше 10 балів свідчить про відсутність активності (ремісія), 11–30 балів притаманне ХК середньої важкості, 30–100 балів – важкій ХК [1].

Функціональний стан печінки оцінювався за показниками трансаміназ, білірубину, гамаглутамілтрансферази (ГГТ), лужної фосфатази, тимолової проби, білкових фракцій, коагулограми. Нормальними показниками трансаміназ за даними лабораторії вважали рівні АЛТ \leq 40 Од/л та АСТ \leq 41 Од/л. У публікаціях останніх років за норму

Таблиця 2
Показники функціонального стану печінки у хворих на ХК залежно від важкості захворювання Me (UQ-LQ), абс., %

Показник	Середня важкість ХК (n=33)	Важка форма ХК (n=12)
Загальний білірубин > норми	1 (3)	0
АлАТ Од/л \geq 40 Од/л	24 (18-28) 3 (9)	38 (29,5-61)* 6 (50)*
\geq 30 Од/л	8 (24)	8 (66,7)*
АсАТ Од/л \geq 40 Од/л	29,9 (24-36) 4 (12,2)	49 (29-76)* 7 (58,3)*
\geq 30 Од/л	16 (48,5)	9 (75)
ГГТ, U/L > норми	15,3 (12-20) 5 (16)	14,5 (12,5-18,5) 3 (25)
ЛФ, U/L > норми	180 (120-227) 2(6)	148,5 (124-263) 1 (8,3)
Тимолова проба, Од, > норми	2 (1,7-3) 3 (9)	3,1 (2-6,5) 4 (33)*
Заг. білок, г/л > норми	69,4 (67,7-75,3) 3 (9)	73,65 (62,5-78,1) 1 (8,3)
Гамма-глобуліни, % > норми	19,4 (17,6-24,2) 7 (21,2)	20,8 (17,5-26,0) 5 (41,7)
IgG, г/л > норми	8,5 (7,2-11,1) 2 (6)	9,7(8,7-12,3) 0

Примітка * – p<0,05.

рекомендовано вважати більш низькі показники трансаміназ – <30 Од/л, що також було враховано при проведенні аналізу [4,7,9].

За даними ретроспективного аналізу історій хвороб обстежених дітей ми виділили три варіанти змін біохімічних показників, що характеризують функціональний стан печінки: цитолітичний (підвищення АЛТ, АСТ та нормальні рівні лужної фосфатази (ЛФ), ГГТ, загального білірубину); холестатичний (підвищення ЛФ, ГГТ, рівня білірубину при нормальних рівнях АЛТ, АСТ); змішаний (підвищення рівня АЛТ та/чи АСТ та підвищення ЛФ та/чи ГГТ, та/чи підвищення загального білірубину). Усім дітям були проведені загальноклінічні аналізи, а з метою виключення захворювань печінки іншої етіології визначали у сироватці крові імуноглобуліни G, A, M, анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HBcor IgG, анти-HCV сумарні, антинуклеарні антитіла, церулоплазмін, антитіла до пептидів гліадину класу IgG та IgA.

Для оцінки ехоструктури печінки проводили ультразвукове дослідження на апараті My Lab, Esaote S.p.A (Іспанія).

Характеристика обстежених дітей наведена у таблиці 1.

Отримані дані опрацьовані статистично з використанням пакету програм Statistica 6.1 та SPSS 13.0. Загально-статистичний аналіз включав обчислення медіани (Me). Для номінальних змінних взаємозв'язок розраховували за допомогою критерію Пірсона та критерію Фішера (двобічний); відмінності вважались статистично значущими при p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами проведеного дослідження встановлено, що більшість хворих мали середньоважку форму ХК – 73,4% (n=33), важка форма ХК була діагностована у 26,6% (n=12).

Частота відхилень від норми досліджуваних показників функціонального стану печінки та їх середні значення у дітей із ХК наведені в таблиці 2. Синдром цитолізу частіше зустрічався у хворих із важкою формою ХК. Так, при тяжкій формі підвищення рівня АЛТ \geq 40 Од/л спостерігалось у 50% (n=6), а при середньоважкій – у 9% (n=3) дітей ($\chi^2=9,2$; p=0,008). Частка хворих, які мали рівень АЛТ \geq 30 Од/л, у групі дітей із важкою формою ХК становила 67% (n=8), а в групі із середньоважкою формою захворювання – 22% (n=7, p<0,05). Середній показник АЛТ був вірогідно вищим у групі дітей із важкою формою ХК і становив 38 (29,5–61) Од/л, а в групі із середньоважкою формою – 24 (18–28) Од/л, p<0,05.

Підвищення рівня АСТ \geq 40 Од/л також частіше мали діти з важкою формою захворювання, ніж із середньоважкою, – 59% (n=7) і 13,0% (n=4) відповідно ($\chi^2=10,18$; p=0,001). Проведений аналіз з урахуванням значення верхньої межі показника АСТ \geq 30 Од/л показав, що зберігається така само тенденція, як і при значенні АСТ \geq 40 Од/л, однак вірогідної різниці між кількістю хворих у групах із важкою та середньоважкою формою ХК не знайдено – 75% (n=9) та 48% (n=16) відповідно, p>0,05.

За важкої форми ХК середні значення показника АСТ, як і АЛТ, також були вищим, ніж за середньо-важкої, – 49 (29–76) Од/л та 29,9 (24–36) Од/л відповідно, p<0,05.

Підвищення рівня загального білірубину до 36 ммоль/л за рахунок непрямої фракції спостерігалось лише у однієї дитини при середньоважкій формі ХК. Підвищений рівень ГГТ мали 25% (n=3) хворих дітей із важкою формою ХК та 16%(n=5) із середньоважкою формою (p>0,05), а підвищені показники ЛФ встановлені у 6% (n=2) хворих із середньоважкою формою ХК та у 8% (n=1) із важкою формою, p>0,05. Показники, які характе-

Таблиця 3

Частота біохімічних варіантів порушення функціонального стану печінки у дітей із ХК, абс. (%)

Підвищені показники печінкових проб	Середньоважка форма ХК (n=9)	Важка форма ХК (n=10)
Цитолітичний варіант	4 (45)	6 (67)
Холестатичний варіант	3 (33,3)	1 (12)
Змішаний варіант	2 (23)	3 (30)

Примітка: * – $p < 0,05$.

ризують імунозапальний синдром (тимолова проба, гамма-глобуліни, загальний білок, IgG), частіше були підвищеними у дітей із важкою формою ХК. Так, підвищення рівня тимолової проби мало місце у 33% (n=4) дітей із важкою формою ХК та лише у 9% (n=3) дітей із середньоважкою формою захворювання ($\chi^2=3,94$; $p=0,004$); частка хворих з підвищеним рівнем гамма-глобулінів за важкої форми ХК була дещо вищою – 59,0% (n=7) та 43% (n=14) відповідно ($p > 0,05$). За показниками загального білка групи обстежених дітей суттєво не відрізнялись.

За даними ретроспективного аналізу історій хвороб обстежених дітей встановлено, що у 71,2% (n=32) пацієнтів із ХК в анамнезі були факти підвищення показників АЛТ, АСТ (≥ 40 ОД/л). У 29% (n=13) хворих мав місце лише один епізод підвищення показників трансаминаз, більше одного епізоду зафіксовано у 19 (42,2%) дітей із ХК.

Підвищення рівня АЛТ у період загострення ХК спостерігалось у 20% (n=9) дітей, АСТ – у 24,5% (n=11) обстежених. Більше одного епізоду підвищення показника ГГТ та/чи лужної фосфатази в анамнезі мали 8 (18%) дітей.

Частота біохімічних варіантів порушення функціонального стану печінки наведена в таблиці 3. Встановлено, що цитолітичний варіант біохімічних варіантів порушення частіше мали діти з важкою формою ХК, ніж із середньоважкою, – 6 (67%) і 3 (33,3%) відповідно, $p > 0,05$. Холестатичний варіант мали 33,3% (n=3) дітей із середньоважкою формою ХК та 12% (n=1) дітей із важкою формою захворювання, $p > 0,05$. Змішаний варіант змін печінкових проб мали 2 (23%) дітей у групі із середньоважкою формою захворювання та 3 (30%) дітей з важкою формою ХК, $p > 0,05$.

ЛІТЕРАТУРА

- Березенко В. С. К вопросу об особенностях течения, диагностики и лечения болезни Крона у детей / В. С. Березенко // Современная педиатрия 2010. — № 5 (33). — С. 167–175.
- Мазанкова Л. Н. Болезнь Крона у детей. Монография / Л. Н. Мазанкова, И. Л. Халиф, О. В. Водилова, 2008. — 96 с.
- Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease / Mendes F. D., Levy C., Enders F. B. [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2007. — № 102. — P. 344–50.
- Alanine Aminotransferase — Old Biomarker and New Concept / Zhengtao Liu, Shuping Que, Jing Xu [et al.] // A Review Int. J. Med. Sci. — 2014. — № 11 (9). — P. 925–935.
- An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia / Thia K. T., Loftus E. V., Sandborn W. J. [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2008. — № 103. — P. 3167–3182.
- Bargiggia S. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center / S. Bargiggia, G. Maconi, M. J. Elli // Clin Gastroenterol. — 2003. — № 36. — P. 417–20.
- Can «healthy» normal alanine aminotransferase levels identify the metabolically obese phenotype? Findings from the Korea national health and

Таблиця 4

Показники функціонального стану печінки та даних УЗД у хворих на ХК залежно від тривалості захворювання (абс., %)

Показник	≤ 36 міс. (n=27)	> 36 міс. (n=18)
Загальний білірубін > норми	0	1 (5,6)
АлАТ >40 ОД/л	5 (18,5)	4 (22,3)
АсАТ >40 ОД/л	5 (18,5)	6 (33,4)
ГГТ > норми	4 (14,8)	2 (11,2)
ЛФ > норми	1 (3,7)	2 (11,2)
Тимолова проба > норми	4 (14,8)	3 (16,7)
Загальний білок > норми	1 (3,7)	3 (16,7)
Гамма-глобуліни > норми	7 (25,9)	5 (27,8)
Гепатомегалія	14 (51,9)	9 (50)
Підвищення ехогенності паренхіми	8 (29,6)	3 (16,7)

За даними ультразвукового дослідження встановлено підвищення ехогенності паренхіми печінки майже у половини дітей із ХК: за важкої форми у 42% (n=5), а за середньоважкої – у 22% (n=7) дітей ($p > 0,05$). Гепатомегалія мала місце у більшості дітей із важкою формою ХК – 66,7% (n=8) та у 45,5% (n=15) хворих із середньоважкою ($p > 0,05$).

З метою визначення особливостей функціонального стану печінки та її ехографічної характеристики залежно від тривалості ХК обстежені пацієнти були розподілені на дві групи – з тривалістю захворювання до 36 міс. (n=27) та понад 36 міс. (n=18) (табл. 4). За результатами проведеного аналізу не встановлено відмінностей між досліджуваними групами за жодним показником.

Висновки

Таким чином, порушення функціонального стану печінки, переважно у вигляді періодичної гіпертрансаміназемії, мало місце у 42,2% дітей з ХК. Встановлено, що у дітей з ХК превалює цитолітичний варіант порушень функціонального стану печінки, частота якого є вірогідно вищою за важкої форми ХК.

13. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study / Parente F., Pastore L., Bariggia S. [et al.] // *Hepatology*. — 2007. — № 45. — P. 1267—74.
14. Incidence of liver toxicity in inflammatory bowel disease patients treated with methotrexate: a metaanalysis of clinical trials / Khan N., Abbas A. M., Whang N. [et al.] // *Inflamm Bowel Dis*. — 2012. — № 18. — P. 359—67.
15. Incidence, Pattern, and Etiology of Elevated Liver Enzymes in Pediatric Inflammatory Bowel Disease / Antoinette J. Pusateri, Sandra C. Kim, Jennifer L. [et al.] // *JPGN*. — 2015. — № 60 (5). — P. 592—597.
16. Liver Enzyme Elevations Within 3 Months of Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease and Likelihood of Liver Disease / Alka Goyal, Jeffery S. Hyams, Trudy Lerer [et al.] // *JPGN*. — 2014. — № 59 (3). — P. 321—323.
17. Liver Function Test Abnormalities in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Hospital-based Survey / Maria Cappello, Claudia Randazzo, Ivana Bravat? [et al.] // *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology*. — 2014. — № 7. — P. 25—31.
18. Loftus E. V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences / E. V. Loftus // *Gastroenterology*. — 2004. — Vol. 126, № 6. — P. 1504—1517.
19. Maloy K. J. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease / Maloy K. J., Powrie F. // *Nature*. — 2011. — № 474. — P. 298—306.
20. Rebecca Saich. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease / Rebecca Saich, C. Roger // *World J. Gastroenterol*. — 2008. — № 21;14(3). — P. 331—337.
21. Saich R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease / R. Saich, R. Chapman // *World J. Gastroenterol*. — 2008. — № 14. — P. 331—337.
22. Steatohepatitis during methylprednisolone therapy for ulcerative colitis exacerbation / Candelli M., Nista E. C., Pignataro G. [et al.] // *J. Intern. Med*. — 2003. — № 253. — P. 391—2.
23. Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease / Gizard E., Ford A. C., Bronowicki J. P. [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. — 2014. — № 40. — P. 3—15.
24. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study / Bernstein C. N., Blanchard J. F., Rawsthorne P. [et al.] // *Am. J. Gastroenterol*. — 2001. — № 96. — P. 1116—22.
25. Venkatesh P. G. K. Hepatobiliary disorders and complications of inflammatory bowel disease / Venkatesh P. G. K., Navaneethan U., Shen B. // *Journal of Digestive Diseases*. — 2011. — № 12. — P. 245—56.
26. Yarur A. J. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease / Yarur A. J., Czul F., Levy C. // *Inflamm Bowel Dis*. — 2014. — № 20. — P. 1655—1667.

Особенности функционального состояния печени у детей с болезнью Крона

В.С. Березенко¹, Е.Н. Ткалик¹, М.Б. Дыба¹, Р.В. Мостовенко²

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

²НДСБ «ОХМАТДЕТ» МЗ Украины, г. Киев

Цель: исследовать особенности функционального состояния печени у детей с болезнью Крона (БК) в зависимости от активности и длительности заболевания.

Пациенты и методы. Было обследовано 45 детей с БК в возрасте от 3 до 18 лет. Комплекс обследований проводился согласно приказу МЗ Украины №59 от 29.01.2013. У детей с БК были исследованы функциональное состояние печени — уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий билирубин, общий белок, протеинограмма; для оценки экоструктуры печени проводили ультразвуковое исследование.

Результаты. Установлено, что повышение трансаминаз больше одного эпизода имели 42,2% детей с БК. Нарушение функционального состояния печени у детей с БК преимущественно характеризуется цитолитическим синдромом — при тяжелой форме заболевания повышение уровня АЛТ ≥ 40 Ед/л наблюдалось у 50% (n=6), а при среднетяжелой форме — у 9% (n=3) детей ($\chi^2=9,2$; p=0,008); повышение уровня АСТ ≥ 40 Ед/л чаще имели дети с тяжелой формой заболевания, чем со среднетяжелой, — 58,3% (n=7) и 12,2% (n=4) соответственно ($\chi^2=10,18$; p=0,001). Цитолитический вариант биохимический изменений достоверно чаще имели дети с тяжелой формой заболевания, чем со среднетяжелой, — 8 (80%) и 3 (33,3%) соответственно ($\chi^2=8,03$; p=0,008).

Выводы. Нарушение функционального состояния печени, преимущественно в виде периодической гипертрансаминаземии, имело место у 42,2% детей с БК. Установлено, что у детей с БК превалирует цитолитический вариант нарушения функционального состояния печени, частота которого достоверно выше у детей с тяжелой формой БК.

Ключевые слова: дети, болезнь Крона, печень, клиника, активность и длительность заболевания.

Features of a functional state of the liver in children with crohn's disease

V.S. Berezenko¹, E.N. Tkaliik¹, M.B. Dyba¹, R.V. Mostovenko²

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²National children's specialized hospital «OKHMATDYT», Kyiv, Ukraine

Objective: Investigation of the functional state of the liver in the children with Crohn's disease activity and taking into account the length of bowel disease.

Patients and methods. The study has involved 45 children with Crohn's disease in an age of 3 to 18 years old. Clinical study was conducted under the order of Ministry of Health of Ukraine (№59 from 29.01.2013). We examined the degree of the alanine aminotransferase (ALT), the aspartate aminotransferase (AST), the g-glutamyl transpeptidase (GGT), the alkaline phosphatase (ALP), the direct bilirubin, the crude protein, the proteynohramma, for the study of liver parenchyma used ultrasound.

Results. It was found that an increase in transaminases more than one episode had 42.2% of children with CD. Violation of the functional state of the liver in children with CD is describe by predominantly cytolytic syndrome — a severe form of the disease increased ALT ≥ 40 IU / l were observed in 50% (n=6), and at moderate form — in 9% (n=3) children ($\chi^2=9,2$; p=0.008); increase in AST ≥ 40 IU / l more likely to have children with a severe form of the disease — 58,3% (n=7) than with moderate 12,2% (n=4) ($\chi^2=10,18$; p=0.001). Cytolytic option biochemical changes significantly more likely to have children with a severe form of the disease than the disease of moderate severity, — 8 (80%) and 3 (33,3%) ($\chi^2=8,03$; p=0.008), respectively.

Conclusions. Violation of the functional state of the liver mainly in the form of a periodic hypertransaminasemia occurred in 42.2% of children with CD. The children with CD have version prevails cytolytic violation functional state of the liver, the frequency is higher in children with a severe form of CD (p<0,05).

Key words: children, Crohn's disease, liver functional status, activity, duration of illness.

Сведения об авторах:

Березенко Валентина Сергеевна — д.мел.н., руководитель центра детской гепатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

Михайлюк Кристина Зиновьевна — врач ординатор центра детской гепатологии, аспирант ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

Ткалик Елена Николаевна — мл.н.с. центра детской гепатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

Дыба Марина Борисовна — к.мел.н., ст.н.с. центра детской гепатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

Мостовенко Р.В. — НДСБ «ОХМАТДЕТ» МЗ Украины. Адрес: г. Киев, ул. Чорновола, 28/1.

Статья поступила в редакцию 19.09.2016 г.

УДК 616.617-007.63-007.272-08

С.И. Тертышный, О.В. Спахи, А.Д. Кокоркин

Иммуногистохимическое исследование стенки мочеточника у детей с врожденным мегауретером

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):107-110; doi 10.15574/SP.2016.78.107

Цель: провести сравнительный анализ результатов иммуногистохимического исследования интраоперационного материала детей раннего возраста с мегауретером.

Пациенты и методы. Наблюдали и лечили 15 детей в возрасте от 3 до 12 месяцев с врожденным мегауретером II–IV степени. Проводили сравнительные иммуногистохимические исследования операционного материала для объективизации степени редукции гладкомышечного компонента в стенке мочеточника в зависимости от выраженности нейромышечной дисплазии. Использовали моноклональные антитела к цитоплазматическому антигену актину, который экспрессируется на гладкомышечных клетках.

Результаты. Выявлены характерные структурные изменения и их статистически достоверные отличия, которые характеризуют слабо выраженную, умеренную и тяжелую степень нейромышечной дисплазии, выявляемую в стенке мочеточника у детей с мегауретером. При слабо выраженной дисплазии площадь α -SMA положительных клеток в стенке мочеточника составляла 54,19%, при умеренно выраженной дисплазии – 43,43%, при тяжелой – 29,61%. Патоморфологические изменения в мышечном слое мочеточника обратно пропорциональны дистрофическим и дегенеративным изменениям покровного переходного эпителия, что в совокупности определяет моторную дисфункцию мочеточников и способствует развитию вторичной почечной патологии, диктует необходимость проведения хирургической коррекции порока в ближайшие сроки наблюдений.

Выводы. Данное исследование подчеркивает важность учета показателей иммуногистохимии при прогнозировании исхода хирургического лечения и сроков его проведения у детей раннего возраста с врожденным мегауретером.

Ключевые слова: иммуногистохимия, мегауретер, дети.

Введение

Мегауретер является одним из наиболее тяжелых пороков мочевыделительной системы. Частота этой патологии в последние годы остается высокой и, по данным популяционных исследований, составляет от 10 до 20% в общей структуре пороков мочевого тракта у детей.

Особенности клинического течения данного заболевания у детей раннего возраста, возникающие трудности в определении варианта порока мочевых путей определяют актуальность данной проблемы [1–3,5]. Также актуальным является вопрос о стратегии лечения врожденного мегауретера у детей первых трех лет жизни, критериях выбора методов лечения и оценке их отдаленных результатов [2]. В клинической практике перед хирургами всегда встает вопрос: почему при одном и том же виде врожденных уropатий наблюдаются разные исходы заболевания? Почему у одних детей функция почек сравнительно быстро восстанавливается после проведенного хирургического лечения, а у других, несмотря на качественно проведенную с технической точки зрения операцию, процесс продолжает прогрессивно ухудшаться, вплоть до развития хронической почечной недостаточности [3]?

Экспериментальными и клиническими исследованиями последних лет доказана роль биологически активных соединений в непрерывном прогрессировании врожденных уropатий у детей раннего возраста. К ним, прежде всего, относятся цитокины, факторы роста, ингибирующие ферменты и соединения, которые приводят к хронизации воспаления и формированию дегенеративно-деструктивных изменений мочевого тракта. Традиционно наиболее заметна роль биологических методов в изучении состояния структур мочевого тракта. Современные методы тканевой диагностики успешно дополняются иммуногистохимическими (ИГХ) исследованиями. Комплекс сведений о гистопатологии и гистохимии врож-

денного порока не является решающим в выборе сроков проведения операции, но позволяет прогнозировать последствия ее несвоевременного выполнения.

Цель работы: провести сравнительный анализ результатов иммуногистохимического исследования интраоперационного материала детей раннего возраста с мегауретером.

Материал и методы исследования

Наблюдали и лечили 15 детей в возрасте от 3 до 12 месяцев с врожденным мегауретером II–IV степени. Исследовали интраоперационный материал (участки резецированного мочеточника). Для проведения патогистологического и иммуногистохимического исследования участки мочеточника фиксировали в нейтральном забуференном 10% формалине. После соответствующей обработки ткани заливали парафином и приготавливали серийные срезы толщиной 4 мкм. Иммуногистохимическое исследование проводили для объективизации степени редукции гладкомышечного компонента в стенке мочеточника в зависимости от выраженности нейромышечной дисплазии. Исследование проводили в соответствии со стандартизованными протоколами с использованием моноклональных антител к цитоплазматическому антигену актину α SMA Mo a-Hu (Alpha Smooth Muscle Actin), Clone 1A4 (DAKO, Дания), который экспрессируется на гладкомышечных клетках. Для детекции использовали пероксидазную систему Poly Vue™ с ДАБ хромогеном. Иммуногистохимическое исследование проведено на базе консультативного патологоанатомического отделения по иммуногистохимической и молекулярно-генетической диагностике опухолей Запорожского областного патологоанатомического бюро (Лицензия АВ №386691 МОЗ Украины, 2007). Оценка площади экспрессии α -SMA положительных клеток проводилась в 10 полях зрения при увеличении $\times 200$

с использованием медицинской программы анализа и обработки цифровых изображений ImageJ, предложенной W. Rasband.

Площадь экспрессии представляла собой процентное соотношение числа пикселей цифрового изображения зон экспрессии к общему количеству пикселей в изображении. Для сравнения площади экспрессии α -SMA положительных клеток в трех условно выделенных группах наблюдений нами были использованы непараметрические методы статистического анализа, в связи с тем, что количество исследуемых случаев в каждой группе составляло 5 ($n=5$), объем выборки составил 15 случаев ($n=15$). Для определения достоверности различий площади α -SMA положительных клеток в 3-х группах был использован непараметрический ранговый критерий Н Краскела—Уоллеса. При обнаружении достоверной разницы по этому критерию использовали критерий U Мана—Уитни для сравнения двух независимых групп. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$. Статистическую обработку полученных результатов исследований проводили на персональном компьютере в программе STATISTICA® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., лицензия № AXXR712D833214FAN5).

Результаты исследований и их обсуждение

Развитие мегауретера сопровождалось нарушениями гистоархитектоники. Неоднородность строения подслизистого слоя соответствовала разной степени выраженности нейромышечной дисплазии. Наиболее часто наблюдалось уменьшение количества мышечной ткани и увеличение степени фиброзирования в стенках мочеточника. Различная степень выраженности этих процессов позволила выделить три группы наблюдений: со слабо выраженными, умеренно и резко выраженными проявлениями нейромышечной дисплазии.

Слабо выраженные процессы дисплазии сопровождались уплощением поверхности слизистой оболочки, при этом толщина эпителиального пласта снижалась незначительно.

Морфологические изменения слизистого слоя, как при слабо выраженной, так и при умеренно выраженной дисплазии, свидетельствовали о сочетании регенераторных изменений и дистрофических процессов. Структура подслизистого слоя при слабой степени нейромышечной дисплазии отличалась его равномерным расширением с чередованием участков как рыхлой, так и плотной соединительной ткани. Во всех наблюдениях отмечалось увеличение числа клеток за счет незначительного или умеренного накопления в подслизистом слое лимфоцитов и плазматических клеток. Усиление воспаления сопровождалось развитием воспалительной гиперемии с диффузным накоплением гематогенных макрофагов по всему периметру подслизистого слоя. При этом воспалительный инфильтрат изолировал отдельные мышечные слои и пучки мышечных волокон, а в стенке мочеточника регистрировались отечные изменения и мелкие геморрагии.

В исходе воспалительных изменений развивался фиброз подслизистого и частично мышечного слоя мочеточника, что значительно отягощало существующие изменения, связанные с нейромышечной дисплазией, и способствовало прогрессированию функциональных расстройств мочевого тракта.

Умеренно выраженные явления нейромышечной дисплазии проявлялись более значительной редукцией мышечного компонента стенки мочеточника. Такие изменения сочетались с выраженными дистрофическими и дегенеративными процессами в слизистой оболочке

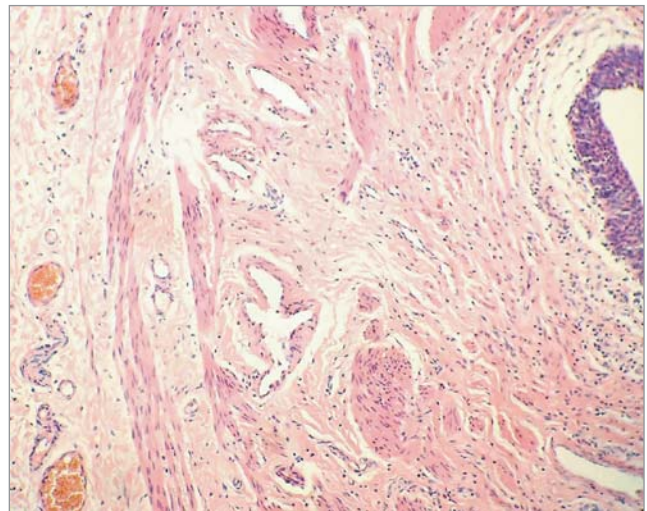


Рис. 1. Нарушение гистоархитектоники с явлениями субтотального фиброза в стенке мочеточника при тяжелой нейромышечной дисплазии. Отмечаются участки разволокнения продольно и поперечно расположенных мышечных волокон с участками дегенерации. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

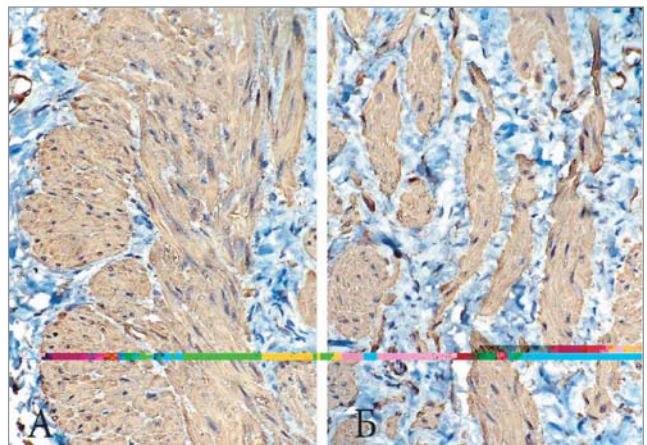


Рис. 2. А — мышечный слой мочеточника при слабо выраженной дисплазии. Б — мышечный слой мочеточника при умеренно выраженной дисплазии; фрагментация мышечного слоя за счет фиброза. ИГХ к α -SMA. Увеличение $\times 600$

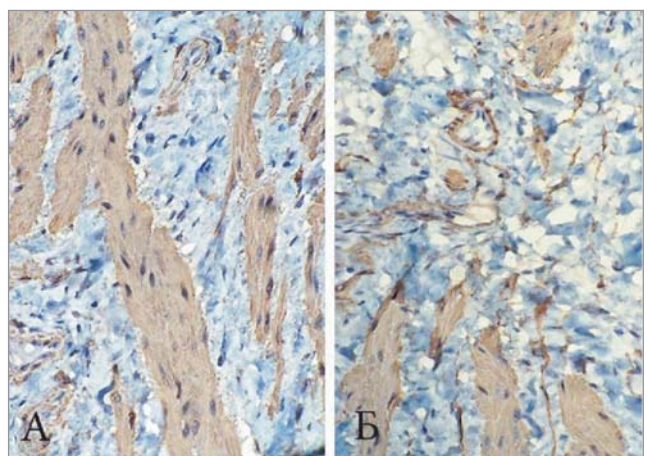


Рис. 2. А — мышечный слой мочеточника при умеренно выраженной дисплазии. Б — мышечный слой мочеточника при тяжелой дисплазии; сегментарное исчезновение мышечного слоя. ИГХ к α -SMA. Увеличение $\times 600$

и в подслизистом слое. Эпителиальный покров имел разную толщину, в эпителии повсеместно отмечались явления белковой и гидропической дистрофии, отдельные клетки разрушались путем апоптоза. В подслизистом слое повсеместно встречались участки лимфо-плазмоцитарной инфильтрации, наблюдалось наличие макрофагов, фибробластов. В проекции выраженных воспалительных изменений отмечалась десквамация эпителия слизистой оболочки. Толщина мышечного слоя была незначительно уменьшена в сравнении с предыдущими наблюдениями, однако разница была не достоверна. Толщина стенки мочеоточника была увеличена, мышечный слой был представлен множественными мышечными волокнами и группами волокон, разделенных прослойками соединительной ткани (разволокнение).

Выраженная нейромышечная дисплазия характеризовалась значительной деформацией стенки мочеоточника за счет неравномерного соотношения гладкомышечного компонента и фиброзной ткани в разных участках. Преобладала фиброзная ткань со значительным содержанием коллагеновых волокон. Отдельные мышечные слои стенки, как правило, не дифференцировались и были представлены хаотично расположенными группами пучков или тяжей мышечных волокон, которые в виде островков были заключены в фиброзированной строме. В участках с сохранившимся мышечным слоем последний был представлен истонченными пучками волокон, которые имели прерывистый ход по всему периметру стенки мочеоточника. В стенке мочеоточника также выявлялись расширенные сосуды со склерозированными стенками, мелкие лимфогистиоцитарные инфильтраты. Основная масса стенки мочеоточника была представлена соединительной тканью (рис. 1).

Выраженность диспластических изменений с уменьшением гладкомышечного компонента в стенке мочеоточника наглядно подтверждается данными иммуногистохимического исследования с использованием моноклональных антител к цитоплазматическому антигену — актину α SMA (рис. 2–3). С помощью критерия Н Краскела—Уоллеса было установлено, что площадь α -SMA положительных клеток достоверно отличается в трех группах ($p=0,011$). С использованием критерия U Манна—Уитни было определено, что в группе наблюдений со слабой степенью нейромышечной дисплазии площадь α -SMA положительных клеток составляла 54,19% (47,37; 56,41) и достоверно превышала площадь α -SMA положительных клеток в группе с тяжелой степенью дисплазии — 29,61% соответственно (25,49; 33,48), при этом критерий Манна—Уитни составил значение $U=0,001$, $p=0,014$.

В группе умеренно выраженной дисплазии площадь α -SMA положительных клеток составила 43,43% (38,34; 52,99) и также была достоверно выше, чем в группе с тяжелой степенью дисплазии ($U=1,000$, $p=0,016$). Между группами со слабо выраженной и умеренной степенью дисплазии достоверной разницы площади α -SMA положительных клеток не установлено ($U=5,000$, $p=0,221$).

Выводы

По нашему мнению, в основе стойкой дилатации мочевых путей лежит процесс постоянного замещения мышечного слоя фиброзной тканью, вплоть до его полной деградации. Выделенная нами степень слабо выраженной нейромышечной дисплазии отличается наличием достаточно развитого мышечного слоя с малозаметными явлениями рубцовой деформации. Подобная степень дисплазии присуща случаям с возможным спонтанным разрешением порока. Выделенная степень умеренной нейромышечной дисплазии является, по сути, переходным состоянием между необратимыми дегенеративными изменениями стенок мочеоточника и состоянием с возможной регрессией дилатации мочевых путей, при условии своевременно выполненного хирургического вмешательства. По нашему мнению, такая степень дисплазии является прямым показанием к хирургическому вмешательству, несмотря на кажущуюся возможность спонтанного излечения. Доказательством этому является наличие явной фиброзной деформации мышечного слоя с лимфоцитарной инфильтрацией перифокальной зоны по типу «флегмонозного воспаления». В таких случаях целесообразно своевременное вмешательство с декомпрессией мочевых путей и последующей ступенчатой антибактериальной и нейростимулирующей терапией.

Тяжелая степень нейромышечной дисплазии представляет собой законченный процесс формирования фиброзного остова мочеоточника с полным или частичным замещением его мышечного слоя. Подобное состояние является необратимым процессом и не оставляет надежды на возможное спонтанное излечение. Удел таких пациентов — это многоэтапные реконструктивные вмешательства с обязательной предварительной декомпрессией мочевых путей.

На основании проведенного исследования мы пришли к выводу, что пациентов с обструктивным мегауретером отличает относительная сохранность мышечного слоя с явлениями слабо и умеренно выраженной дисплазии. По всей видимости, процесс непрерывного замещения поврежденных мышечных клеток фиброзной тканью является главным механизмом формирования стойкой дилатации мочевых путей [6,7]. Так, В.Р. Lee и соавт. (1992) по материалам ИГХ исследований определили соотношение вновь образованного коллагена к гладкомышечным клеткам мочеоточника при обструктивном мегауретере у детей. Было обнаружено, что соотношение коллаген/гладкая мускулатура является наиболее высоким у пациентов с обструктивным мегауретером и составляет значение $2,0 \pm 0,5$, при этом в контрольной группе значение не превышает $0,52 \pm 0,1$ [4].

Таким образом, проведенное нами исследование подчеркивает важность учета показателей гистоморфологии и иммуногистохимии при прогнозировании исхода хирургического лечения и сроков его проведения у детей раннего возраста с врожденным мегауретером.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айнакулов А. Д. Дифференцированный подход к лечению первичного обструктивного мегауретера у детей / А. Д. Айнакулов, Б. М. Майлыбаев // Детская хирургия. — 2014. — № 5. — С. 16—18.
2. Довлятян А. А. Оперативное лечение нервно-мышечной дисплазии мочеточника / А. А. Довлятян // Урология. — 2005. — № 3. — С. 38—43.
3. Леонова Л. В. Патологическая анатомия врожденных обструктивных уропатий у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. В. Леонова. — Москва, 2009. — 40 с.
4. Aquantitative histological analysis of the dilated ureter of childhood / Lee B. R., Partin A. W., Epstein J. I. [et al.] // J. Urol. — 1992. — Vol. 148 (5). — P. 1482—1486.
5. Decreased interstitial cells of Cajal-like cells, possible cause of congenital refluxing megaureters: Histopathologic differences in refluxing and obstructive megaureters / Kang H. J., Lee H. Y., Jin M. H. [et al.] // Urology. — 2009. — Vol. 74 (2). — P. 318—323.
6. Myocyte apoptosis in primary obstructive megaureters: the role of decreased vascular and neural supply / Payabvash S., Kajbafzadeh A. M., Tavangar S. M. [et al.] // J. Urol. — 2007. — Vol. 178 (1). — P. 259—264.
7. Rasband W. S. Image J, U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA [Electronic resource]. — URL : <http://imagej.nih.gov/ij/>. — Title from screen.

Імуногістохімічне дослідження стінки сечовода у дітей з природженим мегауретером

С.І. Тертишний, О.В. Спахі, О.Д. Кокоркін

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета: провести порівняльний аналіз результатів імуногістохімічного дослідження інтраопераційного матеріалу дітей раннього віку з мегауретером.

Пацієнти і методи. Спостерігали і лікували 15 дітей віком від 3 до 12 місяців із вродженим мегауретером II–IV ступеня. Проводили порівняльні імуногістохімічні дослідження операційного матеріалу для об'єктивізації ступеня редукції гладком'язового компонента в стінці сечовода залежно від виразності нейром'язової дисплазії. Використовували моноклональні антитіла до цитоплазматичного антигену актину, який експресується на клітинах гладких м'язів.

Результати. Виявлено характерні структурні зміни та їх статистично достовірні відмінності, які характеризують слабо виражену, помірну і важку нейром'язову дисплазію, що реєструються в стінці сечовода у дітей з мегауретером. При слабо вираженій дисплазії площа α -SMA позитивних клітин у стінці сечовода становила 54,19%, при помірній дисплазії — 43,43%, при важкій — 29,61%. Патоморфологічні зміни в м'язовому шарі сечовода обернено пропорційні до дистрофічних та дегенеративних змін покривного перехідного епітелію, що в сукупності визначає моторну дисфункцію сечоводів і сприяє розвитку вторинної ниркової патології, диктує необхідність проведення хірургічної корекції вади у найближчі терміни спостереження.

Висновки. Дане дослідження підкреслює важливість урахування показників імуногістохімії при прогнозуванні результату хірургічного лікування і термінів його проведення у дітей раннього віку з мегауретером.

Ключові слова: імуногістохімія, мегауретер, діти.

Immunohistochemical research of wall of ureter for children with congenital megaurete

S. Tertyshnyy, O. Spahy, A. Kokorkin

Zaporozhye State Medical University, Ukraine

Congenital megaureter is one of the most serious defects of the urinary system. The frequency of this disease remains high and population studies of the data from 10 to 20% in the overall structure malformations of the urinary tract in children in recent years.

Objective: To conduct a comparative analysis of the results of immunohistochemical study of intraoperative material infants with megaureter

Materials and methods: observed and treated 15 children aged 3 to 12 months with congenital megaureter II–IV degree. We conduct a comparative immunohistochemical study of operational material objectification degree of reduction smooth muscle component in the wall of the ureter, depending on the severity of the neuro-muscular dysplasia. Used monoclonal antibodies to cytoplasmic actin antigen expressed on smooth muscle cells.

Results and discussion: the characteristic structure changes and statistically significant differences that characterize the poorly expressed, moderate and severe neuromuscular dysplasia recorded in the wall of the ureter in children with megaureter. In mild dysplasia area of α -SMA positive cells was 54.19% in the wall of the ureter, with moderate dysplasia — 43.43%, while heavy — 29.61%. Pathological changes in the muscular layer of the ureter are inversely proportional to dystrophic and degenerative changes of the cover transitional epithelium, which together determine the motor dysfunction of the ureters and promotes the development of secondary renal disease, dictates the need for surgical correction of the defect as soon as possible observations.

Conclusion: Our study emphasizes the importance of taking into account indicators of immunohistochemistry in predicting the outcome of surgical treatment and its timing in infants with congenital megaureter.

Keywords: immunohistochemistry, megaureter children.

Сведения об авторах:

Тертишний С.И. — д.мед.н., проф. каф. патологической анатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ. Адрес: г. Запорожье, пр. Ленина, 70.

Спахы Олег Владимирович — д.мед.н., проф., зав. каф. детской хирургии и анестезиологии Запорожского государственного медицинского университета.

Адрес: г. Запорожье, пр. Ленина, 70.

Кокоркин Алексей Дмитриевич — ассистент каф. детской хирургии и анестезиологии Запорожского государственного медицинского университета.

Адрес: г. Запорожье, пр. Ленина, 70; тел. (+38 061) 764-35-71

Статья поступила в редакцию 06.09.2016 г.

УДК 618.396 /616-021.1

**Н.Л. Аряев¹, И.М. Шевченко¹, Т.Я. Москаленко^{1,2},
Х.М. Эль-Мезеги¹, Н.В. Шевченко²**

Факторы риска преждевременных родов в различные сроки гестации

¹Одесский национальный медицинский университет, Украина

²Родильный дом №7 г. Одессы, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):111-114; doi 10.15574/SP.2016.78.111

Цель — изучить значимость факторов риска преждевременных родов в различные сроки гестации.

Пациенты и методы. В статье представлен ретроспективный анализ 247 преждевременных родов. Первую группу составили 34 случая родов в сроке до 33 недель, вторая группа была представлена 213 случаями родов в сроке 33–37 недель. В качестве контроля исследованы 100 историй родов и историй развития новорожденного в сроке 38–41 недели.

Результаты. Показана иерархичность факторов риска преждевременных родов при различных сроках гестации. Для определения рисков была проведена оценка 32 качественных признаков. По результатам статистического анализа с целью снижения размерности были оставлены для дальнейшей работы 9 статистически значимых факторов.

Выводы. Иерархия факторов преждевременных родов в сроке до 33 недель представлена маточными кровотечениями ($\chi^2=69,32$, $p=0,00$), инфекциями различной этиологии и локализации ($\chi^2=48,92$, $p=0,00$) и истмиоцервикальной недостаточностью ($\chi^2=48,06$, $p=0,00$). Преждевременные роды в сроке 33–37 недель наиболее часто сопровождаются истмиоцервикальной недостаточностью ($\chi^2=111,29$, $p=0,00$), маточными кровотечениями ($\chi^2=86,48$, $p=0,00$) и дисфункцией плаценты ($\chi^2=81,01$, $p=0,00$).

Ключевые слова: преждевременные роды, факторы риска, срок гестации.

Введение

Преждевременные роды (ПР) являются одним из самых важных аспектов проблемы охраны здоровья матери и ребенка. Проблема ПР очень актуальна, потому что с 2006 года в Украине в отношении ПР и определения недоношенности приняты критерии Всемирной организации здравоохранения. В соответствии с приказом МЗ Украины от 29.03.2006 № 179, преждевременными называются роды, которые произошли в период от 22-й полной недели до окончания 37 недель (154–259 дней) беременности [1,4,5]. Частота рождения детей преждевременно в различных странах колеблется от 5 до 20% от общего числа родов. Частота ПР в течение последних 25 лет в экономически развитых странах сохраняется в пределах от 5% до 8%. Нужно отметить, что в разных регионах мира регистрируется разное количество родов до срока, которое достаточно стабильно держится на одном уровне из года в год и зависит от различной политики государств по принятию предупредительных мер в отношении данной патологии [2,5].

Преждевременные роды во многом определяют неонатальную смертность и заболеваемость, а также долгосрочные негативные последствия относительно состояния здоровья ребенка. На долю недоношенных детей приходится 60–70% ранней неонатальной смертности и 65–75% детской смертности [3,7]. Перинатальная смертность у недоношенных новорожденных регистрируется в 33 раза чаще, чем у доношенных. Дети, родившиеся преждевременно, имеют более высокие показатели заболеваемости церебральным параличом, синдромом дефицита внимания, респираторной патологией, у них чаще встречаются проблемы обучаемости по сравнению с детьми, рожденными в срок. Среди детей, родившихся преждевременно с экстремально низкой массой тела, в 25% случаев отмечается нарушение зрения и в 10% — нарушение слуха [6]. Заболеваемость, связанная с ПР, приводит к огромной физической, психологической и экономической нагрузке на семью и на общество в целом. Экономические издержки ПР велики с точки зрения немедленной интен-

сивной терапии новорожденных, текущих долгосрочных потребностей выхаживания и лечения, а также утраченного производительного потенциала. Проблема ПР имеет психосоциальный аспект, так как рождение недоношенного ребенка, его болезнь и смерть являются тяжелой психической травмой [5]. Преждевременные роды являются синдромом с целым рядом причин и факторов, изучение которых позволит создать комплекс предупредительных мероприятий. В связи с этим изучение факторов, приводящих к ПР, — важный аспект современной перинатологии.

Цель исследования — изучить значимость факторов риска ПР в различные сроки гестации.

Материал и методы исследования

Нами был проведен ретроспективный анализ 247 случаев ПР на клинической базе Одесского национального медицинского университета «Родильный дом №7» в 2014–2016 годах. Первую группу составили 34 случая ПР в сроке до 33 недель, вторая группа была представлена 213 случаями ПР в 33–37 недель гестации. В качестве контроля методом рандомизации отобраны 100 историй родов в сроке 38–41 недели.

Для определения рисков была проведена оценка 32 качественных признаков. По результатам статистического анализа с целью снижения размерности были оставлены для дальнейшей работы девять статистически значимых факторов.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием пакетов STATISTICA 10.0, MedCalc 14.8.1 и Microsoft Excel 2010 с надстройкой AtteStat 12.5, интернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis). Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm m$, где M — среднее выборочное, m — ошибка среднего. Доли (проценты) представлены с 95% доверительными интервалами. Во всех процедурах статистического анализа при проверке нулевых гипотез критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Исследование взаимосвя-

Таблица 1

Распределение рисков преждевременных родов

Фактор	Группа	ПР до 32 недель (n=34)		ПР 33–37 недель (n=213)		Контроль (n=100)	
		N	% (95% ДИ)	N	% (95% ДИ)	N	% (95% ДИ)
Возраст матери старше 35 лет		10	29,41 (13,74–44,25)	43	20,18 (14,62–25,37)	13	13,00 (6,40–19,59)
Выкидыши в анамнезе		9	26,47 (11,25–40,74)	65	30,51 (24,78–37,21)	7	7,00 (1,99–12,00)
Гинекологические операции		15	44,11 (27,31–60,68)	58	27,23 (21,03–32,96)	9	9,00 (3,39–14,60)
Маточные кровотечения		26	76,47 (61,64–90,35)	132	61,97 (55,48–68,51)	6	6,00 (1,34–10,65)
Истмиоцервикальная недостаточность		25	73,52 (59,25–88,74)	161	75,58 (70,26–81,73)	12	12,00 (5,63–18,36)
Инфекции различной этиологии и локализации		27	79,41 (65,31–92,69)	128	60,09 (53,42–66,57)	15	15,00 (8,00–21,99)
Преждевременные роды в анамнезе		11	32,35 (16,32–47,67)	55	25,82 (20,10–31,89)	5	5,00 (0,72–9,27)
Низкий индекс массы тела		14	41,17 (24,46–57,53)	69	32,54 (26,68–39,31)	11	11,00 (4,86–17,13)
Дисфункция плаценты		19	55,88 (39,31–72,68)	135	63,38 (56,51–69,48)	9	9,00 (3,39–14,60)

зи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряженности, где оценивались значения статистики Пирсона Хи-квадрат (χ^2), достигнутый уровень значимости (p), отношение шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами. С целью выявления закономерностей между множеством качественных признаков применялись модули интеллектуального анализа данных (Data mining) – Feature Selection and Variable Filtering.

Результаты исследования и их обсуждение

В первую группу вошли 34 женщины в возрасте $28,41 \pm 1,05$ года, беременность $2,54 \pm 0,2$, роды $1,55 \pm 0,11$ при среднем сроке гестации $31,0 \pm 0,2$ недели. Во второй группе зафиксировано 213 женщин – возраст $28,99 \pm 0,46$ года, беременность $2,73 \pm 0,11$, роды $1,69 \pm 0,1$ в сроке $34 \pm 0,09$ недели. Контрольную группу составили 100 женщин возрастом $27,98 \pm 0,55$ года, беременность $2,58 \pm 0,13$, роды $1,61 \pm 0,08$ в сроке $39,42 \pm 0,12$ недели. По возрастным параметрам, количеству беременностей и родов статистически значимых различий между группами не зафиксировано.

При анализе статистически значимых факторов риска выявлено, что в первой группе чаще наблюдались инфекции различной этиологии и локализации – 79,41% (95% доверительные интервалы (ДИ) 65,31–92,69), маточные кровотечения – 76,47% (95% ДИ 61,64–90,35), истмиоцервикальная недостаточность (ИЦН) – 73,52% (95% ДИ 59,25–88,74). Во второй группе чаще фиксировались ИЦН – 75,58% (95% ДИ 70,26–81,73), дисфункция плаценты – 63,38% (95% ДИ 56,51–69,48), маточные кровотечения – 61,97% (95% ДИ 55,48–68,51) и инфекции различной этиологии и локализации – 60,09% (95% ДИ 53,42–66,57). В группе контроля показатели не превышали среднестатистических данных (табл. 1).

Сравнительный анализ факторов риска показал, что в первой группе отношение шансов (ОШ) начала родов в сроке до 33 недель при наличии маточного кровотечения равно 50,91 (95% ДИ 14,42–193,99), при наличии инфекции различной этиологии и локализации – 21,85 (95% ДИ 7,36–67,83), а при наличии ИЦН – 20,37 (95% ДИ 7,01–61,41) (рис. 1).

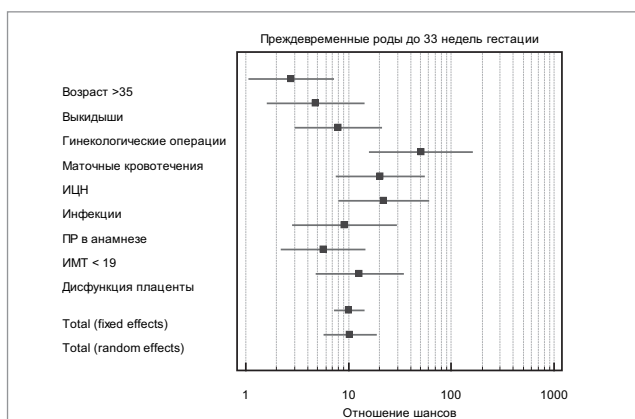


Рис. 1. Сравнительный анализ факторов риска преждевременных родов в сроке гестации до 33 недель по данным отношения шансов в графическом выражении

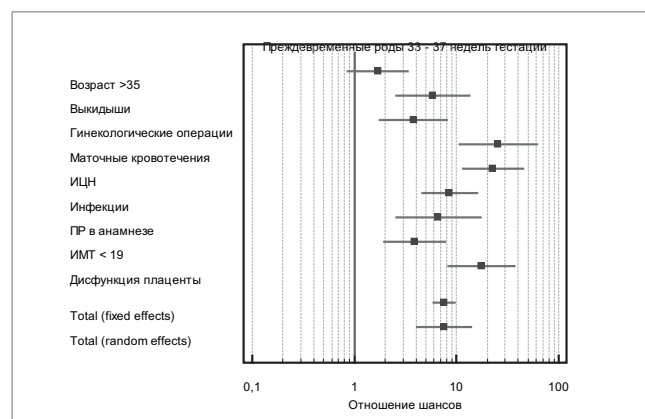


Рис. 2. Сравнительный анализ факторов риска преждевременных родов в сроке гестации 33–37 недель по данным отношения шансов в графическом выражении

Таблица 2

Значимость факторов риска преждевременных родов в сроке гестации до 33 недель

Фактор риска	χ^2	P-значение
Маточные кровотечения	69,32	0,00
Инфекции различной этиологии и локализации	48,92	0,00
Истмикоцервикальная недостаточность	48,06	0,00
Дисфункция плаценты	33,73	0,00
Гинекологические операции в анамнезе	21,28	0,00
Преждевременные роды в анамнезе	18,05	0,00
Низкий индекс массы тела	15,22	0,00
Наличие выкидышей в анамнезе	9,14	0,002
Возраст матери старше 35 лет	4,80	0,02

Таблица 3

Значимость факторов риска преждевременных родов в сроке гестации 33–37 недель

Фактор риска	χ^2	P-значение
Истмикоцервикальная недостаточность	111,29	0,00
Маточные кровотечения	86,48	0,00
Дисфункция плаценты	81,01	0,00
Инфекции различной этиологии и локализации	55,76	0,00
Наличие выкидышей в анамнезе	21,24	0,00
Преждевременные роды в анамнезе	19,04	0,00
Низкий индекс массы тела	16,47	0,00
Гинекологические операции в анамнезе	13,44	0,00
Возраст матери старше 35 лет	2,39	0,12

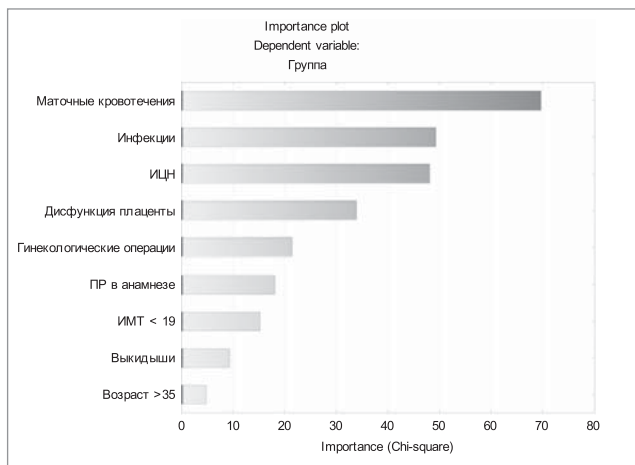


Рис. 3. Значимость факторов риска преждевременных родов в сроке гестации до 33 недель в графическом выражении

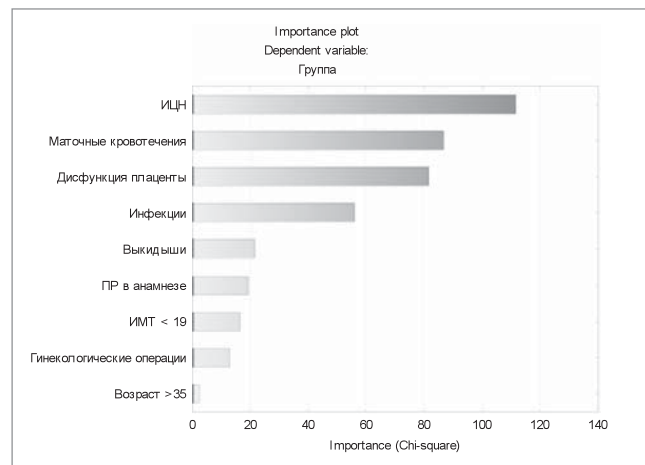


Рис. 4. Значимость факторов риска преждевременных родов в сроке гестации 33–37 недель в графическом выражении

Отношения шансов начала преждевременных родов в сроке 33–37 недель при наличии маточного кровотечения составило 25,53 (95% ДИ 10,19–67,94), при ИЦН – 22,70 (95% ДИ 11,02–47,65). На третьем месте по результатам ОШ находится дисфункция плаценты – 17,50 (95% ДИ 7,99–39,50) (рис. 2).

При проведении многофакторного анализа качественных признаков методом Feature Selection and Variable Filtering модуля интеллектуального анализа данных (Data mining) выявлено, что в иерархии рисков ПР в сроке до 33 недель лидируют маточные кровотечения ($\chi^2=69,32$, $p=0,00$), затем следуют инфекции различной этиологии и локализации ($\chi^2=48,92$, $p=0,00$) и ИЦН ($\chi^2=48,06$, $p=0,00$) (табл. 2, рис. 3).

В иерархии рисков ПР в сроке 33–37 недель первое место удерживает ИЦН ($\chi^2=111,29$, $p=0,00$), затем следуют маточные кровотечения ($\chi^2=86,48$, $p=0,00$) и дисфункция плаценты ($\chi^2=81,01$, $p=0,00$) (табл. 3, рис. 4).

Выводы

1. В результате ретроспективного анализа отмечено, что статистически значимыми факторами ПР являются маточные кровотечения, ИЦН, инфекции различной этиологии и локализации, дисфункция плаценты, наличие выкидышей и преждевременных родов в анамнезе, низкий индекс массы тела, гинекологические операции в анамнезе и возраст матери старше 35 лет.

2. В иерархии рисков ПР в сроке до 33 недель первое место занимают маточные кровотечения, инфекции различной этиологии и локализации и ИЦН.

3. При ПР в сроке 33–37 недель чаще фиксируется ИЦН, маточные кровотечения и дисфункция плаценты.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении заключаются в мониторинговании факторов риска ПР и разработке комплекса мероприятий, направленных на их устранение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство та гінекологія: національний підручник : у 4 т. / [кол. авт.], за ред. акад. НАМН України, проф. В. М. Запорожана. — Т. 2 : Неонатологія / В. М. Запорожан, М. Л. Арєв, Д. О. Добрянський. — Київ : ВСВ «Медицина», 2013. — 928 с.
2. Поиск путей профилактики преждевременных родов / Г. М. Савельева, Е. Ю. Бугеренко, Р. И. Шалина [и др.] // Вестник РГМУ. — 2013. — № 4. — С. 18–24.
3. Преждевременные роды / Е. Д. Гармаева, Е. А. Ботова, А. Р. Дамбаева [и др.] // Вестник Бурятского гос. ун-та. — 2010. — № 12. — С. 143–147.
4. Про затвердження Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, Порядку реєстрації живонароджених і мертвонароджених : наказ МОЗ України від 29.03.2006 № 179 [Електронний ресурс]. Режим досту-

- пу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060329_179.html. — Назва з екрана.
5. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. May 2012, New York [Electronic resource]. — URL : http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_born_too_soon_report.pdf. — Title from screen.
 6. Global, regional and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000/ L. Liu, H. Johnson, S. Cousens, J. Perin [et al.] // *The Lancet*. — 2012. — Vol. 379. — P. 2151—2161.
 7. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity / S. Beck, D. Wojdyla, L. Say [et al.] // *Bulletin of the World Health Organization*. — 2010. — Vol. 88 (1). — P. 31—38.

Фактори ризику передчасних пологів у різні терміни гестації

М.Л. Аряєв¹, І.М. Шевченко¹, Т.Я. Москаленко^{1,2}, Х.М. Ель-Мезевгі¹, Н.В. Шевченко²

¹Одеський національний медичний університет, м Одеса, Україна

²Пологовий будинок №7, м Одеса, Україна

Мета — вивчити значущість факторів ризику передчасних пологів у різні терміни гестації.

Пацієнти і методи. У статті представлено ретроспективний аналіз 247 передчасних пологів. Першу групу склали 34 випадки пологів у терміні до 33 тижнів, друга група була представлена 213 випадками пологів у терміні 33–37 тижнів. Для контролю були досліджені 100 історій пологів та історій розвитку новонародженого в терміні 38–41 тижня.

Результати. Показана ієрархічність факторів ризику передчасних пологів при різних термінах гестації. Для визначення ризиків була проведена оцінка 32 якісних ознак. За результатами статистичного аналізу з метою зниження розмірності були залишені для подальшої роботи 9 статистично значущих чинників.

Висновки. Ієрархія факторів передчасних пологів у терміні до 33 тижнів представлена матковими кровотечами ($\chi^2=69,32$, $p=0,00$), інфекціями різної етіології та локалізації ($\chi^2=48,92$, $p=0,00$) й істмікоцервікальною недостатністю ($\chi^2=48,06$, $p=0,00$). Передчасні пологи в терміні 33–37 тижнів найчастіше супроводжуються істмікоцервікальною недостатністю ($\chi^2=111,29$, $p=0,00$), матковими кровотечами ($\chi^2=86,48$, $p=0,00$) і дисфункцією плаценти ($\chi^2=81,01$, $p=0,00$).

Ключові слова: передчасні пологи, фактори ризику, термін гестації.

Risk factors for preterm birth in different periods of gestation

N.L. Aryaev¹, I.M. Shevchenko¹, T.Y. Moskalenko^{1,2}, C.M. El-Mezvegii¹, N.V. Shevchenko²

¹Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

²Maternity Hospital №7, Odessa, Ukraine

Objective: to explore the significance of risk factors for preterm birth in different stages of gestation.

Material and methods. The article presents a retrospective analysis of 247 premature births. The first group consisted of 34 births in the period up to 33 weeks, the second group was represented by 213 births in the period 33–37 weeks. As a control group, we investigated 100 birth cases and neonatal development cases in term of 38–41 weeks.

Results. The article has shown the hierarchy of risk factors of preterm births at various stages of gestation. To determine the risks was carried out an estimation of 32 qualitative features. According to the results of the statistical analysis in order to reduce the dimensions were retained for further work nine statistically significant factors.

Conclusions. The hierarchy of the factors of premature births up to 33 weeks represented by uterine bleedings ($\chi^2=69.32$, $p=0.00$), infections of different etiology and localization ($\chi^2=48.92$, $p=0.00$) and cervical insufficiency ($\chi^2=48.06$, $p=0.00$). Premature births at term 33–37 weeks, most often accompanied by cervical insufficiency ($\chi^2=111.29$, $p=0.00$), uterine bleedings ($\chi^2=86.48$, $p=0.00$) and placental dysfunction ($\chi^2=81.01$, $p=0.00$).

Key words: prematurity, risk factors, gestational age.

Сведения об авторах:

Аряев Николай Леонидович — чл.-корр. НАМН України, д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрії №1 Одеського національного медичного університету.

Адрес: г. Одеса, пер. Валиховский 2; тел. (048) 740-52-49.

Шевченко Игорь Михайлович — к.мед.н., доц. каф. педиатрії №1 Одеського національного медичного університету.

Адрес: г. Одеса, пер. Валиховский 2; тел. (048) 740-52-49.

Москаленко Татьяна Яковлевна — д.мед.н., гл. врач родильного дома №7. Адрес: г. Одеса, ул. Космонавтов 11; тел. (048) 766-86-01.

Эль-Мезевги Хайтам — аспирант каф. педиатрії №1 Одеського національного медичного університету.

Адрес: г. Одеса, пер. Валиховский 2; тел. (048) 740-52-49.

Шевченко Наталья Владимировна — зав. отделением родильного дома №7. Адрес: г. Одеса, ул. Космонавтов, 11; тел. (048) 766-86-19.

Статья поступила в редакцию 23.05.2016 г.

УДК: 618.3/.4-06+616-056.716]-02:159.942

В.Г. Сясюка

Перебіг вагітності, пологів та перинатальні наслідки розродження жінок з психоемоційними порушеннями, обумовленими тривожністю

Запорізький державний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):115-119; doi 10.15574/SP.2016.78.115

Мета — встановити частоту і структуру акушерських ускладнень, перинатальних наслідків розродження жінок із психоемоційними порушеннями, обумовленими тривожністю.

Пацієнти і методи. Обстежено 95 вагітних у II та III триместрах гестації. До I групи включені 62 вагітні із середнім та високим рівнем ситуативної тривожності (СТ), до II групи — 29 вагітних із низьким рівнем СТ. У 4 (11,8%) вагітних з хронічними соматичними захворюваннями встановлено дисгармонійний тип ставлення до соматичної хвороби і вони були виключені з дослідження. Індивідуально-психологічні особливості вагітних та їх психоемоційний стан оцінювали з використанням комплексу психодіагностичних методів.

Результати. Встановлено, що частота ускладнених пологів мала безпосередній вплив на зростання частки перинатальної патології, частота якої у I групі склала 42% та у 1,5 разу перевищувала показник II групи (27,6%). Дистрес плода у пологах мав місце лише у I групі — 2 (3,2%) випадки. Частота затримки росту плода при розрахунку за масо-ростовими параметрами була вищою у I групі (30,7% і 20,7% відповідно). Кількість недоношених новонароджених у I групі у понад двічі ($p < 0,05$) перевищила таку у II групі (8,1% і 3,5% відповідно). У I групі мала місце антенатальна загибель плода у терміні 39 тижнів.

Висновки. Тривожність, яка є проявом психоемоційної дезадаптації, сприяє зростанню частоти акушерських ускладнень ($p < 0,05$), а саме передчасних пологів та аномалій пологової діяльності. Розродження жінок із середнім та високим рівнем СТ свідчать про статистично достовірне ($p < 0,05$) переважання перинатальної патології (затримка росту плода, недоношеність, дистрес плода у пологах) порівняно із жінками з низьким її рівнем. Враховуючи вплив тривожності на гестаційні ускладнення, частоту оперативних втручань і перинатальні наслідки розродження, саме діагностика та корекція психоемоційних порушень у вагітних може стати резервом їх зниження.

Ключові слова: вагітність, психоемоційний стан, тривожність, акушерські та перинатальні ускладнення.

Вступ

Високий динамізм сучасного суспільства, удосконалення інформаційних технологій, науково-технічні досягнення поряд із підвищенням якості життя зумовлюють зростання рівня психоемоційної напруги, ускладнення структури поведінки особистості та висувають жорсткі вимоги до діяльності особистості й усіх процесів психічної сфери [6]. В умовах негативного демографічного балансу патологічний перебіг вагітності та ускладнені пологи, як і раніше, залишаються актуальними в Україні [4]. Серед вагітних спостерігається високий відсоток жінок з підвищеною тривожністю, емоційною нестабільністю, підозрілістю [8]. Тривожність, яку відмічають самі вагітні, є головним фактором, що відрізняє жінок з нормальною, фізіологічною вагітністю й ускладненою [7].

Згідно із сучасними уявленнями, стреси під час вагітності призводять до репродуктивних втрат, ускладнень вагітності та порушення розвитку плода, передчасних пологів, народження дітей з малою вагою, до виникнення психосоматичних та психопатологічних розладів [9,13,14,16]. Результати систематичного огляду і метааналізу свідчать про суттєвий зв'язок між материнською тривожністю та передчасними пологами [12,15].

Тривожність матері під час стресу викликає розлади у роботі її органів і систем, а також порушує біохімічний баланс плода, викликаючи значну активацію симпатoadреналової системи. Оскільки мати і плід являють собою

єдиний нейрогуморальний організм, то вони однаково відчувають на собі будь-які (сприятливі та несприятливі) фактори, що відбивається в довгостроковій пам'яті та проявляється в подальшому житті індивідуума [2]. Таким чином, незважаючи на відсутність прямого зв'язку нервових систем матері та внутрішньоутробної дитини, остання підлягає впливу змін материнського емоційного фону [7]. Діти жінок, які мали високий рівень тривожності починаючи з другої половини вагітності, мають більшу імовірність емоційних проблем та проблем поведінки [10,11,17], а ефекти перенесеного пренатального стресу можуть проявлятися як у вигляді ускладненого перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, так і відстроченими непрогнозованими на сьогоднішній день наслідками у дорослому житті індивідуума [3].

Мета роботи — встановити частоту і структуру акушерських ускладнень, перинатальних наслідків розродження жінок з психоемоційними порушеннями, обумовленими тривожністю.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 95 вагітних у II та III триместрах, які перебували на обліку у жіночих консультаціях м. Запоріжжя. Індивідуально-психологічні особливості вагітних та їхній психоемоційний стан досліджували з використанням комплексу психодіагностичних методів: шкала ситуативної (СТ) та особистісної тривожності (ОТ) Ч.Д. Спілбер-

гера, яка адаптована Ю.Л. Ханіним [1]. Для встановлення типу ставлення до хвороби та інших, пов'язаних із нею, особистісних відносин у вагітних із хронічними соматичними захворюваннями використовували Особистісний запитальник Бехтерівського інституту (ОЗБІ) [5]. Вагітні з дисгармонійним типом ставлення до соматичної хвороби у дослідження не включалися.

Для дослідження відбір пацієнток здійснювався методом випадкової вибірки. У процесі обстеження проводили розподіл жінок на групи з урахуванням рівня СТ, яка є проявом так званої емоційної реакції на стресову ситуацію та характеризується суб'єктивно пережитими емоціями.

До I групи (основна) були включені 62 вагітні із середнім та високим рівнем СТ, до II групи (порівняння) – 29 вагітних із низьким рівнем СТ. Із 34 (35,8%) вагітних обох груп дослідження з хронічними соматичними захворюваннями у 4 (11,8%) жінок встановлено дисгармонійний тип ставлення до соматичної хвороби, і вони були виключені із дослідження.

Середній вік жінок у групах дослідження не мав статистичних відмінностей ($p > 0,05$) та становив $26,40 \pm 1,17$ року у I групі і $25,97 \pm 1,72$ року у II групі. Суттєвої різниці за соціальним та професійним статусом не виявлено.

Ведення вагітності та розродження жінок, що входили до груп дослідження, первинну оцінку стану новонароджених, їх ранню фізіологічну адаптацію та медичний догляд за ними здійснювали відповідно до чинних наказів МОЗ України. Усіх новонароджених оцінювали за шкалою Апгар, ступінь дихальної недостатності визначали за шкалою Downes згідно з наказом МОЗ України від 29.08.2006 № 584.

При виявленні порушень ранньої фізіологічної адаптації та патологічних станів медичний догляд здійснювався за відповідним протоколом МОЗ України.

З кожною вагітною була проведена бесіда про доцільність додаткових методів дослідження та отримана згода на їх проведення. Дослідження відповідає сучасним вимогам морально-етичних норм щодо ICH/GCP, Гельсінкській декларації (1964), Конференції Ради Європи про права людини і біомедицини, а також положенням законодавчих актів України.

Варіаційно-статистична обробка результатів здійснювалась з використанням ліцензованих стандартних пакетів прикладних програм багатовимірного статистичного аналізу STATISTICA 6.0 (ліцензійний номер AXXR712D833214FAN5).

Обраний напрямок дослідження тісно пов'язаний з планом науково-дослідної роботи кафедри акушерства

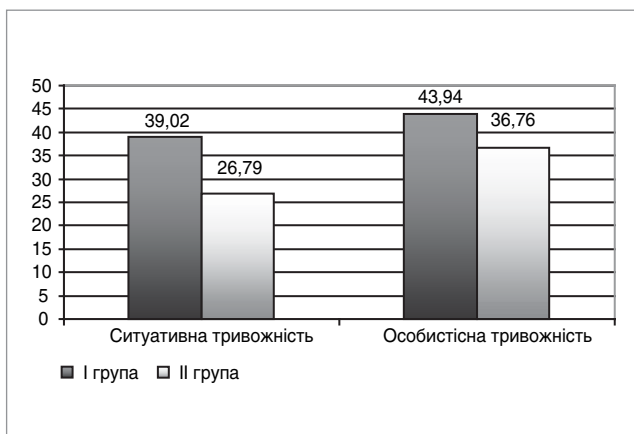


Рис. 1. Ситуативна та особистісна тривожність у жінок груп дослідження

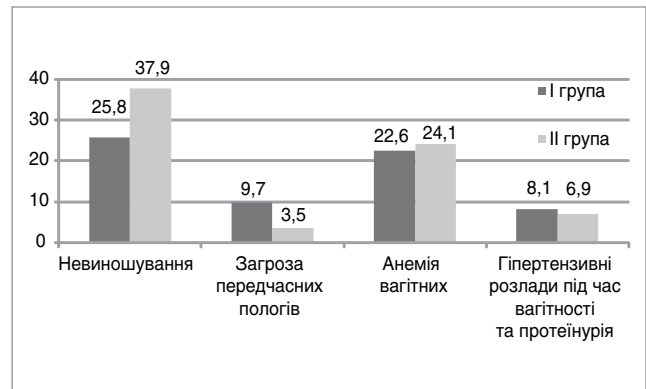


Рис. 2. Характеристика ускладнень гестації в групах дослідження (%)

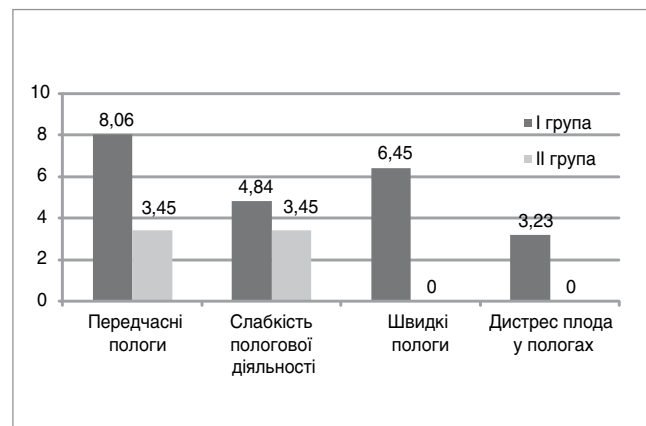


Рис. 3. Характеристика ускладнень у пологах в групах дослідження (%)

і гінекології Запорізького державного медичного університету та є фрагментом докторської дисертації.

Результати дослідження та їх обговорення

При вивченні екстрагенітальної патології привернула увагу дещо вища її частота у I групі (37,1%) порівняно з II (24,1%), однак така різниця була статистично не значущою ($p > 0,05$). Аналіз даних гінекологічного анамнезу показав, що частота гінекологічної захворюваності в групах майже не відрізнялась і становила в I групі 67,7%, у II групі – 62,1%. У її структурі найчастіше в обох групах мала місце фонова патологія шийки матки.

Оцінка психологічного стану вагітних дозволила встановити, що середній показник і СТ, і ОТ серед вагітних I групи був статистично достовірно вищим ($p < 0,05$) порівняно з вагітними II групи (рис. 1).

У структурі ускладнень першої половини вагітності у жінок обох груп найчастіше мало місце невиношування вагітності (рис. 2). Однак цей показник у II групі майже у 1,5 разу перевищував такий у I групі. Перебіг другої половини вагітності характеризувався зростанням частоти загрози передчасних пологів у I групі – 9,7% проти 3,5% у II групі. Частота гіпертензивних розладів під час вагітності та протеїнурії у I групі дещо перевищувала таку у II групі (8,1% і 6,9% відповідно). Частота анемії вагітних зростала відповідно до терміну гестації та складала у I групі 22,6%, у II групі – 24,1%. Незважаючи на лікування анемії в період вагітності, її частота на момент розродження в I та II групах була майже однаковою і становила 14,52% та 13,79% відповідно. Серед особливостей перебігу вагітності слід зазначити досить високу

Таблиця

Показники оцінки новонароджених за шкалою Апгар у групах дослідження

Показник	I група	II група
1 хвилини		
Серцебиття	2,0	2,0
Дихання	1,93±0,06	2,0
Колір шкіри	1,42±0,13	1,50±0,20
Тонус м'язів	1,15±0,13	1,29±0,29
Рефлекси	1,33±1,03	1,47±0,20
Загальна кількість балів	7,83±0,25	8,24±0,24
5 хвилини		
Серцебиття	2,0	2,0
Дихання	2,0	2,0
Колір шкіри	1,58±0,13	1,57±0,20
Тонус м'язів	1,43±0,13	1,57±0,20
Рефлекси	1,48±0,13	1,61±0,19
Загальна кількість балів	8,51±0,19	8,72±0,22

частоту гострих респіраторних вірусних інфекцій, частота яких у I групі склала 19,4%, у II групі — 24,1%.

Пологи характеризувалися наступним. У більшості жінок II групи (96,55%) пологи були терміновими. У I групі частота термінових пологів склала 91,9%, а передчасних — 8,1%, що удвічі перевищує відповідний показник II групи (3,45%). (рис. 3). Встановлено статистично достовірне ($p < 0,05$) переважання ускладнень пологів серед жінок I групи (41,9%) порівняно із жінками II групи (14,8%).

Наявність таких ускладнень, як слабкість пологової діяльності та дистрес плода у пологах, мала безпосередній вплив на зростання частоти ургентних операцій (6,5%) у I групі. У II групі випадків дистресу плода у пологах не було. Загалом абдомінальне оперативне розродження у II групі проведено 6,9% жінок з рубцем на матці. Загальна частота операцій у I групі склала 22,6% і обумовлена як абдомінальним розродженням (17,7%), так і вакуум-екстракцією плода (4,8%). Серед показань до планового абдомінального розродження у I групі були рубець на матці та тазове передлежання.

Характеризуючи стан новонароджених, встановлено, що у всіх жінок II групи та у 61 (98,4%) I групи народилися живі немовлята. В одному випадку у I групі мала місце антенатальна загибель плода у терміні 39 тижнів.

Клінічний стан дітей при народженні оцінено за шкалою Апгар (табл.). Задовільний стан новонароджених (8–10 балів), як на 1-й, так і на 5-й хвилини життя, у I групі спостерігався рідше (74,19% та 91,94% відповідно), ніж у II групі (89,66% та 100%). Встановлено зниження загального показника, як на 1-й, так і на 5-й хвилині, у I групі порівняно з відповідним показником II групи,

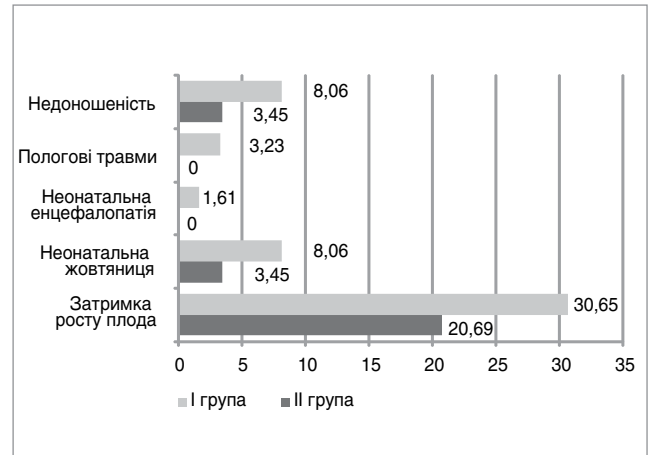


Рис. 4. Патологічні стани новонароджених у групах дослідження (%)

однак статистично достовірної ($p > 0,05$) різниці не було. Зниження показника загальної кількості балів на 1-й хвилині відбулося за рахунок показників, які характеризують дихання, колір шкіри, тонус м'язів та рефлекси, а на 5-й хвилині — за рахунок показників, які характеризують тонус м'язів та рефлекси.

Частота перинатальної патології (рис. 4) у I групі склала 41,94%, що у 1,5 разу перевищило показник II групи (27,59%).

Одним із суттєвих показників є частка недоношених новонароджених, яка у I групі у понад двічі перевищила відповідний показник II групи (8,06% і 3,45% відповідно). Частота затримки росту плода при розрахунку за масоростовими параметрами у I групі склала 30,7% та була вищою за таку у II групі (20,69%). Слід зазначити, що під час вагітності затримка росту плода за даними гравідограми та УЗД діагностована лише у 2 (3,23%) випадках у I групі. На підставі антропометричних вимірювань новонароджених статистично значущої різниці в групах дослідження не встановлено ($p > 0,05$). Макросомія у I групі склала 9,68%, у II групі не реєструвалася.

Висновки

1. Результати дослідження показали, що тривожність, яка є проявом психоемоційної дезадаптації, сприяє зростанню частоти акушерських ускладнень ($p < 0,05$), а саме передчасних пологів та аномалій пологової діяльності.
2. Розродження жінок із середнім та високим рівнем ситуативної тривожності свідчить про статистично достовірне ($p < 0,05$) переважання перинатальної патології (затримка росту плода, недоношеність, дистрес плода у пологах) порівняно із жінками з низьким її рівнем.
3. Враховуючи вплив тривожності на гестаційні ускладнення, частоту оперативних втручань і перинатальні наслідки розродження, саме діагностика та корекція психоемоційних порушень у вагітних може стати резервом їх зниження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Астахов В. М. Методы психодиагностики индивидуально-психологических особенностей женщин в акушерско-гинекологической клинике / В. М. Астахов, И. В. Быцывева, И. В. Пузь; под ред. В. М. Астахова. — Донецк : Норд-Пресс, 2010. — 199 с.
2. Вдовиченко Ю. П. Поддержка беременности и родов в условиях социальных стрессов / Ю. П. Вдовиченко, С. И. Жук, О. Д. Щуревская. — Киев : ЧП «Принт Лайн», 2014. — 64 с.
3. Жук І.С. Пренатальний стрес та його наслідки (огляд літератури) / І. С. Жук, О. Д. Щуревська, В. П. Вітер // Здоровье женщины. — 2015. — № 1. — С. 41—44.
4. Криворотько Я. В. Состояние эмоциональной сферы у беременных / Я. В. Криворотько // Медицинская психология. — 2010. — № 2. — С. 100—103.
5. Менделевич В. Д. Клиническая и медицинская психология: учебное пособие / В. Д. Менделевич. — Москва : МЕДпресс-информ, 2008. — 432 с.
6. Михайлов Б. В. Стан і стратегічні напрями розвитку психотерапії та медичної психології в Україні / Б. В. Михайлов // Медицинская психология. — 2011. — № 3. — С. 44—47.
7. Назаренко Л. Г. Роль стану психоемоційної сфери вагітної жінки при нормальному і ускладненому гестаційному процесі (огляд літератури) / Л. Г. Назаренко // Жіночий лікар. — 2013. — № 2. — С. 42—46.
8. Райгородский Д. Я. Психология и психоанализ беременности. Хрестоматия / Д. Я. Райгородский (редактор-составитель). — Самара : ИД «БАХРАХ-М», 2013. — 784 с.
9. Ходаківська О. М Психологічний вплив стресу на вагітність жінки і на взаємини молодого подружжя / О. М. Ходаківська // Проблеми сучасної психології. — 2011. — Вип.13. — С. 586—596.
10. Huizink A. C. Prenatal stress and risk for psychopathology: specific effects or induction of general susceptibility? / A. C. Huizink, E. J. H. Mulder, J. K. Buitelaar // Psychological Bulletin. — 2004. — Vol. 130. — P. 115—142.
11. Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis / O'Connor T. G., Heron J., Golding J., Glover V. // Journal of Child Psychology and Psychiatry. — 2003. — Vol. 44. — P. 1025—1036.
12. Maternal anxiety during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies / Ding X. X., Wu Y. L., Xu S. J. [et al.] // J. Affect Disord. — 2014. — Vol. 159. — P. 103—10.
13. Prenatal life events stress: implications for preterm birth and infant birthweight / Zhu P., Tao F., Hao J. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2010. — Vol. 203 (1), 34. — P. 1—8.
14. Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child / Mulder E. J., Robles de Medina P. G., Huizink A. C. [et al.] // Early Hum Dev. — 2002. — Vol. 70 (1—2). — P. 3—14.
15. Rose M. S. Prenatal maternal anxiety as a risk factor for preterm birth and the effects of heterogeneity on this relationship: a systematic review and meta-analysis / M. S. Rose, G. Pana, S. Premji // Biomed Res Int. — 2016:8312158. doi: 10.1155/2016/8312158. Epub 2016 May 19.
16. The association between prenatal stress and infant birth weight and gestational age at birth: a prospective investigation / Wadhwa P. D., Sandman C. A., Porto M. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1993. — Vol. 169 (4). — P. 858—65.
17. Van Den Bergh B. R. High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems and anxiety in 8 and 9 year olds / Van Den Bergh B. R., Marcoen A. // Child Development. — 2004. — Vol. 75. — P. 1085—1097.

Течение беременности, родов и перинатальные исходы родоразрешения женщин с психоэмоциональными нарушениями, обусловленными тревожностью

В.Г. Сюсюка

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Цель — установить частоту и структуру акушерских осложнений, перинатальных исходов родоразрешения женщин с психоэмоциональными нарушениями, обусловленными тревожностью.

Пациенты и методы. Обследовано 95 беременных во II и III триместрах гестации. В I группу включены 62 беременные со средним и высоким уровнем ситуативной тревожности (СТ), во II группу — 29 беременных с низким уровнем СТ. У 4 (11,8%) беременных с хроническими соматическими заболеваниями установлен дисгармоничный тип отношения к соматической болезни, и они были исключены из исследования. Индивидуально-психологические особенности беременных и их психоэмоциональное состояние оценивали с использованием комплекса психодиагностических методов.

Результаты. Установлено, что частота осложненных родов имела непосредственное влияние на процент перинатальной патологии, частота которой в I группе составила 42%, что в 1,5 раза превышало показатель II группы (27,6%). Дистресс плода в родах имел место только в I группе — 2 (3,2%) случая. Частота задержки роста плода при расчете по массо-ростовым параметрам была выше в I группе (30,7% и 20,7% соответственно). Количество недоношенных новорожденных в I группе более чем в два раза ($p < 0,05$) превысило таковое во II группе (8,1% и 3,5% соответственно). В I группе имела место антенатальная гибель плода в сроке 39 недель.

Выводы. Тревожность, которая является проявлением психоэмоциональной дезадаптации, способствует росту частоты акушерских осложнений ($p < 0,05$), а именно преждевременных родов и аномалий родовой деятельности. Родоразрешение женщин со средним и высоким уровнем СТ свидетельствует о статистически достоверном ($p < 0,05$) преобладании перинатальной патологии (задержка роста плода, недоношенность, дистресс плода в родах) по сравнению с женщинами с низким ее уровнем. Учитывая влияние тревожности на гестационные осложнения, частоту оперативных вмешательств и перинатальные исходы родоразрешения, именно диагностика и коррекция психоэмоциональных нарушений у беременных может стать резервом их снижения.

Ключевые слова: беременность, психоэмоциональное состояние, тревожность, акушерские и перинатальные осложнения.

Course of pregnancy, labour and perinatal consequences of delivery of women with psycho-emotional disorders stipulated by anxiety

V.G. Syusyuka

State Medical University of Zaporozhye, Ukraine

Object of the work Object of the work — determine rate and structure of obstetric complications, perinatal consequences of delivery of women with psycho-emotional disorders stipulated by anxiety.

Group of examined women and methods of investigations. 95 pregnant women were examined in II and III trimesters. Group I — is 62 pregnant women with middle and high level of the state anxiety. II group included 29 pregnant women with anxiety level of 30 points and lower which characterizes low level of the SA. Exclusion criteria were severe somatic diseases, and excluded 4 pregnant women (11.8%) with the type of disharmonious relationships to physical illness. Individual and psychological features of pregnant women and their psychological and emotional state were investigated by means of set of psychological and diagnostic methods.

Results of investigation and their discussion Results of performed investigation show that the rate of complicated deliveries had direct influence on increase of percentage of perinatal pathology the rate of which in group I made 42 % and was 1.5 times higher than index of group II (27.6 %). Fetus distress during labour had occurred 2 times only in group I and that made 3.2 %. In II group the fetus distress didn't occur. Rate of intrauterine growth restriction (IGR) in case of calculation by means of mass-height parameters in group I made 30.7 % and exceeded index of group II (20.7 %). Percent of premature newborns in group I (8.1 %) is more than 2 times higher ($p < 0.05$) than appropriate index in group II (3.5 %). It should be noted that antenatal death of fetus occurred at term of 39 weeks in group I.

Conclusions. Results of performed investigation permitted to determine the fact that anxiety which is sign of psycho-emotional disadaptation enables increase of rate of obstetric complications ($p < 0.05$), mainly preterm delivery and abnormalities of labour process. Labour of women with medium and high level of state anxiety indicates statistically proved ($p < 0.05$) prevalence of perinatal pathology (delay of the fetal growth, prematurity, and fetus distress during delivery) comparing to women with lower level of anxiety. Taking into account influence of anxiety on gestational complications, rate of operational interventions and perinatal consequences of labour, the diagnostic and correction of psycho-emotional disorders of the pregnant women can be reserve for their decrease.

Key words: pregnancy, psychoemotional state, anxiety, obstetric and perinatal complications.

Сведения об авторах:

Сюсюка Владимир Григорьевич — к.мед.н., доц. каф. акушерства и гинекологии ЗДМУ. Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26.
Статья поступила в редакцию 07.09.2016 г.

НОВОСТИ

ЕМА обеспечивает доступ общественности к клиническим отчетам

С 20.10.2016 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency — ЕМА) предоставляет открытый доступ к клиническим отчетам относительно новых лекарственных средств, разрешенных к применению у человека на территории ЕС.

Витенис Андриукайтис (Vytenis Andriukaitis), европейский комиссар по здравоохранению и безопасности пищевых продуктов, отметил: «Прозрачность является одним из важнейших компонентов клинических исследований, а их результат — положительный или отрицательный — должен быть общедоступным».

Жители ЕС, в том числе исследователи и ученые, смогут получить прямой доступ к тысячам страниц клинических отчетов по каждому новому лекарству, предоставленным фармацевтическими компаниями в ЕМА в контексте получения маркетинговой лицензии. Клинические отчеты содержат информацию об используемых методах и результатах клинических испытаний, проведенных для лекарственных средств. ЕМА является первым регулирующим органом в мире, который предоставляет такой широкий доступ к клиническим данным.

С помощью новой системы пациенты и специалисты в области здравоохранения будут иметь возможность узнать более подробную информацию о данных, лежащих в основе утверждения (выдачи лицензии)

лекарственных средств, которые они принимают или назначают.

Повышение прозрачности принесет пользу с точки зрения инноваций. Общедоступная информация позволит разработчикам ознакомиться с опытом других компаний и приведет к проведению более эффективных исследований и разработок в области медицины.

В качестве первого шага ЕМА публикует 20.10.2016 г. данные для 2 лекарственных средств, что составляет около 260 тыс. страниц информации для более чем 100 клинических отчетов. Информация будет постепенно добавляться. В то время как такая политика ЕМА дает беспрецедентную возможность получить доступ к клиническим отчетам, она также требует высокого уровня защиты персональных данных пациентов. Этот процесс будет развиваться со временем, по мере накопления опыта, и может привести к имплементации руководств ЕМА.

После того как процесс будет полностью реализован и доработан, ЕМА планирует публиковать отчеты в течение 60 дней после принятия решения о выдаче лицензии или в течение 150 дней после отказа в выдаче.

Согласно текущим прогнозам ЕМА планирует предложить доступ к примерно 4,5 тыс. клинических отчетов в год.

Веб-сайт с данными о клинических отчетах: clinical-data.ema.europa.eu.

Источник: med-expert.com.ua

УДК 616-053.4-002:575.191

**М.Є. Фесенко¹, В.І. Похилько², О.А. Щербань²,
Л.В. Крикотенко², Ю.Л. Степченко²**

Два випадки захворювання дітей на муковісцидоз у сім'ї

¹ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава
²Дитяча міська клінічна лікарня, м. Полтава, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):120-122; doi 10.15574/SP.2016.78.120

У статті наведено випадок захворювання на муковісцидоз двох дітей в одній сім'ї. Даний випадок є показовим щодо необхідності планування вагітності, а також генетичного скринінгу батьків з метою попередження народження хворої дитини.

Ключові слова: муковісцидоз, діти першого року життя, генетичний скринінг.

Муковісцидоз, як відомо, є однією з найбільш серйозних та невирішених проблем у сучасній медицині. За тяжкістю перебігу, частотою ускладнень і летальністю він у всьому світі займає одну з провідних позицій у структурі захворювань. Муковісцидоз є системним спадковим захворюванням, що обумовлене мутацією гена трансмембранного регулятора муковісцидозу, характеризується ураженням залоз зовнішньої секреції, тяжкими ураженнями функцій органів дихання та шлунково-кишкового тракту. Описаний у 1936 р. віденським лікарем Франконі (кістозний фіброз). У 1989 р. відкрито ген муковісцидоза. Частота — 1:2500–3000. Тип успадкування — аутосомно-рецесивний. Частота носійства гена 1: 2–25.

Ознаки захворювання можуть спостерігатися вже в період новонародженості, найбільш виразна картина хвороби у цей період — меконіальний ілеус, ускладненням якого є перфорація кишечника та меконіальний перитоніт [3,5]. У 80,3% дітей із муковісцидозом початкові ознаки захворювання з'являються на першому році життя. За наявності нормального, навіть підвищеного, апетиту діти не додають у вазі, можуть відставати у рості; тону м'язів і тканин знижений. Відзначається сухість у роті, слина в'язка. Характерною є велика кількість випорожнень, блискучих, світлих, часто сірого кольору, з великою кількістю жиру — стеаторея. Можуть бути й закрепи, але й у цих випадках кал жирний. У ряді випадків за наявності закрепів у дітей, хворих на муковісцидоз, спостерігається гепатомегалія, випадіння прямої кишки. Порушуються обмінні процеси — відзначаються гіпопротеїнемія, гіповітаміноз [1,2,4].

Зміни з боку легень проявляються у вигляді застою в'язкої мокроти в бронхах, що призводить до обтураційних ателектазів, компенсаторної емфіземи та вторинного інфікування. Розвивається хронічний бронхіт, гнійні бронхоектази. Клінічно проявляється нападоподібним кашлем, іноді кашлюкоподібного характеру. Відзначається постійна задишка і ціаноз [5].

У печінці спостерігається дифузна жирова інфільтрація. Підвищення в'язкості жовчі може призвести до холестазу з поступовим розвитком холестагичного гепатиту, а також формуванням вторинного біліарного цирозу [7,8].

Приводом до написання даної статті стало народження другої дитини в сім'ї з діагнозом: «Муковісцидоз

з панкреатичною недостатністю, набряково-анемічним синдромом, тяжким перебігом. Затримка фізичного та статико-кінетичного розвитку внаслідок метаболічної енцефалопатії. ВОВ. МАРС». Перша дитина в сім'ї з муковісцидозом з панкреатичною недостатністю, набряково-анемічним синдромом, тяжким перебігом (від II вагітності) померла у віці трьох років. Перша і третя вагітності закінчилися народженням двох здорових дівчаток.

Після народження першої дитини з муковісцидозом батькам проводилося генетичне обстеження. Була виявлена наявність мажорної мутації в гені CFTR делеція 10 екзон F-508. На жаль, дана вагітність у матері проходила без планування народження дитини. Обстеження під час вагітності не проводилося.

Наводимо власне клінічне спостереження за другою дитиною в сім'ї з муковісцидозом із панкреатичною недостатністю, набряково-анемічним синдромом, важким перебігом.

Хлопчик 3. у віці 3-х місяців 7 днів був переведений з Кременчуцької міської дитячої лікарні з діагнозом: «Білково-енергетична недостатність 2-го ступеня. ВУІ? Дефіцитна анемія II ст. ВОВ. Реконвалесцент правобічної вогнищевої зливної пневмонії».

З анамнезу відомо, що дитина народилася від IV вагітності, що перебігала на тлі гестозу I-го триместру вагітності, у сім'ї батьків-носіїв мутантних генів. Пологи IV, в терміні 36 тижнів, природним шляхом, в головному передлежанні, з вагою 2390 грамів.

Мати з народження відмічає у хлопчика часті зригування, що посилювалися після двох місяців життя. Вагу набирала недостатньо. Перебував на лікуванні в Кременчуцькій міській дитячій лікарні протягом двох тижнів, після чого був переведений у відділення передчасно народжених та патології новонароджених Дитячої міської клінічної лікарні м. Полтава.

Загальний стан дитини при переведенні у відділення важкий за рахунок набряково-анемічного синдрому. Млявий, на огляд реагує незначним підвищенням рухової активності, крик слабкий. Тепло утримує, виходжується в ліжку. Погляд фіксує непостійно, не простежує, м'язова гіпотонія, сухожилкові та періостальні рефлексії мляві, симетричні; рефлексії періоду новонародженості знижені, смокче, ковтає. Перебуває на вільному грудному

вигодовуванні, апетит знижений. Шкіра бліда з восковим відтінком, виразні набряки на обличчі, стопах та кистях, загальна пастозність; тургор тканин знижений, підшкірна клітковина розвинута недостатньо, дефіцит ваги 23%. У пахових та шийних складках множинні елементи кандидозного дерматиту. Слизові вологі. Киснево незалежний. У легенях дихання пuerильне над всією ділянкою легень, хрипи не вислуховуються. Серцеві тони ритмічні, ослаблені, систолічний шум на верхівці, периферична пульсація задовільна. Симптом «білої плями» 3 секунди. Живіт запалий, перистальтика активна. Печінка +1,5 см, селезінка +0,5 см. Діурез 4,5 мл/кг/год, випорожнення жовто-зелені, розріджені.

Дитина була оглянута лікарями:

- генетик: синдром муковісцидозу, набряково-анемічний синдром;
- невролог: затримка фізичного та стато-кінетичного розвитку внаслідок метаболічної енцефалопатії;
- кардіолог: вторинна кардіоміопатія, ВОВ;
- окуліст: очне дно в нормі.

Також були проведені клініко-лабораторні та інструментальні обстеження:

- загальний аналіз крові: Нb 76 г/л, еритроцити $2,4 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити $8,9 \times 10^9$ /л, КП 0,94, ШОЕ 5 мм/год, п/я 1%, с/я 39%, лімфоцити 58%, моноцити 2%;
- біохімічний аналіз крові: загальний білірубін 10,9, прямих 4,5, непрямих 6,4, АЛТ 34, АСТ 56, загальний білок 36 г/л, СРБ негат., креатинін 38, сечовина 2,4;
- загальний аналіз сечі: без патологічних змін;

- копрограма: жир нейтральний — багато, жирні кислоти не знайдено, мила — небагато, слиз — рідко;
- хлориди поту — 86 ммоль/л;
- ЕКГ: синусова тахікардія. ЕВС відхилена праворуч, низьковольтажна ЕКГ у стандартних та посиленних відведеннях від кінцівок, S-тип ЕКГ;
- нейросонографія: лентикулярна васкулопатія;
- ЕхоКС: ВОВ. Порожнини серця не збільшені.

Проведене лікування включало: трансфузію еритроцитів, інфузійну терапію; антибіотикотерапію (цефтріаксон, лорікацин), верошпірон, ністатин, мальтофер, фолієву кислоту, агвантар, біогай, преднізолон, креон, метоклопрамід, лазікс, інгаляції з гіпертонічним розчином хлориду натрію.

У результаті проведеної терапії стан дитини поліпшився. Перебуває на вільному грудному вигодовуванні, смочке активно, не зригує, вагу набирає. Виходжується в ліжку. Активний. Випорожнення перетравлені, жовто-зелені, діурез достатній.

У задовільному стані дитина була виписана з відділення у віці чотирьох місяців під нагляд лікаря-педіатра ЦПСМД з діагнозом: «Муковісцидоз з панкреатичною недостатністю, набряково-анемічним синдромом, тяжким перебігом. Затримка фізичного та стато-кінетичного розвитку внаслідок метаболічної енцефалопатії. ВОВ. МАРС».

Даний випадок є показовим щодо необхідності планування вагітності, а проведення генетичного скринінгу батьків дозволить здійснити діагностику генетично детермінованих захворювань з метою попередження народження хворої дитини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антипкин Ю. Г. Современная клиническая характеристика течения муковисцидоза у детей в Украине / Ю. Г. Антипкин, Л. П. Михайлец // Репродуктивное здоровье женщины. — 2006. — № 3 (28). — С. 215—217.
2. Гембицкая Т. А. Муковисцидоз сегодня: достижения и проблемы, перспективы этиопатогенетической терапии / Т. П. Гембицкая, А. А. Черменский, Е. П. Бойцова // Врач. — 2012. — № 2. — С. 5.
3. Горovenko Н. Г. Причины неэффективного лікування дітей, хворих на муковісцидоз [Електронний ресурс] / Н. Г. Горovenko // Актуальні питання клінічної практики. — 1999. — № 6 (14). — Режим доступу : <http://www.umj.com.ua/article/2357/prichini-neeefektivnogo-likuvannya-ditej-xvorix-na-mukoviscidoz>. — Назва з екрану.
4. Ивкина С. С. Муковисцидоз у детей / С. С. Ивкина, Л. В. Кривицкая, Т. А. Латохо // Проблемы здоровья и экологии. — 2015. — № 4 (46). — С. 90—96.
5. Охотнікова О. М. Муковісцидоз у дітей: помилки ранньої діагностики та їх аналіз / О. М. Охотнікова, Ю. І. Гладун, Т. П. Іванова // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2013. — № 5 (64). — С. 15—21.
6. Disease severity in siblings with cystic fibrosis / S. L. Katz, L. J. Strug, A. L. Coates, M. Corey // *Pediatr. Pulmonol.* — 2004. — № 37. — P. 407—412.
7. Kelly D. A. Disease of the liver and biliary system in children / D. A. Kelly // Blackwell Science LTD. — Oxford, UK, 1999. — P. 141—156.
8. Southern K. W. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe / K. W. Southern, A. Munck, R. Pollit // *J. Cystic Fibrosis.* — 2007. — № 6. — P. 57—65.

Два случая заболевания детей муковисцидозом в семье

М.Е. Фесенко¹, В.И. Похилько¹, Е.А. Щербань², Л.В. Крикотенко², Ю.Л. Степченко²

¹ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

²Детская городская клиническая больница, г. Полтава, Украина

В статье приведен случай заболевания муковисцидозом двоих детей в одной семье. Данный случай иллюстрирует необходимость планирования беременности, а также генетического скрининга родителей с целью предупреждения рождения больного ребенка.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети первого года жизни, генетический скрининг.

Two cases of cystic fibrosis in children from one family

M.Ye. Fesenko¹, V.I. Pokhylko¹, O.A. Scherban², L.V.Krykotenko², Y.L.Stepchenko²

¹HSEE of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava

²Children's City Clinical Hospital of Poltava, Ukraine

Abstract. The reason for writing this article was the birth of the second child in the family with the diagnosis: Cystic fibrosis with pancreatic insufficiency, edema, anemic syndrome, severe course. Delay in physical and gender-kinetic development due to metabolic encephalopathy. Open oval window. Minor congenital heart defect. The first child in the family had cystic fibrosis with pancreatic insufficiency, edema, anemic syndrome, severe course (from the second pregnancy), died at age of 3 years. The I and III pregnancies ended in the birth of two healthy girls.

After the birth of the first child with cystic fibrosis, the parents underwent genetic testing. Major mutation in the gene SFTR deletion of exon 10 F-508It was found. Unfortunately, this pregnancy proceeded without mother's planning of birth. Examinations during pregnancy were not conducted.

We present our own clinical observation of the second child in the family with cystic fibrosis with pancreatic insufficiency, edema, anemic syndrome, severe course. The boy Z., aged 3 months 7 days was transferred from Kremenchuk City Children's Hospital with the diagnosis: Protein-energy malnutrition of 2nd degree. Intrauterine infection? Deficiency anemia of II degree. Open oval window. Reconvalescent of right-focal confluent pneumonia. From case history we know that the child born to IV pregnancy proceeded against the backdrop of gestosis of 1st trimester, in the family of mutant genes carriers. Childbirth IV, in term of 36 weeks, natural, in the main presentation, weighing 2390 g. From the moment of birth the mother notices frequent regurgitation, which intensified after 2 months of life. Weight gain is not sufficient. The infant was treated at Kremenchuk City Children's hospital for 2 weeks, after which he was transferred to the department of premature infants and pathology at Children's City Clinical Hospital of Poltava. The general condition of the infant when transferred to the department was severe due to swelling and anemia syndrome. The infant was examined by doctors: Genetics: Cystic fibrosis syndrome. Swelling and anemic syndrome. Neurologist: Delay in physical and gender-kinetic development due to metabolic encephalopathy. Cardiologist: Secondary cardiomyopathy. Open oval window. The examination in coroutine revealed a lot of neutral fat; fatty acids were not found; soap — not much; mucus — rarely. Sweat chlorides — 86 mmol/l.

As a result of therapy the infant's condition improved. The infant is on free breastfed, sucks actively, does not regurgitate, gains weight. Active. Stool is digested, yellow-green, diuresis is sufficient. At the age of 4 months, the infant was discharged from the office in satisfactory condition and was under supervision of pediatrician from Primary care center with the diagnosis: Cystic fibrosis with pancreatic insufficiency, edema, anemic syndrome, severe course. Delay in physical and gender-kinetic development due to metabolic encephalopathy. Open oval window. Minor congenital heart defect.

This case is representative in regard to the need for planning pregnancy to prevent the birth of a sick child.

Key words: cystic fibrosis, infants of the first year of life.

Сведения об авторах:

Фесенко Мария Евгеньевна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии №1 с пропедевтикой и неонатологией ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия». Адрес: г. Полтава, ул. Шевченка, 23.

Похилько Валерий Иванович — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 с пропедевтикой и неонатологией ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия». Адрес: г. Полтава, ул. Шевченка, 23.

Щербань О.А. — Детская городская клиническая больница г. Полтавы. Адрес: г. Полтава, Рыбальский переул., 10; тел.: (0532) 52-18-63.

Крикотенко Л.В. — Детская городская клиническая больница г. Полтавы. Адрес: г. Полтава, Рыбальский переул., 10; тел.: (0532) 52-18-63.

Степченко Ю.Л. — Детская городская клиническая больница г. Полтавы. Адрес: г. Полтава, Рыбальский переул., 10; тел.: (0532) 52-18-63.

Статья поступила в редакцию 07.09.2016 г.

НОВОСТИ

Ученые выяснили, почему дети стали хуже спать

Ученые крайне обеспокоены, что современные дети стали хуже спать, ведь это негативно отражается на их нервной системе.

Как выяснили специалисты из Великобритании, на качество сна влияют гаджеты, с которыми дети и подростки проводят много времени перед сном.

Как выяснили специалисты из Великобритании, на качество сна влияют гаджеты, с которыми дети и подростки проводят много времени перед сном.

Исследователи специально наблюдали за 125 тысячами детей, возраст которых составил от 6 до 19 лет.

В результате, было установлено, что дети, которые перед отходом ко сну берут в руки смартфоны или

планшеты и пользуются ими определенное время вместо того, чтобы спать, имеют проблемы со сном.

Нехватка сна провоцирует нервозность, раздражительность и общую усталость.

В итоге, у детей, которые недосыпают, ослабевает иммунная система, а также появляются другие проблемы со здоровьем, такие как ожирение, задержка роста и проч.

Именно поэтому специалисты рекомендуют родителям контролировать время использования детьми гаджетов, особенно перед сном.

Источник: med-expert.com.ua

УДК: 616.5-007.61-053.6

Л.Н. Боярская, Е.И. Подлианова, Г.Н. Дмитрикова**Два случая пахидермодактилии у подростков**

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):123-126; doi 10.15574/SP.2016.78.123

Пахидермодактилия является редкой формой фиброматоза пальцев. Заболевание характеризуется утолщением мягких тканей на латеральных поверхностях проксимальных межфаланговых суставах пальцев кисти. Возможным триггером является повторяющаяся минимальная травматизация пальцев в период эмоционального дистресса пациента. Заболевание следует дифференцировать, в первую очередь, с ювенильным ревматоидным артритом. Пахидермодактилия имеет доброкачественное течение и не требует лечения. В статье представлены клинические случаи двух пациентов, которым в ходе обследования в отделение кардиоревматологии городской детской многопрофильной больницы №5 г. Запорожье был выставлен диагноз пахидермодактилии.

Ключевые слова: пахидермодактилия, ювенильный идиопатический артрит, фиброматоз.

Пахидермодактилия — редкая форма фиброматоза кожи пальцев кисти [7]. Клинически заболевание характеризуется утолщением мягких тканей латеральных поверхностей проксимальных фаланг пальцев кисти, которое распространяется и на область межфаланговых суставов, что придает пальцам веретенообразную форму. Это может служить причиной ошибочной диагностики ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) и назначения неоправданного лечения [3].

Впервые заболевание описано в 1973 году. На сегодняшний день в мире зарегистрировано около 150 случаев [4]. Встречается преимущественно у мальчиков пубертатного периода и молодых мужчин. Этиология заболевания неизвестна. Предполагается, что провоцировать развитие заболевания может повторяющаяся травматизация кожи у пациентов, имеющих привычку переплетать и сжимать пальцы, что часто бывает при эмоциональном напряжении [5].

Диагноз пахидермодактилии ставится на основании типичной клиники и рутинных лабораторных исследований, которые не обнаруживают воспалительных или аутоиммунных изменений в организме. Рентгенологическое, ультрасонографическое, магнитно-резонансное исследования подтверждают вовлеченность в процесс только мягких тканей и отсутствие изменений со стороны суставов. Предлагаются следующие диагностические критерии [6]:

- отсутствие общих симптомов;
- отсутствие утренней скованности;
- отсутствие боли при движении и болезненности при пальпации;
- утолщение мягких тканей на латеральных поверхностях пальцев, а не по всей их окружности; контактная мацерация кожи в области наибольшего утолщения пальцев;
- отсутствие отклонений от нормы в результатах лабораторных исследований;
- при рентгенологическом исследовании выявление только отечности мягких тканей.

Морфологически в биоптате кожи с подлежащими периартикулярными тканями отмечаются гиперкератоз, акантоцитоз, утолщение дермы с нерегулярными пучками утолщенного коллагена и небольшими депозитами муцина [1]. Гистологическое исследование, по данным

ряда авторов [8], не является необходимым.

Дифференциальную диагностику рекомендуется проводить с врожденной узловатостью пальцев кисти, гранулемой инородного тела, пальмоплантарной кератодермией, пахидермопериостозом, акромегалией, болезнями щитовидной железы, псориазом, паранеопластическими процессами с поражением пальцев, саркомой, тельцами Гаррода у виолончелистов, туберозным склерозом, инфантильным фиброматозом [1]. В педиатрической практике чаще всего приходится исключать ЮРА и реактивные артриты.

Течение заболевания доброкачественное и лечения не требует. Изменения кожи могут сохраняться на протяжении нескольких лет и спонтанно регрессировать, особенно при прекращении травматизации пальцев [2]. В то же время некоторые авторы сообщают об эффективности местных глюкокортикоидов, стабилизатора мембран тучных клеток траниласта и даже хирургического лечения при значительном косметическом дефекте [5,9,10]. Своевременная диагностика заболевания позволяет избежать необоснованного назначения агрессивной терапии.

В статье представлены клинические случаи двух пациентов, которым в ходе обследования в отделении кардиоревматологии городской детской многопрофильной больницы №5 г. Запорожье был выставлен диагноз «Пахидермодактилия».

Случай 1. Больной В., 13 лет, мальчик. Направлен с жалобами на утолщение проксимальных межфаланговых суставов кистей. Амбулаторно заподозрен ЮРА.

Анамнез болезни: впервые пациент стал отмечать утолщения в области межфаланговых суставов кистей в 12 лет. Болезненности и дискомфорта при движении это не приносило, поэтому за медицинской помощью не обращался. Со временем появились на латеральных поверхностях указанных суставов участки умеренного кератоза.

При объективном осмотре физическое развитие соответствует возрасту, кожные покровы и видимые слизистые розовые, в легких везикулярное дыхание, границы относительной сердечной тупости возрастные, тоны сердца ритмичные, ЧСС 78 уд./мин., АД 115/65 мм рт. ст., органы брюшной полости без патологических изменений, отеков нет. Движения во всех суставах выполняются в полном объеме, безболезненны. Status lokalis: отмечается безболезненные, подвижные утолщения мягких тканей

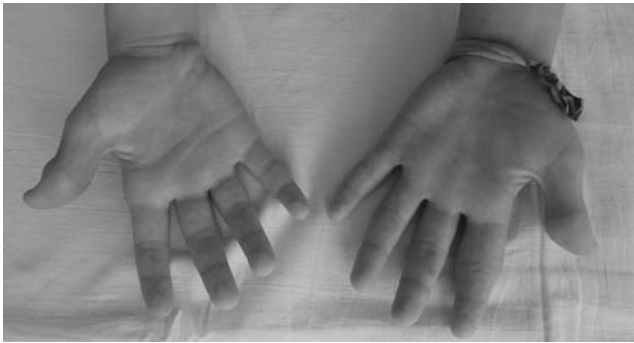


Рис.1. Утолщения мягких тканей вокруг проксимальных межфаланговых суставов I и II пальцев правой кисти и II пальца левой кисти, пястно-фалангового сустава II пальца правой кисти (ладонная поверхность)



Рис.2. Утолщения мягких тканей вокруг проксимальных межфаланговых суставов I и II пальцев правой кисти и II пальца левой кисти, пястно-фалангового сустава II пальца правой кисти (тыльная поверхность)



Рис.3. Рентгенография кистей больного В. — отсутствие изменений костной ткани, утолщения мягких тканей вокруг проксимальных межфаланговых суставов I и II пальцев правой кисти и II пальца левой кисти, пястно-фалангового сустава II пальца правой кисти

вокруг проксимальных межфаланговых суставов I и II пальцев правой кисти и II пальца левой кисти, пястно-фалангового сустава II пальца правой кисти (рис. 1, 2).

В ходе проведенного обследования данные за воспалительные заболевания, в т.ч. аутоиммунного генеза, получены не были. При УЗИ суставов обнаружено только нез-



Рис.4. Утолщения мягких тканей латеральных поверхностей проксимальных фаланг II–IV пальцев обеих кистей больного С.



Рис.5. Утолщения мягких тканей латеральных поверхностей проксимальных фаланг III пальца правой кисти больного С.

начительное увеличение в проксимальном направлении мягких тканей вокруг пястно-фалангового сустава II пальца правой кисти и проксимального межфалангового сустава II пальца левой кисти. На рентгенограмме кистей выявлено утолщение мягких тканей вокруг указанных суставов без признаков патологических изменений костной ткани (рис. 3). От проведения биопсии мягких тканей мать ребенка отказалась.

Учитывая полученные результаты обследования, пациенту выставлен диагноз «Пахидермодактилия».

Случай 2. Мальчик С., 17 лет, обратился к врачу по поводу деформаций пальцев обеих кистей. Болен около двух лет. Ранее обследовался у ревматолога по поводу



Рис.6. Рентгенография кистей больного С.: утолщения мягких тканей латеральных поверхностей проксимальных фаланг II–IV пальцев обеих кистей, отсутствие изменений костной ткани. предполагаемого ЮРА. Лечения не получал ввиду сомнений в диагнозе.

Анамнез жизни без особенностей. Наследственность не отягощена. Отмечается привычка ребенка переплетать пальцы рук «в замок» с последующим сжатием кистей. При этом максимальное давление приходится на латеральные поверхности проксимальных фаланг. Этим приемом ребенок уменьшает явления стресса.

При объективном осмотре кожные покровы и видимые слизистые розовые, патологических изменений со стороны внутренних органов не выявлено, движения во всех суставах не ограничены, безболезненны. Лихорадки, утренней скованности суставов не отмечается. Status lokalis: форма пальцев кистей веретенообразная, напоминает деформацию при ЮРА (рис. 4). Отмечаются безболезненные утолщения мягких тканей латеральных поверхностей проксимальных фаланг II–IV пальцев обеих кистей. Эти утолщения распространяются на область межфалан-

говых суставов, имеют обычную, сравнимую с окружающими неизменными тканями, плотность (рис. 5). Кожа над ними утолщена, очагово пигментирована, подвижна, с пластинчатым шелушением над очагами пигментации. Движения в суставах кистей в полном объеме.

При лабораторном обследовании общеклинические и биохимические анализы в пределах нормы, маркеры воспаления и аутоиммунных процессов отрицательные. Незначительно повышен уровень холестерина 5,38 ммоль/л.

При УЗИ кистей отмечается равномерное утолщение подкожно-жировой клетчатки II–IV пальцев кистей. Пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые суставы обычной формы, суставные концы четкие, ровные, капсулы суставов не изменены, повышенного содержания внутрисуставной жидкости, повышенной васкуляризации не выявлено. На рентгенограмме определяется утолщение мягких тканей латеральных поверхностей II–IV пальцев кистей, костно-суставных деформаций нет (рис. 6). От проведения биопсии мягких тканей мать ребенка отказалась.

Учитывая доброкачественный характер заболевания, отсутствие артралгий, утренней скованности, патологических изменений при лабораторном обследовании, а также выявленные изменения при УЗИ и рентгенографии кистей, пациенту выставлен диагноз «Пахидермодактилия».

В настоящее время мы продолжаем наблюдение за пациентами для оценки качества их жизни и уточнения динамики заболевания.

Выводы

Представленные случаи пахидермодактилии у подростков демонстрируют схожесть локальных проявлений заболевания с ревматоидным артритом. Учитывая редкую встречаемость заболевания, сложность диагностики, описанные примеры будут полезны врачам общей практики, педиатрам, дерматологам, ортопедам, кардиоревматологам, что расширит их представление о патологии, позволит избежать необоснованного назначения агрессивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пахидермодактилия в практике ревматолога / И. А. Чикова, М. М. Костик, Е. В. Синельникова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2015. — № 53 (3). — С. 319–322.
2. Ювенильный артрит: особенности клинико-инструментальной картины и дифференциальной диагностики / Кожевников А. Н., Н. А. Поздеева, М. А. Конев [и др.] // Лечащий врач. — 2016. — № 5. — С. 88–92.
3. A case of pachydermodactyly in a seventeen year old associated with repetitive minor trauma / W. Abdelrahman, M. Y. Walsh, A. Smyth, D. Alderice // Dermatol Online J. — 2016. — № 22 (8). pii: 13030/qt9zw0w33v.
4. Case for diagnosis. Pachydermodactyly / Requena C. B., Miot H. A., Marques M. E., Miot L. D. // An Bras Dermatol. — 2014. — Mar-Apr. — Vol. 89 (2). — P. 359–60.
5. Higuchi C. Pachydermodactyly treated with tranilast in a young girl / C. Higuchi, T. Tomita, H. Yoshikawa // Case Rep Orthop. — 2014. — 132854. doi: 10.1155/2014/132854.
6. Pachydermodactyly: three new cases in Taiwan / C. K. Chen, S. D. Shyur, S. H. Chu [et al.] // J. Microbiol. Immun. Infect. — 2012. — Vol. 48 (3). — P. 340–344.
7. Sang-Hee Seo. A Case of Pachydermodactyly / Seo Sang-Hee, Hyun-Woo Sung // Ann Dermatol. — 2011. — Vol. 23 (2). — P. 258–261.
8. Seo S. H. A case of pachydermodactyly / S. H. Seo, H. W. Sung // Ann Dermatol. — 2011. — Vol. 23 (2). — P. 258–61.
9. Surgical Management of Unilateral Soft Tissue Swelling around the Proximal Interphalangeal Joint in an Adolescent: A Case Report of Pachydermodactyly / Kato N., Niitsu M., Kawabe T. [et al.] // Case Rep. Orthop. — 2015; 242078. doi: 10.1155/2015/242078.
10. Symmetrical fusiform swellings around the proximal interphalangeal joints // Dermatol Pract Concept. — 2015. — Jul. — Vol. 5 (3). — P. 53–54. doi: 10.5826/dpc.0503a12.

Два випадки пахідермодактилії у підлітків

Л.М. Боярська, І.О. Подліанова, Г.М. Дмитрякова

Запорізький державний медичний університет, Україна

Пахідермодактилія є рідкісною формою фіброматозу пальців. Захворювання характеризується потовщенням м'яких тканин на латеральних поверхнях проксимальних міжфалангових суглобів пальців кисті. Можливим тригером є мінімальна, повторна травматизація пальців у період емоційного дистресу пацієнта. Захворювання слід диференціювати, передусім, з ювенільним ревматоїдним артритом. Пахідермодактилія має доброякісний перебіг і не потребує лікування. У статті наведені клінічні випадки двох пацієнтів, яким під час обстеження у відділенні кардіоревматології міської дитячої багатопрофільної лікарні №5 м. Запоріжжя був виставлений діагноз пахідермодактилії.

Ключові слова: пахідермодактилія, ювенільний ідіопатичний артрит, фіброматоз.

Two Case of Pachydermodactyly in teenagers

L.N. Boyarskaya, E.I. Podlianova, G.N. Dmytryakova

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Pachydermodactyly is a rare form of digital fibromatosis. The disease is characterized by soft tissue swelling that affects the lateral aspects of the proximal interphalangeal joints of the fingers. Its possible triggers are recurrent minimal trauma of the fingers when feeling emotional distress. This disorder should be considered in the differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis. The disease is benign and does not require treatment. The article presents two cases of pachydermodactyly in adolescent boys.

Key words: pachydermodactyly; juvenile idiopathic arthritis; fibromatosis.

Сведения об авторах:

Боярская Людмила Николаевна — к.мед.н., проф., зав. каф. детских болезней ФПО Запорожского государственного медицинского университета. Тел. (061) 224-93-75.

Подлианова Елена Ивановна — к.мед.н., доц. каф. детских болезней ФПО ЗГМУ. Тел. (061) 224-93-75.

Дмитрякова Галина Николаевна — ассистент каф. детских болезней ФПО ЗГМУ. Тел. (061) 224-93-75.

Статья поступила в редакцию 07.09.2016 г.

НОВОСТИ

Обнаружена генетическая предрасположенность к отиту

Американские специалисты обнаружили потенциальную генетическую причину увеличения риска развития инфекции среднего уха, или среднего отита.

К симптомам отита у детей относятся боль в ухе, высокая температура, снижение слуха. Как правило, причиной отита становятся бактерии (пневмококки, стафилококки, гемофильная палочка, синегнойная палочка и др.). Новое исследование показало, что существует генетическая предрасположенность к отиту.

Анализ образцов ДНК 13 тысяч детей выявил связь между инфекцией среднего уха и участком хромосомы 6, содержащем ген FNDC1. Последующие исследования на мышах подтвердили существование этой взаимосвязи.

«Функция гена FNDC1 в организме человека не была хорошо изучена. Мы знаем, что FNDC1 кодирует

белок, влияющий на воспалительный процесс», — говорит руководитель исследования доктор Хакоу Хакоунарсон. По словам ученого, исследование подтвердило, что генетика играет важную роль в восприимчивости организма к отиту.

Отит — одно из самых распространенных заболеваний у детей. По статистике, отит входит в число ведущих причин при назначении детям антибиотиков. Новое открытие может помочь в создании более эффективных методов лечения отита.

Исследование было опубликовано в журнале Nature Communications, кратко о нем пишет UPI.

Текст: Анна Хотеева

Источник: med-expert.com.ua



АСОЦІАЦІЯ ВИРОБНИКІВ МІНЕРАЛЬНИХ ТА ПИТНИХ ВОД УКРАЇНИ

82% детей в Украине потребляют сладкие газированные напитки*

Ассоциация производителей минеральных и питьевых вод Украины и Ассоциация диетологов Украины совместно с исследовательской компанией Ipsos изучили особенности потребления различных напитков среди детей. Выяснилось, что 82% детей и подростков в возрасте 7–17 лет потребляют газированные напитки с сахаром. В ходе исследования было установлено, с какой периодичностью дети разного возраста употребляют сладкие и другие напитки, а также выявлена зависимость между уровнем потребления напитков с сахаром детьми и их родителями. Полученные результаты заставляют задуматься, к чему может привести регулярное употребление сладких напитков и как бороться с негативными последствиями для здоровья украинских детей.

Как показало исследование, 82% городских детей и подростков школьного возраста пьют напитки с сахаром. При этом 53% пьют сладкую воду раз в неделю и чаще, а 4% употребляют сладкие газированные напитки каждый день. 44% респондентов сообщили, что сладкую воду им дают родители.

Из данного исследования можно сделать вывод о том, что дети повторяют поведение и привычки родителей в питании и в выборе напитков. Зависимость между уровнем потребления напитков с сахаром среди детей и их родителей — очевидна. Ведь 43% из тех детей, чьи родители регулярно пьют газированные сладкие напитки, также часто их употребляют.

— Это еще одно важное исследование, результаты которого заставляют не только задуматься, но и действовать. В семье и в учебных заведениях детей и подростков должны постоянно предостерегать об опасности чрезмерной привязанности к сладким газированным напиткам, а также сокам, нектарам,

сладким молочным продуктам. Предупредить детское ожирение можно, например, путем выбора в пользу обычной питьевой воды вместо сладких напитков. Врачам, диетологам, учителям и, в первую очередь, родителям следует делать все возможное, чтобы дети употребляли меньше напитков с сахаром, — подчеркивает Олег Швец, президент Ассоциации диетологов Украины.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, разработанным еще в 2002 году, ежедневный уровень потребления сахара не должен превышать 10% от общего рациона, то есть составлять не более 50 граммов в сутки. В последние годы международные организации, включая ВОЗ, настаивают на еще большем ограничении сахара на уровне менее 5% суточной калорийности, или 25 граммов в сутки.

Из-за превышения нормы потребления сахара могут возникнуть серьезные проблемы: дефицит кальция и витамина D, ожирение, негативное влияние на кожу, ослабление иммунитета, а в будущем — сахарный диабет, сердечно-сосудистые болезни или рак. Так как детский организм значительно чувствительнее, чем организм взрослого человека, регулярное употребление сладких напитков может нанести непоправимый вред здоровью ребенка.

Американская исследовательница Клэр Вонг из Медицинской школы здравоохранения Мейлмана (Нью-Йорк) убедилась, что избежать негативных последствий от потребления напитков с сахаром можно путем замены сладкой воды на обычную питьевую. В ходе своего исследования, проведенного среди детей и подростков в возрасте 2–19 лет, она выяснила, что замена 220 г сладкого напитка обычной водой может снизить уровень пищевой ценности ежедневного рациона на 235 ккал. **

* 82% детей школьного возраста выбрали сладкие газированные напитки в ответ на вопрос «Какие напитки ты пьешь, неважно как часто ты это делаешь?»

** Результаты исследования Клэр Вонг: <http://www.medicalnewstoday.com/releases/145252.php>

— Привычку потреблять воду нужно прививать с детства, — считает Оксана Бамбура, директор Ассоциации минеральных и питьевых вод Украины. — Из всех напитков только вода обеспечивает нормальное функционирование организма детей и подростков, помогает пище усваиваться, транспортирует витамины, минералы и другие питательные вещества к клеткам.

82% — эта цифра свидетельствует о том, что здоровое будущее украинской нации может находиться под угрозой. Поэтому и возникает потребность убедить общественность в том, что каждый из родителей отвечает за здоровое и активное развитие своего ребенка. Лучший способ гарантировать такое развитие — стать хорошим примером: регулярно потреблять воду, исключить из собственного рациона сладкие напитки, а также уделять достаточно внимания здоровому питьевому режиму своего ребенка.

Об Ассоциации диетологов Украины

Ассоциация диетологов Украины основана в 2012 году в качестве профессиональной организации врачей, которые занимаются проблемами питания. Главной целью деятельности Ассоциации является популяризация здорового выбора в питании украинцев для сохранения надлежащего уровня здоровья, уменьшение риска заболеваний и обеспечения активного долголетия.

О компании Ipsos в Украине

Ipsos в Украине входит в международную компанию Ipsos Group (www.ipsos.com), которая специализируется на исследованиях рыночных процессов и поведенческих реакций потребителей. Ipsos Group основана в 1975 году, на данный момент работает

в 86 странах мира и входит в тройку мировых лидеров. Ipsos в Украине успешно реализует проекты на рынке маркетинговых исследований в течение 12 лет, а также координирует исследования в 11 постсоветских странах. Опытные продукты компании призваны помочь клиентам в понимании потребностей и предпочтений своих потребителей, а также способствовать принятию компаниями верных решений даже в самых сложных ситуациях. Ipsos концентрируется в пяти областях исследований: исследованиях рекламы; маркетинговых исследованиях, в частности потребительского поведения и отношения к брендам, продуктам; медиа-исследованиях; исследованиях мыслей и социальной проблематике; качественных исследованиях и управленческих исследованиях.

Об Ассоциации производителей минеральных и питьевых вод Украины

Ассоциация производителей минеральных и питьевых вод Украины (АВМПВУ) основана в 2010 году и начала активную работу с 24 января 2012 года. Целью Ассоциации стало создание надежной платформы для обеспечения динамичного развития отрасли производства природной питьевой воды в Украине. Почетный президент Ассоциации — Стрикаленко Татьяна Васильевна, доктор медицинский наук, профессор. Ассоциация Производителей минеральных и питьевых вод Украины является членом Европейской Федерации бутилированных вод (EFBW).

***Пресс-служба Ассоциации
производителей минеральных
и питьевых вод.***

***info@bottledwater.org.ua
067 465 27 95***

МЕДИЧНИЙ СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ ФОРУМ



14-16 березня

Київ • МВЦ • Ⓜ Лівобережна



Розділи:

- Дієтологія
- Ортопедія
- Дерматологія
- Реабілітація
- Пластична хірургія
- Оториноларингологія

Організатори:



В рамках:
Конгресу індустрії краси
Estet Beauty Expo



Тел: +38 (044) 496 86 45 / e-mail: MedForum@pe.com.ua

www.medforum.kiev.ua

Правила подачи и оформления статей

Авторская статья направляется в редакцию по электронной почте в формате MS Word с приложением сканированных копий официального направления и первой (титульной) страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (*.pdf). Печатный экземпляр рукописи, подписанный автором (ами), и оригинал официального направления высылаются по почте на адрес редакции.

Текст статьи принимается на украинском, русском или английском языках.

Структура материала: введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, основные задания и методы исследования; основная часть (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейших исследований в данном направлении; список литературы (два варианта), рефераты на русском, украинском и английском языках. Объем реферата не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются ключевые слова (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Реферат является независимым от статьи источником информации, кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам. Он будет опубликован отдельно от основного текста статьи и должен быть понятным без самой публикации.

Реферат к оригинальной статье должен быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение; д) ключевые слова. Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом. Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) реферат должен включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, название статьи, название учреждения, где работают авторы, город, страна.

Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel, фотографии должны быть сохранены в одном из следующих форматов: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi). Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания. В подписи к рисунку приводят его название, расшифровывают все условные обозначения (цифры, буквы, кривые и т.д.). Таблицы должны быть компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно отвечать приведенным в тексте.

Ссылки на литературные источники в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы.

Необходимо подавать два варианта списка литературы.

Первый вариант. Список литературы подается сразу же за текстом и оформляется в соответствии с ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, используемым в диссертационных работах. Авторы упоминаются по алфавиту — сначала работы отечественных авторов, а также иностранных, опубликованные на русском или украинском языках, далее — иностранных авторов, а также отечественных, опубликованные на иностранных языках. Все источники должны быть пронумерованы и иметь не более 5–7-летнюю давность.

Пример оформления:

Бадалян Л. О. Детская неврология / Л. О. Бадалян — М. : МЕДпресс-информ, 2010. — 608 с.

Волосянко А. Б. Ефективність корекції ендотеліальної дисфункції в дітей із мікроаномаліями розвитку серця інгібіторами ангіотензину конверту вального фактору / А. Б. Волосянко, О. Б. Синоверська, Л. Я. Литвинець // Буковинський мед. вісн. — 2007. — Т. 11, № 2. — С. 23–27.

Дедов И. И. Руководство по детской эндокринологии / И. И. Дедов, В. А. Петеркова — М. : Универсум Паблишинг, 2006. — 595 с.

Референтные значения тиреотропного гормона и распространенность субклинических нарушений функции щитовидной железы у подростков в регионе легкого йодного дефицита / А. В. Княев, Л. И. Савельев, Л. Ю. Герасимова [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2008. — № 4 (54). — С. 14–17.

Второй вариант необходим для анализа статьи в международных наукометрических базах данных, он полностью повторяет первый, но источники на украинском и русском языках **ПЕРЕВОДЯТСЯ!** на английский язык. Нельзя использовать предусмотренные ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 знаки разделения: // и.

Пример оформления:

Для статей: Фамилии авторов и название журнала подаются в транслитерации латиницей, название статьи — на английском языке. Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of article. Title of Journal. 10(2); 3: 49–53.

Kaplin VV, Uglov SR, Bulaev OF, Goncharov VJ, Voronin AA, Piestrup MA.

2002. Tunable, monochromatic x rays using the internal beam of a betatron. Applied Physics Letters. 18(80); 3: 3427–3429.

Kulikov VA, Sannikov DV, Vavilov VP. 1998. Use of the acoustic method of free oscillations for diagnostics of reinforced concrete foundations of contact networks. Defektoskopiya. 7: 40–49.

Levey A, Glickstein JS, Kleinman CS et al. 2010. The Impact of Prenatal Diagnosis of Complex Congenital Heart Disease on Neonatal Outcomes. Pediatr Cardiol. 31(5): 587–597.

Сокращения в тексте слов, имен, терминов (кроме общеизвестных) не допускаются. Аббревиатура расшифровывается после первого упоминания и остается неизменной по всему тексту.

Статья заканчивается сведениями об авторах. Указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов; идентификатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Сокращения не допускаются. Автор, ответственный за связь с редакцией, указывает свой мобильный/контактный номер телефона. Если автор работает в нескольких организациях, указываются данные по всем организациям.

Печатный вариант статьи сопровождается официальным направлением от учреждения, в котором была выполнена работа, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати. На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов и информация о процентном вкладе в работу каждого из авторов.

Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) несут авторы.

Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статьи может осуществляться без объяснения его причин и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.

Редколлегия



від **45** кг¹



від **15** кг²



від **5** до **14** кг³



Регістраційні посвідчення: № UA/7234/02/01 від 08.05.2015 р., до 08.05.2020 р.; № UA/7234/03/02 від 14.12.2012 р., до 14.12.2017 р.; № UA/7234/03/01 від 31.08.2012 р., до 31.08.2017 р.

АЗИМЕД®

Інфекції долає просто, незалежно від зросту

► Доведена біоеквівалентність препарату щодо оригінального засобу⁴

► Простий і ефективний курс лікування, прийом лише 1 раз на день^{1, 2, 3, 5, 6}

Азимед®, таблетки^{1,4}

Діюча речовина: azithromycin (азитроміцин); 1 таблетка містить азитроміцину дигідрату, у перерахуванні на азитроміцин, 500 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТС J01F A10.

Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- Інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- Інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- Інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешіха, імпетиго, вторинні підерматози, лікування нетяжких форм Акне вульгаріс;
- Інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*.

Противпоказання. Підвищена чутливість до азитроміцину, еритромицину, до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, до будь-якого іншого компонента препарату. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків.

Побічні реакції. Свербіж, висипання; нудота, діарея; головний біль та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу)⁵.

1. Азимед® 500 мг №3 від 45 кг.

2. Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл дітям від 15 кг.

3. Азимед® 100 мг/5 мл 20 мл дітям від 5 кг до 14 кг.

4. Оцінка взаємозамінюваності Азимеда — біоеквівалентність доведена! І: А. Зупанец, д. мед. н., професор; Н. П. Безуляк, к. мед. н., доцент; В. В. Либина, к. біол. н.; І. Н. Орлова, І. В. Кудрис, Ю. Г. Кувайсков. Національний фармацевтичний університет, Харків; ГП «Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины»; Корпорация «Артериум», Київ: №1 (167) / 2013, «Ліки України».

5. Інформація надана в скороченому вигляді. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Азимед®, таблетки.

6. Інформація надана в скороченому вигляді. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Азимед®, порошок для оральної суспензії.

Азимед®, порошок для оральної суспензії^{2,3,5}

Склад. Діюча речовина: азитроміцин (azithromycin).

1) Азимед®, 100 мг/5 мл по 20 мл. порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 100 мг;

2) Азимед®, 200 мг/5 мл по 30 мл. порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 200 мг;

Допоміжні речовини: сахароза, натрію фосфат, гідроксипропілцелюлоза, ксантанова камедь, кремнію діоксид колоїдний безводний, ароматизатор вишня, ароматизатор банан, ароматизатор ваніль.

Лікарська форма. Порошок для оральної суспензії.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТС J01F A10.

Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- Інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- Інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- Інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешіха, імпетиго, вторинні підерматози.

Противпоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних антибіотиків. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід застосовувати одночасно з похідними ріжків.

Побічні реакції. Рідко з боку крові та лімфатичної системи, психіки, органів слуху, серцево-судинної системи, системні порушення; нечасто та рідко з боку нервової системи, шкіри; часто з боку травного тракту — нудота, блювання, діарея, дискомфорт у животі та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу)⁵.

Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл. порошок д/оральної суспензії:

- Для отримання 25 мл однорідної суспензії необхідно додати 11 мл дистильованої або прокип'яченої і охолодженої води у флакон з 400 мг азитроміцину;
- Застосовують дітям з масою тіла більше 5 кг до 14 кг.

Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл. порошок д/оральної суспензії:

- Для отримання 35 мл однорідної суспензії необхідно додати 14,5 мл дистильованої або прокип'яченої і охолодженої води у флакон з 1200 мг азитроміцину;
- Застосовують дітям з масою тіла більше 15 кг.

Міжнародне непатентоване найменування: Azithromycin. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139).

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності.

Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 13.10.2016 р.

До складу Корпорації «Артериум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артериум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM

Цефодокс

При інфекціях ЛОР-органів та дихальних шляхів

10 років успіху



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: діюча речовина: cefodoxime; 1 таблетка містить цефодоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг; 5 мл суспензії містять цефодоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг. Лікарська форма: таблетки, відриті півовальною оболонкою; порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до цефодоксиму збудниками: ЛОР-органів (включаючи синусит, тонзиліт, фарингіт); для лікування тонзиліту і фарингіту Цефодокс призначають у разі хронічної або рецидивуючої інфекції, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкозастосовуваних антибіотиків; дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит); шкря та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфекційні рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнений гонококовий уретрит. Протипоказання. Підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспоринів, пеніцилінів. Дітячий вік до 12 років (таблетки). Спадкова непереносимість фруктози або недостатність сахарози-ізомальтази. Спосіб застосування та дози. Суспензія Цефодокс призначена для застосування у пацієнтів. Готову суспензію слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Таблетки Цефодокс слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Немає необхідності змінювати дозу для дітей з печінковою недостатністю. Порушення функції нирок. Немає необхідності змінювати дозу лікарського засобу Цефодокс якщо кліренс креатиніну >40 мл/хв, якщо концентрація креатиніну нижче 40 мл/хв, фармакокінетичні дослідження вказують на збільшення періоду напіввиведення та максимальної концентрації у плазмі крові, тому доза препарату повинна бути відрегуована; хворим, які перебувають на гемодіалізі, призначають розраховану залежно від маси тіла разову дозу після кожного сеансу діалізу. Дітям віком від 5 місяців до 12 років препарат призначають у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у 2 прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальною функцією нирок рекомендовані такі дози: синусит – 200 мг двічі на добу, інші інфекції ЛОР-органів (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) – 100 мг двічі на добу, інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) – 100-200 мг двічі на добу, неускладнені інфекції верхніх сечовивідних шляхів (гострий пієлонефрит) – 200 мг двічі на добу, неускладнені інфекції нижніх сечовивідних шляхів (цистит) – 100 мг двічі на добу, інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфекційні рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки) – 200 мг двічі на добу, неускладнений проксетил уретрит – 200 мг однократно. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Пацієнти літнього віку не мають необхідності змінювати дозу лікарського засобу з нормальною функцією нирок. Побічні реакції. Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), рідко (≥1/10 000, <1/1000), дуже рідко (<1/10 000). Інфекції та інвазії: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибами роду Candida; нечутливими до цефодоксиму, дуже рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків. З боку кровообігання: рідко – еозинофілія; дуже рідко – лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, агранулоцитоз, змінення концентрації гемоглобіну, гемолітична анемія. З боку імунної системи: рідко – гіперчутливість, анафілактичні реакції. Метаболічні порушення: рідко – зневодження, подрага, периферичний набряк, збільшення маси тіла. З боку кістково-м'язової системи: рідко – міалгія. З боку нервової системи: нечасто – цефалгія; рідко – вертиго; дуже рідко – запаморочення, безсоння, сонливість, невроз, роздратованість, нервозність, незвичні сновидіння, погіршення зору, сплутаність свідомості, нічні жахи, парестезія. З боку дихальної системи: рідко – астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, адуха, плевральний випіт, пневмонія, синусит. З боку травного тракту: рідко – діарея; нечасто – біль у животі, нудота; рідко – відчуття спраги, тенезми, здуття живота, бльовання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт. З боку гепатобіліарної системи: рідко – холестаatiche ураження печінки. З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макулозні висипання, грибковий дерматит, запущування, сухість шкіри, випадання волосся, везикулярні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема. З боку сечостатевої системи: рідко – гематурія, інфекції сечових шляхів, метрорагія, дизурія, часті сечовиділення, протейурія, вагінальний кандидоз. З боку серцево-судинної системи: рідко – застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцебиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія. З боку органів чуття: рідко – порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах. Загальні розлади: рідко – дискомфорт, втомованість, астенія, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у попереk), гарячка, генералізований біль, мікробіологічне дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція, набряк обличчя, бактеріальні інфекції, паразитарні інфекції. Лабораторні показники: рідко – підвищення показників функціональних печінкових тестів АсАТ, АлАТ, рівня лужної фосфатази, білірубіну, сечовини і креатиніну, позитивна реакція Кумбса. Передозування. Симптоми: нудота, бльовання, абдомінальний біль, діарея. У разі передозування, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, можливе виникнення цефалопатії. Випадки цефалопатії, як правило, оборотні при низьких рівнях цефодоксиму у плазмі крові. Лікування. Гемодіаліз, перитонеальний діаліз. Терапія симптоматична.

P.L.: UA41520101, UA41520201, UA41520102, UA41520202



З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.