

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

ISSN 1992-5913

1(65)2015

Подписной индекс 09850

DOI: повышаем индекс цитирования ученых
Подробнее читайте на стр. 8

Флавамед®:
Амброксол

Стимулює
цилярну активність¹

Активує вироблення
сурфактанту¹

Має антиоксидантну²
та протизапальну³
дії⁴

**Флавамед®
Форте**
для перемоги над
вологим кашлем!

1. Мельниченко Г.П. (2012) Антибактериальное действие амброксола при лечении бронхитов. *Вестник педиатрии*. 11(11): 11-15.
2. Мельниченко Г.П. (2012) Антиоксидантное действие амброксола при лечении бронхитов. *Вестник педиатрии*. 11(11): 11-15.
3. Мельниченко Г.П. (2012) Противоспалительное действие амброксола при лечении бронхитов. *Вестник педиатрии*. 11(11): 11-15.
4. Мельниченко Г.П. (2012) Иммуномодулирующее действие амброксола при лечении бронхитов. *Вестник педиатрии*. 11(11): 11-15.

Флавамед® Форте — это препарат, который стимулирует работу ресничек в бронхах, что способствует выведению слизи и уменьшению воспаления. Благодаря этому, Флавамед® Форте помогает быстрее справиться с влажным кашлем и предотвратить его переход в хроническую форму. Препарат также обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, что способствует укреплению иммунитета и снижению риска повторных заболеваний.

Флавамед® Форте — это препарат, который стимулирует работу ресничек в бронхах, что способствует выведению слизи и уменьшению воспаления. Благодаря этому, Флавамед® Форте помогает быстрее справиться с влажным кашлем и предотвратить его переход в хроническую форму. Препарат также обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, что способствует укреплению иммунитета и снижению риска повторных заболеваний.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Віброцил *Ніжне звільнення від нежитю!*

Ефективний при ринітах різного походження

Подвійна формула - потрібна дія:

- судинозужувальна
- протинабрякова
- протилергійна

Зберігає захисні функції
слизової оболонки:

- має м'який судинозужувальний ефект¹
- не знижує кровообіг в слизовій оболонці носа та навколососисових пазах²
- не викликає реактивну гіперемію³
- має фізіологічний рівень pH та осмотичності⁴

NOVARTIS

¹Результати дослідження, опубліковані в журналі "Российская оториноларингология" №6 (19), 2009.
²Патент на препарат, опублікований в журналі "Вестник педиатрии" №1 (1), 2010.
³Дані / Проф. Кривоштан С.П. Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ / Современная педиатрия. — 2011. — № 5(38).
⁴Андреев К.В., Бонд М. Адгезивность в лечении ринита. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994 Mar-Apr;103(2 Pt 1):179-82.
⁵Морозов С.В. Использование топических деконгестантов в лечении ринита // Педиатрия. — 2010. — С. 24-28.
Результаты исследования, опубликованные в журнале "Вестник педиатрии" №1 (1), 2010.
Виброцил, спрей назальный, 10 мл (р. п. № UA4264/01/01 від 19.03.2011). Виброцил, спрей назальный, 10 мл (р. п. № UA4264/02/01 від 19.03.2011). Виброцил, спрей назальный, 12 г (р. п. № UA4264/03/01 від 19.03.2011). Для розведення у спеціалізовані встановлення, призначені для медичних установ, ліквідації захворювань в спеціалізованих медичних закладах. Дітям, віком до 6 років, забороняється прийом препаратів, у складі яких містяться лікарські речовини, які можуть викликати алергічні реакції. Прочитайте інструкцію до кожного препарату. Подано: 18.01.15 від 01.02.2015.

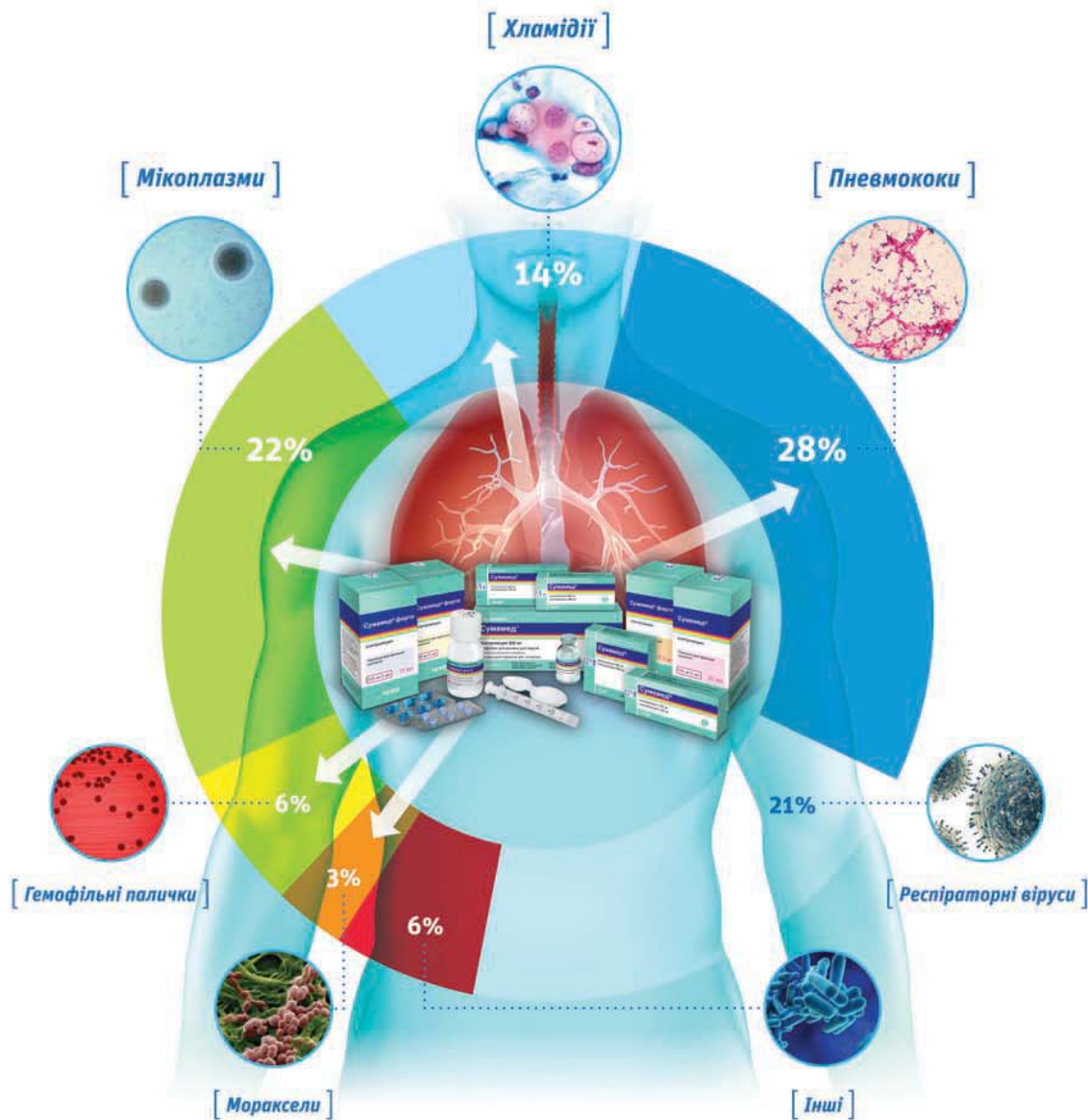
Журнал «Современная педиатрия» включен в науко-метрические базы данных:
«Джерело», РИНЦ, Science index (eLIBRARY.RU) и Google Scholar.
Статьям журнала «Современная педиатрия» присваивается DOI

9 771992 591005 >

ТЕВА

Сумамед®

Антибіотик, що діє на основні збудники
бактеріальних інфекцій дихальних шляхів*



Характеристика та лікувальні властивості лікарського засобу*
Активний проти типових (пневмокок, гемофільна паличка)
та атипових збудників інфекцій дихальних шляхів (*S. trachomatis*, *M. pneumoniae*)¹
Просте дозування – 1 раз на добу¹

* Малюнок відображає дані дослідження спектра збудників позалікарняної пневмонії у дітей: Heiskanen-Kosma T., Korppi M. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1998. – V. 17 (11). – P. 986–991. 1. Інструкції для медичного застосування препаратів Сумамед[®].

Сумамед[®] – таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 125 мг, №6. **Сумамед[®]** – таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 500 мг, №3. **Сумамед[®]** – капсули, 250 мг, №6. **Сумамед[®]** – порошок для оральної суспензії 100 мг/5 мл, 400 мг, флакон, 20 мл, із двосторонньою міркою ложечкою та шприцом для дозування, №1. **Сумамед[®] форте** – порошок для оральної суспензії 200 мг/5 мл, 600 мг, флакон, 15 мл, із двосторонньою міркою ложечкою та шприцом для дозування, №1; **Сумамед[®] форте** – порошок для оральної суспензії 200 мг/5 мл, 1500 мг, флакон, 37,5 мл, із двосторонньою міркою ложечкою та шприцом для дозування, №1. **Показання для застосування.** 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), бешкет, імпетиго, вторинні підерматози; та ін. **Побічні реакції.** Головний біль, запаморочення, парестезія, дисгевзія; зорові розлади, розлади слуху; діарея, блювання, біль у животі, нудота, метеоризм, шлунково-кишковий дискомфорт, часті рідкі випорожнення; анорексія; висипання, свербіж; артралгія; підвищена втомлюваність, та ін. **Форма випуску:** Сумамед[®] – пілофілізат для приготування розчину для інфузії, 500 мг, флакон, №5. **Показання до застосування.** Інфекції, що потребують початкової інфузійної терапії, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину (негоспітальна пневмонія, запалення тазових органів). **Побічні реакції.** Зорові розлади, глухота, діарея, біль у животі, нудота, метеоризм, блювання, диспепсія, висип, свербіж, артралгія, біль і запалення у місці ін'єкції, втоми, та ін. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці. **Виробники.** «ПЛІВА Хрватська д.о.о.», Хорватія; «Каділа Хелска Лтд.», Індія. **Р.П. МОЗ України:** №УА/2396/02/01 від 17.10.2014; №УА/2396/02/02 від 17.10.2014; №УА/2396/03/01 від 31.10.2014; №УА/4612/01/01 від 24.10.2014; №УА/4170/01/01 від 24.10.2014; №УА/2396/04/01 від 04.08.2010.

Інформація про лікарські засоби. Характеристика та лікувальні властивості лікарських засобів. Повна інформація про застосування препаратів і повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування. Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Макет затверджено: січень, 2015 р. - ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА»: бульвар Дружби народів, 19, 5-й поверх, м. Київ, 01042, тел. +38 044 594 70 80 - www.teva.ua

СКАЖИ КАШЛЮ СТОП!

www.herbion.ua



НОВИЙ

СТОП СУХОМУ КАШЛЮ

Гербіон® сироп
Подорожника
та Гербіон® сироп
Ісландського моху

- заспокоють сухий кашель
- для дорослих і дітей
- приємні на смак

Гербіон®
Два види кашлю - два рішення

ТОВ «КРКА УКРАЇНА»
01015, м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, ПС 42.
тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67,
e-mail: Info.ua@krka.biz

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З ЛІКАРСЬКОЇ ТЕМАТИКИ. ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ МІСТИТЬСЯ В ІНСТРУКЦІЇ З МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ



СТОП ВОЛОГОМУ КАШЛЮ

Гербіон® сироп
Первоцвіту та Гербіон®
сироп Плюща

- полегшать відхаркування
- для дорослих і дітей
- приємні на смак

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

www.krka.ua

KRKA

60 років

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

MODERN PEDIATRICS

Scientific and Practical Journal

EDITORIAL BOARD AND COMMITTEE OF «MODERN PEDIATRICS» JOURNAL

Editor-in-Chief — Berezhnoi V.V.,
*Doctor of Medical Science, Professor, Head of Pediatrics Department № 2
P.L. 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 SU «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
P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education;

Volosovets A.P. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Pediatrics Department № 2
*of A.A. 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
SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, National Academy of Medical Science of Ukraine»*

Project Director **Bakhtiyarova D.O.**
Executive Editor **Kosmin D.E.**
Layout and design **Scherbatykh V.S.**

EDITORIAL BOARD

Chairman of Editorial Board Moiseenko R.A.
*Doctor of Medical Science, Head of Department of Children's Neurology and Medical Social Rehabilitation
of the P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine*

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

EDITORIAL COMMITTEE

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

Aryayev M.L.	Ventskovs'kiy B.M.	Gorovenko N.G.	Dykan I.M.	Maidannik V.G.	Prodanchuk M.G.
Bebeshko V.G.	Golubchikov M.V.	Gnatyko 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.

FOUNDERS AND PUBLISHERS

P.L. SHUPIK NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION
UKRAINIAN INSTITUTE OF STRATEGIC STUDIES, MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
BAKHITIYAROVA D.O.

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

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

Recommended by the P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol № 2 from 18.02.2015 y.

Recommended by the Academic Council of the Ukrainian Institute of Strategic Studies, the Ministry of Health of Ukraine, Protocol № 1 from 29.01.2015 y.

Qualified by the Higher Attestation Commission of Ukraine, the Decree of the Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine 1-05/4 from 26.05.2010 y.

The «Modern Pediatrics» journal is reviewed by the Institute of Information Recording Problems of Ukraine

Mailing address: Mezhygirska st. 28, of. 17, Kiev, 04071, Ukraine, GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, «Sovremennaya Pediatria»

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

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

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

Publishing frequency — 8 Times/Year

Passed for printing 26.02.2015 y.

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

Total circulation is 10,000 copies. Ord. №27.02/01 from 27.02.2015

Printed from the final films in the «Aurora-print» printing house,

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

Subscribe to «Modern Pediatrics» journal at any post office

Subscription index 09850

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.

© P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, 2015

© Ukrainian Institute of Strategic Studies, Ministry of Health of Ukraine, 2015

© Bakhtiyarova D.O., 2015

**«Modern Pediatrics» Journal is reviewed by the Institute
of Information Recording Problems of the National Academy of Science of Ukraine**

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

Kiev 2015

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА

«СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ»

Главный редактор — Бережной В.В.,

доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии №2 НМАПО им. П.Л. Шупика

Главный научный консультант — Антипин Ю.Г.,

академик НАМН Украины, директор ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

Заместители главного редактора

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

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

Научный редактор Л.И. Омельченко, доктор мед. наук, профессор, зам. директора

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

Директор проекта Бахтиярова Д.О.

Ответственный редактор Космин Д.Е.

Верстка и дизайн Щербатых В.С.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель редакционной коллегии Моисенко Р.А.

доктор мед. наук, зав. кафедрой детской неврологии и медико-социальной реабилитации НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Заслуженный врач Украины

Абатуров А.Е.	Горленко Л. М.	Калюжная Л.Д.	Левицкий А.Ф.	Охотникова Е.Н.	Уманец Т.Р.
Багдасарова И.В.	Губертус фон Фосс	Квашнина Л.В.	Маменко М.Е.	Пагава К.И. (Грузия)	Усонис В. (Литва)
Багмат Л.Ф.	(Германия)	Клименко Т.М.	Мартынюк В.Ю.	Пархоменко Л.К.	Чернышова Л.И.
Безруков Л.А.	Денисова М.Ф.	Клименко Г.И.	Марцинковский И.А.	Починок Т.В.	Шадрин О.Г.
Бекетова Г.В.	Донская С.Б.	Козлов Р.С. (Россия)	Марушко Ю.В.	Прохоров Е.В.	Шамсиев Ф.С.
Белогорцева О.И.	Дука Е.Д.	Козярин И. П.	Мизерницкий Ю.Л.	Рыков С.А.	(Узбекистан)
Беш Л.В.	Емец И.Н.	Кожара Ю.А.	(Россия)	Сенаторова А.С.	Шейман Б.С.
Богдельников И.В.	Ершова И.Б.	Коржинский Ю.С.	Нагорная Н.В.	Смийан А. И.	Шишко Г.А. (Беларусь)
Бурая В.Н.	Зелинская Н.Б.	Коровина Н.А. (Россия)	Няньковский С.Л.	Сокур П.П.	Шунько Е.Е.
Геппе Н.А. (Россия)	Иванов Д.Д.	Косаковский А.Л.	Овчаренко Л.С.	Терещенко А. В.	Токарчук Н.И.
Гойда Н.Г.	Каладзе Н.Н.	Крамарев С.А.	Осидак Л.В. (Россия)	Тяжкая А.В.	Юлиш Е.И.
Горбатюк О.М.		Лаббе Андре (Франция)			

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель редакционного совета Слабкий Г.А.

Аряев Н.Л.	Венцовский Б.М.	Горюнов Н.Г.	Дыкан И.Н.	Майданник В.Г.	Проданчук Н.Г.
Бибешко В.Г.	Голубчиков М.В.	Гнатейко О.З.	Козьякин В.И.	Марушко Р.В.	Смийан И.С.
Бережной С.П.	Гордиенко С.М.	Дудина Е.А.	Корень Н.М.	Подольский В.В.	Янковский Д.С.

ЗАСНОВНИКИ ТА ВИДАВЦІ

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П.Л. ШУПИКА

УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ СТРАТЕГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ МОЗ УКРАЇНИ

БАХТІЯРОВА Д.О.

ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

Видається при науковій підтримці Інститута педіатрії, акушерства та гінекології АМН України

Затверджено вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика Протокол № 2 від 18.02.2015 р.

Затверджено вченою радою Українського інституту стратегічних досліджень МОЗ України Протокол № 1 від 29.01.2014 р.

Атестовано Вищою атестаційною комісією України, Постановою Президії ВАК України № 1–05/4 від 26.05.2010 р.

Адреса для листування: Україна, 04071, м.Київ-71, вул. Межигірська, 28, оф. 17. ТОВ «Група компаній Мед Експерт», «Современная педиатрия»

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

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

Свідчення про державну реєстрацію КВ № 15780-4252 ПР від 27.10.2009 р.

Видається з грудня 2003 р.

Періодичність виходу — 8 разів на рік

Підписано до друку 26.02.2015 р.

Формат 60×90/8. Папір офсетний. Ум. друк. арк. 17. Об л.-вид. арк. 13, 95.,

Загальний наклад 10 000 прим. Зам. № 27.02/01 від 27.02.2015

Видруковано з готових фотоформ у друкарні «Аврора-принт»,

М. Київ, вул. Причальна, 5, тел. (044) 550-52-44

Свідчення суб'єкта видавничої справи: А00 № 777897 від 06.07.2009 р.

Передплатити «Сучасну педіатрію» можна в будь-якому поштовому відділенні.

Переплатний індекс 09850

Усі статті рецензовані. Цілковите або часткове розмноження в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні,

допускається лише з письмового дозволу редакції. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

© Національна медична академія післядипломної освіти МОЗ України, 2015

© Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України, 2015

© Бахтіярова Д.О., 2015

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 науко-метрические базы данных:

Реферативная база данных «Україніка наукова»; РИНЦ, Science index (eLIBRARY.RU) и Google Scholar

Статьям журнала «Современная педиатрия» присваивается DOI

Киев 2015

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

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

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

SOVREMENNAYA PEDIATRYA

Scientific and Practical Journal

1(65)/2015

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ

В начале пути: роль DOI (digital object identifier) в повышении индексов цитирования ученых

ВЕЧНЫЕ ЦЕННОСТИ

**Вечные ценности:
держим курс на искренность!**

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Сергей Гордиенко

Защита населения от инфекционных болезней в приоритете законопроекта № 1729

*Уманец Т.Р., Шадрин О.Г., Клименко В.А.,
Няньковський С.Л., Ащеулов О.М.,
Няньковська О.С.*

Основні положення настанов з ведення хворих з алергією до коров'ячого молока. Частина 1. Епідеміологія та алергени коров'ячого молока

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А.
Синдром анемии в практике педиатра: дифференциальная диагностика и терапия

Крамарьов С.О., Закордонцев Л.В.
Досвід застосування препарату «Ергоферон» у дітей з гострими респіраторними вірусними інфекціями

TO AUTHORS ATTENTION

8 **In the beginning of the path : the role of DOI (digital object identifier) to increase the citation indices of the scientists**

ETERNAL VALUES

12 **Eternal values:
heading for sincerity!**

ACTUAL TOPIC

14 *Sergiy Gordienko*

Protecting the population from an infectious diseases in a priority of the draft law № 1729

16 *Umanets T.R., Shadrin O.G., Klymenko V.A.,
Nyankovsky S.L., Ashcheulov O.M.,
Nyankovska O.S.*

The main provisions of the guideline for the management of patients with the cow's milk allergy. Part 1 — epidemiology and cow's milk allergens

TOPICAL QUESTIONS OF PEDIATRICS

23 *I.N. Zaharova, Y.A. Dmitrieva*
The syndrome of an anemia in the pediatric practice: differential diagnostic and therapy

30 *Kramarev S.A., Zakordonets L.V.*
The experience of the use of «Ergoferon» in children with ARVI

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 штамами 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. И.П. Фомина, Л.Б. Смирнова. Современное значение орального цефалоспорина III поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций.

2. Н.А. Коровина, З.Б. Мумладзе, И.Н. Захарова, Е.М. Овсянникова, В.И. Савицкая. Пероральные цефалоспорины III поколения при воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей.

3. Л.С. Стречинский, С.Н. 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-лактамі 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 цефалоспоринів 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 тривалість курсу лікування залежить від тяжкості захворювання та встановлюється індивідуально. Курс лікування – від 5-10 (при неускладнених інфекціях) до 10-14 днів. Довбова 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, втомиюваність, слабкість; еозинфілія, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, нейтропенія, гемолітична анемія, гіпопротромбемія (кровотечі і синці без видимих причин), тромбофлебіт, 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 трансамін азоту в печінці 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, макулопапульозні та везикулопапульозні 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 нітроферицидом. Прийом цефіксиму може призводити до хибнопозитивних тестів на глюкозу в сечі, тому слід використовувати ферментні тести, зміни показників печінкових та ниркових проб.

Р.н.: №UA/4151/01/01, №UA/4151/02/01.

 **МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

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.

Бєлих Н.А.
Прогнозування ризику формування анемії у дітей грудного віку

Токарчук Н.І., Пугач М.М.
Аналіз зв'язку між одонуклеотидним поліморфізмом BsmI гена VDR та статусом вітаміну D у дітей, хворих на рахіт

34 Belykh N.A.
Predicting the risk of iron deficiency anemia in infants

40 Tocarchyuk N.I., Pugach M.N.
Analysis of the single nucleotide BSMI VDR gene polymorphism and vitamin D status interaction in children with rickets

ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Банадига Н.В.
Вибір препарату для лікування кашлю у дітей: доцільність, ефективність, безпечність, комплаєнс

Синовєрська О.Б., Макян С.В.
Ефективність препарату «Гербіон сироп плюща» у лікуванні дітей із гострим бронхітом

Леженко Г.О., Пашкова О.Є.
Обґрунтування раціональної антибактеріальної терапії бактеріальних захворювань респіраторного тракту у дітей

Дудник В.М., Хромих К.В.
Стан судинного ендотелію у дітей, хворих на алергічну бронхіальну астму

Беш Л.В., Мацюра О.І., Єфімова С.В.
Кашель у дітей: діагностичні підходи та лікувальна тактика

44 Banadyga N.V.
The choice of preparation for the treatment of cough in children: the appropriateness, effectiveness, safety, compliance

50 Synoverska O., Makjan M.
The effectiveness of the drug «Herbion ivy syrup» in the treatment of children with an acute bronchitis

57 Lezhenko G.O., Pashkova O.E.
The substantiation for rational antibacterial therapy of respiratory tract bacteria I diseases in children

63 Dudnik V.M., Khromykh K.V.
Vascular endothelial state in children with allergic bronchial asthma

67 Besh L.V., Matsyura O.I., Efimova S.V.
Cough among children: diagnostic approaches and treatment tactics

КАРДИОРЕВМАТОЛОГИЯ

Бережной В.В.
Эффективность использования биологического препарата Этанерцепт у детей с ревматоидным артритом

Жовнір В.А., Кузьменко С.О., Часовський К.С.
Дослідження впливу об'єму трансфузії донорських еритроцитів під час операції артеріального переключення у новонароджених на безпосередні результати лікування

Бережний В.В., Романкевич І.В.
Застосування визначення варіабельності серцевого ритму у дітей

CARDIORHEUMATOLOGY

72 Berezhnoi V.V.
The effectiveness of the use of Etanercept immunobiological preparation in children with rheumatoid arthritis

83 Zhovnir V.A., Kuzmenko S.A., Chasovskyi K.S.
Examination of the effect of volume of red blood cell transfusion of donor during the arterial switch operation in newborns on the short-term results of treatment

87 Berezhnoy V., Romankevych I.
Using heart rate variability study in children

Хапченкова Д.С.
Коарктация аорты у детей
(обзор литературы)

92 *Hapchenkova D.S.*
Coarctation of the aorta in children
(literature review)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Шадрин О.Г., Чернега Н.Ф.,
Гур'янова В.Л., Досенко В.Є.
МікроРНК-21-3р і мікроРНК-885-5р
як маркери вірусних гепатитів
у дітей раннього віку

96 *Shadrin A.G., Chernega N.F.,*
Guryanova V.L., Dosenko V.E.
MicroRNA-21—3p and microRNA-885—5p
as markers of viral hepatitis
in infants

Незгода І.І., Науменко О.М., Асауленко А.А.,
Онофрійчук О.С., Южаніна В.М.,
Бровінська Л.М., Сінчук Н.І., Колесник А.М.
Ефективність застосування крапельної
форми ферменту лактази «Мамалак»
при ротавірусній інфекції у дітей

102 *Nezgoda I.I., Naumenko O.M., Asaulenko A.A.,*
Onofriychuk O.S., Yuzhanina V.M.,
Brovinska L.M., Sinchuk N.I., Kolyesnik A.M.
The effectiveness of the enzyme lactase
drops «Mamalak» with the rotavirus infection
among children

Марушко Ю.В., Грачова М.Г., Іовіца Т.В.
Актуальні питання діагностики та терапії
вторинної лактазної недостатності у дітей

110 *Marushko Yu.V., Grachova M.G., Iovitsa T.V.*
Actual problems of diagnosis and treatment
of secondary lactase deficiency in children

Шадрин В.О., Досенко В.Е.
МикроРНК как диагностические
биомаркеры поражения печени
при Эпштейн–Барр вирусных
гепатитах у детей

115 *Shadrin V.O., Dosenko V.E.*
MicroRNA as diagnostic biomarkers
of liver damage at Epstein-Barr
viral hepatitis in children

НЕФРОЛОГИЯ

Лавренчук О.В.
Імунореабілітація дітей
з хронічним рецидивуючим
пієлонефритом

120 *Lavrenchuk O.V.*
Immunorehabilitation of children with
chronic recurrent pyelonephritis

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мінченко Д.О.
Експресія генів VEGF, E2F8, COL5A1,
IGFBP2, PLK1, RB1, RBL1 та TP53 у
гліомах дітей

126 *Minchenko D.O.*
Expression of VEGF, E2F8, COL5A1, IGFBP2,
PLK1, RB1, RBL1 and TP53 genes in pedi-
atric glioma

Веропотвелян М.П., Погуляй Ю.С.,
Журавльова С.А., Шутенко Т.В.
Визначення загальної частоти носійства
мутації 35delG гена конексину-26 серед
новонароджених Дніпропетровської та
Запорізької областей

130 *Veropotvelyan N.P., Pogulyai Yu.S.,*
Zhuravleva S.A., Shutenko T.V.
Determination of total carrier frequency of
mutation of 35delG gene in the connexin-26
gene among newborns of Dnipropetrovsk
and Zaporizhzhia regions

ГРУППА КОМПАНИЙ «МедЭксперт»



группа компаний
МЕД-ЭКСПЕРТ
медицинские издания,
конференции и семинары,
маркетинговые исследования



В начале пути: роль DOI (digital object identifier) в повышении индексов цитирования ученых

Система DOI — это механизм, который обеспечивает работу постоянных гиперссылок, связанных с сайтами издательств, через ряд регистрационных агентства (CrossRef), что существенно улучшает поиск источников научной литературы, а также расширяет возможности оценки через индексы цитирования публикационной активности ученых (H-index) и издательств (Impact Factor).

Основной задачей CrossRef является организация доступа пользователей к первичным публикациям, содержащим научный контент, и содействие коллективной работе издателей. CrossRef использует технологию открытых стандартов системы DOI, и является также официальным регистрационным агентством DOI для образовательных и профессиональных научных публикаций. Система DOI обеспечивает структуру для постоянной идентификации, управления интеллектуальным контентом, управления метаданными, связи пользователей с поставщиками контента.

В настоящее время функциональность системы DOI довольно глубоко интегрирована в информационные системы, которые являются носителями научно-информационных ресурсов. За последние 15 лет система получила довольно широкое распространение во многих сферах информационной деятельности, но более всего укрепилась в практике научно-издательской деятельности в Северной Америке, на Европейском континенте, в некоторых странах Азии. Известные издательства, такие, как Elsevier, Karger, Blackwell и многие другие по всему миру активно используют в работе своих электронных библиотек систему DOI, которая выполняет важную роль в реализации существующего наукометрического обеспечения.

В Украине системой универсального идентификатора цифрового объекта (DOI) пользуются лишь несколько журналов, в основном те, которые издаются иностранными издательствами за рубежом. Издательство «Группа компаний «МедЭксперт», которое зарегистрировано в Украине и издает отечественные медицинские журналы — «Современная педиатрия», «Перинатология и педиатрия», «Здоровье женщины», «Социальная педиатрия и реабилитология», «Україна. Здоров'я нації», «Международный журнал реабилитация и паллиативная медицина», — первым, с 2014 года, начало использовать систему DOI для индексирования научных медицинских статей и других информационных объектов.

Возможность присвоения DOI, также как и регистрация в наукометрических базах данных требует выполнения определенных требований, которое завершается заключением договора о сотрудничестве с агентством CrossRef или ассоциированными с CrossRef организациями, а также вступлением в Международную организацию издателей научной литературы (PILA).

Использование DOI помогает в направлении увеличения цитирования научных изданий и повышению рейтинга журналов. Система CrossRef, помимо регистрации DOI, предлагает ряд услуг издательствам, одной из таких услуг является Cited-by linking (связанное цитирование). По договору с CrossRef, после размещения на сайте основных метаданных статьи, издательство размещает также списки литературы данной статьи. При использовании системы индексации DOI становится доступной информация о тех, кто и где процитировал данную статью. Таким образом, данная услуга способствует повышению рейтинга журнала/издательства, увеличению цитирования отечественных изданий.

Структурно, идентификатор DOI представляет собой алфавитно-цифровую строку, присвоенную цифровому объекту (книга, статья), и состоящую из трех компонентов: директория (<http://dx.doi.org>), префикс, суффикс, которые разделяются символом пунктуации «косая черта». В результате вступления в Международную организацию издателей научной литературы (PILA) и регистрации в CrossRef, издательству «МедЭксперт» был присвоен префикс **10.15574/**, основная часть индекса DOI, которая является уникальной и соответствует названию издателя. DOI директория может не указываться в печатной версии статьи.

В дальнейшей своей работе издатель присваивает суффикс каждой конкретной публикации или ее части. Формат суффикса определяет издатель, при этом можно использовать буквы латинского алфавита, цифры и определенные символы. Полный индекс DOI статьи издательства «МедЭксперт», например, в журнале «Перинатология и педиатрия» выглядит **DOI: 10.15574/PP.2014.58.34**.

Процесс индексации DOI издания происходит следующим образом. После того, как статьи приняты в печать и подготовлена рукопись со всеми метаданными статей (название, фамилии авторов, место работы, год, том, номер, страницы), создается веб-страница выпуска журнала, которая состоит (упрощенная форма) из содержания, резюме с метаданными и ссылками на литературные источники и ссылка на полный текст статьи. Далее издатель присваивает DOI каждой статье.

Связь с исходным документом при наличии идентификатора DOI осуществляется через службу распределения (HTTP-прокси-сервер DOI — <http://dx.doi.org/>), которая направляет запросы в зависимости от тех данных, которые содержатся в её базе данных, т.е. к реальному адресу URL, по которому доступен цитируемый документ. Роль издательства заключается в том, что метаданные исходной статьи (ISSN, название и аббревиатура журнала, исходные данные статьи: название на английском (и языке оригинала, если статья не на английском), фамилии и инициалы авторов, места работы авторов, том, номер, первую и последнюю страницу, дату публикации), URL статьи и индекс DOI направляются в CrossRef или ассоциированные агентства для регистрации. Эта триада будет хранить информацию как карточка в библиотечном каталоге.

Внедрение системы DOI в издательскую деятельность повышает публикационную активность изданий, увеличивает доступность научных публикаций за пределами Украины и расширяет возможности быть представленными в известных наукометрических базах данных. Ценность идентификатора DOI для пользователей заключается в том, что его использование в любое время обеспечивает быстрый поиск научной статьи, книги без необходимости проведения поиска на сайтах журналов или поисковых систем.

Многие известные наукометрические базы данных, как Scopus, Web of Science, Google Scholar и др. полагают техническими возможностями автоматического анализа активности издательств, их издательской продукции, количественной оценки деятельности различных научных организаций и отдельных исследователей. Идентификатор цифровых объектов DOI является необходимым звеном доступности для анализа научной продукции, который осуществляется информационно-аналитическими системами этих наукометрических баз данных.

Таким образом, использование DOI позволит более широко представлять отечественные научные достижения мировой науке, улучшит обмен научной информацией между учеными, будет способствовать повышению рейтинга отечественных научных журналов за рубежом, а также индексов цитирования ученых Украины.

*Заведующий научным отделением
медико-информационных технологий
в педиатрии, акушерстве и гинекологии
ДУ «ИПАГ НАМН Украины
Марушко Р.В.*

Сокровища современного мира XXI века или вечные ценности, которые не знают границ и не подвластны времени

Окиньте мысленным взором свою жизнь. Попробуйте определить свои главные ценности в жизни... Что приходит Вам на ум? Счастье, любовь, патриотизм, дети, храбрость, семья, дом, здоровье, вдохновение, дружба, успех, карьера, радость – скажите Вы. Но этот список может продолжаться до бесконечности, ведь каждая ценность особенна и дорога для каждого человека по-своему, и далеко не все понимают их значимость в жизни. Значимость ценностей определяет сам человек своим к ним отношением. Переоценить вечные ценности невозможно, кроме этого, их ценность не меняется ни при каких обстоятельствах. Важно ценить и понимать общую, безличную значимость ценностей. Именно поэтому Украинским Рейтинговым Агентством был создан Проект «Вечные ценности», где мы пытаемся разобраться, что же является для украинцев та бесценная, истинная и неподвластная времени – вечная ценность.

Первым, пилотным этапом Проекта «Вечные ценности» было исследование о счастье. Мы узнали, в чем же, все таки, секрет счастья в наше нелегкое время, когда в нашей стране так много беспокойства и смятения, раздоров, ссор, непонимания.

Вторым этапом было исследование о любви. Любовь – это то, что всем знакомо: она исцеляет больных, делает несчастных счастливыми, наделяет человека удивительной способностью совершать чудеса и подвиги. Любовь не нужно искать далеко, она живет совсем рядом с нами, иногда яркая и неудержимая, а иногда светлая и тихая.

Третий этап «Вечных ценностей» стартовал с исследования о патриотизме: быть патриотом – не значит ненавидеть. Это значит любить. С гордостью о патриотизме или как украинцы понимают отчизнолюбие.

Следите за нашими новостями, каждый этап уникальный

И напоследок. Не ждите, когда окончите институт или школу, когда родятся дети. Хватит ожидать, когда начнете работать, когда уйдете на пенсию, когда женитесь или разведетесь. Не ждите вечера пятницы, утра понедельника, покупки новой машины, квартиры или дома. Не ждите весны, лета, осени, зимы. Минуты счастья – драгоценны, минуты любви – бесценны. Работайте – не только ради денег, любите – не в ожидании расставаний. Всегда улыбайтесь – не обращая внимания на взоры. Самая ужасная ошибка, которую вы можете совершить – это всю жизнь гнаться за целями, не замечая, как мимо вас пробегает ваша жизнь, цените здесь и сейчас, ведь завтра может и не наступить... Берегите в себе человека – это самая важная ценность в современном мире.

Надеемся, что результаты наших исследований заставят кого-то задуматься и переосмыслить свою жизнь и свои поступки, кого-то, наоборот, убедят в правильности своих действий, а кому-то станут «рецептом», как достичь гармонии с собой и окружающим миром.

Значение ценности переживается, СМЫСЛ – ОСОЗНАЕТСЯ.





Вечные ценности: держим курс на искренность!

*Искренность состоит не в том,
чтобы говорить все, что думаешь, а в том,
чтобы думать именно то, что говоришь.*

Ипполит де Ливри

Однажды Ученик спросил Учителя: «Учитель, недавно я обсуждал с друзьями тему искренности и естественности, но в результате у меня в голове все перемешалось». Учитель улыбнулся: «И в чем твой вопрос? Что с чем перемешалось в твоей голове?». «Самое главное, чего я не могу постичь, это различие между искренностью и естественностью. По-моему, это одно и то же». «Это не одно и то же, — сказал Учитель. — Искренний человек может и не быть естественным, но естественный всегда искренен». «Прости, Учитель, я все еще не понял». «Когда ты искренен, — ответил Учитель, — то не скрываешь своих чувств. Когда естественен — ты о них не думаешь» (Тадао Ямагучи, «Путь торговли»).

В своей жизни время от времени каждый из нас задается вопросом, насколько искренни с ним люди, которые его окружают. На самом ли деле они чувствуют к нам то, что говорят, и говорят ли то, что чувствуют? В какой степени мы дороги для близких нам людей, и на самом ли деле наши враги так нас не любят, как говорят? Осталось ли еще в нашем мире место для сочувствия и сопереживания, в мире жестоком, в котором слова «сострадание», «жалость» и «милосердие» являются едва ли не ругательными? Нужны ли искренность и сочувствие в нашем мире, или эти слова остаются просто пустыми звуками?

Сегодня искренность — очень редкое качество, которое для многих кажется чем-то невозможным, фантастическим и нереальным. Вспомните, когда мы в детстве говорили то, что думаем, громко так и с выражением, мы, ни о чем не подозревая, попросту высказывали искренне свое мнение, на что часто мамы и папы «шикали» на нас и говорили, что так нельзя. Если задуматься, то еще в столь юном возрасте, а возможно, еще даже в бессознательном, уже тогда в наши маленькие головы вбивали элементарную истину: ты можешь думать одно, а говорить совсем другое. А ведь сегодня мы научились делать это очень и очень искусно. Сегодня мы надеваем маски и под маской живем уже не своей жизнью. Мы умеем улыбаться, не торжествуя. Мы научились смеяться, когда на самом деле хочется спрятаться

где-то глубоко-глубоко, чтоб никто не нашел, и плакать. Мы умеем делать безразличные и равнодушные лица, когда на самом деле хочется подойти к человеку, поддержать и помочь ему. И мы научились уходить от близких людей с гордо поднятой головой, не уронив ни слезинки, высокомерно так, когда душа рвется на части, и хочется расплакаться, и сказать «прости». И самое страшное, что для многих из нас это стало нормой жизни. Можно ли как-то определить, искренен с тобой человек, или это материя, которую можно только почувствовать. Искренность... Она ведь чувствуется в каждом слове. А искренен ли я сам с собой, так ли чисты мои намерения? Вот и выясняется, что если нет искренности с собой, то чего можно ждать от других людей. А быть искренним с собой — прежде всего не врать самому себе.

В последнее время, сидя в Интернете или прогуливаясь по книжному магазинчику, все чаще и чаще наталкиваюсь на заглавия вроде «Искусство быть самим собой: учебное пособие». Неужели мы стали до такой степени внушаемыми, что без посторонней помощи не можем припомнить, как это делается?

В современном мире для нас создали все условия для того, чтобы мы могли самостоятельно не действовать, не решать и даже самостоятельно не думать. Сегодня за нас думают и решают маркетологи, пиарщики и рекламисты, стилисты и визажисты, консультанты и прочие «двигатели» наших с вами жизней. Мы запрограммировали наш интеллект так, что он «ест» информацию, которая нам, по сути, вообще-то и не нужна. Сегодня все зависит от того, насколько хорошо сработает реклама. Пятнадцатисекундный ролик — и нам уже жизненно необходимо каждое утро есть сухие хлопья, ведь они полезны и для здоровья, и для фигуры! Нам навязывают клише. И в результате зачастую мы не имеем собственного мнения. Увы, но мы живем в мире, где много пафоса и глянца.

Совместимы ли сочувствие и современный мир? Всем известный факт, что доброта и нравственность нынче не в моде. Нам все больше подавай что-нибудь на тему развития интеллектуальных способностей,



02152, Киев, ул. Марины Расковой 17,
тел. (+3 8044) 501 04 28, (+3 8066) 204 33 96,

e-mail: ura-office@ukr.net,
www.ratingua.com.ua

открытия «третьего глаза» и другого оккультизма. И постепенно, порой даже и незаметно, в душе человека вырабатывается холодность и душевная изоляция, равнодушие к близким и окружающим и, что самое парадоксальное, равнодушие к самому себе. Поскольку все начинается с себя, и самый близкий человек для нас — это мы сами. А эгоизм и потребительское отношение — это совсем не то же самое, что любовь и внимательное отношение к самому себе. Отношение к другим людям — это отражение отношения к самому себе.

Искренность и сострадание сейчас — самые ценные и поэтому, пожалуй, одни из редких качеств человека. Действия искренних и открытых людей не нуждаются в похвале или положительном восприятии окружающих, они вообще не нуждаются в понимании, они не боятся быть «отклонением от нормы» или «неформатом», ведь многие считают жалость слабостью или патологией. Такие люди отстаивают свое мнение, не боясь колкостей и осуждения, протягивают руку помощи, ничего не ожидая получить взамен. Они готовы принимать решения самостоятельно, без стилистов, маркетологов и прочих «менеджеров». Они не хвалят людей, потому что так надо и это делают все. Они все делают от души, потому что им так хочется, а не потому, что кто-то ждет похвалы или одобрения. Они не боятся остаться одни, потому что открытые люди никогда не останутся в одиночестве. Искренность показывает подлинные эмоции, проявляет характер и раскрывает индивидуальность.

Искренность и открытость, сострадание и сочувствие имеют в жизни значительный смысл. К примеру, в рассказе Андрея Платонова «Юшка» главный герой был не понят окружающими его людьми. Его толкали, забрасывали предметами, обижали ни за что, просто так. И никто не мог посочувствовать и проявить сострадание. Можно предположить, что вследствие такого отношения к себе он не любил людей, но это далеко не так. Юшка был действительно особенным человеком. В то время, когда сочувствие и сострадание должно было быть направлено в его сторону, он сам искренне проявлял эти чувства к оскорбляющим и обижающим его людям,

всем сердцем, без единого звука и злого помысла. Он думал, что таким образом они проявляют любовь, любя его. Этот маленький, но очень поучительный, рассказ переворачивает жизнь. Ты начинаешь замечать вещи, на которые ранее и не обращал внимания, переоцениваешь свое отношение к близким, родным и, выходя на улицу, знакомишься с миром заново, уже не руководствуясь критериями социального статуса или богатства. С каждым днем становиться меньше претензий к современному миру, и появляется огромное желание давать и дарить, а не брать, переступать и не обращать внимание. И все же нужны ли в жизни сочувствие и сострадание? На этот вопрос, скорее всего, многие ответят «Да, конечно нужны», ведь у каждого из нас есть сердце, которое рождает сочувствие, жалость и сострадание, и душа, которая рождает искренность и открытость. Потому что сочувствие и искренность — это высшая форма любви, это способность делиться своим душевным теплом.

Прежде чем сесть и читать умные книжки про «искусство быть самим собой», лучше разобраться в самом себе. Никакая книга не поможет нам стать искренним и настоящим, открытым и страдающим.

Начнем с самих себя и тогда увидим, как все начнет вокруг само по себе меняться в лучшую сторону. Важно не убегать от своих темных сторон, а принять их как свои собственные и тем самым взять их под контроль.

В завершение хочется пожелать, чтоб все вокруг были честны и правдивы, искренни и открыты, сочувствующие и жалеющие. Любите в себе все. Вы — Человек, и, как во всех нас, в вас есть добро, есть божественное начало, которое может проявиться величественно. С честностью помыслов и свободой воли мы способны многое перевернуть в нынешнем мире. В нас есть такая часть, которая может стать больше всякой мелочности, сильнее всякой слабости, мудрее, чем вы готовы полагать, и смелее всякого страха.

*Мария Стадник,
Украинское Рейтинговое Агентство*

Сергей Гордиенко

Защита населения от инфекционных болезней в приоритете законопроекта № 1729

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):14-15

Главной задачей государственных систем здравоохранения является предупреждение и защита населения от различного рода инфекционных и неинфекционных заболеваний. Это касается и взрослых и, тем более, детей, у которых смертность от инфекций в первые три года жизни доминирует над другими причинами смертности. Наиболее эффективным инструментом предотвращения инфекционных болезней является вакцинопрофилактика. При помощи плановой иммунизации ежегодно в мире удается спасти до 4,5 млн. человеческих жизней. Тем не менее, из-за недоработок в системах здравоохранения многих стран, по данным ЮНИСЕФ, в мире каждые 20 секунд от какой-либо вакциноуправляемой инфекции умирает ребенок.

Вакцинопрофилактика является приоритетной задачей систем здравоохранения любой страны. В то же время, в отличие от других развитых стран, перечень инфекций в украинском Национальном календаре профилактических прививок самый короткий и не включает вакцинацию детей первого года жизни от таких инфекций, как пневмококковая и менингококковая инфекции, гепатит А, ветряная оспа, ротавирусная инфекция и некоторые другие. Вопрос модернизации отечественного Национального календаря прививок давно стоит на повестке дня и требует адекватного решения. В настоящее время в Украине в отношении вакцинопрофилактики существует множество законодательных и юридических нестыковок и разночтений.

Министр здравоохранения Украины Александр Квиташвили неоднократно заявлял, что вакцинация населения Украины, например против кори и полиомиелита, находится на уровне неразвитых стран мира и Африки, и это уже катастрофа, приближающая Украину к проблемам не менее страшным, чем война на Востоке. По его мнению, такая ситуация возникла из-за проблем с тенденциями и отсутствием вакцин в поликлиниках.

Народные депутаты на заседании профильного комитета 11 февраля 2015 года рассмотрели законопроект № 1729 «О внесении изменений в некоторые законы Украины о защите населения от инфекционных болезней», предложенный народными депутатами Т.Д. Бахтевой, А.Н. Беловолом, О.С. Мусием, А.Ф. Шипко, А.Н. Кириченко.

Выступившая с докладом Татьяна Бахтева отметила, что ежегодно в Украине от инфекций умирает 300–350 детей, половина из которых — это дети первого года жизни. Большинство этих детских смертей можно было бы предотвратить путем вакцинации. В Украине в последнее время в этой сфере сложилась крайне неблагоприятная ситуация. Охват вакцинацией детей ежегодно падает, и сегодня практически на треть ниже показателей, рекомендуемых ВОЗ. Если еще пять лет назад уровень плановой вакцинации детского населения в Украине составлял 95% и более, то в 2014 году:

- против такой опасной инфекции, как полиомиелит, привито всего 39% детей;
- против дифтерии, коклюша и столбняка — 36%;

- против кори, паротита, краснухи — 46%;
- против туберкулеза — 41%.

В результате растет заболеваемость инфекциями, на борьбу с которыми государство ежегодно тратит сотни миллионов гривен, закупая медикаменты и вакцины. *(Для справки: объемы бюджетных расходов на вакцинацию населения за последние 10 лет выросли в пять раз. Так, если в 2002 году на эти цели было выделено около 59 млн. грн., то в 2012 году — 302 млн. грн., а в 2013 г. было запланировано, но не реализовано, 303 млн. грн., в 2014 году — 286 млн. грн.)*

По данным Минздрава, в 2014 году заболеваемость коклюшем выросла почти в 2,5 раза (по сравнению с 2013 годом), корью — более чем в 2 раза*, краснухой — на 11,1%.

Такая ситуация обусловлена не только тем, что в Украине накопилось много проблем, связанных с организацией иммунопрофилактики и госзакупками вакцин, но и несовершенством законодательства в этой сфере.

Несмотря на изменения, произошедшие в мире за последние 10 лет в подходах к организации проведения профилактических прививок, и расширение перечня инфекционных болезней, против которых они проводятся, наша законодательная база не изменилась.

Без изменений продолжают действовать Закон Украины «Об обеспечении санитарного и эпидемического благополучия населения» (принят в 1994 году) и «О защите населения от инфекционных болезней» (принят в 2000 году).

Сегодня в действующих законах Украины и в утвержденном Минздравом календаре профилактических прививок определен различный перечень инфекционных болезней, против которых проводятся обязательные профилактические прививки. Например, законы Украины «О защите населения от инфекционных болезней» (ст. 12) и «Об обеспечении санитарного и эпидемического благополучия населения» (ст. 27) определяют шесть инфекционных болезней, прививки против которых являются обязательными. Это туберкулез, полиомиелит, дифтерия, коклюш, столбняк и корь.

В свою очередь, Закон Украины «Об утверждении Общегосударственной программы иммунопрофилактики и защиты населения от инфекционных болезней на 2009–2015 гг.» и Календарь профилактических прививок (нормативно-правовой акт МЗ Украины, утвержденный Минюстом) **закрепляют обязательную вакцинацию от 10 болезней. Это туберкулез, полиомиелит, дифтерия, коклюш, столбняк, корь, гепатит В, гемофильная инфекция, краснуха и паротит. Причем определение такого перечня на уровне закона не позволяет оперативно реагировать на изменения в эпидситуации, происходящие в Украине и в мире.** Только в течение последних 25 лет появилось более 30 новых инфекционных болезней, и практически каждый год регистрируются новые виды вакцин.

Анализ законодательства практически всех европейских стран, США, Японии и многих других стран свиде-

*В 2011–2012 гг. заболеваемость корью выросла в 80 раз — Прим. автора.

тельствует о том, что **кому, когда и как делать прививку определяет орган здравоохранения и именно он несет за это ответственность**. Каждая страна мира имеет свой Календарь прививок и определяет свой перечень инфекций, против которых проводится вакцинация. Они отличаются между собой в зависимости от эпидситуации в стране и от уровня ее экономического развития. Например, в США проводится вакцинация от 16 инфекций, в Австрии — от 17, Швейцарии — от 14, в Германии — от 13, во Франции — от 12, в России — от 12 инфекций. Поэтому и нам необходимо вводить такой международно-признанный подход в своем законодательстве.

Для урегулирования этих вопросов законопроектом предлагается:

Первое. Делегировать полномочия по утверждению перечня профилактических прививок и порядка их проведения центральному органу исполнительной власти в сфере охраны здоровья (то есть МЗ). Это устраним существующие коллизии в законодательстве и будет соответствовать общепринятой международной практике.

Второе. Необходим ежегодный пересмотр календаря прививок с учетом эпидемической ситуации в Украине и мире, что позволит быстро реагировать на ее изменения и своевременно принимать необходимые меры по защите населения от инфекционных болезней.

Третье. Уже давно требуют пересмотра нормы действующего Закона о запрете посещения детских учреждений детям, которые не привиты по календарю прививок. Это необходимо сделать для того, чтобы не допустить сужение прав и ограничение законных интересов ребенка на охрану здоровья и на образование. Для этого законопроектом предлагается отменить требование о запрете посещения детских учреждений детям, которые не привиты по календарю прививок. Взамен этой нормы предлагается ввести норму о временном отказе в посещении детского учреждения на период неблагоприятной эпидситуации (по аналогии карантина). Мы должны обеспечить разумный баланс между правами каждого ребенка и необходимостью защиты общественного здоровья.

Четвертое. Законопроектом предлагается устранить существующую много лет законодательную коллизию, которая касается нормы об обязательности прививок. Так, в статье 12 Закона Украины «О защите населения от инфекционных болезней» заложено две взаимоисключающие нормы: об обязательности прививок и о возможности отказа от них, что не влечет никаких правовых последствий. В то же время в Основах законодательства Украины о здравоохранении и в Гражданском кодексе Украины определено, что любое медицинское вмешательство / медицинская помощь проводится исключительно с согласия гражданина. Это касается и вакцинации, которая также является медицинским вмешательством. В новой редакции это противоречие снимается. Определяются категории населения, которые подлежат обязательной вакцинации, и соответствующие ситуации. При этом во всех других случаях и для других категорий человек вправе отказаться от вакцинации.

В заключение доклада Т.Д. Бахтеева подчеркнула, что «принятие данного законопроекта не повлечет за собой дополнительных расходов госбюджета, и он получил в целом позитивную оценку Главного научно-экспертного управления».

Депутаты также обсудили проблему возможной некорректности статистических данных об охвате прививками населения Украины, в связи с тем, что родители приносят в детсады купленные справки о якобы сделанных в полном объеме прививках.

Народный депутат Олег Мусий подчеркнул важность скорейшего принятия законопроекта №1729, напомним о тендерных проблемах, с которыми ему пришлось столкнуться, будучи министром здравоохранения Украины, когда любой участник тендера мог надолго заблокировать результаты торгов обращением с жалобой в Антимонопольный комитет.

Народный депутат Андрей Шипко настоятельно убеждал коллег поддержать законопроект №1729, поскольку его избиратели крайне обеспокоены провалом графиков вакцинаций детей.

Народный депутат Ирина Сысоенко отметила, что многие родители обеспокоены качеством вакцин. В условиях военных действий в Украине существует угроза эпидемий среди переселенцев.

Заметим, что это уже вторая попытка внести изменения в противоречивые и несовершенно законы в отношении защиты населения от инфекционных болезней. Еще 16 марта 2011 года законопроект прошел публичное обсуждение на Комитетских слушаниях по вопросам иммунизации и был рекомендован на парламентское рассмотрение. А 10 января 2012 года инициированный Главой профильного парламентского Комитета Т.Д. Бахтеевой проект Закона Украины о внесении изменений в некоторые законодательные акты в отношении защиты населения от инфекционных болезней (регистр. № 8583) был рассмотрен ВРУ и принят в первом чтении. «За» проголосовали 326 народных депутатов Украины от всех, без исключения, фракций. 15 июня 2013 года Комитет по здравоохранению на своем заседании повторно рассмотрел законопроект № 0911 и единогласно поддержал его для второго чтения. Однако оно не состоялось ввиду досрочного прекращения каденции парламента седьмого созыва.

И вот за новую попытку принятия законопроекта № 1729 проголосовало большинство народных избранников профильного комитета, несмотря на предложения Главы комитета Ольги Богомолец направить законопроект еще на один виток согласований и экспертных заключений Антикоррупционного комитета и международных организаций — ЮНИСЕФ и ВОЗ. Возможно, это разумное решение, но, видимо, сознание того, что жизненно важный для здоровья и безопасности детей Украины законопроект, уже прошедший множество согласований и коррекций, столь долго идет к финальному утверждению, побудил большинство депутатов, независимо от их фракционной принадлежности, к решительным действиям.

УДК: 616-022.9-053.2-036.22:612.017.1:613.287.5

**Т.Р. Уманець¹, О.Г. Шадрін¹, В.А. Клименко²,
С.Л. Няньковський³, О.М. Ащеулов², О.С. Няньковська³**

Основні положення настанов з ведення хворих з алергією до коров'ячого молока. Частина 1. Епідеміологія та алергени коров'ячого молока

¹ ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

² Харківський національний медичний університет, Україна

³ Львівський національний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):16-22; doi 10.15574/SP.2015.65.16

У статті наведено перші чотири розділи керівництва Всесвітньої організації алергологів DRACMA (*Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy*), що стало прототипом для створення вітчизняних Наставов по веденню хворих з алергією до коров'ячого молока. Наставови розроблені робочою групою за ініціативи Асоціації алергологів, Асоціації дитячих гастроентерологів та нутриціологів, Асоціації імунологів, алергологів та імунореабілітологів України та за підтримки МОЗ України.

Ключові слова: алергія, коров'яче молоко, білки, епідеміологія.

В умовах реформування охорони здоров'я особливо значення набуває створення протоколів надання медичної допомоги при найбільш розповсюджених хворобах на засадах доказової медицини.

З 2014 року за ініціативи трьох громадських медичних асоціацій України (Асоціації алергологів, Асоціації дитячих гастроентерологів та нутриціологів, Асоціації імунологів, алергологів та імунореабілітологів) та за підтримки МОЗ України розпочата робота з розробки Протоколів щодо ведення хворих з алергією до коров'ячого молока (АКМ). Робочою групою створено Наставови на основі керівництва Всесвітньої організації алергологів «Діагностика та раціональні дії проти алергії до коров'ячого молока» (World Allergy Organization (WAO) — *Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy* — DRACMA). Основні положення керівництва DRACMA представлені у даній публікації для ознайомлення медичної спільноти та широкого обговорення.

Керівництво DRACMA створено групою експертів WAO під керівництвом Alessandro Fiocchi та Holger Schunemann, опубліковано у журналі WAO Journal (April, 2010, P. 57–161). Керівництво складається з 19 розділів та 4 додатків, що охоплюють основні теоретичні та практичні аспекти проблеми. У даній статті представлено перші чотири розділи:

1. Вступ.
2. Методологія.
3. Епідеміологія алергії до коров'ячого молока.
4. Алергени коров'ячого молока.

Розділ 1. Вступ

Підхід до вирішення проблеми АКМ у попередні десяти років був дуже суперечливим [1,2], тому керівництво, що розроблено на підставі узагальнення попередніх досягнень, містить перегляд низки питань діагностики та лікування [3–8].

У 2008 році спеціальний комітет з харчової алергії WAO визначив АКМ як сферу, що потребує обґрунтування якісними клінічними дослідженнями. Створення керівництва DRACMA — відповідь на цю потребу. Укладачами та рецензентами керівництва були алергологи, педіатри, гастроентерологи, дерматологи, епідеміологи, дієтологи, нутриціологи та пацієнти — представники алергологічних організацій.

Керівництво призначено для лікарів практичної ланки медицини як доказова база, для науковців для визначення

сучасних напрямків досліджень та як інтерактивний контент для співпраці національних та міжнародних наукових товариств. І нарешті DRACMA присвячена пацієнтам, особливо молодшого віку, чий тягар ми сподіваємося полегшити шляхом постійних колективних зусиль, інтерактивних дискусій та навчання.

Визначення

Побічні реакції після прийому коров'ячого молока можуть виникнути у будь-якому віці, починаючи з народження, і навіть серед дітей, які знаходяться виключно на грудному вигодовуванні, але не всі такі реакції мають алергічну природу. Перегляд номенклатури алергічних захворювань було зроблено в Європі у 2001 р. [9] і пізніше схвалено WAO [10]. Відповідно до номенклатури, термін «гіперчутливість до молока» включає поняття неалергічної гіперчутливості («непереносимість») та алергічної гіперчутливості («алергія на коров'яче молоко»), у патогенезі якої є активація імунного механізму. У DRACMA термін «алергія» буде використовуватися згідно з визначенням WAO: «Алергія — це реакція гіперчутливості, яка обумовлена специфічними імунними механізмами».

У більшості дітей АКМ може бути IgE-опосередкованою і проявлятися фенотипово атопічним дерматитом, алергічним ринітом та/або астмою. У пацієнтів, що мають IgE-незалежну алергію (ймовірно, клітинно-опосередкований тип), АКМ представлена переважно шлунково-кишковими розладами.

Розділ 2. Методологія

Основні положення керівництва стали результатом міркувань усієї експертної групи. Для створення рекомендацій використовувався підхід GRADE [11–16].

Незалежною командою з членів робочої групи GRADE було проведено пошуки з конкретних клінічних питань в пошукових базах NCBI PubMed, EMBASE, UKCRN (the UK Clinical Research Network Portfolio Database), WHO ICTRP (the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform), mRCT (the metaRegister of Controlled Trials), The Cochrane Central Register of Controlled Trials, ISI Web of Science, Google Scholar. Були включені дослідження, опубліковані до вересня 2009 року, та розроблені GRADE профілі для клінічних питань на основі систематичних оглядів. Якість фактів оцінювалася на основі методологічних критеріїв GRADE системи і класифі-

кувалася як «висока», «помірна», «низька» або «дуже низька» [17].

Члени робочої групи DRACMA розглянули доказову базу щодо вирішення окремих питань та зробили рекомендації, які включають в себе розгляд якості доказів, переваги, недоліки та вартість [18,19]. Коли враховувалися вартість і витрати ресурсів, бралися до уваги регіональні особливості системи охорони здоров'я. Для окремих пацієнтів вартість може не бути проблемою, якщо стратегія лікування надається зі зниженою ціною або безкоштовно. Лікарі і пацієнти повинні розглянути свої місцеві фінансові особливості при інтерпретації цих вказівок [20].

Експерти DRACMA класифікували рекомендації як «суттєві» або «несуттєві». Сила рекомендацій залежить від балансу між усіма бажаними і небажаними ефектами від втручання, якості наявних даних, цінностей і переваг, вартості (використання ресурсів). Загалом, чим вища якість доказовості, тим більша вірогідність того, що рекомендація є суттєвою. Суттєві рекомендації, засновані на низькій або дуже низькій якості доказів, рідкісні, але вірогідні [21].

Для суттєвих рекомендацій використовуються слова «рекомендуємо», для несуттєвих рекомендацій — «пропонуємо».

Як використовувати рекомендації DRACMA

Основні положення DRACMA не створені для нав'язування стандартів медичної допомоги для окремих країн і юрисдикцій. Вони повинні забезпечити основу раціональних рішень для клініцистів і їхніх пацієнтів з АКМ. Лікарі, пацієнти, комітети, інші зацікавлені особи або суди не повинні розглядати ці рекомендації як диктування. Суттєві рекомендації, засновані на високоякісних доказах, застосовуватимуться для більшості пацієнтів, але за будь-яких обставин вони не можуть поширюватися на всіх пацієнтів. Ніякі рекомендації не можуть прийняти до уваги усі унікальні та індивідуальні особливості кожної клінічної ситуації. Тому ніхто не повинен застосовувати рекомендації від DRACMA відповідно до моди або беззаперечно слідувати їм.

Глава 3. Епідеміологія алергії до коров'ячого молока *Введення*

Приблизно 11–26 млн мешканців Європи страждають на харчову алергію (ХА) [22]. Якщо цю цифру перерахувати на кількість жителів планети (6,659,040,000 [23]), то ХА зустрічається у 220–520 млн людей та становить глобальну світову проблему здоров'я. Є дослідження стосовно особливостей перебігу та поширеності бронхіальної астми, алергічного ринокон'юнктивіту та екземи у дітей [24], але відсутні якісні наукові роботи щодо епідеміології ХА. Проблема ускладнюється тим фактом, що скарги пацієнта на наявність ХА не завжди насправді є ХА. Повідомлення про випадки ХА значно перевищують частоту випадків, коли алергія підтверджена у подвійних сліпих дослідженнях.

У 1980-х роках поширеність ХА серед дітей раннього віку, за результатами опитування матерів, становила від 17% [25] до 27,5% [26]. Тридцять відсотків матерів відмічали наявність ХА у них або членів їхніх сімей [27]. У наступній декаді в Британському дослідженні, де застосовано запитальник, випадки ХА виявлено у 19,9% [28].

Із середини 1990-х рр. розпочато порівняння кількості повідомлень про наявність ХА, що виявлена при опитуванні батьків, з випадками, коли діагноз підтверджено провокаційною пробою. Виявилося, що за повідомленнями частота ХА становить 12,4–25%, але діагноз підтверджено тільки у 1,5–3,5% випадків [29,30]. Подальші дослідження підтвердили, що поширеність ХА в популяції, що підтверджена провокаційними тестами, становить

2,3–3,6% [31,32]. Також лише у невеликій кількості суб'єктів алергія була підтверджена позитивним прик-тестом з тими алергенами, алергія на які виявлена при опитуванні [33].

Таким чином, коли розглядається питання епідеміології харчової алергії, розрізняють два аспекти проблеми:

1. Поширеність харчової алергії згідно з опитуванням пацієнтів. Насправді у більшості цих хворих алергії немає, але ці статистичні дані важливі для усвідомлення масштабів проблеми та організації медичної допомоги [34].
2. Справжню поширеність ХА, що підтверджена позитивним провокаційним тестом.

Харчова алергія частіше зустрічається в дитячій популяції. За даними мультицентрового дослідження (Японія), поширеність АКМ у новонароджених становить 0,21%, а серед дітей з екстремально низькою масою при народженні (менше 1000 гр.) — 0,35% [35].

Харчова алергія частіше зустрічається у дітей раннього віку (5–8%) порівняно із дорослими (1–2%) [36–38].

Проспективне дослідження 480 новонароджених протягом трьох років у США виявило наявність АКМ при опитуванні батьків у 28%, але підтверджена провокаційними тестами алергія була лише у 8% з появою протягом перших двох років у 2,27–2,5% [39,40].

Схожі дані отримані в Європейському дослідженні із залученням 44 000 телефонних контактів. При опитуванні у 5 млн респондентів (частіше жінок) виявлено АКМ. Відмічені значні національні відмінності у поширеності ХА: від 13,8% в Греції до 52,3% у Фінляндії. У цьому дослідженні молоко виявилось найбільш частим алергеном для дітей (38,5% усіх опитуваних) та було на другому місці у дорослих (26%) [41].

При опитуванні батьків 600 дітей віком до чотирьох років алергію виявлено у 18 (3%) пацієнтів [42]. Реакції на молоко відмічали у 2% дітей без «візінгу» та у 16%, що мали «візінг» [43].

Проведено метааналіз досліджень [44], що вивчали поширеність алергії останні 20 років методом опитування у дошкільнят [45–55], дітей шкільного віку (5–16 років) [56–60] та підлітків [61–67]. Виявлено поширеність алергії від 1 до 17,5% у дошкільнят, від 1 до 13,5% — у школярів та від 1 до 4% — у підлітків. Ці дані важливі для планування медичної та діагностичної служб, але не відображають істинну поширеність алергії.

Сенсибілізація до білків коров'ячого молока

R.J. Rona [68] на підставі метааналізу 7 досліджень встановлено поширеність сенсибілізації до БКМ: 0,5–2% — у дошкільнят, 0,5% — у дітей 5–16 років та менше 0,5% — у дорослих.

У когортному дослідженні 543 дітей від народження до 3 років (острів Уайт) сенсибілізацію до БКМ виявлено у 2 (0,37%) дітей віком 12 міс., у 5 (0,92%) дітей віком двох років та у 3 (0,55%) трирічних дітей [69].

У Німецькому мультицентровому дослідженні алергії 1314 дітей були під спостереженням від народження до 13 років. Серед них у 273 дітей визначали специфічні IgE до БКМ у віці 2, 5, 7 та 10 років. Встановлено прогресивне зменшення поширеності сенсибілізації з віком: від 4% у дітей двох років до менше 1% у віці 10 років [70].

Епідеміологія АКМ, що підтверджена провокаційним тестом

За останні 10 років було виконано п'ять досліджень, що відповідають високому рівню доказовості первинних даних, де АКМ підтверджена провокаційним тестом:

1. У Данії когорта 1749 новонароджених спостерігалася до 12-місячного віку. Встановлена алергія у 39 (2,22%) дітей [71], з них у 60% спостерігалися гастроінтестинальні симптоми, у 50–60% — ураження шкіри, у 20–30% — респіраторні симптоми та у 9% — анафілаксія. Серед дітей на грудному вигодовуванні алергію виявлено у 0,5% [72,73].
2. У Фінляндії 6209 новонароджених спостерігалися протягом 15 місяців. Алергію до коров'ячого молока виявлено у 1,9% та підтверджено подвійним сліпим плацебо-контрольованим провокаційним тестом.
3. У Норвегії 193 недоношених та 416 доношених новонароджених спостерігалися до 6-місячного віку. Алергію до коров'ячого молока діагностовано у 4,9% (27 з 555) дітей [74].
4. На острові Уайт (Велика Британія) когорта з 969 новонароджених спостерігалася протягом 12 місяців — діагностовано АКМ у 21 (2,16%) дітей, серед яких лише 2 (0,21%) мали IgE-залежну алергію [75].
5. У Нідерландах 1158 дітей досліджені проспективно протягом 12 місяців. З 18,2% дітей, що мали підозру на АКМ, діагноз підтверджено позитивними елімінаційним та провокаційним тестами у 2,24% (26 з 211) дітей [76].

Подібні дослідження також були виконані у Північній Європі та Іспанії, але методологія досліджень відрізнялася, оральний провокаційний тест не був стандартизований. Враховуючи дані проблеми, для встановлення справжньої поширеності АКМ Європейською комісією в 2005 році розпочато проект EuroPrevall Project (www.europrevall.org), що включає 60 організацій — дослідні інститути, організації пацієнтів, підприємства харчової індустрії у Європі, Росії, Гані, Індії та Китаї. У дослідження залучені діти та дорослі. Діагностика алергії проводиться подвійним сліпим плацебо-контрольованим тестом [77]. Дослідження повинні вирішити питання справжньої поширеності АКМ.

Клінічні прояви АКМ

Серед когорти новонароджених, що спостерігалися в Данії, у 60% виявлено гастроінтестинальні симптоми, у 50–60% — ураження шкіри, у 20–30% — респіраторні симптоми та у 9% — анафілаксію [78,79].

У Норвегії у дітей грудного віку алергія клінічно маніфестувала больовим синдромом (48%), гастроінтестинальними симптомами (32%), респіраторними проблемами (27%) та atopічним дерматитом (4,5%) [80].

У когорті хворих з Фінляндії алергія клінічно проявлялась кропив'янкою (45,76%), atopічним дерматитом (89,83%), блювотою та/або діареєю (51,69%), респіраторними симптомами (30,50%) та анафілаксією (2,54%) [81]. Схожі прояви виявлено при проведенні орального провокаційного тесту: кропив'янка (51,69%), atopічний дерматит (44,06%), блювота та/або діарея (20,33%), респіраторні симптоми (15,25%) та анафілаксія (0,84%) [82].

У Британському дослідженні при проведенні орального провокаційного тесту виявлено: екзему (33%), діарею (33%), блювання (23,8%) та уртикарії у 2 дітей [83].

У дітей з Нідерландів з АКМ гастроінтестинальні симптоми мали місце у 50%, шкірні — у 31%, респіраторні — у 19% пацієнтів [84].

Таким чином, АКМ маніфестує гастроінтестинальними симптомами — у 32–60%, симптомами з боку шкіри — у 4,5–90%, анафілаксії — у 0,8–9% хворих. Нерідкі респіраторні скарги (включаючи астму).

АКМ при різних нозологічних формах

У літературі також обговорюється поширеність АКМ у різних клінічних ситуаціях.

Так, позитивний специфічний IgE до БКМ виявлено у 3% серед 2184 дітей віком 13–24 місяців, що страждали на atopічний дерматит [85].

Серед 59 немовлят на грудному вигодовуванні, що страждали на АД середньої важкості, позитивний шкірний прик-тест відмічено у 5 (8,5%) дітей [86].

Серед дітей з АД середньої важкості, що консультовані дерматологом, позитивний прик-тест до БКМ виявлено у 16% випадків [87].

Серед дітей з АД із середнім віком 17,6 міс. у 37% (20/54) діагностовано АКМ. За даними дослідників, кожен третій пацієнт з АД має АКМ, з іншого боку, до 40–50% дітей до 1 року з АКМ мають АД [88].

Серед 90 дітей з IgE-залежною ХА у 17 виявлено АКМ [89].

Стосовно інших нозологічних форм, у проспективному дослідженні, де аналізувалися дані Британського Педіатричного Наглядового Центру (British Pediatric Surveillance Unit), серед 13 млн дітей Англії та Ірландії виявлено 229 випадків госпіталізації з приводу ХА (заявлено 176 лікарями з 133 відділень), що склало 0,89 на 100 000 дітей на рік. Серед тригерів ХА молоко посіло третє місце (10% пацієнтів) після арахісу (21%) та лісового горіха (16%) [90].

У Великій Британії серед 13 млн дітей до 16 років за останні 10 років зафіксовано 8 смертей з приводу анафілаксії (поширеність становить 0,006 на 100 000 дітей до 15 років на рік), у 4 з яких молоко було причинним алергеном [91].

Зміна поширеності АКМ з часом

Попри велику кількість різноманітних досліджень щодо епідеміології АКМ, немає даних щодо зміни поширеності з часом [92]. Ми маємо лише дослідження стосовно тенденцій у поширеності ХА. Так, англійські дослідники встановили підвищення частоти госпіталізацій на 1 млн популяції з 1990 по 2004 рік з приводу анафілаксії — з 5 до 26; з приводу ХА — 5 до 26; з приводу ХА у дітей — з 16 до 107 [93]. Поширеність екзemi також зросла з 13% у 1991 р. до 16% у 2003 році [94].

Географічні тенденції в епідеміології АКМ

Немає вірогідної інформації щодо різниці поширеності АКМ у різних регіонах світу. Найбільш вірогідна інформація є стосовно Іспанії, Скандинавії, Великої Британії та Германії. Багато досліджень проведено в Італії, Австралії та Північній Америці, але незадовільної якості.

У таблиці 1 відображені дані щодо поширеності алергії до основних харчових алергенів у різних країнах [95].

Таблиця 1

Поширеність трьох головних харчових алергенів у різних країнах

Країна	1 місце	2 місце	3 місце
США	яйце	коров'яче молоко	арахіс
Германія	яйце	коров'яче молоко	пшениця
Іспанія	яйце	коров'яче молоко	риба
Швейцарія	яйце	коров'яче молоко	арахіс
Ізраїль	яйце	коров'яче молоко	кунжут
Японія	яйце	коров'яче молоко	пшениця

Таблиця 2

Характеристика білків коров'ячого молока

Фракція	Білок	Таксономічна назва алергену	Сумарна кількість, %	Вага, г/л	Молекулярна маса, kDa	Кількість амінокислот	Ізоелектрична точка
Казеїн		Bos d 8	80	~30			
	α_{s1} -казеїн		29	12-15	23,6	199	4,9-5,0
	α_{s2} -казеїн		8	3-4	25,2	207	5,2-5,4
	β -казеїн		27	9-11	24,0	209	5,1-5,4
	γ_1 -казеїн				20,6	180	5,5
	γ_2 -казеїн		6	1-2	11,8	104	6,4
	γ_3 -казеїн				11,6	102	5,8
	к-казеїн		10	3-4	19	169	5,4-5,6
Сироваткові білки			20	~5			
	α -лактоальбумін	Bos d 4	5	1-1,5	14,2	123	4,8
	β -лактоглобулін	Bos d 5	10	3-4	18,3	162	5,3
	Імуноглобулін	Bos d 7	3	0,6-1	160,0	-	-
	Бичачий сироватковий альбумін	Bos d 6	1	0,1-0,4	67,0	583	4,9-5,1
	Лактоферін		Сліди	0,09	800,0	703	8,7

Європейським дослідженням REDAll встановлено, що молоко є найбільш частим алергеном для дітей (38,5%) та другим за частотою для дорослих (26,2%) [96].

У Франції ХА при опитуванні встановлена у 29/182 школярів, серед яких у 11,9% випадків підозрювалась АКМ [97].

У метааналізі R.J. Rona молоко ідентифіковано як важливий алерген у дослідженнях, де алергія підтверджена провокаційним тестом, але після яйця та риби [98].

Важливо зауважити наявність регіональних відмінностей у профілі ХА, що обумовлено особливостями експозиції харчових алергенів, засобами приготування їжі та культурними традиціями. Наприклад, в Ізраїлі кунжут є третім за поширеністю харчовим алергеном, що обумовлено його широким застосуванням. В Австралії головним алергеном для підлітків є арахіс [99], а для дітей Іраку — коров'яче молоко [100]. Таким чином, у кожному регіоні найбільш репрезентативним є свій, «hand-made» алерген.

Висновки до розділу 3

На відміну від астми та риніту, немає вірогідних епідеміологічних досліджень стосовно ХА у дітей та дорослих. Підозра на АКМ виникає значно частіше, ніж підтверджується.

Повідомлення пацієнтів щодо АКМ зустрічаються у 1–17,5%, 1–13,5% та 1–4% випадків у дошкільнят, дітей 5–16 років та дорослих відповідно. За даними Німецького багатоцентрового дослідження алергії (German Multi-Centre Allergy Study), рівень специфічного IgE до молока прогресивно зменшується від 4% у дітей 2 років до менше 1% у дітей 10 років. Найнадійнішими даними щодо епідеміології АКМ є ті, де алергія підтверджена провокаційними тестами. У Європі виконано 5 таких досліджень. Встановлена поширеність АКМ серед дітей грудного віку: 1,9% — у Фінляндії, 2,16% — на острові Уайт, 2,22% — у Данії, 2,24% — у Нідерландах, 4,9% — у Норвегії.

У хворих з АКМ гастроінтестинальні симптоми розвиваються у 32–60% випадків, ураження шкіри — у 5–90% та анафілаксія — у 0,8–9% випадків.

У кожної третьої дитини з atopічним дерматитом АКМ підтверджується елімінаційною дієтою та провокаційною пробою. З іншого боку, 40–50% дітей грудного віку з АКМ страждають на АД.

Зараз у 10 європейських країнах виконується велике епідеміологічне когортне дослідження, яке спонсорується Європейською комісією, щодо вивчення поширеності АКМ, яка підтверджена оральною провокаційною пробою, та сенсibilізації до БКМ у дітей раннього віку.

Розділ 4. Характеристика алергенів коров'ячого молока

Введення

Молоко може бути причиною харчової гіперчутливості, що класифікується як алергія або непереносимість. Механізми непереносимості є імунологічно незалежними і часто обумовлені дефіцитом ензимів: наприклад, лактозна непереносимість внаслідок дефіциту beta-galactosidase (лактази). DRACMA не розглядає питання непереносимості, а висвітлює тільки аспекти, що пов'язані з алергією до коров'ячого молока. Алергічні механізми можуть бути як IgE-обумовлені, так і пов'язані з іншими імунологічними механізмами (інші класи імуноглобулінів, імунні комплекси, клітинно-обумовлені реакції). У розділі надано хімічну характеристику алергенів коров'ячого молока, описано їх перехресну реактивність, резистентність до перетравлення та протеолізу, зміни при технологічному процесі.

Хімічна характеристика алергенів

Коров'яче молоко містить декілька білків, кожен з яких міг би викликати алергічну реакцію у «чутливих» осіб. Деякі з цих білків розглядаються як основні алергени, деякі — як незначні, а інші рідко або ніколи не були пов'язані з повідомленнями про алергічні реакції. Характеристику білків коров'ячого молока наведено у таблиці 2 [101–103].

Раніше вважалося, що β -лактоглобулін (BLG) є найбільш важливим алергеном коров'ячого молока, тому що він відсутній у грудному молоці. Але дослідженнями останніх років доведено критичне значення й інших білків в етіології алергічних хвороб.

Важливе знання міжнародної номенклатури алергенів — саме за цією аббревіатурою ми можемо знайти білок у переліку реактивів, досліджень лабораторії. У міжнародній номенклатурі алергени позначаються аббревіатурою, що утворена від назви роду (скорочення до перших трьох літер) та виду (скорочення до однієї літери) згідно із таксономічною системою Ліннея, та супроводжується арабською цифрою, що відбиває хронологічний порядок, у якому алерген було ідентифіковано [104].

Alpha-лактальбумін (Bos d 4)

Alpha-лактальбумін (А-ЛА) є сироватковим протеїном, що належить до сімейства лізоцимів. А-ЛА — це регуляторна субодиниця лактозної синтази і, маючи можливість змінювати субстратну специфічність галактозилтрансферази в молочній залозі, робить глюкозу гарним акцепторним субстратом для цього ферменту та дозволяє лактозній синтазі синтезувати лактозу [105,106].

А-ЛА виробляється у молочній залозі та був знайдений у всіх аналізованих дотепер видах молока.

А-ЛА містить вісім груп цистеїну, кожна з яких утворює внутрішні дисульфідні зв'язки, і чотири триптофанові залишки. Він містить високо споріднені вузли зв'язування кальцію, які стабілізують його вторинну структуру. Дані щодо ролі А-ЛА у розвитку алергії є суперечливими — як етіологічний чинник АКМ він відмічений у 0–80% випадків [107]. Ця різноманітність даних, ймовірно, пов'язана з використанням різних методів оцінки сенсibilізації до А-ЛА (шкірні прик-тести, визначення специфічних IgE, імуноблотинг та інші).

Beta-лактоглобулін (Bos d 5)

Beta-лактоглобулін (В-ЛГ) є найбільш поширеним сироватковим білком коров'ячого молока. Він присутній у молоці багатьох ссавців, але відсутній у грудному молоці. В-ЛГ належить до ліпокалінового сімейства алергенів і синтезується молочною залозою ссавців. Його функція досконало не вивчена. Вважається, що він може бути залучений до транспорту ретинолу, з яким легко зв'язується [108]. В-ЛГ містить два внутрішні дисульфідні зв'язки та одну вільну SH-групу. У фізіологічних умовах В-ЛГ існує у вигляді рівноважної суміші мономерів та димерів, але, згідно з його ізоелектричною точкою, димери можуть бути об'єднані в октамери. Існує дві головні ізоформи цього білка у коров'ячому молоці: генетичні варіанти А і В, які відрізняються лише двома точковими мутаціями у 64 і 118 амінокислотах. Вважається, що В-ЛГ є найбільш важливим алергеном коров'ячого молока — алергічні реакції на нього відмічені у 13–76% випадків [109].

Бичачий сироватковий альбумін (Bos d 6)

Бичачий сироватковий альбумін (БСА) є основним сироватковим білком. Він може зв'язуватися з водою, жирними кислотами, гормонами, білірубіном, ліками та іонами Са, К, Na. Його основною функцією є регулювання колоїдного осмотичного тиску крові [110]. Третинна структура БСА є стабільною, його трьохмірна форма добре описана у літературі. Цей білок, організований у три гомологічні домени, складається з дев'яти петель, пов'язаних 17 ковалентними дисульфідними містками. Найбільші дисульфідні зв'язки добре захищені в ядрі білка та є недоступними для розчинників.

Бичачий сироватковий альбумін бере участь не тільки у патогенезі алергії на молоко, але й в алергічних реакціях на яловичину. Він викликав алергічні реакції негайного типу (набряк губ, кропив'янка, кашель, риніт) у дітей з алергією на яловичину, які отримували цей білок у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні [111]. Поширеність сенсibilізації до БСА сягає до 88%, в той час як клінічні симптоми спостерігаються лише у 20% дітей [112].

Імуноглобуліни (Bos d 7)

Бичачі імуноглобуліни присутні в крові, тканинах і рідинах, таких як молоко. Основна частина бичачих імуноглобулінів — це IgG. Бичачі IgG рідко викликають клінічні симптоми АКМ [113].

Казеїни (Bos d 8)

Більшість казеїну знаходиться у колоїдному агрегатному стані (казеїнові міцели), і його біологічною функцією є транспортування фосфатів кальцію. Понад 90% вмісту кальцію знежиреного молока зв'язано включено з міцелами казеїну. Казеїни складаються з чотирьох різних білків (α -s1-, α -s2-, β - і κ -казеїн) з невеликою кількістю послідовних гомологічних ділянок. Інша група, γ -казеїн, яка присутня в дуже низькій кількості в молоці, є продуктом протеолізу β -казеїну. Відмінністю всіх казеїнів є їх низька розчинність при рН 4,6. Казеїни є складними білками з фосфатними групами, які етерифіковані з серином. Казеїни не містять дисульфідних зв'язків, в той час як велика кількість залишків проліну викликає виразний вигин білкового ланцюга, який інгібує утворення щільної форми та визначає його вторинну структуру. Незважаючи на невелику гомологічність між фракціями казеїну, часто спостерігається сенсibilізація до багатьох казеїнів. Це може бути викликано перехресною сенсibilізацією через загальні або дуже схожі між собою епітопи [114]. Пацієнти майже завжди сенсibilізовані до α -казеїнів (100%) та κ -казеїну (91,7%) [115].

Перехресна реактивність між білками молока різних видів тварин

Перехресна реактивність виникає, коли два різні білки мають загальну частину амінокислотної послідовності (принаймні, послідовність, що містить епітопні домени) або коли їх трьохмірна структура утворює дві молекули, подібні у зв'язувальній здатності до конкретних антитіл. Взагалі перехресна реактивність між білками різних ссавців відображає філогенетичні зв'язки між видами тварин та еволюційною цілісністю білків, які часто крос-реактивні [116,117]. Таблиця 3 показує схожість послідовностей (гомологічність), що виражена у відсотках, між білками молока різних видів ссавців [118].

Найбільшу гомологічність відмічено у групі білків Bos (коров'ячого), Ovis (овечого) та Capra (козячого) молока, які належать до одного сімейства жувальних тварин Bovidae. Ці білки мають меншу структурну схожість з білками сімейств Suidae (свині), Equidae (кобили та ослиці), Camelidae (верблюдиці) та з грудним молоком. Молоко верблюдів і мулів (як і грудне молоко) не містить В-ЛГ.

Наочно схожість молока корів, кіз і овець продемонстровано на рис. 1 — моделі молока зроблені методом електрофорезу від різних видів ссавців. Білкові профілі молока кобил, ослиць і верблюдиць мають значні відмінності.

Таблиця 3

**Гомологічність білків молока ссавців
(у відсотках по відношенню до білків коров'ячого молока)**

Білок	Козяче	Овече	Кобилляче	Осяче	Верблюдаче	Жіноче
Alpha-лактальбумін	95,1	97,2	72,4	71,5	69,7	73,9
Beta-лактоглобулін	94,4	93,9	59,4	56,9	відсутня	відсутня
Сироватковий альбумін		92,4	74,5	74,1		76,6
α -S1-казеїн	87,9	88,3			42,9	32,4
α -S2-казеїн	88,3	89,2			58,3	
β -казеїн	91,1	92,0	60,5		69,2	56,5
κ -казеїн	84,9	84,9	57,4		58,4	53,2

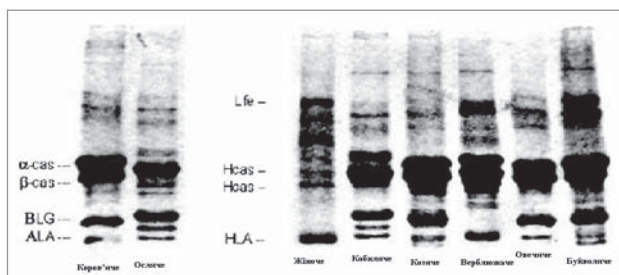


Рис. 1. Електрофорез білків молока різних видів ссавців (WAO DRACMA Guidelines, 2010):

H-cas — людський казеїн, **HLA** — людський лактальбумін, **Lfe** — людський лактоферин, **α-cas** — коров'ячий α-казеїн, **β-cas** — коров'ячий β-казеїн, **BLG** — коров'ячий β-лактоглобулін, **ALA** — α-лактальбумін

Однак дослідження *in vitro* та теоретичні гіпотези не завжди збігаються з клінічними даними, які є досить суперечливими. Так, клінічне дослідження G. Freund (1996) у Франції показало, що 51 дитина з 55, які мали АКМ, толерантно переносили козяче молоко протягом від 8 днів до 1 року [119]. Наступні дослідження показали, що пацієнти з АКМ не мають толерантності до козячого та овечого молока [120].

Крім того, є повідомлення про наявність алергії виключно на козяче та овече молоко, але не на коров'яче, — у 28 дітей старшого віку з важкими алергічними реакціями, у тому числі анафілаксією. У дослідженні S. Ah-Leung (2006) відмічено підвищені рівні IgE до казеїну козячого молока і відсутність сенсibilізації до казеїну коров'ячого молока [121]. Такі факти — не поодинокі [122,123]. Також описано серію клінічних випадків, коли дорослі пацієнти мали алергію на білки козячого молока, високі рівні специфічних IgE до А-ЛА козячого молока без АКМ [124].

Доведено, що молоко кобили та ослиці корисне деяким пацієнтам [125–127], але не слід забувати про різні хімічні складові цього молока та про гігієнічний контроль. Такі ж міркування стосуються верблюдячого молока (Camellidae), яке може бути альтернативою для пацієнтів з АКМ через незначну гомологічність послідовностей їх амінокислот з коров'ячим молоком та відсутність В-ЛГ [128].

Структурні модифікації та алергенність білків коров'ячого молока Трьохмірна структура більшості антигенних білків невідома, навіть там, де амінокислотна послідовність точно визначена, оскільки їх структура не є незмінною та залежить від навколишнього середовища. Ця проблема має велике значення для білків молока, тому що їх організація є складною, і наявність казеїнових міцел робить дослідження складними. Важливими є структурні зміни, що відбуваються при перетравлюванні білків у шлунково-кишковому тракті та при технологічних процесах, бо від цього залежить алергенний потенціал білків.

Травлення та алергенність білків коров'ячого молока

Харчові білки перетравлюються ферментами шлунково-кишкового тракту, і вважається, що білки, більш стійкі до протеолізу, є більш потужними алергенами. Однак *in vitro* було доведено, що немає чіткого взаємозв'язку між перетравленням та алергією на білки [129].

Вважається, що казеїни легко перетравлюються, але в кислому середовищі (рН шлунка) білки коагулюють. Підкислення збільшує розчинність мінералів, тому кальцій і фосфор, що містяться в міцелах, поступово стають розчинними у водній фазі. У результаті міцели казеїну розпадаються, і казеїн випадає в осад.

Сироваткові білки більш розчинні у сольовому розчині, ніж казеїн, і теоретично вони повинні легше перетравлюватися протеазами, які працюють у водяному середовищі. Однак кореляція між розчинністю у воді і перетравленням не є лінійною. Наприклад, пепсин, трипсин, і термолізін перетравлюють швидше казеїни, ніж сироваткові білки [130].

Хоча БСА дуже добре розчинний у воді і багатий на амінокислоти, що розбиваються шлунково-кишковими ферментами, це відносно стійкий до перетравлення білок. Деякі епітопи були незаймані принаймні 60 хвилин після розщеплення БСА у пепсині. Його 9 петель підтримуються дисульфідними зв'язками, і це уповільнює фрагментацію білка до коротких пептидів з меншою антигенною активністю [131].

Нагрівання та алергенність білків

Зазвичай коров'яче молоко продається тільки після технологічної обробки, як правило, пастеризації (70–80°C протягом 15–20 секунд), що знижує потенціал патогенного навантаження. Обробка ультрависокими температурами у поєднанні зі швидкісним нагріванням (вище 100°C протягом декількох секунд), або випаровування, яке використовується для виробництва сухих дитячих сумішей, мають низький вплив або взагалі не впливають на алергенний потенціал білків. Кип'ятіння молока протягом 10 хвилин знижує реакцію у пацієнтів, які реагують на БСА і В-ЛГ, але реакція на казеїни залишається незмінною [132].

Деякі автори заперечують зменшення алергенності білків після кип'ятіння — було встановлено агрегування нових білкових полімерів, здатних зв'язувати специфічні IgE. Після кип'ятіння БСА при 100°C протягом 10 хвилин кількість димерних, тримерних та вищих полімерних форм збільшується, і всі вони зберігають здатність зв'язуватися з IgE [133,134].

Крім того, при нагріванні можуть змінюватися тільки конформаційні епітопи з втратою здатності до зв'язування з конкретними IgE, в той час як послідовні епітопи зберігають алергійну активність навіть після нагрівання [135]. Молоко містить обидва види епітопів, і хоча незначне зниження антигенності можна спостерігати з сироватковими білками, цього не спостерігається з казеїнами.

Інтенсивне нагрівання до 121°C протягом 20 хвилин також викликало підвищення деяких алергенних властивостей білків коров'ячого молока [136]. Білки також можуть бути окислені під час промислової обробки, що призводить до утворення модифікованих амінокислотних залишків, особливо в В-ЛГ, які можуть бути відповідальні за розвиток нових імунореактивних структур [137].

Таким чином, збереження алергенної активності в молоці при нагріванні та кип'ятінні є клінічно доведеним фактом.

Технологічні методи модифікації алергенності білків коров'ячого молока

Єдиний метод зменшення алергенності білків — застосування промислових технологій. Гіпоалергенні формули отримують шляхом гідролізу та подальшої обробки — термічної, ультрафільтрації або застосування високого тиску.

Термообробка часто поєднується з протеолізом для зміни трьохмірної структури білка. Однак теплова денатурація може викликати утворення агрегатів з більшою стійкістю до гідролізу, як і у випадку з В-ЛГ [138].

Інший спосіб усунути антигенність включає використання протеолізу в поєднанні з високим тиском. Різні автори показали підвищену фрагментацію В-ЛГ, якщо

протеоліз відбувається після або під час застосування високого тиску [139].

Висновки до розділу 4

Головні алергени коров'ячого молока — сироваткові білки та казеїн. Сироваткові білки включають:

- Alpha-лактоальбумін (Bos d 4) — його роль в АКМ не визначено; поширеність алергічних реакцій на нього становить, за даними різних досліджень, від 0 до 80%.
- Beta-лактоглобулін (Bos d 5) — його кількість найбільша серед інших сироваткових протеїнів, присутніх у молоці багатьох ссавців, але відсутніх у жіночому молоці. Від 13% до 76% пацієнтів реагують на цей білок.
- Бичачий сироватковий альбумін (Bos d 6) — відповідає за перехресну алергію до яловичини; сенсibilізація до нього відмічена у 0–88% випадків, але алергічні симптоми — у 20% пацієнтів.
- Бичачі імуноглобуліни (Bos d 7) — рідко викликають клінічні симптоми алергії.

Казеїни (Bos d 8) складаються з чотирьох різних фракцій (alphas1, alphas2, beta, kappa), які характеризуються незначною гомологією, але часто дають загальну сенсibilізацію. Найчастіше пацієнти сенсibilізовані до alpha (100%) та kappa (91,7%) казеїнів.

Молоко різних ссавців характеризується перехресною реактивністю. Найбільшу гомологічність відмічено у білків коров'ячого, овечого та козячого молока (ссавці одного сімейства жуйних тварин Bovidae). Меншу структурну схожість з білками коров'ячого молока мають білки молока тварин сімейств Suidae (свині), Equidae (кобили та ослиці), Camelidae (верблюдиці) та грудне молоко. Молоко верблюдів і мулів (як і грудне молоко) не містить Bos d 5.

Не встановлено чіткої залежності алергенності білків від перетравлення в шлунково-кишковому тракті. Алергени молока зберігають біологічну активність навіть після кип'ятіння, пастеризації, обробки ультрависокими температурами, випаровуванням що застосовуються при виробництві сухих молочних дитячих сумішей.

Для отримання гіпоалергенних сумішей застосовуються екстенсивний гідроліз з наступною технологічною обробкою, такою як висока температура, ультрафільтрація та високий тиск. Зроблені спроби класифікації формул за ступенем фрагментації білка на формули з частковим та екстенсивним гідролізом, але немає згоди щодо критеріїв цієї класифікації. Доведено ефективність гідролізованих формул — вони широко використовуються як джерело білка для дітей з АКМ.

Список літератури зі 139 джерел знаходиться у редакції

Основные положения руководства по ведению больных с аллергией

к коровьему молоку. Часть 1. Эпидемиология и аллергены коровьего молока

Т.Р. Уманец¹, О.Г. Шадрин¹, В.А. Клименко², С.Л. Няньковский³, А.М. Ащеулов², Е.С. Няньковская³

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

²Харьковский национальный медицинский университет, Украина

³Львовский национальный медицинский университет, Украина

В статье представлены первые четыре раздела руководства Всемирной организации аллергологов DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy), послужившего прототипом для создания отечественного Руководства по ведению больных с аллергией к коровьему молоку. Рекомендации разработаны рабочей группой по инициативе Ассоциации аллергологов, Ассоциации детских гастроэнтерологов и нутрициологов, Ассоциации иммунологов, аллергологов и иммунореабилитологов Украины и при поддержке МЗ Украины.

Ключевые слова: аллергия, коровье молоко, белки, эпидемиология.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):16-22; doi 10.15574/SP.2015.65.16

The main provisions of the guideline for the management

of patients with the cow's milk allergy. Part 1 — epidemiology and cow's milk allergens

T.R. Umanets¹, O.G. Shadrin¹, V.A. Klymenko², S.L. Nyankovskyy³, O.M. Ashcheulov², O.S. Nyankovska³

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS Ukraine», Kyiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Ukraine

³Lviv National Medical University, Ukraine

The article presents the first four sections of the World Allergy Organization guidelines DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy), which was the prototype for the creation of national guidelines for the management of patients with the cow milk allergy. Guidelines developed by the panel on the initiative of Ukrainian Allergy Organization, Ukrainian Organization of children gastroenterologists and nutritionists, Ukrainian Organization of immunologists, allergists and immunorehabilitologists and supported by the Ministry of Health of Ukraine.

Key words: allergy, cow's milk, proteins, epidemiology.

Сведения об авторах:

Уманец Татьяна Рудольфовна — д.мед.н., вед. н. сотр. научной группы проблем аллергии и иммунореабилитации детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины», Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Детская аллергология». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Шадрин Олег Геннадиевич — проф., д. мед. н., зав. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины», Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Детская гастроэнтерология». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-81-17.

Клименко Виктория Анатольевна — д.мед.н., зав. каф. пропедевтики педиатрии №2 Харьковского национального медицинского университета. Адрес: г. Харьков, ул. Клочковская, 337-а; тел.: (057)338-20-69.

Няньковский Сергей Леонидович — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел. (032) 291-78-51.

Ащеулов Александр Михайлович — к.м.н., ассистент каф. пропедевтики педиатрии №2 Харьковского национального медицинского университета. Адрес: г. Харьков, ул. Клочковская, 337-а; тел.: (057)338-20-69.

Няньковская Елена Сергеевна — д.мед.н., доц. каф. педиатрии и неонатологии ФПО Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел. (032) 294-16-24.

Статья поступила в редакцию 23.01.2015 г.

УДК 616.155.194-053.2-072.7-08

И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева

Синдром анемии в практике педиатра: дифференциальная диагностика и терапия*

ГОУДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» (РМАПО) Росздрава

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):23-29

Анемия — клиничко-гематологический синдром, характеризующийся снижением содержания гемоглобина в единице объема крови. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), анемия диагностируется при снижении гемоглобина ниже 110 г/л у детей в возрасте до 5 лет, ниже 115 г/л — в возрасте от 5 до 12 лет, ниже 120 г/л у детей старше 12 лет [1]. Анемия может быть проявлением многих патологических состояний, как связанных с первичным поражением системы крови, так и не зависящих от него.

Успех лечебных мероприятий и качество жизни ребенка с анемией во многом зависят от раннего установления ее причины. Сталкиваясь с проблемой анемии, каждый педиатр должен понимать, что проводимая терапия не сводится к восстановлению нормального уровня гемоглобина крови, она должна основываться на понимании патогенетических механизмов гематологических нарушений у пациента. В настоящее время существует несколько различных классификаций анемии, разработанных с целью выделения основных механизмов ее развития и систематизации проводимых диагностических мероприятий. В связи с тем, что причиной снижения гемоглобина крови может оказаться практически любое заболевание, строгая этиологическая классификация анемий невозможна. Однако общность патогенетических механизмов развития малокровия позволяет объединить ряд анемических состояний самой разнообразной этиологии в несколько групп.

Основные механизмы развития анемий были выделены еще в 1930-е годы профессором М.П. Кончаловским: кровопотеря, усиленное кроверазрушение и нарушение кроветворения [2]. Данный патогенетический прин-

цип лежит и в основе современной классификации анемических состояний, предложенной как отечественными, так и зарубежными авторами (табл. 1) [3–5].

Данная классификация действительно важна для определения тактики ведения пациентов, однако в практической работе дифференциальный диагноз анемии обычно начинается с анализа гемограммы. Большинство современных анализаторов в настоящее время позволяют врачу получить данные не только об уровне гемоглобина и количестве эритроцитов, но и оценить дополнительные параметры, характеризующие состояние «красной крови» (табл. 2). В зависимости от цветового показателя, который обычно коррелирует с уровнем МСН, анемии могут быть разделены на гипо-, нормо- и гиперхромные (табл. 3). Средний объем эритроцитов свидетельствует о размерах красных клеток и позволяет разделить анемии на микро-, нормо- и макроцитарные (табл. 4) [3]. Еще одним информативным показателем для дифференциальной диагностики анемических состояний является уровень ретикулоцитов. В норме в периферической крови содержится 0,5–1% предшественников эритроцитов. Для

Таблица 1

Этиопатогенетическая классификация анемий

Постгеморрагические анемии	Острая постгеморрагическая
Анемии вследствие нарушения образования эритроцитов	Хроническая постгеморрагическая
	Анемии вследствие дефицита белка, микроэлементов (железа, меди), витаминов (С, В ₆ , В ₁₂ , фолиевой кислоты)
	Дизэритропоэтические анемии вследствие подавления эритропоэза, снижения утилизации железа (на фоне инфекционных, онкологических заболеваний, патологии печени, почек, системных заболеваний соединительной ткани)
	Анемии вследствие патологии костного мозга (гипо- и апластические анемии, анемии на фоне гематоонкологических заболеваний)
Гемолитические анемии	Внутриклеточный гемолиз (патология мембран эритроцитов, патологии ферментов эритроцитов, дефекты гемоглобина)
	Внеклеточный гемолиз (иммунная и неиммунная гемолитические анемии)

Таблица 2

Параметры, характеризующие состояние эритроцитов

Показатель	Физиологическое значение	Нормальный уровень
Цветовой показатель (ЦП)*	Характеризует степень насыщения эритроцита гемоглобином	0,85-1,05
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН, Mean Corpuscular Hemoglobin)	Характеризует содержание гемоглобина в эритроците	27-31 пикограмм (pg)
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (МСНС, Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration)	Характеризует степень насыщения эритроцита гемоглобином	32-36 г/л
Средний объем эритроцитов (MCV, Mean Corpuscular Volume)	Характеризует объем эритроцитов	72-79 мкм ³ (фентолитров, fL)
Показатель анизоцитоза (RDW, Red cell Distribution Width)	Дает количественную оценку разброса эритроцитов по объему	Не более 14,5%

Примечание. — *ЦП эмпирически вычисляется путем умножения гемоглобина пациента (г/л) на 3 и деления на первые 3 цифры эритроцитов (при этом запятая опускается) [ЦП = (Hb×3):Эр].

*Опубликовано: ЭФ. Педиатрия. — 2011. — № 3.

Таблица 3
Классификация анемий в зависимости от уровня МСН и цветового показателя

Показатели	Анемии
Гипохромная анемия ЦП<0,85; МСН<27pg	Железодефицитная анемия Талассемии
Нормохромная анемия ЦП 0,85-1,05 МСН 27-31 pg	Острая постгеморрагическая анемия Гемолитические анемии Апластическая анемия Анемия при неопластических заболеваниях костного мозга Анемия вследствие снижения выработки эритропоэтина
Гиперхромная анемия ЦП>1,05 МСН>31 pg	Витамин В ₁₂ -дефицитная анемия Фолиеводефицитная анемия

Таблица 4
Классификация анемий в зависимости от объема эритроцитов

Показатели	Анемии
Микроцитарная (гипохромная) анемия MCV < 70 fL	Железодефицитная анемия Талассемии Сидеробластная анемия Анемия при хронических инфекционных заболеваниях Анемия при выраженных нарушениях питания
Нормоцитарная анемия MCV 72-79 fL	Острая постгеморрагическая анемия Анемия при патологии печени и почек Анемия при системных заболеваниях соединительной ткани Апластическая анемия Анемия при диссеминированных злокачественных образованиях Дизэритропоэтическая анемия Ранние стадии дефицита железа
Макроцитарная анемия MCV>8,5 fL	Витамин В ₁₂ -дефицитная анемия Фолиеводефицитная анемия Апластическая анемия Гипотиреоз Состояние после спленэктомии

арегенераторных состояний (апластическая анемия) характерно полное отсутствие ретикулоцитов в мазке крови. При гипорегенераторных (железодефицитная, В₁₂-дефицитная, сидеробластная анемии) доля ретикулоцитов обычно составляет менее 0,5%, хотя может оставаться и в пределах нормы. **Норморегенераторный** характер анемии (ретикулоциты 0,5–2%) свидетельствует о нормальной способности костного мозга к усилению эритропоэза, что характерно для острых постгеморрагических анемий. К **гиперрегенераторным** анемиям относятся практически все гемолитические анемии, при которых количество ретикулоцитов в периферической крови обычно превышает 2–5%. Еще более точным показателем эритропоэза является ретикулоцитарный индекс (РИ), который вычисляется по формуле:

$$РИ = \left[\frac{\text{число ретикулоцитов (\%)} \times \text{гематокрит больного (\%)}}{\text{гематокрит в норме (\%)}} \right]$$

В норме ретикулоцитарный индекс равен 1. При острой постгеморрагической анемии данный показатель повышается обычно в 2–3 раза, а при гемолизе — в 5–6 раз выше нормы.

Таким образом, определив характер анемии при первичном анализе гемограммы пациента, можно с довольно с

высокой вероятностью определить возможную причину снижения гемоглобина и четко спланировать дальнейшие диагностические мероприятия с целью установления этиологии анемического состояния.

Приводим несколько собственных наблюдений.

Клинический пример № 1

Мальчик Ф., 2 года 9 месяцев, находился в грудном инфекционном отделении Тушинской ДГБ с диагнозом: Острая респираторная вирусная инфекция, острый левосторонний средний катаральный отит. Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности у женщины 27 лет, протекавшей с инфекцией мочевыводящих путей в третьем триместре, в связи с чем пациентка получала Канефрон. Роды срочные, физиологические. Вес ребенка при рождении 3890 г, длина тела — 56 см. Оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. На грудном вскармливании до 1 года 9 месяцев. Прикорм введен с 4 месяцев (овощное пюре домашнего приготовления, каши инстантные). Острыми респираторными заболеваниями до 2 лет ребенок болел 3–4 раза в год в легкой форме. За 2 месяца до госпитализации пациент отдыхал с родителями в Турции. После возвращения в Москву у ребенка отмечалось 4 эпизода острой респираторной инфекции, рецидивирующее течение отита. Очередной эпизод повышения температуры стал поводом для госпитализации в стационар. Данные осмотра ребенка при поступлении в отделение: состояние средней тяжести, температура тела 38°C. Отмечаются симптомы интоксикации в виде вялости, быстрой утомляемости, снижения аппетита. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, чистые от сыпи. Периферические лимфоузлы пальпируются в основных группах, мелкие, подвижные, безболезненные. Дыхание в легких везикулярное, проводится симметрично во все отделы. Тоны сердца удовлетворительной звучности, ритмичные, нежный систолический шум на верхушке сердца. Печень пальпируется по краю реберной дуги. Физиологические отправления в норме.

Показатели гемограммы: Hb 71г/л, эритроциты — $2,43 \times 10^{12}$ ЦП 0,88, MCV 75 fL, MCH 30 pg, RDW 14%, ретикулоциты — 0,4%, тромбоциты 135 тыс., лейкоциты — 2,1 тыс., п/я — 6%, с/я — 9%, лимфоциты — 81%, эозинофилы — 1%, моноциты — 3%, СОЭ — 35 мм/ч.

Результаты клинического анализа крови позволили диагностировать наличие у ребенка нормохромной нормоцитарной гипорегенераторной анемии средней степени тяжести, сопровождающейся лейкопенией, нейтропенией, тромбоцитопенией, что указывает на вероятное вовлечение в патологический процесс костного мозга. Данная гемограмма с учетом возраста ребенка, указаний на предшествовавшую заболеванию повышенную инсоляцию, рецидивирующее течение инфекционных заболеваний требует обязательного исключения гематоонкологического заболевания (дебюта острого лейкоза). В отделении ребенку были проведены дополнительные исследования:

- в биохимическом анализе крови железо сыворотки, ферритин, общая железосвязывающая способность сыворотки крови и содержание фолиевой кислоты находились в пределах возрастной нормы;
- при ультразвуковом исследовании брюшной полости выявлена умеренная гепатоспленомегалия, увеличение лимфоузлов в воротах печени до 6 мм в диаметре;
- результаты обследования на ВИЧ, гепатиты В и С, цитомегаловирус, герпес 1, 2 типа, вирус Эпштейна—Барр — отрицательные.

Таблица 5

Причины железодефицитной анемии

Причины ЖДА	Аntenатальные	Нарушение маточно-плацентарного кровообращения, плацентарная недостаточность (токсикозы, угроза прерывания и перенашивание беременности, гипоксический синдром, острые или обострение соматических и инфекционных заболеваний)
		Фетоплацентарные и фетоматеринские кровотечения
		Синдром фетальной трансфузии при многоплодной беременности
		Внутриутробная мелена
		Недоношенность, многоплодие
		Глубокий и длительный дефицит железа в организме беременной
	Интранатальные	Фетоплацентарная трансфузия
		Преждевременная или поздняя перевязка пуповины
		Интранатальные кровотечения из-за травматичных акушерских пособий или аномалий развития плаценты и сосудов пуповины
	Постнатальные	Недостаточное поступление железа с пищей (раннее искусственное вскармливание, использование неадаптированных молочных смесей, вскармливание коровьим или козьим молоком, вегетарианский, молочный или мучной рацион, а также несбалансированная диета, лишенная достаточного содержания мясных продуктов)
		Повышенные потребности в железе у детей с ускоренными темпами роста (недоношенные, дети с большой массой тела при рождении, дети с лимфатическим типом конституции, дети второго полугодия и второго года жизни, дети пре- и пубертатного возраста)
		Повышенные потери железа из-за кровотечений различной этиологии, нарушения кишечного всасывания (наследственные и приобретенные синдромы мальабсорбции, хронические заболевания кишечника, гельминтозы), а также обильные и длительные маточные кровотечения у части девочек в период становления менструального цикла в пубертате
		Нарушение обмена железа в организме из-за гормональных изменений (пре- и пубертатный гормональный дисбаланс), нарушение транспорта железа из-за недостаточной активности и (или) снижения содержания трансферрина в организме

- Была проведена стерильная пункция, на основании анализа результатов которой у ребенка был диагностирован острый лимфобластный лейкоз, а выявленная анемия была проявлением основного заболевания.

Клинический пример № 2

Мальчик М., 1 год 5 месяцев, находился в грудном инфекционном отделении Тушинской ДГБ с диагнозом: острое респираторное заболевание, острая правосторонняя пневмония микоплазменной этиологии. Госпитализирован в отделение на 10-е сутки от начала заболевания с жалобами на повышение температуры до 38–38,5°C, непродуктивный кашель, вялость. В дебюте заболевания отмечались явления острого ринита, повышение температуры до фебрильных цифр, появление и усиление сухого кашля. Амбулаторно получал азитромицин (3 дня), коамоксиклав (5 дней) без стойкого положительного эффекта, что послужило поводом к госпитализации. Данные осмотра при поступлении в отделение: состояние ребенка средней тяжести, температура 38°C. Отмечаются симптомы интоксикации: вялость, плаксивость, негатив-

ная реакция на осмотр, отказ от еды. Кожные покровы бледные, чистые. Слизистые ротоглотки умеренно гиперемированы. В легких жесткое дыхание, незначительно ослаблено в нижних отделах справа. Сердечная деятельность удовлетворительная. Живот мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул ежедневный, дисурии нет.

Показатели гемограммы в первые сутки госпитализации: Hb 100 г/л, эритроциты – $3,0 \times 10^{12}$, ЦП 1,0, МСУ 72 fL, МСН 29 pg, RDW 13,5%, ретикулоциты – 2%, тромбоциты 209 тыс, лейкоциты – 11,5 тыс, с/я – 65%, лимфоциты – 26%, моноциты 9%, СОЭ 51 мм/ч.

На вторые сутки госпитализации у ребенка отмечалось ухудшение состояния в виде нарастания вялости, усиления бледности и появления желтушности кожных покровов. Моча приобрела темную окраску.

В контрольном анализе крови: Hb 65 г/л, эритроциты – $2,3 \times 10^{12}$, ЦП 0,85, МСУ 75 fL, МСН 30 pg, ретикулоциты – 2,5%, тромбоциты – 230 тыс., лейкоциты – 15,7 тыс., с/я – 65%, лимфоциты – 28%, моноциты – 7%.

На основании анализа клинического исследования крови у ребенка была диагностирована нормохромная

Таблица 6

Лабораторные критерии железодефицитных состояний у детей

Показатель	Норма	Латентный дефицит железа	Железодефицитная анемия
Гемоглобин, г/л:			
6 мес. — 5 лет	>110	>110	<110
5–12 лет	>115	>115	<115
Старше 12 лет	>120	>120	<120
ЦП	0,85–1,05	0,85–1,05	<0,85
МCH, pg	27–31	27–31	<27
МCHC, %	32–36	32–36	<32
RDW, %	14,5	>14,5	>14,5
MCV, fL	80–94	80–94	<80–94
Железо сыворотки, мкмоль/л	10,6–33,6	<14	<14
ОЖСС, мкмоль/л	40,6–62,5	>63	>63
ЛЖСС, мкмоль/л	<47	>47	>47
% насыщения трансферрина	>17	~17	<15–16
Ферритин сыворотки, мкг/л	>12	<12	<12

нормоцитарная гиперрегенераторная анемия тяжелой степени, что, в сочетании с клиническими данными (появление иктеричности кожных покровов, потемнение мочи) позволило установить ее гемолитический характер.

По результатам дополнительно проведенных исследований было выявлено:

- в биохимическом анализе крови: повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) 114 ед/л, общего билирубина 80 мкмоль/л, прямого билирубина 16 мкмоль/л, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) 3049 ед/л;
- на рентгенограмме органов грудной клетки выявлена легкая инфильтрация в нижних отделах справа без четких контуров, усиление легочного рисунка;
- серологическое обследование на инфекции выявило наличие в диагностическом титре антител класса IgM к *Mycoplasma pneumoniae*.

Ребенку были назначены кларитромицин из расчета 15 мг/кг/сут, муколитики, гормональная терапия (преднизолон из расчета 1 мг/кг/сут). В связи с резким снижением уровня гемоглобина проведено переливание эритроцитарной массы. На фоне проводимой терапии состояние ребенка стабилизировалось, пневмония разрешилась, бледность кожных покровов уменьшилась, иктеричность исчезла.

В контрольном клиническом анализе крови: Hb 103 г/л, эритроциты — $3,9 \times 10^{12}$, ЦП 0,79, МСУ 72 фЛ, МСН 27 пг, ретикулоциты — 4%, тромбоциты 337 тыс., лейкоциты — 22,9 тыс., с/я — 35%, лимфоциты — 58%, моноциты 7%, СОЭ 3 мм/ч.

В данном анализе, наряду с повышением уровня гемоглобина, отмечается рост количества ретикулоцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, что свидетельствует об активной гемопоэтической функции костного мозга и подтверждает гиперрегенераторный характер анемии.

После купирования пневмонии ребенок был переведен в гематологическое отделение Измайловской ДГКБ для дообследования и уточнения характера гемолитической анемии.

Определив характер анемии при первичном анализе гемограммы пациента, можно с высокой вероятностью предположить возможную причину снижения гемоглобина и четко спланировать дальнейшие диагностические мероприятия с целью установления этиологии анемического состояния.

Клинический пример № 3

Мальчик В., 1 год, госпитализирован в грудное инфекционное отделение Тушинской ДГБ с клиникой острой респираторной вирусной инфекции, жалобами на повышение температуры до 39°C, насморк. Из анамнеза известно, что мальчик от женщины 30 лет, от первой беременности, протекавшей физиологически. У матери с 2004 года диагностирована железодефицитная анемия (снижение гемоглобина до 90 г/л), в связи с которой она нерегулярно получала короткие курсы препаратов железа с нестойким положительным эффектом. Роды срочные, физиологические. Вес ребенка при рождении 3400 г, рост — 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. С рождения мальчик находился исключительно на грудном вскармливании, прикорм введен с 6 месяцев с использованием продуктов только домашнего приготовления. До 1 года ребенок не болел. Профилактические прививки не проведены в связи

с отказом родителей. Аллергоанамнез не отягощен. Настоящее заболевание началось остро за 2 дня до поступления в стационар с повышения температуры до фебрильных значений, появления насморка. Стойкое повышение температуры, несмотря на проводимое симптоматическое лечение и прием жаропонижающих препаратов, послужило поводом для госпитализации в стационар. Данные осмотра при поступлении: состояние ребенка средней тяжести, симптомы интоксикации выражены умеренно. Кожные покровы бледные, чистые. Выражены катаральные явления. В легких хрипы не выслушиваются. Тоны сердца звучные, нежный систолический шум на верхушке. Печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления в норме. Показатели гемограммы: Hb 83 г/л, эритроциты — $3,4 \times 10^{12}$, ЦП 0,73, МGV 50 фЛ, МСН 24 пг, МСНС 30,25%, RDW 16,5%, ретикулоциты — 0,2%, тромбоциты 380 тыс., лейкоциты — 9,9 тыс., с/я — 46%, лимфоциты — 48%, моноциты 6%, СОЭ 11 мм/ч.

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о наличии у ребенка гипохромной микроцитарной гипорегенераторной анемии, что в сочетании с данными анамнеза позволяет предполагать ее железодефицитный характер. В биохимическом анализе крови отмечается снижение уровня сывороточного железа 3,3 мкмоль/л, ферритина 40 нг/мл, повышение ОЖСС 65 мкмоль/л. Анализ мочи, исследование кала на скрытую кровь, ультразвуковое исследование брюшной полости патологии не выявили. Таким образом, у мальчика была диагностирована железодефицитная анемия средней степени тяжести. После купирования симптомов ОРВИ ребенок был выписан домой с рекомендацией приема препаратов железа.

Терапия анемических состояний не должна заключаться лишь в попытках нормализации уровня гемоглобина. Как видно из представленных клинических примеров, в первом и втором случаях дети нуждались в специализированном гематологическом обследовании и лечении. Несвоевременная постановка диагноза и назначение препаратов железа этим пациентам могли бы привести к прогрессированию основного заболевания и ухудшению прогноза для ребенка. Тем не менее, следует отметить, что гематоонкологические заболевания и гемолитические анемии в практике педиатра встречаются не очень часто, а в большинстве случаев врачу приходится сталкиваться именно с железодефицитными анемиями.

По данным ВОЗ, железодефицитные состояния занимают первое место среди 38 наиболее распространенных заболеваний человека и охватывают более 3 млрд людей на Земле. В России, по различным данным, железодефицитная анемия регистрируется у 6–40% детского населения [6, 7].

Среди основных причин дефицита железа у детей выделяют недостаточное поступление микроэлемента с пищей (алиментарный дефицит железа), повышенную потребность организма в железе в связи с быстрыми темпами роста ребенка, чрезмерной прибавкой в весе, сниженную абсорбцию микроэлемента, а также потери железа (носовые, маточные, желудочно-кишечные, почечные кровотечения) [7,8] (табл. 5). Значимость каждой из перечисленных причин железодефицитной анемии меняется в зависимости от возрастного периода.

Известно, что первоначальные запасы железа у ребенка создаются благодаря его антенатальному поступлению через плаценту от матери. Наиболее интенсивно этот процесс протекает, начиная с 28–32-й недели гестации. При неосложненном течении беременности плод получает от матери около 300 мг железа [9]. Патологическое

течение беременности, сопровождающееся нарушениями маточно-плацентарного кровотока и плацентарной недостаточностью, приводит к уменьшению поступления железа в организм плода [10]. Пренатальная потеря железа наблюдается при трансплацентарной трансфузии или инфузии крови плода в систему кровообращения близнеца. Перинатальные потери железа отмечаются при отслойке плаценты, высоком поднятии новорожденного над операционной раной при извлечении его путем операции кесарева сечения [10].

В раннем возрасте основными причинами сидеропении являются повышенная потребность активно растущего организма в железе, сочетающаяся с истощением антенатальных запасов микроэлемента и недостаточным его поступлением с продуктами питания. Как известно, к моменту удвоения массы тела ребенка (5–6 месяцев) антенатальные запасы железа в его организме истощаются. С этого периода организм ребенка становится абсолютно зависимым от количества элемента, поступающего с пищей. Однако следует отметить, что рацион питания детей раннего возраста не всегда способен удовлетворить потребности ребенка в данном микроэlemente, особенно в условиях домашнего приготовления продуктов прикорма.

В 5–12 лет увеличивается значимость потерь железа. Это происходит в случае глистной инвазии (анкилостомы, некатор, власоглав), лямблиоза, эрозивного или язвенного процесса в желудке и двенадцатиперстной кишке, при геморрое, трещинах прямой кишки, кровавой диарее, гастроинтестинальной форме пищевой аллергии, сосудистых аномалиях желудочно-кишечного тракта, частых носовых кровотечениях, травмах, хирургических вмешательствах, обильных менструациях [7,11].

Своевременное выявление и коррекция сидеропенических состояний у детей раннего возраста имеет важное значение в связи с тем, что дефицит железа в первые годы жизни способен оказать негативное влияние на процессы постнатального формирования центральной нервной системы и может иметь отдаленные последствия для развития ребенка [12,13]. Имеются данные, что при дефиците железа дети первых лет жизни имеют более низкие индексы психомоторного развития в соответствии со шкалой Бейли, чем их здоровые сверстники [14]. Дефицит железа приводит к снижению памяти, способностей к обучению, концентрации внимания, задержке речевого развития и снижению физической активности [15]. Следует отметить, что изменения со стороны центральной нервной системы могут развиваться уже на стадии латентного дефицита железа и сохраняться в течение длительного времени даже при проведении адекватной терапии. Наиболее убедительные исследования, подтвердившие существование отсроченных неблагоприятных эффектов дефицита железа в раннем возрасте, были выполнены В. Lozoff и соавт. [16,17]. Результаты впервые были опубликованы в 1987 году и представляли данные наблюдений за группой детей с железодефицитной анемией из Коста-Рики (Центральная Америка) [16]. Для оценки развития детей применяли шкалу Бейли, при этом определенные индексы фиксировались до начала исследования, через неделю и через 3 месяца после назначения препаратов железа. У детей с ЖДА исходно сумма баллов по шкале Бейли была ниже по сравнению с контрольной группой, даже с учетом других факторов, способных влиять на психомоторное развитие. Спустя 3 месяца ни у одного ребенка, у которого анемия была излечена, не было получено низкой оценки при тестировании. Однако у тех детей, у которых до лечения определялся выражен-

ный дефицит железа, сохранившийся на фоне терапии, несмотря на восстановление уровня гемоглобина, индексы развития в соответствии со шкалой Бейли остались сниженными, что могло свидетельствовать об отдаленных последствиях дефицита микроэлемента. При дальнейшем катамнестическом наблюдении за данной группой детей в течение 10 лет продемонстрировано, что тяжелая хроническая недостаточность железа в раннем возрасте проявляется в виде задержки развития и изменения поведенческих реакций даже спустя продолжительное время после лечения препаратами железа. Дети с тяжелым дефицитом железа в первые годы жизни имели определенные трудности при учебе в школе и нуждались в дополнительной помощи для повышения успеваемости [17].

В таблице 6 представлены лабораторные критерии дефицита железа [7].

Целью терапии железодефицитных состояний является устранение дефицита железа и восстановление его запасов в организме. Добиться этого можно только при устранении причины, лежащей в основе ЖДА, и одновременном возмещении дефицита железа в организме.

Планирование рациона питания ребенка и обогащение его продуктами, содержащими хорошо усваиваемое гемовое железо, является неотъемлемой частью комплексной терапии сидеропенических состояний. Однако следует иметь в виду, что полноценная и сбалансированная по основным ингредиентам диета позволяет лишь обеспечить физиологическую потребность организма в железе, но не устранить его дефицит. Следовательно, выявление железодефицитного состояния у ребенка является показанием к назначению медикаментозной терапии препаратами железа.

Выбору препарата для коррекции сидеропении придается особое значение, поскольку длительность лечения может составлять от нескольких недель до нескольких месяцев. При этом важна не только эффективность, но и отсутствие побочных эффектов и осложнений, приверженность к проводимой терапии, особенно в педиатрической практике. В настоящее время препараты железа разделяют на две группы:

- 1) ионные железосодержащие препараты (солевые соединения железа);
- 2) неионные соединения, к которым относятся препараты, представленные гидроксид-полимальтозным комплексом трехвалентного железа.

К основным требованиям, предъявляемым к препаратам железа для приема внутрь, следует отнести следующие [7]:

- достаточная биодоступность;
- высокая безопасность;
- хорошие органолептические характеристики;
- различные лекарственные формы, удобные для пациентов всех возрастов;
- комплаентность.

В наибольшей степени этим требованиям соответствуют препараты на основе гидроксид-полимальтозного комплекса железа (III), к которым относится препарат Мальтофер. Эффективность препарата была подтверждена в ходе ряда клинических исследований, проведенных как среди детей, так и взрослых пациентов. В работе Carlos Del Aguila и соавт. (2009 г.) исследовалась эффективность препарата Мальтофер в сравнении с препаратом сульфата железа в терапии железодефицитной анемии у детей первых двух лет жизни. Авторы наблюдали 100 пациентов, рандомизированных в две группы в зависимости от проводимой терапии. Исходные гематологические показатели у включенных в исследование детей не отличались. Препараты назначались в дозе 5 мг/кг/сут в течение 12 недель, контрольные

Таблица 7
Форма выпуска и содержание элементарного железа в препарате Мальтофер

Форма выпуска	Содержание элементарного железа
Мальтофер, капли	В 1 капле — 2,5 мг
Мальтофер, сироп	В 1 мл — 10 мг
Мальтофер, жевательные таблетки	В 1 табл. — 100 мг
Мальтофер, раствор для приема внутрь	В 1 мл — 20 мг

анализы крови были проведены на 3, 7 и 12-й неделях терапии. Результаты исследования продемонстрировали, что на фоне проводимой терапии у всех детей к 7-й неделе терапии отмечался достоверный прирост уровня гемоглобина крови и ферритина сыворотки, при этом лучшие показатели были достигнуты в группе, принимающей препарат Мальтофер. К моменту окончания исследования нормальный уровень гемоглобина был достигнут у 80,5% детей, принимавших гидроксид-полимальтозный комплекс железа (III), в то время как в контрольной группе доля таких детей составила 68,2% [18].

Аналогичные результаты были получены D. Madero и соавт. (2007 г.). В данном исследовании принимали участие 69 пациентов с ЖДА в возрасте от 6 месяцев до 14 лет. Основная группа пациентов (n=36) получала препарат Мальтофер, группа сравнения — железо в составе хелатных комплексов с аминокислотами. Динамическое наблюдение осуществлялось в течение 60 дней. У всех пациентов на фоне проводимой терапии отмечался достоверный рост концентрации гемоглобина, при этом более выраженное повыше-

ние Hb и более стойкое сохранение уровня ферритина сыворотки было отмечено в основной группе наблюдения [19].

В обоих исследованиях переносимость препарата Мальтофер детьми была хорошей, побочные эффекты терапии чаще отмечались на фоне приема препаратов сульфата железа или хелатных комплексов. Мальтофер выпускается в различных формах, что позволяет использовать его у детей разных возрастных групп (табл. 7).

Терапевтическая доза гидроксид-полимальтозного комплекса железа (III) составляет 5 мг/кг/сут, при этом применение препарата не требует постепенного увеличения дозы. В случае диагностики у ребенка латентного дефицита железа препарат назначается в половинной дозе, соответствующей 2,5 мг/кг/сут.

Терапевтический эффект при пероральном приеме железа обычно развивается постепенно. На 10–12-й день от начала лечения повышается содержание ретикулоцитов в периферической крови. Повышение уровня гемоглобина может быть постепенным либо скачкообразным. Чаще всего начало подъема уровня гемоглобина происходит на 3–4-й неделе после начала терапии. Длительность основного курса лечения препаратами железа составляет 6–10 недель в зависимости от степени тяжести выявленной железодефицитной анемии. Раннее прекращение лечения препаратами железа, как правило, приводит к рецидивам ЖДА. Продолжительность профилактического курса приема препаратов железа с целью создания депо железа в организме составляет при анемии легкой степени — 1,5–2 месяца, средней степени — 2 месяца, тяжелой степени — 2,5–3 месяца [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/NHD/01.3).
2. Кончаловский М.П. Патогенез расстройств кроветворения при малокровии // Тер. архив. 1939. № 3. С. 3.
3. Практическое руководство по детским болезням / Под общ. ред. В.Ф. Коколиной и А.Г. Румянцев. Т. IV. Гематология/онкология детского возраста. М.: Медпрактика, 2004. 792 с.
4. Кузьмина Л.А. Гематология детского возраста. М.: МЕДпресс-информ, 2001. 400 с.
5. Chulilla J.A.M., Colas M.S.R., Martin M.G. Classification of anemia for gastroenterologists // World J. Gastroenterol. 2009. Vol. 15 (37). P. 4627–4637.
6. Анемии у детей: диагностика, дифференциальная диагностика, лечение / Под ред. А.Г. Румянцев и Ю.Н. Токарева. 2-е изд., доп. и перераб. М.: МАКС Пресс, 2004. 216 с.
7. Румянцев А.Г., Коровина Н.А. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей. М., 2004. 48 с.
8. Белошевский В.А. Железодефицит у взрослых, детей и беременных. Воронеж, 2000. 121 с.
9. Самсыгина Г.А. Железодефицитные анемии у детей: профилактика и лечение // Лечащий врач. 2001. № 5–6. С. 62–65.
10. Соболева М.К. Железодефицитная анемия у детей и кормящих матерей и ее лечение и профилактика Мальтофером и Мальтофером-Фол // Педиатрия. 2001. № 6. С. 27–32.
11. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей. СПб., 2001. 381 с.
12. Lozoff B., Jimenez E., Smith J.B. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2006. Vol. 160 (11). P. 1108–1113.
13. McCann J.C., Ames B.N. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function // Am. J. Clin. Nutr. 2007. Vol. 85 (4). P. 931–945.
14. Oski F.A., Honig A.S. The effects of therapy on the developmental scores of iron deficient infants // J. Pediatr. 1978. Vol. 92. P. 21–25.
15. Roncagliolo M. et al. Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 mo: delayed maturation of auditory brainstem responses // Am. J. Clin. Nutr. 1998. Vol. 68. P. 683–690.
16. Lozoff B., Brittenham G.M., Wolf A.W. et al. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance // Pediatrics. 1987. Vol. 79. P. 981–995.
17. Lozoff B., Jimenez E., Hagen J. et al. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy // Pediatrics. 2000. Vol. 105. P. E51.
18. Walter T. et al. Prevention of iron-deficiency anemia: comparison of high- and low-iron formulas in term healthy infants after six months of life // J. Pediatr. 1998. Vol. 132. P. 635–640.
19. Gahagan S. et al. Linear and ponderal growth trajectories in wellnourished iron-sufficient children are unimpaired by iron supplementation // J. Nutr. 2009. Vol. 139. P. 2106–2112.



Мальтофер®

Заліза (III) гідроксид полімальтозат

Оригінальний препарат заліза зі Швейцарії



Доведений профіль безпеки та ефективності у лікуванні залізодефіцитної анемії¹⁻⁴



Сумісність з компонентами їжі та іншими лікарськими засобами⁵⁻⁷



Можливість довготривалого застосування⁸

Разом
з перших днів
життя*



* Показано для лікування латентного дефіциту заліза (ЛДЗ) і клінічно вираженого дефіциту заліза (залізодефіцитна анемія - ЗДА).

1. Toblli J.E., Brignoli R. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 431-438. 2. Jaber L., Rigler S., Taya A et al. Iron polymaltose versus ferrous gluconate in the prevention of iron deficiency anemia of infancy. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2010;32:585-588. 3. Geisser and Muller Drug Research (1987) 37, 100-104. 4. Ortiz R., Toblli J.E., Romero J.D. et al. J. Matern. Fetal Neonatal Med 2011 Epub ahead of print. 5. Burckhardt-Herold S., Klotz J., Funk F., Buchi R., Petrig-Schaffland J., Geisser P. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 360-369. 6. Funk F., Canciani C., Geisser P. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 370-375. 7. Geisser P. Drug Research 1990; Vol. 57(6A): 439-452. 8. Інструкція з медичного застосування препарату Мальтофер®.

Інформація з медичного застосування препарату: Склад і форма випуску: крапл. перорал., 50 мг / мл фл. 30 мл - 1 мл (відповідає 20 краплям, 1 крапля містить 2,5 мг заліза) препарат містить: 178,6 мг заліза (III) гідроксиду полімальтозат, що еквівалентно 50 мг заліза. Фармакотерапевтична група: антианемічні препарати, препарати заліза (III) для перорального застосування. Показання до застосування: лікування латентного та клінічно вираженого дефіциту заліза, профілактика дефіциту заліза під час вагітності, лактації, в дитинстві, в дитячому віці, у підлітковому віці, у дорослих. Побічні ефекти: дуже рідко можуть відмічатися ознаки подразнення шлунково-кишкового тракту, такі як відчуття переповнення, тиску в епігастральній ділянці, нудота, запор або діарея; можливе темне забарвлення стільця, обумовлене виділенням заліза, яке не всмокталося. Умови відпуску: за рецептом. Повна інформація знаходиться в інструкції з медичного застосування препарату. Р.п. UA/5869/03/01 від 28.03.2013. Виробник: Віфор С.А., Швейцарія, Віфор (Інтернешнл) Ін., Швейцарія. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. ТОВ «Такеда Україна» - 03680, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55Г; тел.: 0 (44) 390 09 09, факс: 0 (44) 390 29 29; www.takeda.ua MALT-FPA-082014-041



Vifor
International

УДК 616.21.5-053.2-08:615.281

С.О. Крамарьов, Л.В. Закордонець

Досвід застосування препарату «Ергоферон» у дітей з гострими респіраторними вірусними інфекціями

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):30-33

Мета: дослідження ефективності застосування препарату «Ергоферон» у лікуванні дітей із гострими респіраторно-вірусними інфекціями (ГРВІ).

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходилось 60 дітей з ГРВІ середнього ступеня важкості віком від 4 до 17 років. Діти основної групи (30 осіб) у комплексній терапії отримували препарат «Ергоферон». Діти контрольної групи (30 осіб) отримували лише симптоматичну терапію ГРВІ. У перший та третій день лікування збирали зразки слини для визначення рівня секреторного імуноглобуліну А, альфа-інтерферону та гамма-інтерферону.

Результати. На тлі застосування «Ергоферону» на один-два дні скорочувалась тривалість основних проявів ГРВІ (закладеність носа, риніт, катаральні прояви, лихоманка, слабкість). Встановлено імуномодулюючий вплив препарату — зростання секретції секреторного імуноглобуліну А, альфа- та гамма-інтерферонів при зниженому вихідному рівні продукції.

Висновки. Застосування «Ергоферону» при ГРВІ у дітей є безпечним та перспективним методом лікування захворювання.

Ключові слова: гострі респіраторно-вірусні інфекції, діти, лікування, Ергоферон.

Вступ

Щорічно в Україні на грип та гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) хворіє близько 6 млн населення, 70% з яких становлять діти [6].

Найчастіше ГРВІ викликаються риновірусами, вірусами грипу та парагрипу, респіраторно-синцитіальними вірусами (РС-вірус), аденовірусами, коронавірусами, метаневмовірусами людини. За даними S. Rhedin (2014), респіраторні віруси в змивах з носоглотки виділяють у 35,4% дітей без симптомів інфекції дихальних шляхів і у 72,3% дітей з ознаками ГРВІ. При цьому вірус парагрипу, РС-вірус та метаневмовірус вірогідно переважають у дітей з ознаками ГРВІ [4]. В Україні у хворих з ГРВІ найчастіше в змивах з носоглотки виділяють віруси парагрипу, грипу та РС-віруси [6].

У більшості випадків ГРВІ мають безсимптомний або легкий перебіг. Важкий перебіг частіше спостерігають при ГРВІ, викликаних вірусами грипу, метаневмовірусом та бокавірусом [4]. Кожна третя дитина з грипом має високий ризик розвитку важких ускладнень у вигляді судом, дихальної недостатності, пневмонії [5].

Лікування хворих з ГРВІ залишається актуальним питанням медицини. Арсенал специфічних протівірусних препаратів досить обмежений, крім того з кожним роком зростає резистентність вірусів до цих препаратів. Наприклад, резистентність вірусів грипу до адамантанів (амантадин, римантадин) зросла від 0,4% у 1994–1995 рр. до 12,3% у 2003–2004 рр. [7]. А у епідемічному сезоні 2005–2006 рр. 92% штамів вірусу грипу А (H3N2) мали зміни в М2-гені, які обумовлюють нечутливість до адамантанів [3].

Нашу увагу привернув новий протівірусний препарат «Ергоферон» (НВФ «МАТЕРІА МЕДИКА ХОЛДИНГ»). До складу препарату входять антитіла до гамма-інтерферону людини афінно очищені (суміш гомеопатичних розведень С12, С30 та С50 — 6 мг), антитіла до гістаміну афінно очищені (суміш гомеопатичних розведень С12, С30 та С50 — 6 мг), антитіла до CD4 афінно очищені (суміш гомеопатичних розведень С12, С30 та С50 — 6 мг). Препарат має протівірусну, імуномодулюючу, антигістамінну та протизапальну дію.

Мета: дослідження ефективності застосування препарату «Ергоферон» у лікуванні дітей з гострими респіраторно-вірусними інфекціями.

Матеріал і методи дослідження

Під наглядом знаходилось 60 дітей з ГРВІ середнього ступеня важкості віком від 4 до 17 років, які проходили лікування на базі клініки дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Усіх хворих розподілили на дві групи — основну та контрольну. До основної групи увійшло 30 дітей, які з першого дня госпіталізації в комплексній терапії отримували препарат «Ергоферон». Контрольна група дітей із 30 осіб приймала лише симптоматичну терапію ГРВІ згідно з «Протоколами діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей» (наказ МОЗ України від 09.07.2004 р. № 354).

«Ергоферон» застосовували за наступною схемою: перші дві години після госпіталізації препарат давали кожні 30 хвилин, потім протягом першої доби призначали ще три таблетки через рівні проміжки часу. Починаючи з другої доби й надалі препарат давали по одній таблетці три рази на добу до повного одужання. Для етіологічної розшифровки захворювання застосовували полімеразно-ланцюгову реакцію та реакцію імунофлуоресценції.

В основній групі було 18 хлопчиків і 12 дівчаток, у контрольну групу увійшло 17 хлопчиків та 13 дівчаток. Розподіл хворих за етіологією захворювання наведений на рис. 1–2. Різниця між пацієнтами основної та контрольної груп за статтю, віком, етіологією захворювання була незначущою ($p > 0,05$).

Оцінку ефективності лікування проводили на підставі динаміки основних клінічних симптомів захворювання: лихоманки, головного болю, слабкості, міалгії, болю у горлі,

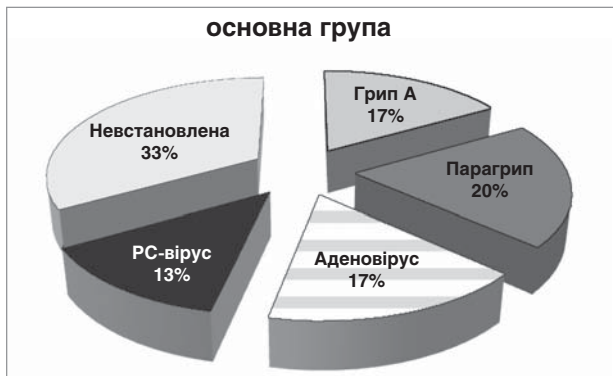


Рис. 1. Розподіл хворих основної групи за етіологією ГРВІ, %



Рис. 2. Розподіл хворих контрольної групи за етіологією ГРВІ, %

ринореї, закладеності носа, кашлю, гіперемії слизової ротоглотки. Виразність симптомів оцінювали за 4-бальною вербальною шкалою: 0 балів — відсутність проявів, 1 бал — незначні прояви, 2 бали — помірно виражені симптоми, 3 бали — максимально виражені симптоми.

У перший та третій день лікування збирали зразки слини для визначення рівня секреторного імуноглобуліну А (sIgA), альфа-інтерферону (ІФН- α) та гамма-інтерферону (ІФН- γ). Рівні sIgA, ІФН- α та ІФН- γ визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням відповідних тест-систем виробництва ЗАО «Вектор-Бест» (Росія). Отримані результати порівнювали з даними 15 практично здорових дітей відповідного віку та статті.

Статистичну обробку проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням непараметричного критерію Манна-Вітні (U), критерію Пірсона (χ^2), коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r_s).

Результати дослідження та їх обговорення

Хворі, які додатково отримували «Ергоферон», мали легший та коротший перебіг захворювання. Так, на тлі застосування препарату у дітей основної групи тривалість риніту зменшилась на 2,1 дня ($p < 0,05$), закладеність носа — на 1,7 дня ($p < 0,05$), слабкість — на 1,6 дня ($p < 0,05$), катаральні симптоми — на 1,4 дня ($p < 0,05$), період лихоманки скоротився на 1,2 дня ($p < 0,05$) (табл. 1). Інші симптоми ГРВІ також купірувалися раніше, але різниця порівняно з контрольною групою була недостовірною ($p > 0,05$) (табл. 1).

При надходженні до стаціонару у дітей обох груп прояви ГРВІ були однаково виражені (табл. 2). У дітей, які отримували «Ергоферон», регресія основних симптомів захворювання відбувалась значно швидше, ніж у дітей контрольної групи. Так, на третій день лікування хворих основної групи менше турбувала слабкість ($0,3 \pm 0,4$ бала порівняно з $0,9 \pm 0,4$ бала у дітей контрольної групи, $p < 0,05$), катар слизових оболонок ротоглотки ($0,9 \pm 0,3$ бала порівняно з $1,6 \pm 0,5$ бала у дітей контрольної групи, $p < 0,05$) та кашель ($0,4 \pm 0,5$ бала порівняно з $0,9 \pm 0,7$ бала у дітей основної групи, $p < 0,05$). У жодної дитини основної групи не було закладеності носа, а біль у горлі та риніт були незначно вираженими ($0,3 \pm 0,1$ та $0,3 \pm 0,5$ бала відповідно). В цей термін дітей контрольної групи більше турбували закладеність носа ($0,6 \pm 0,6$ бала, $p < 0,05$), біль у горлі ($0,4 \pm 0,4$ бала) та риніт ($0,7 \pm 0,5$ бала). На 5 день прийому «Ергоферону» у всіх дітей симптоми ГРВІ зникли (табл. 2), а серед пацієнтів контрольної групи помірно виражені катаральні симптоми виявлялись у 15 (50,0%) дітей, кашель — у 9 (30,0%) дітей, риніт — у 10 (33,3%) дітей, у 7 (23,3%) дітей утримувалась субфебрильна температура.

При надходженні до стаціонару рівні ІФН- α коливались від 11,7 пг/мл до 510,8 пг/мл у дітей основної групи

Таблиця 1

Тривалість збереження основних симптомів захворювання у дітей з ГРВІ (дні, $M \pm \sigma$)

Симптом	Група спостереження	
	основна	контрольна
Лихоманка	$2,6 \pm 0,58$	$3,8 \pm 0,9$
Головний біль	$1,6 \pm 1,1$	$2,0 \pm 1,5$
Слабкість	$2,0 \pm 0,5$	$3,6 \pm 1,3$
Міалгія	$0,9 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,5$
Катар слизових оболонок ротоглотки	$3,5 \pm 0,6$	$4,9 \pm 0,7$
Біль у горлі	$1,9 \pm 0,8$	$2,6 \pm 1,4$
Закладеність носа	$1,5 \pm 0,68^*$	$3,3 \pm 1,7^*$
Риніт	$1,7 \pm 0,9$	$3,8 \pm 1,8$
Кашель	$2,3 \pm 1,3$	$3,1 \pm 2,75$

Примітка: * — різниця між групами достовірна, $p < 0,05$ за критерієм Манна-Вітні.

Таблиця 2

Виразність основних симптомів захворювання у дітей з ГРВІ (бали, $M \pm \sigma$)

Симптом	Група спостереження					
	основна			контрольна		
	А	В	С	А	В	С
Катар слизових оболонок ротоглотки	$1,8 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,3^*$	0*	$1,9 \pm 1,3$	$1,6 \pm 0,5^*$	$0,9 \pm 0,1^*$
Слабкість	$1,6 \pm 0,5$	$0,3 \pm 0,4$	0	$1,4 \pm 0,5$	$0,9 \pm 0,4$	$0,3 \pm 0,5$
Біль у горлі	$1,2 \pm 0,3$	$0,3 \pm 0,1$	0	$1,1 \pm 0,5$	$0,4 \pm 0,4$	$0,3 \pm 0,1$
Закладеність носа	$1,1 \pm 0,2$	0*	0	$1,1 \pm 0,7$	$0,6 \pm 0,6^*$	$0,4 \pm 0,6$
Риніт	$1,0 \pm 0,3$	$0,3 \pm 0,5$	0	$0,9 \pm 0,6$	$0,7 \pm 0,5$	$0,6 \pm 0,5$
Кашель	$1,2 \pm 0,7$	$0,4 \pm 0,5$	0	$1,3 \pm 0,6$	$0,9 \pm 0,7$	$0,2 \pm 0,3$

Примітки: А — 1 день спостереження, В — 3 день спостереження, С — 5 день спостереження; * — різниця між групами достовірна, $p < 0,05$.

Таблиця 3

Імунологічні показники у слині дітей з ГРВІ

Група	Сумарно		Низький вихідний рівень продукції		Високий вихідний рівень продукції	
	A	B	A	B	A	B
Альфа-інтерферон (пг/мл)						
Основна	159,6±217,8	187,1±247,2 ^Δ	23,7±10,8*	72,8±16,6*	407,8±193,3	449,7±249,2
Контрольна	150,3±139,9	116,3±135,3 ^Δ	27,0±7,8	37,3±18,3	207,9±142,7*	89,3±114,6*
Гамма-інтерферон (пг/мл)						
Основна	46,9±44,2	67,9±50,5 ^Δ	16,5±10,0*	32,9±10,2*	100,7±34,7	100,7±40,1
Контрольна	49,8±34,6	32,5±26,3 ^Δ	25,9±8,9	17,1±5,9	86,7±15,7*	38,8±45,8*
Секреторний імуноглобулін А (мг/л)						
Основна	145,0±202,1	143,0±209,2	21,7±18,3*	133,4±265,1*	296,9±211,9	161,3±97,6
Контрольна	134,6±164,6	73,2±108,4	37,9±31,2	31,9±21,5	362,4±148,5*	116,7±154,6*

Примітки: А – 1 день спостереження, В – 3 день спостереження; * – різниця між первинним та повторним обстеження достовірна, $p < 0,05$; ^Δ – різниця між групами достовірна, $p < 0,05$.

і від 18,0 пг/мл до 432,9 пг/мл у дітей контрольної групи. У ході лікування у дітей основної групи рівень ІФН- α підвищився із 159,6±217,8 пг/мл до 187,1±247 пг/мл, а у дітей контрольної групи – знизився з 150,3±139,9 пг/мл до 116,3±135 пг/мл (табл. 3). У 40,0% пацієнтів основної групи і у 33,3% хворих контрольної групи рівні ІФН- α при первинному обстеженні були нижчими від рівня у практично здорових дітей (38,4±3,2 пг/мл). Для урахування можливого імунодефіциту ми проаналізували зміни ІФН- α окремо в групах дітей з вихідним рівнем ІФН- α нижче та вище рівня практично здорових дітей (відповідно низький та високий вихідний рівень продукції інтерферону). При цьому було виявлено, що у дітей з низьким рівнем продукції інтерферону рівень ІФН- α при застосуванні «Ергоферону» збільшився на 207,2% (з 23,7±10,8 пг/мл до 72,8±16,6 пг/мл, $p < 0,05$), а на фоні симптоматичної терапії – на 38,1% (з 27,0±7,8 пг/мл до 37,3±18,3 пг/мл) (табл. 3). У дітей з високим рівнем продукції інтерферону до третього дня терапії рівень ІФН- α в основній групі зріс на 10,3% (з 407,8±193,3 пг/мл до 449,7±249,2 пг/мл), а в контрольній групі – знизився на 57,0% (з 207,9±142,7 пг/мл до 89,3±114,6 пг/мл, $p < 0,05$). Таким чином, на тлі застосування «Ергоферону» продукція ІФН- α збільшувалась у всіх хворих, однак значно переважала у дітей з низьким вихідним рівнем інтерферону.

Як видно з таблиці 3, рівень ІФН- γ у ході спостереження зріс на 44,7% у дітей основної групи і зменшився на 34,7% у дітей контрольної групи ($p < 0,05$). У 40,0% дітей обох груп вихідні рівні ІФН- γ були нижчими за показники здорових дітей (41,5±4,6 пг/мл). На тлі застосування «Ергоферону» рівень ІФН- γ у дітей з низьким вихідним рівнем продукції збільшився на 99,4% (з 16,5±10,0 пг/мл до 32,9±10,2 пг/мл, $p < 0,05$), а у дітей з високим рівнем продукції не змінився. У контрольній групі при повторному обстеженні продукція ІФН- γ серед дітей з низьким та високим рівнем секреції знизилась на 72,6% та 89,8% відповідно (табл. 3). Таким чином, «Ергоферон» стимулював синтез ІФН- γ виключно у дітей зі зниженою імунною відповіддю на вірусну інфекцію.

Рівні sIg A в слині хворих на ГРВІ дітей при госпіталізації коливалися від 4,6 мг/л до 764,1 мг/л. У ході лікування сумарні значення sIg A в слині дітей основної групи практично не змінились, а у дітей контрольної групи – знизились на 45,6% (табл. 3). У 40% пацієнтів обох груп вихідні значення sIg A були нижчими за показники практично здорових дітей (145,4±42,4 мг/л). При застосуванні «Ергоферону» рівень sIg A у дітей з низьким рівнем продукції збільшився на 514,7% (з 21,7±18,3 мг/л до 133,4±265,1 мг/л, $p < 0,05$), а у хворих контрольної групи – знизився на 15,8% (з 37,9±31,2 мг/л

до 31,9±21,5 мг/л). У дітей з високим рівнем продукції імуноглобуліну до третього дня терапії рівень sIg A в основній групі знизився на 45,7% (з 296,9±211,9 мг/л до 161,3±97,6 мг/л), а в контрольній групі – на 67,8% (з 362,4±148,5 мг/л до 116,7±154,6 мг/л, $p < 0,05$).

Таким чином, у дітей з ГРВІ до третього дня симптоматичної терапії спостерігалось зниження рівнів ІФН- α ($p < 0,05$), ІФН- γ та sIg A в слині ($p < 0,05$). Характер та виразність цих змін залежали від вихідного рівня секреції – при високому вихідному рівні продукції зниження секреції відбувалось достовірно активніше. Застосування «Ергоферону» сприяло зростанню секреції інтерферонів у слині ($p < 0,05$), особливо у дітей з низьким вихідним рівнем продукції ($p < 0,05$). Зростання секреції sIg A у слині спостерігалось лише при застосуванні «Ергоферону» у дітей з низьким вихідним рівнем продукції ($p < 0,05$), у решти хворих в динаміці лікування рівні sIg A знижувалися. При цьому зниження рівня sIg A у контрольній групі пацієнтів відбувалось значно активніше ($p < 0,05$). Таким чином, в нашому дослідженні підтверджена здатність «Ергоферону» надавати виборчу модифікуючу та регулюючу дію на функціональну активність та продукцію ендогенних інтерферонів, захисного секреторного sIg A при їх різному вихідному рівні.

При вірусних інфекціях інтерферони контролюють розвиток клінічних проявів та імунної відповіді. Низький рівень інтерферонів відображає неспроможність моноцитарно-макрофагальної ланки імунітету, сприяє розвитку тяжких форм грипу та ГРВІ, зниженню резистентності до умовно-патогенної флори, атипових збудників та вірусів, що збільшує ймовірність приєднання вторинної інфекції [1]. Тому дітей з низьким вихідним рівнем інтерферонів можна віднести до групи ризику щодо розвитку важких форм ГРВІ з приєднанням вторинної інфекції. У нашому дослідженні зростання рівнів інтерферонів та sIg A при застосуванні «Ергоферону», особливо у дітей з низьким вихідним рівнем продукції, сприяло скороченню термінів хвороби та попереджувало приєднання вторинної інфекції.

Виявлені зміни рівнів інтерферонів та sIg A у дітей з ГРВІ в основній групі можуть бути обумовлені наявністю у складі препарату «Ергоферон» антитіл до ІФН- γ , які, як доведено в експериментальних умовах, підвищують експресію ІФН- γ , ІФН- α/β , та пов'язаних з ними інтерлейкінів (ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10 та ін.), поліпшують ліганд-рецепторну взаємодію інтерферонів, відновлюють цитокіновий статус, нормалізують концентрацію та функціональну активність природних антитіл до ІФН- γ , стимулюють інтерферозалежні біологічні процеси – індукцію експресії антигенів головного комплексу гістосомності I, II типів і Fc-рецепторів, активацію моноци-

тив, стимуляцію функціональної активності НК-клітин, регуляцію синтезу імуноглобулінів, активуючи змішану Th1 та Th2 імунну відповідь [2].

Скорочення термінів закладеності носа та риніту у пацієнтів основної групи також може бути пов'язане з наявністю в препараті «Ергоферон» антитіл до гістаміну, які модифікують гістамінзалежну активацію периферичних та центральних H1-рецепторів, зменшують проникність капілярів, що і призводить до скорочення тривалості та виразності ринореї, набряку слизової оболонки носа та закладеності носа. Зменшення тривалості збереження інших симптомів ГРВІ у дітей основної групи зумовлене комплексним впливом складових препаратів «Ергоферон». Протизапальна активність антитіл до гістаміну в складі «Ергоферону» доповнюється результатами впливу антитіл до IFN-γ та антитіл до CD4, які регулюють функціональну активність CD4-рецептора CD4 лімфоцитів, що, в свою чергу, призводить до нормалізації імунорегуляторного індексу CD4/CD8, а

також субпопуляційного складу імунокомпетентних клітин (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20).

У ході дослідження препарат «Ергоферон» добре переносився всіма пацієнтами, побічних реакцій не зареєстровано.

Таким чином, трикомпонентний склад «Ергоферону» дозволяє впливати на різні рівні інфекційно-запального процесу і формувати адекватну протівірусну відповідь широкого спектру у дітей з ГРВІ.

Висновки

1. При застосуванні «Ергоферону» на 1,4–2 дні скорочувалась тривалість основних проявів ГРВІ (закладеність носа, риніт, катаральні прояви, лихоманка, слабкість).

2. У дітей з ГРВІ препарат «Ергоферон» мав імуномодулюючий вплив: сприяв зростанню секреції секреторного імуноглобуліну А, альфа- та гамма-інтерферонів при зниженому вихідному рівні продукції ($p < 0,05$).

3. Застосування «Ергоферону» при ГРВІ у дітей є безпечним та перспективним методом лікування захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клинико-иммунологическое обоснование местного применения интерферонов при респираторной вирусной инфекции у детей / Захарова И. Н., Малиновская В. В., Коровина Н. А. [и др.] // *Вопр. совр. педиатрии*. — 2011. — № 10. — С. 117–122.
2. Компендиум (лекарственные препараты) / под ред. В. Коваленко. К.: Морион ЛТД, 2013. — 2360 с.
3. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States / Bright R. A., Shay D. K., Shu B. [et al.] // *JAMA*. — 2006. — Vol. 295. — P. 891–894.
4. Clinical utility of PCR for common viruses in acute respiratory illness / Rhedin S., Lindstrand A., Rotzen-Ostlund M. [et al.] // *Pediatrics*. — 2014. — Vol. 133 (3). — P. 538–545.
5. Henderson D. Influenza: Complications in 1 in 3 previously healthy kids / D. Henderson // *Medscape Medical News*. — 2014. — August 4. — Available at http://www.medscape.com/index/list_1102_2. — Accessed August 4, 2014.
6. <http://www.dsesu.gov.ua/ua/sanepidsituatsiya/hrvi-ta-hryp/item/693-zakhvoriuvani-naselenia-na-hryp-ta-hostri-respiratorni-virusni-infektsii-u-2013-2014-rokakh-v-ukraini>
7. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern / Bright R. A., Medina M. J., Xu X. [et al.] // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366. — P. 1175–1181.

Опыт применения препарата «Эргоферон» у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями

С.А. Крамарев, Л.В. Закордонен

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

Цель: исследование эффективности применения препарата «Эргоферон» в лечении детей с острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ).

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 60 детей с ОРВИ средней степени тяжести в возрасте от 4 до 17 лет. Дети основной группы (30 лиц) в комплексной терапии получали препарат «Эргоферон». Дети контрольной группы (30 лиц) получали только симптоматическую терапию ОРВИ. В первый и третий день лечения собирали образцы слюны для определения уровня секреторного иммуноглобулина А, альфа-интерферона и гамма-интерферона.

Результаты. На фоне применения «Эргоферона» на один-два дня сокращалась длительность основных проявлений ОРВИ (заложенность носа, ринит, катаральные проявления, лихорадка, слабость). Установлено иммуномодулирующее влияние препарата — увеличение секреции секреторного иммуноглобулина А, альфа- та гамма-интерферонов при сниженном исходном уровне продукции.

Выводы. Применение «Эргоферона» при ОРВИ у детей является безопасным и перспективным методом лечения заболевания.

Ключевые слова: острые респираторно-вирусные инфекции, дети, лечение, Эргоферон.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):30-33

The experience of the use of «Ergoferon» in children with ARVI

S.A. Kramarev, L.V. Zakordonets

A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Objective: To study the effectiveness of the «Ergoferon» preparation in the treatment of children with acute respiratory viral infections (ARVI).

Patients and methods. A total of 60 children with ARVI of moderate severity in the age from 4 to 17 years were under observation. Children of the main group (30 persons) had received «Ergoferon» in the complex therapy. Children in the control group (30 persons) had received only symptomatic treatment of ARVI. On the first and third day of treatment, saliva samples were collected for determination of the levels of secretory immunoglobulin A, alpha-interferon, and gamma-interferon.

Results. Due to the application of «Ergoferon» the duration of the main manifestations of ARVI (nasal congestion, rhinitis, catarrhal symptoms, fever and weakness) were reduced into one-two days. The Immunomodulatory effect of the preparation, increased secretion of secretory immunoglobulin A, alpha- and gamma-interferons during the reduced baseline products is established.

Conclusions. The use of «Ergoferon» during the ARVI in children is a safe and perspective method of treatment of present disease.

Key words: acute respiratory viral infections, children, treatment, Ergoferon.

Сведения об авторах:

Крамарев Сергей Александрович — д.мед.н., проф., зав. кафедрой детских инфекционных болезней Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 23; тел.: (044) 483-74-62; e-mail: sKramarev@yandex.ru

Закордонен Людмила Владиславовна — к.мед.н., ассистент каф. детских инфекционных болезней Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 23; тел.: (044) 483-74-62.

Статья поступила в редакцию 19.01.2015 г.

УДК 616.155.194-036-053.3

Н.А. Бєлих

Прогнозування ризику формування анемії у дітей грудного віку

ДЗ «Луганський державний медичний університет», Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):34-39; doi 10.15574/SP.2015.65.34

Мета: визначити прогностично значущі чинники ризику формування анемії у дітей грудного віку регіоні помірного йодного дефіциту.

Пацієнти і методи. Проведено анкетування 1052 вагітних, визначення рівня гемоглобіну крові, аналіз результатів скринінгу на анемію 948 дітей у 9-місячному віці. У 252 вагітних визначали рівень сироваткового феритину, тиреотропіну та вільних фракцій тироксину й трийодтироніну.

Результати. Встановлено, що найбільш вагомими прогностичними чинниками формування анемії у дитини грудного віку є наявність субклінічного гіпотиреозу та гестаційної гіпотироксинемії у матері, матково-плацентарної дисфункції, прееклампсії, народження оперативним шляхом, проживання в неповній або багатодітній родині. Протекторними чинниками були народження дитини від першої вагітності, оптимальний вміст тиреотропіну у матері під час гестації.

Висновки. У профілактиці анемії у дітей в 9-місячному віці ключове значення мають заходи з антенатальної охорони плода та своєчасна корекція патологічних станів під час вагітності.

Ключові слова: залізодефіцит; анемія; вагітність; дитина грудного віку, прогнозування.

Вступ

Залізодефіцит (ЗД) залишається одним з найбільш розповсюджених дефіцитів мікронутрієнтів у дитячій популяції. Нестача заліза в організмі призводить до широкого кола наслідків, що негативно впливають на стан здоров'я дитини, найбільш відомими з яких є залізодефіцитна анемія (ЗДА) [19,24].

Проблема дефіциту заліза є актуальною для більшості країн світу, не залежить від рівня розвитку країни та широко реєструється як в країнах, що розвиваються, так і в економічно розвинених країнах Європи та Північної Америки [24]. Найбільш вразливими групами населення щодо розвитку анемії є вагітні, матері-годувальниці та діти.

Під час вагітності настає виснаження запасів заліза в організмі матері у зв'язку з підвищеною потребою, з одного боку, та низкою факторів, які сприяють втратам заліза, — з іншого. Так, розвиток раннього токсикозу заважає абсорбції в ШКТ низки мікронутрієнтів (у т.ч. заліза, магнію, фосфору, які необхідні для кровотворення). Депонування заліза у фетоплацентарному комплексі, зростання об'єму циркулюючої крові наприкінці гестації обумовлюють формування залізодефіцитних станів (ЗДС) [4,18,22,29]. Крім того, причинами залізодефіциту у жінок можуть бути зменшення вмісту мікронутрієнту в харчовому раціоні, порушення його засвоєння та наявність хронічних інфекційних та деяких екстрагенітальних захворювань, особливо тих, що супроводжуються кровоточивістю. Має суттєве значення обтяжений акушерський анамнез у вигляді частих вагітностей з коротким інтергенетичним інтервалом, багатоплідних вагітностей; виснаження запасів заліза у зв'язку із підвищеною кровотратотою під час менструацій напередодні вагітності, ускладнений перебіг вагітності, юний вік матері тощо [13].

На даний час існує дві протилежних думки щодо впливу ЗД вагітної на забезпеченість залізом плоду. Так, А.Г. Румянцевою (2004) доведено існування низки пристосувальних механізмів, спрямованих на створення необхідного запасу заліза в організмі плоду, за рахунок чого кількість мікроелемента, яку отримує дитина антенатально, не залежить від рівня заліза в організмі матері. Тому вважається, що плід отримує необхідну кількість заліза навіть при ЗДА у матері [1,28]. Проте інші автори стверджують, що ЗДА та, навіть, латентний дефіцит залі-

за, порушуючи активність ферментних систем, що здійснюють перенесення заліза від материнського трансферину до плацентарного феритину та фетального трансферину, можуть стати причиною розвитку дефіциту заліза та ЗДА в постнатальному періоді [7]. Проте всіх фахівців об'єднує думка щодо вирішального впливу такого фактору в антенатальному забезпеченні залізом, як тривалість вагітності. Визнано, що недоношеність у 4–8 тижнів може призвести до зменшення запасу заліза у 1,5–3 рази порівняно з доношеними немовлятами, а дефіцит заліза тим більший, чим меншим є термін гестації [30].

Антенатальне забезпечення плоду залізом значною мірою також залежить від функціонального стану плаценти. Патологічний перебіг вагітності (гестози, загроза переривання вагітності, загострення екстрагенітальної патології тощо), супроводжуються порушенням матково-плацентарного кровообігу та плацентарною недостатністю, призводять до зменшення надходження заліза до плоду, сприяють формуванню затримки його внутрішньоутробного розвитку [3,5,27]. Крім того, недостатнє антенатальне накопичення мікронутрієнту визначається при фетоматеринських та фетоплацентарних кровотечах, внутрішньоутробній мелені.

Фізіологічна потреба дітей раннього віку в залізі складається з необхідності: компенсувати природні втрати мікроелемента; витратити залізо для синтезу гемоглобіну, міоглобіну, різних залізовмісних ензимів, необхідних для нормального обміну речовин та підтримки гомеостазу в умовах інтенсивного анаболічного метаболізму дитячого організму; підтримувати резерви заліза для розвитку та зростання [12].

Недоношені діти мають несформоване депо заліза при народженні та становлять окрему групу ризику розвитку ЗДС. Передчасне народження зумовлює розвиток ендегенного та екзогенного дефіциту заліза, внаслідок чого частота ЗДА у недоношених немовлят, особливо народжених з дуже та екстремально малою масою тіла, коливається на першому році життя від 41% до 78,9 %. Розвитку сидеропенії, особливо у недоношених немовлят, сприяє також низька активність процесів реутилізації ендегенного заліза та відсутність повного покриття фізіологічних потреб у цьому мікронутрієнті аліментарними факторами [17,20,21,28].

Виділяють наступні групи ризику щодо розвитку ЗДС на першому році життя: нераціональне харчування

Таблиця 1

**Соціально-економічні чинники
формування залізодефіцитної анемії у дітей грудного віку**

Чинник	ДК	ІК	ТП	χ^2
Місце постійного проживання родини				
Промислове місто	-0,6	-0,2	-0,06	1,39
Вугільнодобувна територія	0,9	0,4	0,08	2,16
Сільський район	-0,1	0,0	-0,00	0,00
Вік матері				
<20 років	2,4	1,2	0,08	2,12
20–25 років	0,1	0,0	0,05	0,01
25–30 років	-0,9	-0,4	-0,06	1,24
>30 років	0,1	0,1	0,01	0,03
Соціально-економічні чинники				
Неповна родина	6,7	3,0	0,37	50,5
Багатодітна родина	1,4	0,6	0,12	5,45
Наявність середньої та середньотехнічної освіти	-0,3	-0,1	-0,04	0,47
Наявність вищої освіти	-0,3	-0,1	-0,02	0,01
Наявність постійної роботи	-0,6	-0,2	-0,06	1,11
Відсутність постійної роботи	4,0	2,0	0,08	2,38
Домогосподарка	-0,1	0,0	-0,01	0,01
Навчання у навчальному закладі	1,9	0,9	0,06	1,42

Примітка: ДК – діагностичний коефіцієнт; ІК – інформативність; ТП – тетрахоричний коефіцієнт; χ^2 – розрахований критерій.

(недостатнє харчування або вигодовування коров'ячим молоком чи неадаптованими дитячими сумішами), обтяжений перебіг перинатального періоду, некомпенсований діабет вагітної, передчасні пологи, низька маса тіла при народженні, багатоплідна вагітність, незадовільний соціально-економічний статус [25]. Л.М. Беляєва (2008), крім вказаних, визначає ще такі групи ризику: наявність гестозу та фетоплацентарної недостатності; мальабсорбція та хронічні захворювання кишечника, кишкові кровотечі, кишкові інфекції; високі темпи фізичного розвитку, що відбуваються протягом першого року життя [3].

Залізодефіцитна анемія розвивається лише тоді, коли вичерпані тканинні запаси заліза, що призводить до зменшення активності синтезу гемоглобіну та насичення ним еритроцитів. Низька концентрація гемоглобіну (Hb) обумовлює розвиток анемічної гіпоксії. Внаслідок її зро-

стання на фоні пригнічення активності ферментів тканинного дихання, що вже має місце, прогресують дистрофічні процеси в органах та тканинах [9,11].

Ю.В. Марушко (2008) зазначає, що тривалий ЗД призводить до затримки фізичного та психомоторного розвитку, спричиняє збіднення емоційної сфери з переважанням поганого настрою, негативно впливає на імунний статус, дискоординує роботу ендокринних залоз та нервової системи, погіршує роботу травного каналу, серцево-судинної системи, збільшує абсорбцію важких металів тощо [12].

За даними офіційної статистики, у Луганській області в 2013 р. поширеність анемії склала 52,9 на 1000 дітей першого року життя. За даними проведеного скринінгового дослідження анемія зареєстрована у 34,9±1,5% (331/948) дітей, тобто поширеність перевищувала офіційні дані в 6 разів (349,2/1000) ($p\chi^2=0,0005$). Отриманий показник

Таблиця 2

Перинатальні чинники формування залізодефіцитної анемії у дітей грудного віку

Чинник	ДК	ІК	ТП	χ^2
Паритет вагітності				
Перша вагітність	-6,8	-3,1	-0,32	36,3
Друга вагітність	3,0	1,2	0,24	21,2
Третя та більше вагітність	0,9	0,4	0,07	1,9
Акушерсько-гінекологічний анамнез матері				
Наявність замерлої вагітності	-1,6	-0,8	-0,03	0,35
Наявність мертвонароджень	-2,0	-1,0	-0,02	0,18
Наявність медичних абортів	0,1	0,1	0,01	0,06
Перебіг вагітності				
Токсикоз I половини вагітності	1,9	0,9	0,09	3,07
Гестоз II половини вагітності	7,4	3,6	0,19	13,43
Матково-плацентарна дисфункція	5,9	2,7	0,31	34,2
Загроза переривання вагітності	0,3	0,1	0,02	0,20
Екстрагенітальна патологія під час вагітності				
Вегетативно-судинна дисфункція	-1,3	-0,6	-0,05	0,76
Дифузний зоб	2,1	1,0	0,05	1,03
Анемія	2,6	1,0	0,27	25,92
Пієлонефрит	1,2	0,6	0,04	0,58
Перебіг пологів				
Ускладнений перебіг пологів	0,3	0,1	0,02	0,17
Передчасні пологи	1,1	0,5	0,02	0,21
Оперативне родорозрішення	1,7	0,9	0,11	4,40
Стан дитини при народженні				
Оцінка при народженні за шкалою Апгар >8 балів	-0,5	-0,2	-0,10	3,73
Оцінка при народженні за шкалою Апгар <8 балів	2,7	1,2	0,18	11,91

Примітка: ДК – діагностичний коефіцієнт; ІК – інформативність; ТП – тетрахоричний коефіцієнт; χ^2 – розрахований критерій.

Таблиця 3

Лабораторно-діагностичні чинники формування залізодефіцитної анемії у дітей грудного віку

Чинник	ДК	ІК	ТП	χ^2
Hb вагітної > 110 г/л	-0,4	-0,3	-0,02	2,96
Hb вагітної <110 г/л	1,1	0,8	0,02	1,65
СФ<12 мг/л	-4,8	-1,9	0,20	1,60
СФ>12 мг/л	-9,0	-4,2	-0,20	1,60
ТТГ вагітної <2,0 МОД/мл	-12,2	-5,4	-0,72	24,44
2,0 мМО/л <ТТГ<4,0 МОД/мл	-0,2	-0,1	-0,02	0,01
ТТГ вагітної >4,0 МОД/мл	12,6	5,6	0,71	23,94
Гестаційна гіпотироксинемія (fT ₄ < 10 перцентилів)	6,0	2,8	0,3	4,29
ТТГ новонародженого ≤5,0 мМО/л	-0,5	-0,1	-0,11	2,81
ТТГ новонародженого >5,0 мМО/л	2,6	1,2	0,12	2,81

Примітка: ДК – діагностичний коефіцієнт; ІК – інформативність; ТП – тетрахоричний коефіцієнт; χ^2 – розрахований критерій.

відповідав середньому ступеню несприятливого впливу поширеності анемії на здоров'я нації згідно з критеріями ВООЗ/ЮНІСЕФ (2001 р.).

Враховуючи високу поширеність цього патологічного стану серед дітей грудного віку, актуальним питанням стає визначення прогностично значущих чинників, що впливають на формування ЗДА в цій популяційній групі.

Мета дослідження – визначити прогностично значущі чинники ризику формування анемії у дітей грудного віку.

Матеріал і методи дослідження

У межах 30-кластерного регіонального епідеміологічного дослідження поширеності анте- та постнатального дефіциту мікронутрієнтів у дітей було проведено анкетування 1052 вагітних (середній термін – 36,1±1,2 тижня), визначення об'єму щитовидної залози, рівня гемоглобіну крові, йодурії (метод Sandell-Koltoff).

Проведено аналіз результатів скринінгу на вроджений гіпотиреоз та анемію 948 дітей, народжених обстеженими матерями, що проводився у 9-місячному віці відповідно до клінічного протоколу догляду за здоровою дитиною віком до 3-х років [10]. У 252 вагітних оцінювали тканинні запаси заліза за рівнем сироваткового феритину (СФ), функцію гіпофізарно-тиреоїдної системи – за даними вмісту тиреотропіну (ТТГ) та вільних фракцій тироксину та трийодтироніну (fT₄, fT₃) в умовах Луганської діагностичної лабораторії.

Для оцінки та відбору прогностичних ознак було застосовано метод послідовного аналізу А. Вальда та індекс Кульбака [14,16]. Діагностичний коефіцієнт (ДК) ознаки розраховували за формулою А. Вальда з подальшим обчисленням інформативності за формулою Кульбака, тетрахоричного показника (ТП) і критерію χ^2 . Ознаку вважали інформативною щодо прогнозу формування патологічного стану в разі ДК ≥2,0. Обробку результатів

проводили з використанням пакету програм Microsoft Excel 2007.

Результати дослідження та їх обговорення

Для розрахунку ступеня ризику формування ЗДС у дітей грудного віку враховували вплив комплексу анте- та постнатальних факторів різного походження. На першому етапі розглядалися також чотири рівні анте-натальних факторів (соціально-економічний, перинатальний, лабораторно-діагностичний та профілактичний). Крім цього враховувалася група постнатальних чинників, серед яких особливу увагу приділяли оцінці характеру харчування дитини та тривалості виключно грудного вигодовування. На кожному рівні відбиралася група прогностичних чинників та розроблявся інтегральний показник для кількісної оцінки ступеня ризику (табл. 1–4). Проводилося обчислення діагностичного коефіцієнта ознаки з подальшим розрахунком інформативності та тетрахоричного показника (ТП) і критерію χ^2 .

Серед соціально-економічних чинників, що впливали на формування ЗДА у дитини грудного віку, значущими були такі фактори, як рання вагітність у матері до 20 років (ДК=2,4), проживання в неповній родині (ДК=6,7) та відсутність постійної роботи в матері (ДК=4,0) (табл. 1). Не мали істотного впливу на формування анемії у дитини місце проживання родини та освіта матері (ДК<2,0).

Серед перинатальних чинників розраховані діагностичні коефіцієнти мали як позитивні значення, що свідчили про значущий вплив на формування патологічного стану, так і негативні значення, які компенсували або нівелювали цей вплив (табл. 2). Так, суттєво впливали на формування ЗДА у дитини грудного віку наявність пізнього гестозу в анамнезі (ДК=7,4) та матково-плацентарної дис-

Таблиця 4

Профілактичні чинники формування анемії у дітей грудного віку

Чинник	ДК	ІК	ТП	χ^2
Аntenатальна профілактика:				
• вживання залізовмісних вітамінно-мінеральних комплексів матір'ю під час вагітності (30–60 мг/добу)	0,2	0,1	0,02	0,08
• відсутність феропротекції	-0,2	-0,1	-0,02	0,08
Феропротекція під час лактації	-1,3	-0,48	-0,16	2,31
Відсутність феропротекції під час лактації	1,6	0,62	0,16	2,31
Тривалість грудного вигодовування				
до 3-х міс.	-0,1	-0,02	-0,04	0,01
3–6 міс.	0,3	0,12	0,01	0,05
6–9 міс.	-0,9	-0,42	-0,03	0,31
9–12 міс.	0,2	0,07	0,01	0,07

Примітка: ДК – діагностичний коефіцієнт; ІК – інформативність; ТП – тетрахоричний коефіцієнт; χ^2 – розрахований критерій.

Таблиця 5

**Масив прогностичних ознак формування НГТ
у новонародженого відповідно до значень індексного показника**

№	Показник (індикатор)	Тетрахоричний показник	χ^2	Ранг
1	ТТГ вагітної >4,0 мМО/л	0,71	23,94	10
2	Проживання в неповній родині	0,37	50,5	9
3	Матково-плацентарна дисфункція	0,31	34,2	8
4	fT ₄ вагітної <11,0 пмоль/л	0,30	4,29	6
5	Народження дитини від повторної вагітності	0,24	21,20	5
6	Гестоз II половини вагітності	0,19	13,426	4
7	Оцінка за шкалою Апгар при народженні <8 балів	0,18	11,9	3
8	Народження в багатодітній родині	0,12	5,45	2
9	Народження оперативним шляхом	0,11	4,41	1
10	Народження від першої вагітності	-0,32	36,30	-2
11	ТТГ вагітної < 2,0 мОд/мл	-0,72	24,44	-3

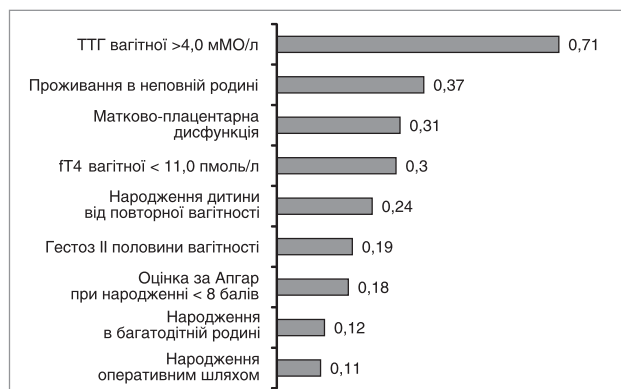


Рис. 1. Масив факторів ризику формування залізодефіцитної анемії у дітей грудного віку

функції (ДК=2,2). Серед екстрагенітальної патології матері виявилися значущими такі фактори, як дифузний зоб під час вагітності (ДК=2,1) та анемія вагітної (ДК=2,6). Зменшувало ризик формування ЗДА у дитини грудного віку її народження від першої вагітності (ДК=-6,8).

Ускладнений перебіг пологів не мав значущого впливу на формування ЗДА у дитини, проте народження з малою масою тіла (<2000 г) та низька оцінка за шкалою Апгар (<8 балів) значно збільшували ризик виникнення анемії на першому році життя (ДК=3,8 та 2,7 відповідно).

Серед лабораторно-діагностичних ознак також значилися як позитивні, так і негативні діагностичні коефіцієнти (табл. 3).

Так, найбільш значущими чинниками, що свідчили про істотний вплив на формування ЗДА у дитини, були наявність у матері гестаційної гіпотироксинемії (ДК=6,0) та субклінічного гіпотиреозу (ДК=12,6). Негативні значення, які вказували на компенсаторний вплив чинників на формування анемії у дітей, мав такий фактор, як оптимальний вміст ТТГ під час вагітності (ДК= 12,2). Рівень СФ, як низький (<12 мг/л), так і нормальний (>12 мг/л), мав негативні діагностичні коефіцієнти (ДК=4,8 та 9,0 відповідно), що вказувало на низьку прогностичну значущість цієї ознаки.

Наявність підвищеного вмісту ТТГ у новонародженого за результатами скринінгу на вроджений гіпотиреоз прогностично впливала на розвиток анемії на першому році життя (ДК=2,6).

Серед ante- та постнатальних чинників застосованих засобів профілактики ЗД не встановлено жодного показ-



Рис. 2. Масив факторів, що знижують ризик формування залізодефіцитної анемії у дітей грудного віку

ника, який би свідчив про їх значущий вплив на формування анемії у дитини або компенсував наявний ризик формування анемії у грудному віці. Всі отримані в результаті розрахунку діагностичні коефіцієнти не були статистично значущими (табл. 4).

Найбільш значущі з перерахованих ознак були об'єднані в таблиці для ранжирування ознак відповідно до значення розрахованого тетрахоричного показника, що дозволив відкинути ознаки з недостатнім рівнем статистичної значущості, яку обчислювали за критерієм χ^2 та визначали вірогідною при отриманні значення, вищого за 3,84 (критичний рівень). Таким чином, за розробленою методикою був сформований масив індикаторів формування ЗДА у дітей грудного віку (рис. 1, 2).

Для практичного використання результатів аналізу було проведено ранжирування ознак ризику формування ЗДА у дітей грудного віку за зниженням значення тетрахоричного показника (табл. 5).

Висновки

Таким чином, встановлено, що найбільш вагомими прогностичними чинниками формування анемії у дитини грудного віку були наявність субклінічного гіпотиреозу та гестаційної гіпотироксинемії у матері, матково-плацентарної дисфункції, прееклампсії, народження оперативним шляхом. Протекторними чинниками були народження дитини від першої вагітності, оптимальний вміст тиреотропіну у матері під час гестації. Проживання дитини в неповній або багатодітній родині можна вважати непрямыми факторами ризику формування анемії, оскільки, найімовірніше, в цих випадках відбувалося перехрещення декількох предикторів (короткі інтергенетичні інтервали між пологамі, гестаційна гіпотироксинемія у матері, нераціональне харчування дитини тощо).

Отже, в профілактиці анемії у дітей грудного віку ключове значення мають заходи з антенатальної охорони плоду та своєчасна корекція патологічних станів у матері під час вагітності.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анемии у детей: диагностика, дифференциальная диагностика, лечение / под ред. А.Г. Румянцев, Ю.Н. Токарева. — 2-е изд., доп. и перераб. — М.: Икс Пресс, 2004. — 216 с.
2. Антипкін Ю. Г. Стан здоров'я дітей в умовах дії різних екологічних чинників / Ю. Г. Антипкін // Мистецтво лікування. — 2005. — № 2. — С. 16—23.
3. Беляева Л. М. Железодефицитные анемии у детей. Современные подходы к лечению / Л. М. Беляева // Мед. нов. — 2005. — № 9. — С. 45—50.
4. Влияние витаминов и микроэлементов на состояние здоровья беременной женщины / Н. А. Коровина, Н. М. Подзолков, И. Н. Захарова [и др.] // Лечащий врач. — 2004. — № 12. — С. 1—3.
5. Дефицит витаминов и микроэлементов у детей: современные подходы к коррекции : рук-во для врача-педиатра / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, А. Л. Заплатников [и др.]. — М.: Медпрактика — М, 2004. — 99 с.
6. Дефицит витаминов и минералов у детей и их коррекция / И. Н. Захарова, Е. В. Скоробогатова, Е. Г. Обыкновенная, Н. А. Коровина // Педиатрия. — 2007. — № 3. — С. 112—118.
7. Занько С. Н. Железодефицитная анемия и беременность / С. Н. Занько // Охрана материнства и детства. — 2005. — № 1(6). — С. 31—39.
8. Зубаренко О. В. Метаболічна корекція залізодефіцитних анемії у дітей / О. В. Зубаренко // Совр. педиатрия. — 2006. — № 1(10). — С. 110—112.
9. Зубаренко А. В. Патогенетические аспекты железодефицитных анемий у детей / А. В. Зубаренко, Е. А. Гуриенко // Перинатол. и педиатрия. — 2006. — № 1(25). — С. 120—123.
10. Клінічний протокол медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років : наказ МОЗ України від 31.03.2008 № 149. — К., 2008. — 45 с. — (Нормативний документ МОЗ України).
11. Майданник В. Г. Сучасні можливості діагностики та лікування залізодефіцитних станів у дітей / В. Г. Майданник, Л. П. Глебова // ПАГ. — 2003. — № 2. — С. 27—32.
12. Марушко Ю. В. Залізодефіцитні стани у дітей на сучасному етапі / Ю. В. Марушко // Здоров'я України. — 2008. — № 10/1. — С. 25—27.
13. Нюансы диагностики и лечения железодефицитной анемии [Электронный ресурс] / С. И. Сарсания, А. Л. Тихомиров, Е. В. Ночевкин, К. С. Тускаев // Трудный пациент. — 2012. — Режим доступа : <http://t-pacient.ru/articles/461>. — Название с экрана.
14. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2006. — 312 с.
15. Тютюнник В. Л. Профилактика и лечение железодефицитной анемии при беременности [Электронный ресурс] / В. Л. Тютюнник, А. А. Балушкина, Р. С. Докуева // РМЖ. — 2013. — Режим доступа : http://www.rmj.ru/articles_8589. — Название с экрана.
16. Халафьян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных : учебн. / А. А. Халафьян. — М.: Бином, 2007. — 512 с.
17. A prospective study of iron status in exclusively breastfed term infants up to 6 months of age [Electronic resource] / S. Raj, M. M. A. Faridi, U. Rusia, O. Singh // International Breastfeeding Journal. — 2008. — Vol. 3(3). — Access mode : <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>.
18. Allen H. L. Multiple micronutrients in pregnancy and lactation: an overview / L. H. Allen // Am. J. Clin. Nutr. — 2005. — Vol. 81. — P. 1206—1212.
19. Assessing the iron status of populations. — Geneva : WHO/ Euro/ NUT/, 2001. — P. 1—35.
20. Baker R. D. Clinical Report — Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age) / R. D. Baker, F. R. Greer (Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics) // Pediatrics. — 2010. — Vol. 126, № 5. — P. 1040—1050.
21. Baykan A. Does maternal iron supplementation during the lactation period affect iron status of exclusively breast-fed infants? / A. Baykan, S. Yalçın, K. Yurdakök // The Turkish Journal of Pediatrics. — 2006. — Vol. 48. — P. 301—307.
22. Bodnar L. M. Have we forgotten the significance of postpartum iron deficiency? / L. M. Bodnar, M. E. Cogswell, T. McDonald // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2005. — Vol. 193. — P. 36—44.
23. Clark S. Iron Deficiency Anemia / S. Clark // Nutr Clin Pract. — 2008. — Vol. 23. — P. 128—141.
24. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control: a guide for programmer managers. — Geneva, 2008. — P. 1—114.
25. Kazal L. A. Prevention of Iron Deficiency in Infants and Toddlers / L. A. Kazal // Am. Fam. Physician. — 2002. — Vol. 1, № 66 (7). — P. 1217—1225.
26. Lack of association between iron status at birth and growth of preterm infants / J. A. Sichitri, V. M. Fonseca, D. Hoffman, N. M. Trugo // Rev. Saude Publica. — 2006. — Vol. 40 (4). — P. 641—647.
27. Rao R. Iron in fetal and neonatal nutrition / R. Rao, M. K. Georgieff // Semin. Fetal Neonatal Med. — 2007. — Vol. 12 (1). — P. 54—63.
28. Risk of Infant Anemia Is Associated with Exclusive Breast-Feeding and Maternal Anemia in a Mexican Cohort / J. K. Meinzen-Derr, M. L. Guerrero, M. Altaye [et al.] // J. Nutr. — 2006. — Vol. 136. — P. 452—458.
29. Szajewska H. Effects of iron supplementation in nonanemic pregnant women, infants, and young children on the mental performance and psychomotor development of children: a systematic review of randomized controlled trials // H. Szajewska, M. Ruszczyński, A. Chmielewska // Am. J. Clin. Nutr. — 2010. — Vol. 91. — P. 1684—1690.
30. Ward P. P. Lactoferrin / P. P. Ward, E. Paz, O. M. Connely // Cellular and Molecular Life Science. — 2005. — Vol. 62. — P. 2540—2548.

Прогнозирование риска формирования анемии у детей грудного возраста

Н.А. Бельх

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Украина

Цель: определить прогностически значимые факторы риска формирования анемии у детей грудного возраста в регионе умеренного йодного дефицита.

Пациенты и методы. Проведены анкетирование 1052 беременных с определением уровня гемоглобина крови, анализ результатов скрининга на анемию 948 детей в 9-месячном возрасте. У 252 беременных определяли уровень сывороточного ферритина, тиреотропина, свободных фракций тироксина и трийодтиронина.

Результаты. Установлено, что наиболее весомыми прогностическими факторами формирования анемии у ребенка грудного возраста являются наличие субклинического гипотиреоза и гестационной гипотироксинемии у матери, маточно-плацентарной дисфункции, преэклампсии, рождение оперативным путем, проживание в неполной или многодетной семье. Протекторными факторами были рождение ребенка от первой беременности, оптимальное содержание тиреотропина у матери во время гестации.

Выводы. В профилактике анемии у детей грудного возраста ключевое значение имеют мероприятия по антенатальной охране плода и своевременная коррекция патологических состояний во время беременности.

Ключевые слова: железодефицит; анемия; беременность; ребенок грудного возраста; прогнозирование.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):34-39; doi 10.15574/SP.2015.65.34

Predicting the risk of iron deficiency anemia in infants

N.A. Belykh

SI «Lugansk state medical university», Ukraine

Aim — to determine of predictors of iron deficiency anemia in 9-mo old infants in mild iodine deficiency region.

Patients and methods. The article deals with the regional epidemiological study which included questioning of pregnant women, estimation of bloodhemoglobin level in 1052 pregnant, results of the screening of anemia in 9mo old infants (n=948). In252pregnant womenwere determinedserum ferritin, TSH, free T4 and free T3fractions.

Results. It was demonstrated that the main predictors of anemia ininfantaresubclinicalhypothyroidism andgestationalmaternalhypothyroxinemia, utero-placental dysfunction,preeclampsia, birth surgically, living in single-parentorlarge family.Protect factorsare a first pregnancy, the optimum TSH level in pregnant.

Conclusions. Main measures of preventionof iron deficiency anemia in infantsare timely correctionof pathological conditions in pregnant.

Key words: iron deficiency; anemia; pregnancy; infants; predictors.

Сведения об авторах:

Белых Наталья Анатольевна — д.мед.н., доц. каф. педиатрии ФОП ГУ «Луганский государственный медицинский университет». Адрес: г. Луганск, кв. 50 лет Оборона Луганска, 1г; тел. (0642) 58-55-03.

Статья поступила в редакцию 15.12.2014 г.

НОВОСТИ

Новые подходы к обеспечению современного лечения пациентов:

Участники Фармакоэкономического Экспертного Форума обсудили вопросы внедрения реимбурсации препаратов инсулина в соответствии с практикой ЕС

Киев, 16 января 2015 г. — Санофи в Украине, ведущая компания в сфере здравоохранения в стране, поддержала проведение Фармакоэкономического Экспертного Форума «Доступ и обеспечение инсулинами пациентов с сахарным диабетом в Украине: актуальные проблемы и пути решения». Организаторами мероприятия выступили Международная диабетическая ассоциация Украины и Киевский благотворительный фонд «Диабетик». Форум собрал представителей органов государственной власти и региональных администраций в сфере здравоохранения, медицинского сообщества и пациентских организаций, а также международных экспертов. Событие было посвящено обсуждению вопросов улучшения доступа украинцев с диабетом к современной и качественной терапии, аналогам инсулинов в частности, а также повышения эффективности профилактики осложнений, комплаентности лечения и качества жизни пациентов.

Во время Форума участники подписали Резолюцию, которая определила ключевые шаги в направлении расширения доступа украинцев к современным и качественным инсулинам. Подписанты согласовали первоочередную задачу — разработку и внедрение системы возмещения стоимости инсулинов с 1 марта 2015 года одновременно с введением регулирования цен (референтное ценообразование). Следующая задача будет заключаться в разработке и реализации механизма реимбурсации на пероральные препараты и изделия медицинского назначения для украинских пациентов с диабетом.

Согласно Резолюции среди других шагов должны быть реализованы следующие:

- устранение административных барьеров в назначении аналогов инсулина, что упростит доступ украинских пациентов к современному, эффективному и безопасному лечению;
- разработка образовательных программ для специалистов в области здравоохранения и пациентов;
- введение в действие протокола оказания медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом I типа, разработанного на основе доказательной медицины;
- создание программы скрининга сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе.

О Санофи

Санофи, глобальный лидер в сфере здравоохранения, открывает, разрабатывает и поставляет терапевтические решения, ориентированные на потребности пациентов. В сфере здравоохранения Санофи специализируется на семи платформах роста: решения для диабета, вакцины для людей, инновационные препараты, забота о здоровье потребителей, развивающиеся рынки, ветеринария и новый Джензайм. Санофи зарегистрирована на фондовых биржах в Париже (EURONEXT: SAN) и в Нью-Йорке (NYSE: SNY).

Контакты для получения дополнительной информации:

Людмила Бабич, Директор по корпоративным коммуникациям Санофи в Украине и Беларуси

Тел: + 38 044 354 20 00

E-mail: lyudmyla.babych@sanofi.com

УДК: 616.391-053.3:577.161.2:613.25

Н.І. Токарчук, М.М. Пугач

Аналіз зв'язку між одонуклеотидним поліморфізмом BsmI гена VDR та статусом вітаміну D у дітей, хворих на рахіт

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):40-42; doi 10.15574/SP.2015.65.40

Мета: провести аналіз розподілу варіантних алелей одонуклеотидного поліморфізму BsmI гена VDR у дітей з вітаміном D-дефіцитним рахітом.

Пацієнти і методи. Під наглядом знаходились 118 дітей віком від 3 до 12 місяців, які мали клінічні ознаки вітаміну D-дефіцитного рахіту. Проведено клініко-анамнестичне обстеження дітей, визначення в сироватці крові концентрації 25(OH)D та генетичне дослідження поліморфізму BsmI гена VDR.

Результати. Виявлено наступний розподіл генотипів поліморфного маркера BsmI: перша група — носії генотипу bb — 39 (33%) дітей, друга група — носії генотипу Bb — 57 (48,3%), третя група — носії генотипу BB — 22 (18,7%) дитини. Дефіцит вітаміну D вірогідно частіше діагностовано в осіб з генотипом bb ($p < 0,05$).

Висновки. Вперше проаналізовано асоціацію BsmI поліморфізму гена VDR з вітаміном D-дефіцитним рахітом у дітей. Виявлено зв'язок дефіциту вітаміну D з генотипом поліморфного маркера BsmI.

Ключові слова: рахіт, діти раннього віку, поліморфізм гена VDR, гідроксिवітаміну D.

Вступ

Останніми десятиліттями значна увага приділяється проблемі дефіциту вітаміну D, у тому числі у практичній педіатрії. Розширені діагностичні можливості та результати сотень досліджень, що проводяться у світі, вказують на багатобакторну роль вітаміну D в організмі людини і різноманітні негативні наслідки, пов'язані з його недостатністю, особливо у дитячому віці [2].

На жаль, епідеміологічні дані про поширеність дефіциту вітаміну D серед дитячого населення досить рідкісні і недостатньо вивчені в більшості країн. За результатами недавніх популяційних досліджень, поширеність гіповітамінозу D серед дитячого населення значна і варіює від 29% до 100% [7,10,12,13].

Дефіцит вітаміну D ендемічного або екзогенного походження є провідною причиною розвитку рахіту у дітей раннього віку. Підтвердження цьому отримано завдяки можливості визначати концентрацію метаболітів вітаміну D у крові. Слід зазначити, що функціональним показником вмісту вітаміну D в організмі людини є концентрація гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові. Рівень даної речовини відображає як утворення вітаміну D в шкірі під дією сонячних променів, так і надходження його з їжею чи лікарськими засобами, які містять холекальциферол чи ергокальциферол [15].

Загальновідомо, що на статус вітаміну D в організмі дитини впливає безліч причин. Результати сучасних досліджень показали, що рівень сироваткового 25(OH)D може залежати і від генетичних факторів. Попередні дослідження виявили кілька загальних поліморфних варіантів генів VDR, GC, NADSYN1 і CYP2R1, які були пов'язані з циркулюючими рівнями 25-гідроксिवітаміну D і дефіцитом вітаміну D у дітей [3,4].

На сучасному етапі активно вивчається роль гена, що кодує рецептор вітаміну D (VDR). Поява аналітичних даних про VDR сприяє новому напрямленню у вивченні багатьох захворювань, у тому числі і вітаміну D-дефіцитного рахіту. VDR є фактором транскрипції, що регулює експресію генів, які забезпечують його біологічну активність. Відомо, що VDR кодується геном VDR, для якого характерний генетичний поліморфізм, тобто існування різних алельних варіантів цього гена в популяції. Поширеність поліморфізму гена VDR має расово-етнічні особливості [9,16].

Нещодавні дослідження показали, що в особливостях метаболічних порушень важливу роль можуть відігравати і генетичні фактори, які обумовлюють схильність до вітаміну D-дефіцитного рахіту. Проте лише у кількох наукових працях вивчався взаємозв'язок між рецепторами вітаміну D та вітаміном D-дефіцитним рахітом. Найбільшу увагу дослідників було сфокусовано на поліморфізмі VDR, виявленому за допомогою рестриктаз BsmI, ApaI, TaqI і FokI. Проте результати проведених раніше досліджень неоднозначні і дуже варіюють залежно від популяції та етнічних особливостей досліджуваної когорти [5,11].

З огляду на літературні дані, маркер BsmI має найбільшу інформативність при порушеннях скелетного метаболізму. Поліморфізм BsmI містить сайт рестрикції, що позначається як алель b. У разі відсутності такого сайту алель позначається як B. До 16% представників білої раси є гомозиготами по функціонально неповноцінному алелю цього гена (BB) і належать до групи ризику розвитку остеопоротичних змін [1].

Таким чином, визначення генетичних факторів, що впливають на остеогенез у дітей, має важливе значення в розумінні патофізіологічних процесів кісткового метаболізму. Враховуючи представлені дані, виправданий інтерес до вивчення ролі одонуклеотидного поліморфізму BsmI гена у патогенезі вітаміну D-дефіцитного рахіту, що й спонукало нас до проведення власних досліджень.

Мета роботи: провести аналіз розподілу варіантних алелей одонуклеотидного поліморфізму BsmI гена VDR у дітей з вітаміном D-дефіцитним рахітом.

Матеріал і методи дослідження

Науково-дослідна робота виконана на базі інфекційно-боксіваного відділення для дітей раннього віку обласної дитячої клінічної лікарні м. Вінниці. Під спостереженням знаходились 118 дітей віком від 3 до 12 місяців, які мали клінічні ознаки вітаміну D-дефіцитного рахіту.

Для вирішення поставленої мети було проведено клініко-анамнестичне обстеження дітей першого року життя та визначення в сироватці крові концентрації 25(OH)D. Для визначення циркулюючого в організмі гідроксिवітаміну D використано кількісний електрохімілюмінесцентний метод за допомогою апарату Elecsys (Roche Diagnostics, Німеччина) тест-системами cobas.

Оцінку статусу вітаміну D в організмі дитини здійснювали за останньою класифікацією, відповідно до якої інтерпретація результатів дослідження концентрації сироваткового гідроксिवітаміну D проводиться незалежно від віку дитини. На думку більшості міжнародних професійних організацій, у тому числі й експертів Міжнародного ендокринологічного товариства (The Endocrine Society), дефіцит має місце тоді, коли 25(OH)D нижче 20 нг/мл (тобто нижче 50 нмоль/л), рівень 25(OH)D від 21 до 29 нг/мл (тобто 52–72 нмоль/л) може розглядатися як індикатор відносної недостатності вітаміну D, а концентрація 30 нг/мл і вище — як достатня (тобто близька до нормального) [6].

Молекулярно-генетичне дослідження було проведено у відділі епігенетики на базі ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України». Для генотипування венозну кров набирали в стерильних умовах у пробірку-вакутейнер з EDTA. Матеріал для дослідження заморожували і зберігали при температурі -20°C. Для проведення генетичного аналізу із венозної крові обстежуваних осіб за допомогою стандартного фенолхлороформного методу було виділено ДНК. Поліморфні варіанти гена VDR-rs1544410 (Bsm I, A/G transition), який знаходиться в інtronі 8, визначали методом ПЛР у режимі реального часу з використанням тест-систем компанії Applied Biosystems. Після аналізу зразки класифікували як BB, Bb або bb (великі літери представляють відсутність, маленькі — наявність місць рестрикції для ендонуклеази Bsm I). Статистичну обробку отриманих результатів виконали за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми SPSS 17.0. Для усіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежених пацієнтів переважали хлопчики (66,9%). За віком домінували діти від 3 до 6 місяців (71,1%). Середній вік дітей основної групи склав $5,5 \pm 1,7$ місяця.

Генотипування хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт за BsmI поліморфізмом гена VDR дало змогу встановити частоту, з якою спостерігалися окремі варіанти цього гена. За даними дослідження поліморфізму гена VDR усі пацієнти були розподілені на три групи. Нами виявлено наступний розподіл генотипів поліморфного маркера BsmI: перша група — носії генотипу bb — 39 ($33 \pm 4,32\%$) дітей, друга група носіїв із генотипом Bb — 57 ($48,3 \pm 4,64\%$), третя група носіїв із генотипом BB — 22 ($18,7 \pm 3,6\%$) дитини (рис.). Встановлено, що серед хворих на вітамін D-дефіцитний рахіт реєструвалася найнижча частота гомозигот B-алеля порівняно з відсотком гетерозигот та гомозигот b-алеля. При цьому відмінності частоти зазначених генотипів були статистично достовірними ($p > 0,05$). Відповідно, частота алеля B у когорті обстежених дітей склала 42,8%, а частота алеля b — 57,2%.

Ці дані на сьогодні є дискусійними та суперечливими. Результати нашого дослідження узгоджуються з висновками деяких зарубіжних робіт, однак відрізняються від інших. Так, з огляду на літературні дані, присвячені вивченню вищезазначеної асоціації серед азіатів, було виявлено зв'язок між підвищенням частоти B-але-

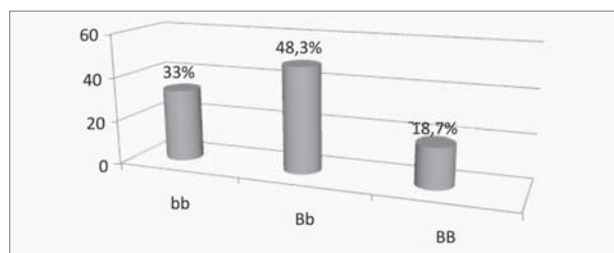


Рис. Частота генотипів BsmI поліморфізму гена VDR у обстежених дітей (%)

ля/BB генотипу одиничного нуклеотидного поліморфізму в сайті рестрикції BsmI та ризиком виникнення рахіту. Висновки проведеного мета-аналізу припускали, що носії генотипу bb одиничного нуклеотидного поліморфізму в сайті рестрикції BsmI можуть бути менш схильними до розвитку даного захворювання в цій популяції [8].

При дослідженні концентрації 25(OH)D у сироватці крові обстежених пацієнтів встановлено, що зниження рівня даної речовини відмічалось у більшості дітей (70,3%). Серед них дефіцит вітаміну D було діагностовано у 47,5% осіб, недостатність вітаміну D мала місце у 28,8% дітей.

Наступним етапом дослідження було проведення аналізу середніх значень сироваткового гідроксिवітаміну D залежно від поліморфізму гена VDR у обстежених дітей. Середня концентрація циркулюючого 25(OH)D у пацієнтів з генотипом bb становила $33,38 \pm 4,76$ нмоль/л, у носіїв генотипу Bb — $29,17 \pm 4,22$ нмоль/л, у дітей з генотипом BB — $37,54 \pm 5,98$ нмоль/л. Розбіжності при порівнянні середніх значень 25(OH)D у сироватці крові обстежених дітей залежно від генотипів BsmI поліморфізму гена VDR виявились статистично не достовірними ($p > 0,05$).

З метою аналізу можливого впливу генетичної схильності на розвиток дефіциту вітаміну D, нами була проведена порівняльна характеристика статусу вітаміну D в організмі дітей залежно від розподілу алельних варіантів гена VDR (частота розподілу від кількості всіх обстежених дітей). За отриманими даними достатня забезпеченість вітаміном D частіше зустрічалась у гетерозигот (18,6% проти 6,8% у гомозигот b-алеля та 4,23% у гомозигот B-алеля). Серед обстежених пацієнтів недостатність вітаміну D частіше мала місце у осіб з генотипом Bb (16,1% проти 5,1% при генотипі bb та 7,6% при генотипі BB). Тоді як найвищий відсоток дефіциту вітаміну D було зареєстровано у носіїв генотипу bb (21,1% проти 13,6% при генотипі Bb та 6,8% при генотипі BB). Так, при дослідженні частоти виникнення дефіциту вітаміну D було встановлено, що значення цього показника вірогідно частіше діагностовано в осіб з генотипом bb ($p < 0,05$). Відносний ризик розвитку вітамін D-дефіцитного стану у дітей з генотипом bb гена VDR (BsmI) порівняно з носіями B-алеля (BB/Bb) становив 1,68 (95% ДІ: 1,16–2,52, $p < 0,05$).

Отримані нами результати узгоджуються із дослідженнями зарубіжних науковців. Так, було виявлено, що більш низькі рівні 25(OH)D3 у сироватці крові, а також значна частота дефіциту вітаміну D (< 20 нг/мл) діагнос-

Таблиця

Розподіл пацієнтів з генотипами BsmI на групи відповідно до концентрації 25 (OH) D3

Статус вітаміну D	Група хворих за генотипом		
	bb (n=39)	Bb (n=57)	BB (n=22)
Дефіцит	25 (64,1±7,67) *	16 (28,1±5,9)	8 (36,4±10,48)
Недостатність	6 (15,4±5,77)	19 (33,3±6,11)	9 (40,9±10,72)
Норма	8 (20,5±6,45)	22 (38,6±6,28)	5 (22,7±9,11)

Примітка: * — достовірність різниці між показниками статусу у групі, яка мала генотип bb ($p < 0,05$).

тувалась саме у носіїв генотипу bb BsmI поліморфного маркера гена VDR [14].

Дані щодо статусу вітаміну D у обстежених пацієнтів наведені у таблиці. Як видно з таблиці, саме у носіїв гомозигот алеля b реєструвалась вища частота дефіциту вітаміну D, ніж недостатність та нормальна забезпеченість. При цьому відмінності частоти зазначених показників у цій групі були статистично достовірними ($p < 0,05$).

Водночас відсутні достовірні розбіжності при аналізі статусу вітаміну D у носіїв інших генотипів.

Висновки

У виконаній нами роботі вперше проаналізовано асоціацію BsmI поліморфізму гена VDR з вітаміном D-дефіцитним рахітом у дітей. Виявлено зв'язок найвищої частоти реєстрації дефіциту вітаміну D у носіїв генотипу bb.

ЛІТЕРАТУРА

1. Молекулярно-генетические механизмы предрасположенности к остеопорозу / Морозик П. М., Мосса И. Б., Амелянович М. Д. [и др.] // Молекулярная и прикладная генетика. — 2012. — Т. 13. — С. 100—109.
2. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике рахита у детей : учебн.-метод. пособ. / Почкайло А. С., Жерносек В. Ф., Руденко Э. В. [и др.]. — Минск, 2014. — 72 с.
3. An analysis of the association between the vitamin D pathway and serum 25-hydroxyvitamin D levels in a healthy Chinese population / Zhang Z., He J. W., Fu W. Z. [et al.] // J. Bone Miner. Res. — 2013. — Vol. 28 (8). — P. 1784—1792.
4. Association of vitamin D-related gene polymorphisms with manifestation of vitamin D deficiency in children / Kitanaka S., Isojima T., Takaki M., Numakura C. [et al.] // Endocr. J. — 2012. — Vol. 59 (11). — P. 1007—1014.
5. Correlation between vitamin D receptor genetic polymorphism and 25-hydroxyvitamin D3 in vitamin D deficiency rickets / Gong Y. G., Li Y. N., Zhang W. H. [et al.] // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. — 2010. — Vol. 14 (7). — P. 544—546.
6. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol. 96 (7). — P. 1911—193.
7. High prevalence of vitamin D deficiency among children aged 1 month to 16 years in Hangzhou, China / Zhu Z., Zhan J., Shao J., Chen W. [et al.] // BMC Public Health. — 2012. — Vol. 12. — P. 126.
8. Mao S. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of rickets among Asians: a meta-analysis / S. Mao, S. Huang // Arch. Dis. Child. — 2014. — Vol. 99 (3). — P. 232—238.
9. Pike J. W. Genome-wide principles of gene regulation by the vitamin D receptor and its activating ligand / J. W. Pike // Mol. Cell. Endocrinol. — 2011. — Vol. 347. — P. 3—10.
10. Possible health implications and low vitamin D status during childhood and adolescence: An updated mini review / Papandreou D., Malindretos P., Karaboula Z., Rousso I. // Int. J. Endocrinol. — 2010;2010:472173.
11. Relationship between polymorphisms in vitamin D metabolism-related genes and the risk of rickets in Han Chinese children / Zhang Y., Yang S., Liu Y., Ren L. // BMC Med. Genet. — 2013. — Sep. 30;14:101.
12. Risk factors for variation in 25-hydroxyvitamin D3 and D2 concentrations and vitamin D deficiency in children / Tolppanen A. M., Fraser A., Fraser W. D., Lawlor D. A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2012. — Vol. 97. — P. 1202—1210.
13. Shin Y. H. Vitamin D status and childhood health / Y. H. Shin, H. J. Shin, Y. J. Lee // Korean J. Pediatr. — 2013. — Vol. 56 (10). — P. 417—423.
14. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants / Santos B. R., Mascarenhas L. P., Satler F. [et al.] // BMC Pediatr. — 2012. — Vol. 12. — P. 62.
15. Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health / Bendik I., Friedel A., Roos F. F. [et al.] // Front. Physiol. — 2014. — Vol. 5. — P. 248.
16. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare / Gruber U., Spitz J., Reichrath J. [et al.] // Dermatoendocrinol. — 2013. — Vol. 5 (3). — P. 331—347.

Анализ связи между однонуклеотидным полиморфизмом BSMI гена VDR и статусом витамина D у детей, больных рахитом

Н.И. Токарчук, М.Н. Пугач

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Украина

Цель: провести анализ распределения вариантных аллелей однонуклеотидного полиморфизма Bsm I гена VDR у детей с витамин D-дефицитным рахитом.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 118 детей в возрасте от 3 до 12 месяцев, которые имели клинические признаки витамин D-дефицитного рахита. Проведено клинико-анамнестическое обследование детей, определение в сыворотке крови концентрации 25(OH)D и генетическое исследование полиморфизма Bsm I гена VDR.

Результаты. Вывявлено следующее распределение генотипов полиморфного маркера BsmI: первая группа - носители генотипа bb (39 (33%) детей), вторая группа — носители генотипа Bb (57 (48,3%)), третья группа-носители генотипа BB (22 ребенка (18,7%)).

Дефицит витамина D достоверно чаще диагностирован у лиц с генотипом bb ($p < 0,05$).

Выводы. Впервые проанализирована ассоциация BsmI полиморфизма гена VDR с витамином D-дефицитным рахитом у детей. Установлена связь дефицита витамина D с генотипом полиморфного маркера BsmI.

Ключевые слова: рахит, дети раннего возраста, полиморфизм гена VDR, гидроксивитамин D.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):40-42; doi 10.15574/SP.2015.65.40

Analysis of the single nucleotide BSMI VDR gene polymorphism and vitamin D status interaction in children with rickets

N.I. Tocarchuk, M.N. Pugach

N.I. Pirogov Vinnitsa National Medical University, Ukraine

Objective: To analyze the distribution of variant alleles of single nucleotide of the BSMI VDR gene polymorphism in children with vitamin D-deficient rickets.

Patients and methods. A total of 118 children in the age from 3 to 12 months who had clinical signs of vitamin D-deficient rickets were under observation. A clinical and anamnestic examination of children, determination of serum concentration of 25 (OH) D and genetic study of the BSMI VDR gene polymorphism is conducted.

Results. Determination of the distribution of genotypes of polymorphic marker BsmI as follows: the first group - genotype bb carriers (39 (33%) of children), the second group — genotype Bb carriers (57 (48.3%)), the third group — genotype BB carriers (22 children (18,7%)). Vitamin D deficiency is significantly more frequently diagnosed in people with genotype bb ($p < 0.05$).

Conclusions. The association of BsmI VDR gene polymorphism with vitamin D-deficient rickets in children was analyzed at first. The relation of vitamin D deficiency with the genotype of the BsmI polymorphic marker is found.

Key words: rickets, infants, VDR gene polymorphism, hydroxyvitamin D.

Сведения об авторах:

Токарчук Надежда Ивановна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии № 1 Винницкого национального медицинского университета

им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 55-12-71; e-mail: Nadia_tokarchuk@mail.ru

Пугач Марина Николаевна — аспирант педиатрии № 1 Винницкого национального медицинского университета

им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 55-12-71.

Статья поступила в редакцию 29.01.2015 г.

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



IV МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки
в практику охорони здоров'я України»

15–17 квітня 2015 року



Україна, Київ,
вул. Салютна, 2-Б

За підтримки:

- Президента України

Під патронатом:

- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Офіційна підтримка:

- Кабінету Міністрів України
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів
- Київської міської державної адміністрації

Організатори:

- Національна академія медичних наук України

Співорганізатори:

- Компанія LMT

Міжнародні партнери:

- DoGa

Партнери:

- ELEKTA, esaute, MEA, POLYMER, INERO, ProtectSolutions, UKRAINE, CMEBO, UKR

Генеральний партнер:

TOSHIBA
Leading Innovation >>>

ЕКСПОНЕНТІВ

400

20

КРАЇН

ВІДВІДУВАЧІВ

14000

700

ДОПОВІДАЧІВ

WWW.MEDFORUM.IN.UA

MEDICAEXPO

Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMAEXPO

Міжнародна фармацевтична виставка

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

У РАМКАХ ФОРУМУ ТА КОНГРЕСУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ, ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ,
ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ, ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ

Спеціальні програми:

- Організація та управління охороною здоров'я
- Дні лабораторної медицини
- Медична радіологія
- Онкологія
- Терапія
- Фізіотерапія та реабілітація
- HEALTH BEAUTY

Спеціальні напрямки:

- Хірургія та нейрохірургія
- Медицина невідкладних станів
- Акушерство, гінекологія та педіатрія
- Інфекційні хвороби та епідеміологія
- Організація та управління фармацією

ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ WWW.MEDFORUM.IN.UA

Генеральний
стратегічний
партнер:



Генеральний інформаційний
партнер виставки PHARMAEXPO:



Міжнародні
інформаційні
партнери:



Генеральний
інтернет-партнер:



Офіційні
інформаційні
партнери:



3 питань участі у Форумі:

+380 (44) 526-93-09

@ med@lmt.kiev.ua

3 питань участі у Конгресі:

+380 (44) 526-94-87

@ expo@lmt.kiev.ua

+380 (44) 526-92-89

@ congress@medforum.in.ua

УДК 616.24-008.41-053.2-08:615.23

Н.В. Банадига

Вибір препарату для лікування кашлю у дітей: доцільність, ефективність, безпечність, комплаєнс

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):44-49

Стаття присвячена проблемі ведення кашлю у дітей, зокрема раціонального вибору протикашльових препаратів. Розглянуто основні види препаратів, які застосовуються для лікування кашлю, з позицій ефективності та безпечності у дитячому віці.

Ключові слова: кашель, діти, лікування, безпечність, ефективність.

У практичній роботі лікар-педіатр (сімейний лікар) частіше зустрічається із симптомом кашлю у дітей. Однак кашель не завжди свідчить про захворювання. Наприклад, перебування дитини в сухому/гарячому приміщенні спричиняє підсушування слизових оболонок дихальних шляхів, що зумовлює появу кашлю. Для більшості батьків наявність кашлю у дитини асоціюється із гострим інфекційним захворюванням органів дихання, а для лікаря існує необхідність диференціювати кашель з респіраторною патологією алергічного генезу, захворюваннями серцево-судинної, травної, нервової систем, аспірацією стороннього тіла тощо [1,5]. Тобто для педіатра першочергове завдання — визначитись щодо природи кашлю — патологічний чи ні.

Кашель виконує декілька функцій:

- очисну;
- відновлення прохідності дихальних шляхів;
- евакуація секрету за неефективного мукоциліарного кліренсу;
- захист від аспірації сторонніх тіл.

Період дитинства вирізняється групою функціональних особливостей внутрішніх органів та систем. Не виняток і механіка кашлю [2,3]. Останній, будучи складним умовно-рефлекторним актом, залежить не лише від факторів, що спроможні його викликати (інфекційні, алергічні чинники, хімічні речовини, гастроєзофагальний рефлюкс, дим тощо), але й від ступеня зрілості нервової системи. З цих міркувань слід пам'ятати про особливості кашлю у дітей раннього віку (особливо першого року життя). Зокрема їм притаманні знижений кашльовий рефлекс (незрілість центральної нервової системи, незавершена мієлінізація нервових волокон, відсутність концентрації збудження в центрі кашлю); залучення сусідніх центрів, насамперед блювання; гіперпродукція бронхіального секрету та підвищена його в'язкість (анатомо-фізіологічні особливості бронхіального дерева); недостатня активність миготливого епітелію.

Порушення дренажної функції бронхів у поєднанні із накопиченням в'язкого секрету викликає порушення процесів вентиляції легень, зниження місцевих механізмів імунного захисту, що в цілому створює сприятливі умови для нашарування патогенної флори та тривалого перебігу запального процесу [1,2].

У діагностиці кашлю важливими моментами є:

- визначення характеристик мікроклімату (повітря) приміщення, у якому перебуває дитина;
- наявність адекватного носового дихання;
- достатність надходження рідини в організм протягом доби.

Вилучивши ймовірність впливу вищезгаданих факторів, враховуючи вікові особливості кашлю у дітей та ви-

значившись з його патологічним генезом, лікар трактує його надалі як гострий, затяжний, рецидивний, хронічний. Це важливо, оскільки не будь-який кашель (а за ним стоїть конкретна патологія) веде саме педіатр чи сімейний лікар. Так, гострий кашель супроводжує поширену патологію (ГРВІ, гострі фарингіти, ларингіти, трахеїти, бронхіти). Цією патологією займається дільнична служба. Водночас пневмонією, аспірацією стороннього тіла, бронхообструктивним синдромом мають займатись вузькі фахівці (пульмонологи, торакальні хірурги). Це саме стосується рецидивного кашлю (бронхіальна астма, рецидивний бронхіт) або хронічного (хронічний бронхіт, муковісцидоз, туберкульоз, хронічна патологія ЛОР-органів, хронічна серцева недостатність), коли ведення хворого вимагає курації відповідним фахівцем, та й лікування кашлю при цьому має симптоматичний характер. Без базисної терапії першопричини досягнути успіху неможливо [3].

Узагальнюючи вищесказане, необхідно зосередити увагу на наступному. У лікуванні кашлю важливим є:

- з'ясувати причини кашлю;
- врахувати особливості механізму кашльового рефлексу;
- володіти знаннями щодо механізму дії препаратів для лікування кашлю.

Наприклад, у неонатальному періоді висока частота, затяжний і ускладнений перебіг респіраторної патології обумовлені анатомо-фізіологічними особливостями органів дихання [1,2]. Одним із причинних факторів може виявитися дефіцит утворення сурфактанту, у т.ч. якісний його дефіцит. Крім того, відсутність кашльового рефлексу у дітей перших днів і тижнів життя досить часто вимагає примусового відсмоктування слизу з верхніх і нижніх дихальних шляхів, що може спричинити травмування й інфікування слизових. Особливістю фізіологічних реакцій дітей перших трьох років життя є виразна гіперпродукція і підвищення в'язкості слизу в поєднанні з набряком слизової бронхів, що порушує мукоциліарний транспорт, викликає обструкцію бронхів, сприяє розвитку інфекційного запалення. Отже при веденні респіраторної патології необхідно враховувати вік дитини (функціональні особливості дихальних шляхів) [1,5].

Вибір препаратів для застосування ґрунтується на аналізі існуючих груп засобів, вживаних при кашлі та застудних захворюваннях (міжнародна класифікація АТС):

- відхаркувальні;
- муколітичні;
- протикашльові;
- комбіновані.

Слід зазначити, що перевагу тому чи іншому медикаментозному засобу надає виключно лікар, хоча більшість

з них є безрецептурними формами. У рекомендаціях FDA (2008) зазначається: «... не давати безрецептурних препаратів для лікування кашлю і застуди у дітей перших двох років, бо вони можуть викликати тяжкі і навіть фатальні наслідки». Водночас саме лікар порівнює механізм дії препарату з механізмом дії інших медикаментів, які застосовуються в лікувальному комплексі. Важливість індивідуального підходу в кожному конкретному клінічному випадку (з урахуванням особливостей секреторних порушень бронхіального дерева) обумовлена різним впливом мукоактивного препарату на секреторні властивості слизової бронхів та безпосередньо — на секрет.

Застосування протикашльових середників центрального (наркотичні та ненаркотичні) чи периферичного типу в педіатричній практиці вкрай обмежене. Пригнічуючи кашльовий рефлекс, такі протикашльові препарати уповільнюють звільнення дихальних шляхів від секрету і погіршують аеродинаміку респіраторного тракту. По-друге, здебільшого існує потреба змінити характер кашлю, а не його купірувати. Тобто перевести сухий кашель у вологий, малопродуктивний — у продуктивний. Це вимагає вкрай виваженого підходу до використання таких препаратів.

Група відхаркувальних препаратів поділяється на дві підгрупи: з резорбтивним та рефлекторним типом дії. При цьому бронхіальний секрет розріджується за рахунок збільшення секреції бронхіальних залоз.

Відхаркувальні препарати резорбтивного типу (натрію та калію йодид, натрію гідрокарбонат) швидко та легко всмоктуються в травному каналі і виводяться бронхіальними залозами. Вони здійснюють місцеву подразнюючу дію на слизову бронхів та стимулюють секрецію. За рахунок цього в'язкість харкотиння зменшується, але при цьому збільшується об'єм бронхіального секрету. Однак препарати резорбтивної дії не використовують у дітей, оскільки йодовмісні сполуки часто викликають алергічні реакції, мають неприємний присмак, а механізм їхньої дії суттєво звужує зону використання.

Відхаркувальні препарати рефлекторної дії створені на основі лікарських рослин, діючими речовинами яких є сапоніни та ефірні олії. Механізм дії полягає у подразненні рецепторів слизової оболонки шлунка при потрапленні в нього, активації парасимпатичної нервової системи. У відповідь виникає вагусна респіраторна відповідь — збільшення секреції бронхіальних залоз, підвищення активності миготливого епітелію, перистальтичних скорочень бронхіальної мускулатури. Як і середники рефлекторної дії, вони зменшують в'язкість харкотиння за рахунок збільшення секреції бронхіальних залоз. Внаслідок цього суттєво зростає об'єм харкотиння.

Такий механізм дії препаратів потребує адекватної дренажної функції бронхіального дерева, а тому їх застосування має вікові обмеження. З огляду на недосконалу функцію бронхів у дітей, активація відкашлювання шляхом стимуляції гастропульмонального рефлексу може спричинити надмірну стимуляцію центрів кашлю та блювання і, як наслідок, — аспірацію, що особливо небезпечно для дітей перших років життя. Тому призначення відхаркувальних препаратів у дітей раннього віку є нелогічним та нерациональним.

Механізм дії відхаркувальних середників адекватний можливостям респіраторної системи у дітей до- та шкільного віку, у яких може бути забезпечена адекватна механіка кашлю при стимульованій бронхіальній секреції. Відсутність рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень щодо ефективності дії відхаркувальних препара-

тів на основі рослинної сировини підважує їх застосування у лікарській практиці, а у поєднанні із віковими аспектами органів дихання у дітей звужує коло їх призначення.

Інший клас мукоактивних препаратів — муколітики — представлений трьома підгрупами: протеолітичні ферменти; системні муколітики (ацетилцистеїн, карбоцистеїн), такі, що стимулюють синтез сурфактанту (бромгексин, амброксол). Механізм дії муколітиків полягає у зменшенні в'язкості харкотиння шляхом зміни хімічної структури його гел-фази, при цьому об'єм не змінюється.

З огляду на високий ризик появи бронхоспазму, алергічних реакцій та кровохаркання, застосування протеолітичних ферментів (трипсин, рибонуклеаза) у сучасній педіатрії дуже обмежене.

Механізм дії синтетичних муколітиків полягає у розриві дисульфідних зв'язків мукополісахаридів харкотиння, внаслідок чого зменшується його в'язкість при незміненому об'ємі. Ацетилцистеїн володіє високою муколітичною активністю, розріджує гнійного характеру харкотиння, зменшує прояви запалення за рахунок збільшення синтезу глутатіону. Однак у великих дозах він спроможний стимулювати гіперсекрецію харкотиння. Тому слід пам'ятати, що використання ацетилцистеїну потребує забезпечення наступних умов:

- кількості спожитої дитиною рідини;
- зволоження дихальних шляхів;
- інгаляційної терапії;
- масажу грудної клітки в дренажному положенні;
- дихальної гімнастики.

Карбоцистеїн має схожий механізм дії, але, згідно з останніми положеннями FDA, не рекомендований до застосування у немовлят. Оприлюднені дані свідчать про те, що карбоцистеїн позбавлений деяких негативних ефектів ацетилцистеїну — не викликає бронхоспазму, не пригнічує синтез лізоциму та секреторного імуноглобуліну А.

На ефективність препарату впливає біодоступність діючої речовини. Так, біодоступність амброксолу — 80%, ацетилцистеїну — 10%, карбоцистеїну — 10%.

Торкаючись питання механізму дії муколітика амброксолу, слід насамперед враховувати, що це — діюча субстанція (активний метаболіт бромгексину), а не «пролітике». До переваг даного засобу слід віднести здатність розріджувати гнійне та в'язке харкотиння, стимулювати продукцію сурфактанту, місцеву протизапальну, периферичну протикашльову (за рахунок місцевої анестезії слизової верхніх дихальних шляхів) дію та здатність посилювати ефективність (за рахунок підвищення проникності) ряду антибіотиків [1—4,6].

Амброксол впливає на властивості бронхіального секрету шляхом розщеплення кислих мукополісахаридів і дезоксирибонуклеїнових кислот, при цьому покращується виділення секрету. Окрім того, препарати амброксолу здатні збільшувати синтез сурфактанту в легенях, завдяки чому покращується мукоциліарний транспорт. У поєднанні із посиленням секреції глікопротеїдів це зумовлює відхаркувальні властивості амброксолу. Результати проведених 92 досліджень свідчать про його протизапальні, імуномодуючі (активує тканинні макрофаги, посилює місцевий імунітет), антиоксидантні властивості [4,6].

Комбіновані препарати містять у різноманітних поєднаннях різні за механізмом дії середники (відхаркувальні, бронхолітики, антигістамінні, ненаркотичні протикашльові, деконгестанти, жарознижувальні, антибіотики). А тому механізм їхнього впливу передбачає комплексну дію. У зв'язку з цим закономірно виникає ряд запитань: яка дія, яка доцільність поєднання діючих субстанцій, яка

доказова база цих комбінацій у розвинутих країнах (а не країнах, що розвиваються) тощо. Зокрема вбачається нераціональним поєднання відхаркувальних із протикашльовими або антигістамінними речовинами. Поєднання протикашльових субстанцій (наприклад алтейки) та відхаркувальних (наприклад чебрецю) у медичній практиці не рекомендоване [7], бо може викликати застій бронхіального секрету.

Водночас невинуватим є застосування комбінованих препаратів, що містять бронхолітики. Останнє обумовлене широким спектром побічних ефектів системних бронхолітиків. Також це не узгоджується з міжнародними та вітчизняними рекомендаціями щодо купірування бронхообструктивного синдрому. Доведена достатня ефективність та гарна переносимість застосування саме топічних бронхолітиків шляхом інгаляційної (небулайзерної чи спейсерної) терапії.

Слід зазначити, що комбіновані препарати в лікуванні кашлю у дітей мають вузький діапазон застосування та не рекомендовані до застосування у дітей раннього віку.

Зважаючи на вищезгадані механізми дії препаратів для лікування кашлю, перед лікарем логічно постає питання, якому з них віддати перевагу, з огляду не лише на ефективність, але й переносимість. З позицій клінічного досвіду та аналізу обсягу лікувальних заходів, задіяних на амбулаторному етапі, вирізняється «особливе» ставлення до препаратів з відхаркувальною дією рослинного походження. Це пояснюється оцінкою їх як «безпечних», з огляду на те, що вони виготовляються з рослинної сировини. Однак рослинна сировина в таких препаратах все одно піддається хімічній обробці.

У педіатричній практиці гарна переносимість лікарських засобів має особливу вагу. Механізм дії відхаркувальних препаратів пов'язаний із відновленням дренажної функції бронхів шляхом зменшення в'язкості харкотиння за рахунок збільшення об'єму бронхіального секрету. А тому у дітей раннього віку такий механізм не узгоджується із функціональними особливостями респіраторної системи (знижені кашльовий рефлекс, дренажна та очисна функції бронхів, недостатній розвиток дихальної мускулатури), що унеможливує їх застосування. Водночас дана група препаратів має сумнівну «безпечність» з позицій досить частих побічних ефектів окремих складників (аніс, солодка володіють виразним послаблюючим ефектом, термопсис стимулює блювотний центр); коротку тривалість дії, що потребує частого вживання, а останнє, в свою чергу, може супроводжуватись появою блювання. Проте найбільшу небезпеку становить саме механізм дії, що полягає у збільшенні об'єму бронхіального секрету, який діти перших років життя не в змозі самостійно евакуювати (відкашляти), що призводить до значного порушення дренажної функції легень та зростання ризику реінфікування. Натомість препарати амброксолу не збільшують об'єм бронхіального секрету, зменшують його в'язкість, а з цим покращується мукоциліарний транспорт та ефективність дії [1,3].

Підсумовуючи все вищесказане, можна сказати, що препарати з відхаркувальною дією на основі рослинної сировини не є препаратами першого вибору, мають вузький спектр вікового застосування в педіатрії, а ефективність більшості з них не має належної доказової бази [6].

Як уже зазначалося, принциповим при виборі лікарського засобу є не тільки ефективність, але й гарна переносимість. Остання визначається не тільки профілем безпеки активної молекули, але й наповнювачами. Саме з таких міркувань практичний лікар, який у повсякденній практиці нерідко зустрічається із побічними, у т.ч. алергічними, проявами ліків, особливу увагу звертає на кількісний

та якісний склад допоміжних речовин. Існує взаємозв'язок між мінімальною кількістю допоміжних речовин та меншою ймовірністю побічних (у т.ч. алергічних) проявів.

Узагальнення результатів пост-маркетингових досліджень показало, що істотно менша кількість побічних реакцій спостерігається при використанні муколітика амброксолу (не більше 1%) порівняно із засобами рослинного походження, наприклад з екстрактом плюща (2,1%) або ацетилцистеїну (понад 4%) [6]. Результати клінічних досліджень засвідчили добру переносимість амброксолу. Натомість препарати рослинного походження (у т.ч. комбіновані) можуть викликати серйозні побічні ефекти у дітей. Зокрема проблема переносимості мукоактивних препаратів рослинного походження зумовлена зростанням частоти алергічних реакцій на окремі лікарські рослини, а також з перехресною алергією. Водночас амброксол має відхаркувальні властивості та не викликає пригнічення кашльових рецепторів, що суттєво розширює його діапазон застосування. Механізм дії та метаболізм амброксолу в організмі дитини визначає також ступінь гарної переносимості препарату. Так, рослинні препарати (відхаркувальні рефлекторної дії) всмоктуються у верхніх відділах травного каналу, далі спрацьовує гастропульмональний рефлекс, оскільки сапоніни, що містяться в рослинній речовині, подразнюють слизову оболонку шлунка [5,6,9]. Це звужує спектр призначення препаратів рослинного походження у дітей, зокрема із гастродуоденальною патологією. Натомість у дослідженні (Guslandi M, 1985) із використанням амброксолу не отримано доказів його подразнюючої дії на слизову оболонку шлунка. А тому препарати амброксолу можуть застосовуватись і у пацієнтів із патологією шлунка та дванадцятипалої кишки. Окрім того, препарати амброксолу володіють найбільш оптимальним рН (6), на відміну від інших муколітиків: ацетилцистеїну (2,8), карбоцистеїну (3), у протипоказаннях до застосування яких присутні порушення роботи травного тракту.

Таким чином, можна стверджувати, що препарати амброксолу за ефективністю та профілем переносимості перевершують засоби рослинного походження.

Очевидним є те, що перевага в педіатричній практиці надається муколітикам. Однак чи можна стверджувати про однакову ефективність та безпечність усіх муколітиків (ацетилцистеїну, карбоцистеїну, амброксолу)? Згадані муколітики об'єднує те, що в результаті їх застосування ми отримуємо рідке харкотиння, без збільшення загального об'єму (за винятком високих доз ацетилцистеїну), що покращує стан мукоциліарного кліренсу, дренажу та очисну функцію бронхів. Аналізуючи частоту використання цих препаратів за безрецептурним відпуском, можемо спостерігати зловживання ацетилцистеїном.

При виборі ефективного муколітика лікар проводить порівняльний аналіз клінічної ефективності та доцільності того чи іншого лікарського засобу. Саме з цих міркувань невинуватим є думка, що дія ацетилцистеїну ефективніша за дію амброксолу. Висловлювання стосовно ацетилцистеїну як «універсального» муколітика є перебільшеними. На доказ цього слід пригадати, що механізм дії муколітиків полягає у тому, що руйнування хімічної структури харкотиння супроводжується зменшенням його в'язкості за незміненого об'єму секрету. Однак амброксол при цьому має антиадгезивні властивості, стимулює синтез ендogenous сурфактанту, що є важливим в дитячому віці, особливо у дітей перших років життя. Натомість ацетилцистеїн, активно руйнуючи

Флавамед®:
Амброксол

**Стимулює
циліарну активність¹**

**Активує вироблення
сурфактанту¹**

**Має антиоксидантну²
та протизапальну³
дію***

Флавамед®
розчини

**для перемоги над
вологим кашлем!**



1. Інструкція для медичного застосування Флавамед® розчин від кашлю, РП UA/3591/01/01, Наказ МОЗу України № 594 від 22.08.2014; Флавамед® Форте, РП UA/3591/01/02, Наказ МОЗу України № 783 від 06.09.2013.

2. Mario Malerba & Beatrice Ragnoli, Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update, 2008: 1119-1130.

3. Beeh KM, Beier J, Esperester A, Paul LD. Antiinflammatory properties of ambroxol. Eur J Med Res 2008; 13(12):557-62.

* Експериментальні дані.

Флавамед® розчин від кашлю

Діюча речовина: 1 мл розчину орального містить амброксолу гідрохлориду 30 мг; 1 мірна ложка по 5 мл містить амброксолу гідрохлориду 150 мг. **Показання до застосування.** Муколітична терапія при гострих та хронічних захворюваннях бронхів та легень, що супроводжуються порушенням утворення та виведення слизу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до амброксолу або до інших компонентів препарату. Дітям до 2 років застосовують під суворим наглядом лікаря. **Побічні ефекти:** печія, диспепсія, нудота, блювання, пронос тощо.

Флавамед® Форте

Діюча речовина: 5 мл розчину орального містить амброксолу гідрохлориду 30 мг. **Показання до застосування.** Секретолітична терапія при гострих і хронічних бронхопульмональних захворюваннях, пов'язаних із порушеннями бронхіальної секреції та ослабленням просування слизу. **Протипоказання.** Флавамед® Форте не можна застосовувати пацієнтам із відомою гіперчутливістю до амброксолу гідрохлориду або до інших компонентів сиропу. У випадку рідкісних вроджених станів, через які можлива непереносимість допоміжної речовини, прийом препарату протипоказаний. Дітям до 2 років застосовують за призначенням та під наглядом лікаря. **Побічні ефекти:** печія, диспепсія, нудота, блювання, пронос тощо.

Детальніша інформація – в інструкції для медичного застосування.

Інформація про безрецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозиумах для медичних та фармацевтичних працівників.

Флавамед® розчин від кашлю, РП UA/3591/01/01, Наказ МОЗу України № 594 від 22.08.2014; Флавамед® Форте, РП UA/3591/01/02, Наказ МОЗу України № 783 від 06.09.2013.

Зберігати в місцях, недоступних для дітей. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування та проконсультуйтеся з лікарем.

Виробник – Берлін Хемі АГ.

Представництво "Берлін Хемі АГ/Менаріні Україна ГмбХ".

Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29, 7-й поверх. Тел: +38 (044) 494-33-85, факс: +38 (044) 494-33-89.

UA_Flv_7_2015, Затверджено до друку 06.02.2015 р.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

чи структуру харкотиння у дітей раннього віку, загрожує виникненням «синдрому затоплення легень». Причиною цього є недосконала дренажна та очисна функція бронхів у поєднанні із переважно горизонтальним положенням дитини протягом доби. Суттєвим недоліком при застосуванні ацетилцистеїну є ризик виникнення бронхоспазму [4,8], що значно зменшує діапазон його клінічного застосування (не призначається при гострих обструктивних бронхітах, бронхіальній астмі, стенозуючому ларинготрахеобронхіті, хронічному обструктивному бронхіті). Тривале використання ацетилцистеїну (у тому числі інгаляцій) може призвести до органічної перебудови війчастого епітелію (метаплазії), що мотивує його використання лише за показаннями і тільки за призначенням лікаря [1].

Водночас препарати амброксолу (під контролем лікаря) дозволені до застосування з першого місяця життя, а їх призначення узгоджується з особливостями функціонування дихальної системи у малюків (ендогенний дефіцит сурфактанту, особливості бронхіального секрету, насамперед підвищена в'язкість).

При порівнянні ефективності амброксолу і комбінованих препаратів він може мати суттєві переваги у застосуванні. Молекула амброксолу постійно піддається фармакологічному тестуванню, проводяться постмаркетингові дослідження [6]. Тоді як сертифікація окремих складників комбінованих препаратів практично не проводиться, а дані рандомізованих досліджень відсутні.

При веденні будь-якої патології у дітей важливим і принциповим є досягнення комплаєнсу в лікуванні. А тому терапія має бути не лише ефективною, але й зручною для пацієнта. Нерідко існує потреба поєднувати препарати для лікування кашлю з антибіотиками, що обумовлює необхідність враховувати особливості фармакодинаміки медикamentів. У випадку використання ацетилцистеїну обов'язково слід забезпечити проміжок у дві години між ним та прийомом антибіотика. Кратність вживання ацетилцистеїну — два-три рази на добу, а антибіотиків — від двох до чотирьох прийомів на добу (пеніциліни — 4 р/д, цефалоспори — 2–3 р/д, амінопеніциліни — 2–3 р/д, макроліди — 2 р/д), що в сумі становить 5–7 вживань. Останнє є неприпустимим у дитячій практиці, оскільки порушує принципи комплаєнсу. Натомість існують переконливі дані про раціональність поєднання амброксолу з антибіотиками, зокрема амоксициліном, макролідами, цефалоспоринами [1,4]. Згадана комбінація сприяє збільшенню концентрації антибактеріальних препаратів в альвеолах, слизовій оболонці дихальних шляхів, покращує проникнення антибіотиків у респіраторний канал, що забезпечує добрий санаційний

ефект, чим підвищується ефективність лікування інфекцій дихальної системи.

Важливим практичним аспектом для лікаря є і те, що антибактеріальна терапія, як відомо, істотно підвищує в'язкість харкотиння внаслідок вивільнення ДНК при лізисі мікробних тіл і лейкоцитів. Останнє обумовлює перевагу у застосуванні амброксолу.

Не всі препарати амброксолу мають однаковий рівень переносимості та навіть ефективності. Ми впродовж багатьох років [1–3] віддаємо перевагу амброксолу німецької компанії Berlin-Chemie Menarini, що промотується в Україні під ТМ «Флавамед розчин від кашлю», «Флавамед Форте», «Флавамед таблетки від кашлю». Рідкі форми Флавамеду вирізняє те, що вони випущені у формі розчину (а не сиропу) для орального застосування, мають меншу кількість домішок та ароматизаторів, прийнятні органолептичні властивості. Як результат — низький відсоток побічних ефектів.

Флавамед таблетки від кашлю вирізняються маленьким розміром (діаметр таблеток — лише 7 мм), що значно полегшує процес ковтання дітьми.

Молекула Флавамеду має комплексну дію: муколітичну (розрідження густого секрету, який виділяється слизовою бронхів, без збільшення його об'єму), секретомоторну (покращення евакуації секрету завдяки відновленню мукоциліарного кліренсу), антиадгезивну (збільшення синтезу сурфактанту, зменшення липкості харкотиння до слизової оболонки) [1,3].

Відсутність у рідких формах Флавамеду спирту та цукру мотивувало його використання не лише при гострій чи хронічній бронхолегеневій патології, але й у дітей із бронхіальною астмою, коли купірування нападу змінюється появою малопродуктивного кашлю (свідчення регресу основних компонентів бронхообструкції). У післянападковому періоді дуже важливо відновити дренажну функцію бронхів, забезпечити ефективну евакуацію слизу, що попередить можливість його інфікування. Водночас Флавамед добре поєднується не лише із антибактеріальною, але й бронхолітичною терапією, не провокує бронхоспазм, на відміну від муколітика ацетилцистеїну. Клінічне використання Флавамеду розчину від кашлю, Флавамеду Форте, Флавамеду таблеток від кашлю довело доцільність його застосування при сухому кашлі, наприклад при гострому бронхіті, коли існує потреба трансформувати його у вологий, чим прискорити темпи одужання [1].

Узагальнюючи вищевикладене, слід наголосити на важливості індивідуального підходу до вибору препарату з позицій віку дитини, механізму та причини кашлю, його переносимості, ефективності і можливості досягнути комплаєнсу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Банадига Н. В. Бронхіти у дітей : монографія / Н. В. Банадига. — Тернопіль : Воля, 2010. — 192 с.
2. Банадига Н. В. Проблема кашлю в педіатрії та шляхи її вирішення / Н. В. Банадига // Здоров'я ребенка. — 2008. — № 1. — С. 35—38.
3. Банадига Н. В. Рецидивуючий бронхіт у дітей / Н. В. Банадига // Новости медицины и фармации. — 2010. — № 13—14 (август). — С. 6—7.
4. Дяченко В. В. Амброксол в лечении болезней органов дыхания / В. В. Дяченко // Фармакологи. практикум. — 2013. — № 9 (83). — С. 51—54.
5. Мизерницкий Ю. Л. Место ацетилцистеина в современной муколитической терапии у детей с бронхолегочными заболеваниями / Ю. Л. Мизерницкий, И. М. Мельникова, Б. Ц. Батожагалова // Практика педиатра. — 2013. — окт. — С. 33—38.
6. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update / Mario Malerba & Beatrice Ragnoli, 2008.
7. Assessment report on Thymus vulgaris L. and Thymus zygis L., herba and Primula veris L. and Primula elatior (L.) Hill, radix, EMA, 2011.
8. <http://mozdocs.kiev.ua/liki.php?nav=2&phgroup=113>
9. Thomas N. Thompson Considerations of Oral Bioavailability in Drug Development [Electronic resource] / Thomas N. Thompson, 2009. — Access mode. — <http://www.pharmatek.com/pdf/PTE-KU/Jan222009.pdf>. — Title from screen.

Выбор препарата для лечения кашля у детей: целесообразность, эффективность, безопасность, комплаенс

Н.В. Банадыга

ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины»

Статья посвящена проблеме ведения кашля у детей, в частности рационального выбора противокашлевых препаратов. Рассмотрены основные виды препаратов, применяющиеся для лечения кашля, с позиции эффективности и безопасности в детском возрасте.

Ключевые слова: кашель, дети, лечение, безопасность, эффективность.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):44-49

The choice of preparation for the treatment of cough

in children: the appropriateness, effectiveness, safety, compliance

N.V. Banadyga

SHEI «I.Ya. Gorbachevskiy Ternopil State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine»

The article is devoted to the problem of treatment of cough in children, especially in the rational choice of antitussive preparations. The main types of preparations used for cough treatment, from the standpoint of their efficacy and safety in children are observed.

Key words: cough, children, treatment, safety, efficiency.

Сведения об авторах:

Банадыга Наталья Васильевна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии УНИПО ГВНЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины». Адрес: г. Тернополь, Майдан Воли, 1; тел.: (0352) 52-67-47.

Статья поступила в редакцию 3.02.2015 г.

НОВОСТИ

Бессонница повышает риск «заработать» диабет

Оказалось: если три дня подряд не выспаться, в крови повысится уровень жирных кислот, а способность организма регулировать уровень сахара в крови уменьшится.

Эти выводы ученые опубликовали в журнале *Diabetologia*.

В эксперименте участвовали 19 здоровых мужчин в возрасте от 18 до 35 лет. Их поделили на группы. Первая могла выспаться по 8,5 часа в день, а вторая спала в сутки по 4,5 часа. Ежедневно у испытуемых измеряли уровень жирных кислот и глюкозы в крови.

Оказалось, что недосыпание увеличивает уровень жирных кислот почти на треть, а уровень сахара в крови

возрастает. Таким образом, повышается риск «заработать» диабет второго типа.

Его можно существенно снизить с помощью здорового питания, регулярной физической активности, поддержания нормального веса тела, отказа от курения и 8-ми часового сна, считают специалисты.

Кстати, по данным ВОЗ, В 2014 году уровень заболеваемости диабетом составил 9 процентов среди взрослого населения. По прогнозам, в 2030 году диабет станет седьмой по значимости причиной смерти в мире.

Источник: *med-expert.com.ua*

УДК 616.23/24-002+615.33-053.2

О.Б. Синоверська¹, С.В. Макян²

Ефективність препарату «Гербіон сироп плюща» у лікуванні дітей із гострим бронхітом

¹ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

²Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):50-56

У статті наведено результати дослідження клінічної ефективності рослинного препарату Гербіон сироп плюща у лікуванні дітей із гострим простим бронхітом. Показано, що 10-денний курс лікування препаратом індукує повну клінічну ремісію захворювання (нормалізація температури тіла, зникнення проявів загальної інтоксикації, регрес кашлю та нормалізація показників аускультативної картини в легенях). Ефективність вказаного медикаментозного курсу підтверджена динамікою показників комп'ютерної фоноспірографії, що об'єктивізували характер та інтенсивність аускультативних змін, притаманних гострому простому бронхіту на початку та в процесі лікування. Доведено, що застосування рослинного препарату Гербіон сироп плюща у дітей із гострим бронхітом є не лише ефективним, але й безпечним варіантом фармакологічної опіки таких пацієнтів.

Ключові слова: гострий простий бронхіт, лікування, діти, Гербіон сироп плюща.

Захворювання органів дихання мають значну питому вагу у структурі дитячої захворюваності. За останні десять років серед дитячого населення кількість захворювань бронхолегеневої системи зросла у 3,6 разу, переважно за рахунок запальних процесів верхніх і нижніх дихальних шляхів [1]. На сьогодні рівень захворюваності на бронхолегеневу патологію серед дитячого населення коливається від 15% до 50%. Цей показник істотно зростає (до 50–90%) у дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання, особливо в екологічно несприятливих регіонах [18].

Гостра інфекційно-запальна патологія органів дихання посідає перше місце серед усіх захворювань респіраторного тракту у дітей (понад 90%); бронхіти складають 75–250 випадків на 1000 дітей у рік, серед яких переважають гострі та рецидивні форми [17]. Причому значну медичну проблему складає неоднозначність прогнозу при рецидивному бронхіті у дітей. Так, одужання спостерігається лише у 75,0–80,0% випадків, тоді як у решти захворювання трансформуються у хронічний бронхіт або бронхіальну астму [2].

Гострий простий бронхіт – гостре запалення слизової оболонки бронхів, переважно вірусного або вірусно-бактеріального походження, що перебігає без клінічних ознак бронхіальної обструкції. Особливостями перебігу гострого бронхіту у дітей, що часто хворіють, є його рецидивний характер [3]. Етіологія гострого бронхіту здебільшого представлена збудниками ГРВІ (віруси грипу, парагрипу, респіраторно-синцитіальний, аденовірус), а також кору, кашлюку; бактеріальними факторами (стафілококи, стрептококи, пневмококи, гемофільна паличка). Бактеріальна флора здебільшого приєднується до первинної вірусної або нашаровується у випадках, коли цілісність слизового шару бронхів пошкоджена (аспірація, інтубація, травма) [8].

Серед дітей віком понад чотири роки бронхіти вірусної етіології реєструються у 20% випадків, а у хворих віком від двох тижнів до чотирьох років – менше ніж у 10% випадків. В останніх частіше зустрічаються вірусно-бактеріальні асоціації, інколи поєднання вірусів та інших інфекційних збудників (гриби, хламідії, мікоплазми). За сучасними уявленнями, бронхіт – це запальне захворювання варіабельної етіології (інфекційної, алергічної, фізико-хімічної тощо) [11].

Лікування гострого бронхіту є складним клінічним завданням з виключенням поліпрагмазії, адже в педі-

атричній практиці – це найчастіша причина зловживання антибактеріальними препаратами. Застосування антибактеріальної терапії при гострих бронхітах не рекомендується ні Американським коледжем лікарів (2001), ні Американським коледжем пульмонологів (2006) [4]. За даними Centers for Disease Control and Prevention, близько половини антибактеріальних препаратів, що призначаються лікарями загальної практики для лікування застуди, кашлю, а також інших проявів вірусних інфекцій, не діють на збудники [5].

У разі бактеріальної етіології гострого неускладненого бронхіту доцільність антибактеріальних засобів також сумнівна, оскільки мікробна асоціація на ранніх етапах захворювання ще невідома та й часто мінлива. Імовірність викликання гострого простого бактеріального бронхіту без антибіотиків є високою й визначається тяжкістю перебігу, якістю місцевого й системного імунітету, кількістю та вірулентністю мікробного чинника [10,16].

Серед лікарських засобів, які використовують при лікуванні бронхітів, виділяють засоби, що стимулюють відхаркування; муколітичні та секретолітичні препарати; комбіновані. У якості патогенетичної терапії гострих бронхітів доцільне призначення препаратів, які покращують реологічні властивості мокротиння, що сприяє його евакуації з просвіту бронхіального дерева [14]. На сьогодні це дві групи препаратів: секретомоторні (стимулюють відхаркування) та секретолітичні (муколітичні), причому препарати першої групи посилюють фізіологічну активність миготливого епітелію та перистальтичні рухи бронхіол, що сприяє просуванню та виведенню мокротиння. Крім того, вони посилюють секрецію бронхіальних залоз і дещо зменшують в'язкість мокротиння.

Секретомоторні препарати умовно поділяються на дві підгрупи: рефлекторної та резорбтивної дії. Засоби рефлекторної дії при прийомі всередину викликають помірну подразнюючу дію на рецептори слизової оболонки шлунка, що збуджує центр блювання довгастого мозку, в результаті чого підсилюється секреція слинних залоз та слизових залоз бронхів. Засоби резорбтивної дії, всмоктовуючись у шлунково-кишковому тракті, виділяються слизовою оболонкою дихальних шляхів, стимулюючи бронхіальні залози та викликаючи розрідження мокротиння [9].

Муколітичні препарати розріджують мокротиння в результаті розщеплення складних муцинів, що призводить до зменшення його в'язкості та полегшення евакуації. Виділяють три групи муколітичних препаратів:

протеолітичні ферменти, амінокислоти з SH-групою та мукорегулятори. Протеолітичні ферменти обмежено та з великою обережністю застосовуються в педіатричній практиці через їх здатність до провокації бронхоспазму та алергічних реакцій [12,15]. Недоліками багатьох мукосекретолітиків синтетичного походження є алергенність, часте виникнення диспептичних явищ, особливо у дітей раннього віку.

У лікуванні бронхітів у дітей велике значення має безпечність медикаментозної терапії, у зв'язку з чим широко використовуються препарати рослинного походження. Крім того, слід відзначити особливу актуальність застосування фітопрепаратів на етапах відновлювального лікування хворих із рецидивним бронхітом через можливість використання даних засобів протягом тривалого часу, як з метою профілактики виникнення рецидивів, так і в комплексному лікуванні в разі загострення хвороби [11].

Слід зазначити, що рослинне походження лікарського засобу ще не означає його повної безпечності для дитини, особливо раннього віку. Так, препарати іпекакуани, термопису посилюють блювотний та кашльовий рефлекс, тому у дітей першого року життя з ураженням центральної нервової системи їх не слід використовувати, оскільки вони можуть стати причиною аспірації, асфіксії, утворення ателектазів та посилити блювання, пов'язане з кашлем [5,9]. Обмежено застосовуються у дітей раннього віку аніс, солодка, материнка, що мають виразну послаблюючу дію. Важливими недоліками рослинних препаратів є ймовірність забруднення екологічними політантами (пестицидами, солями важких металів), а також часто непередбачуваний клінічний ефект, пов'язаний зі складністю стандартизації умов вирощування сировини, недосконалістю методів отримання екстрактів [9].

За сучасними уявленнями, терапевтична ефективність фітопрепаратів залежить від фармакологічної якості, що визначається наступними параметрами: високою якістю вихідної рослинної сировини, відповідністю за ідентичністю та чистотою визначених складових стандартизованим процесом виробництва, оптимальною формою випуску. Усім цим вимогам відповідають рослинні препарати фірми KRKA, зокрема препарат «Гербіон сироп плюща», який широко використовується для лікування бронхолегеневих захворювань.

Екстракт листя плюща користується високою популярністю у багатьох країнах Європи у лікуванні застудних захворювань, що супроводжуються кашлем. Основними активними компонентами, що зумовлюють його ефективність при лікуванні кашлю, вважаються сапоніни (α -гедерин, гедерагенін, гедеросапонін С (гедеракозид С), гедераколхізиди), які здатні знімати спазм дихальних шляхів через вплив на β_2 -адренергічні рецептори, а також флавоноїди (кемпферол, кверцетин) [6,7,21]. Секретолі-

тична спрямованість екстракту листя плюща реалізується за рахунок активації протеїнази А, а також участі в синтезі сурфактанту, що сприяє розрідженню мокротиння шляхом впливу на її гель-фазу. Крім того, сапоніни, що містяться в листі плюща, взаємодіють з рецепторами слизової плівки, стимулюючи відкашлювання шляхом рефлекторного впливу на блукаючий нерв (гастропульмональний мукокінетичний рефлекс) [21]. Експериментально доведена також антимікробна активність сапонінів листя плюща щодо таких мікроорганізмів, як *Stafilococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Salmonella para A*, *Shigella flexneri*, *Bacillus anthracis*, а також *Candida albicans*, *Microsporum* та ін. [21]. Результатами експериментальних досліджень підтверджено, що гедеросапонін-С, гедераколхізиди Е і F володіють слабкою протизапальною активністю, менш виразною в першій фазі запального процесу і більш виразною — в другій, що, ймовірно, пов'язано з їх здатністю пригнічувати активність медіаторів запалення, зокрема брадикініну, а також впливати на синтез простагландинів [20]. Сапоніни листя плюща мають також виразні антиоксидантні властивості, порівнянні з такими у α -токоферолу, що продемонстровано результатами експериментів *in vitro* [23].

У повсякденній практичній діяльності з неінвазивних методик, що використовуються з метою діагностики бронхолегеневої патології, лікар зазвичай користується даними аускультативної. Аускультативна картина дозволяє зорієнтуватися у варіанті нозології, оцінити її стадію та динаміку в процесі лікування. Втім ці дані часто надто суб'єктивні, залежать від фаху і досвіду спеціаліста, не піддаються порівнянню при проведенні аускультативної в динаміці різними лікарями. З метою усунення цих недоліків на сучасному етапі розроблений і впроваджений у клінічну практику новий метод оцінки стану органів дихання — комп'ютерна фonoспірографія (КФСГ). Цей метод дозволяє провести кількісний аналіз дихальних шумів, як основних, так і додаткових, які генеруються в бронхолегеневій системі людини. Вивчення змін за акустичними параметрами (час, частота, інтенсивність) зареєстрованих сигналів дозволяє визначати рівень локалізації патологічного процесу. Крім того, КФСГ є високоінформативним, неінвазивним і екологічно безпечним дослідженням, що може бути застосоване у дітей із періоду новонародженості [19].

Мета роботи: вивчити клінічну та фonoспірографічну ефективність використання рослинного препарату «Гербіон сироп плюща» (KRKA d.d., Novo mesto, Словенія) у комплексній терапії гострого бронхіту у дітей різного віку.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 40 дітей віком від 3 до 16 років (середній вік $8,1 \pm 1,4$ року), які в комплексі терапії згідно з Протоколом лікування гострих бронхітів у дітей, затвердженим

Таблиця 1

Оцінка клінічних симптомів захворювання у дітей із гострим бронхітом (бали)

Кількість балів	Клінічний симптом				
	Температура тіла (аксильна)	Інтенсивність кашлю	Відходження мокротиння (продуктивність кашлю)	Задихка	Хрипи в легенях
0 балів	нормальна	відсутній	без зусиль	відсутня	відсутні
1 бал	субфебрильна (37,1–38,0°C)	незначний	з мінімальними зусиллями	незначна	поодинокі
2 бали	фебрильна (38,1–39,0°C)	помірний	з незначними зусиллями	помірна	помірна кількість
3 бали	висока фебрильна (39,1–41,0°C)	сильний	зі значними зусиллями	виразна	значна кількість

наказом МОЗ України №18 (противірусні засоби, за необхідності антибіотики, антигістамінні середники, симптоматична терапія та фізіотерапевтичні методи лікування), отримували препарат «Гербіон сироп плюща».

Стан пацієнтів за основними ознаками гострого простого бронхіту оцінювали на момент першого (1-й день), другого (3-4 день), третього (7-8 день) та, за потреби, четвертого (10-12 день спостереження) візитів. У рамках кожного візиту проводилося клінічне обстеження пацієнтів, фоноспірографічне дослідження та комплексна оцінка застосованого лікування.

Виразність проявів гострого бронхіту у дітей оцінювали за бальною системою (табл. 1).

Комп'ютерну фоноспірографію проводили на фоноспірографічному комплексі «Кора-03М1», з наступною його візуалізацією у вигляді фоноспірограм. Реєстрація звуків дихання проводилася одночасно в чотирьох точках на поверхні грудної клітки: на рівні другого міжребер'я по середньоключичній лінії праворуч і ліворуч — «1к» і «4к», на рівні сьомого міжребер'я під кутом лопатки праворуч і ліворуч — «2к» і «3к». На основі отриманих фоноспірограм проводилася оцінка наступних параметрів дихальних шумів: тривалість (с) дихального циклу; частотний діапазон (Гц) та інтенсивність (дБ) вдиху і видиху, а також наявність додаткових спектральних складових (додаткові дихальні шуми).

Для визначення фоноспірографічних критеріїв гострого бронхіту проводився порівняльний аналіз фоноспірограм усіх дітей, хворих на гострий простий бронхіт, і пацієнтів контрольної групи (20 практично здорових дітей аналогічного віку).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету програм Statistica 5.5A (StatSoft, USA). Середні величини подавали у вигляді ($M \pm m$), де M — середнє значення показника, m — стандартна похибка середнього. При порівнянні середніх значень використовували критерій Стьюдента. Результати вважали статистично достовірними при значеннях $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз анамнестичних даних показав, що 12 (30%) із обстежених дітей протягом останнього року хворіли на ГРЗ не більше трьох разів, 27 (67,5%) — 4-6 разів і лише одна дитина (2,5%) — 7 разів на рік.

Встановлено, що за актуального епізоду захворювання переважна більшість пацієнтів 22 (55,0%) звернулася по медичну допомогу при тривалості основних проявів недуги близько 7-8 днів. У перші два дні захворювання до лікарів звернулося лише 3 (7,5%) хворих. Дані про тривалість захворювання до звернення по медичну допомогу наведені на рис. 1.

Клінічна картина у більшості обстежених була представлена кашлем, який на початку захворювання найчастіше

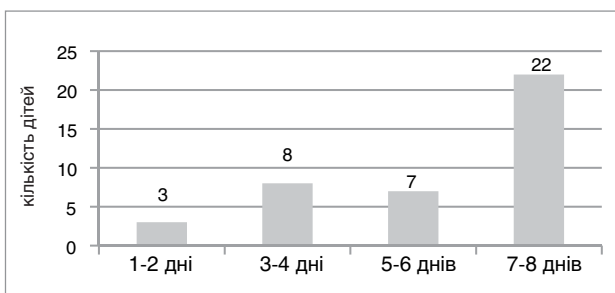


Рис. 1. Тривалість захворювання дітей із гострим простим бронхітом на момент першого звернення

мав сухий, нав'язливий характер, в динаміці (із 3-6 дня) ставав вологішим, більш продуктивним та поступово (до 7-10 дня) зникав. При огляді дітей, хворих на гострий бронхіт, як правило, не виявляли ознак дихальної недостатності та виразних симптомів інтоксикації. При пальпації і перкусії зміни в легенях зазвичай були відсутні.

Аускультативно на початку захворювання найчастіше вислуховували жорстке дихання з подовженим видихом, розсіяні двобічні сухі свистячі хрипи в різних відділах легень, що змінювали свою інтенсивність та локалізацію при форсованому диханні та кашлі. У динаміці з'являлися незвучні, вологі дрібно-, середньо-, та великоміхурцеві хрипи.

Враховуючи характер кашлю, як основного симптому захворювання, що на початку мав сухий, іноді виснажливий характер, а в динаміці ставав більш вологим, об'єднаним було призначення відхаркувальних препаратів на основі екстракту плюща (Гербіон сироп плюща), що володіють потужними секретолітичними та бронходилатуючими властивостями. На фоні лікування спостерігалося покращання загального стану пацієнтів вже на момент другого візиту (на 3-4 добу лікування): зменшувалися прояви інтоксикації (зменшувалася чи зникала температура, загальна слабкість, покращувався апетит), полегшувалося відходження мокротиння, регресували хрипи в легенях. Загальна активність захворювання в динаміці від першого до другого візиту зменшилася від $8,3 \pm 1,2$ бала до $3,9 \pm 0,7$ бала ($p < 0,05$). Надалі відбувалося зменшення основних проявів захворювання за рахунок нормалізації температури тіла, зменшення аускультативних змін у легенях, зміни характеру (ставав вологішим і більш продуктивним) та регресу інтенсивності кашлю. Так, загальна активність захворювання в рамках третього візиту (7-8 день) склала $0,7 \pm 0,02$ бала, ставши вірогідно нижчою за таку при першому та другому візитах ($p < 0,05$). Середній бал оцінки клінічних симптомів при гострому бронхіті під час четвертого візиту (10-12 день) склав $0,1 \pm 0,01$ бала (рис. 2).

У динаміці спостереження та застосування препарату Гербіон сироп плюща досить показовою була динаміка кашлю, як основного симптому захворювання. Так, у більшості обстежених кількість нападів кашлю, його інтенсивність зменшувалися вже до другого візиту (3-4 день лікування). У рамках цього візиту кашель був присутнім у 36 (90%) хворих, але у значної частки пацієнтів кашель ставав вологішим і продуктивнішим. Значне зниження інтенсивності кашлю спостерігали до третього візиту (7-8 день спостереження). Скарги на кашель під час третього візиту були лише у 18 (45%) обстежених. На завершальному етапі спостереження (10-12 день) кашель, як основний симптом, утримувався лише у 3 (7,5%) пацієнтів. Відповідно 37 (92,5%) дітей після 10 днів лікування не мали кашлю чи інших ознак захворювання (рис. 3).

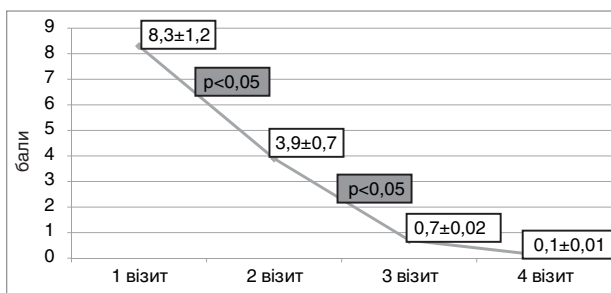


Рис. 2. Динаміка основних проявів захворювання (в балах) у дітей із гострим простим бронхітом під впливом лікування

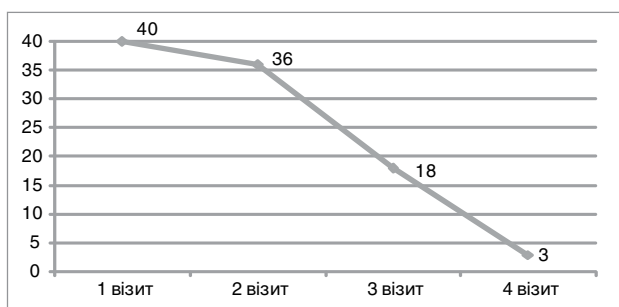


Рис. 3. Кількість дітей, що скаржились на кашель при гострому простому бронхіті протягом захворювання

Аналіз отриманих у ході динамічного спостереження фоноспірограм показав, що тривалість дихального циклу у хворих на гострий простий бронхіт під час першого візиту була істотно скороченою (тахіпноє), складаючи $0,73 \pm 0,03$ с проти $0,96 \pm 0,07$ с у здорових ($p < 0,05$) при вдиху та $0,98 \pm 0,03$ с проти $1,17 \pm 0,05$ с при видиху відповідно ($p < 0,05$). При цьому дихальні паузи у пацієнтів із гострим простим бронхітом також зменшувалися: $0,98 \pm 0,05$ с проти $1,18 \pm 0,07$ с у групі контролю. Така зміна окремих фаз дихання зумовлювала скорочення загальної тривалості дихального циклу до $2,68 \pm 0,09$ с проти $3,31 \pm 0,13$ с у здорових ($p < 0,05$).

При зіставленні отриманих результатів частотного діапазону вдиху та видиху у групі пацієнтів із гострим простим бронхітом із показниками у здорових відмічено розширення їх частотного діапазону до 909–989 Гц при вдиху та до 695–750 Гц при видиху проти 675–746 Гц та 503–573 Гц, відповідно, у групі контролю.

При аналізі інтенсивності (дБ) вдиху та видиху у дітей із гострим бронхітом під час першого візиту відмічено підвищення їх показників на усіх каналах порівняно із здоровими ($p < 0,05$). У динаміці інтенсивність вдиху та видиху знижувалась з нормалізацією до третього візиту (7–8 день).

У 37 (92,5%) хворих із простим гострим бронхітом під час першого візиту зареєстровано додаткові дихальні звуки (шуми). Так, у 29 (72,5%) пацієнтів відмічено непостійні довготривалі (0,4–0,6 с) спектральні зміни, розташовані на рівні від 200 до 500 Гц, з інтенсивністю від 48 до 38 дБ (сухі хрипи). У 14 (35%) дітей у фазі вдиху та видиху реєструвалися короткочасні (до 0,1 с), непостійні високоінтенсивні (від 50 до 40 дБ), широкосмугові імпульсні спектральні зміни з частотним діапазоном від 150 до 1300 Гц (вологі хрипи). У кількох випадках реєструвалися сухі та вологі хрипи одночасно.

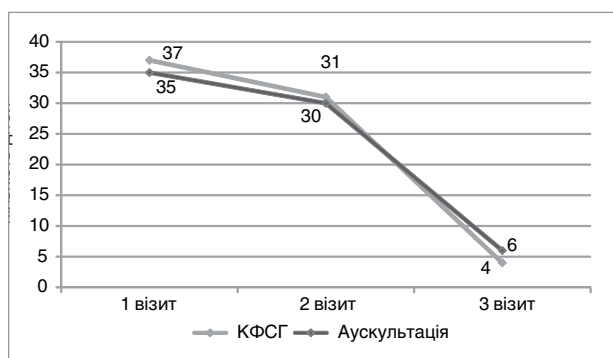


Рис. 4. Кількість дітей із хрипами (сухі, вологі) за даними КФСГ та аускультативної діагностики протягом спостереження

Під час другого візиту (3–4 день) під впливом препарату Гербіон сироп плюща спостерігалася динаміка додаткових дихальних звуків (шумів) у вигляді регресу сухих та появи більшої кількості вологих (переважно дрібно- та середньоміхурцевих незвучних) хрипів.

Під час третього візиту (7–8 день) спостерігали зникнення хрипів у більшості пацієнтів, причому у 36 (90,0%) дітей додаткові дихальні звуки не реєструвалися (табл. 2).

Слід зазначити, що дані КФСГ-картини чітко об'єктивізували аускультативні зміни, отримані при рутинному обстеженні, та корелювали з ними (рис. 4). Лише у кількох випадках спостерігалася різниця в оцінці характеру хрипів над легеньми між даними КФСГ та аускультативної.

Динаміка комп'ютерної ФСГ-картини в ході лікування із застосуванням рослинного препарату Гербіон сироп плюща представлена на рис. 5–7.

Таким чином, при лікуванні гострих респіраторних захворювань лікарі намагаються полегшити основні симптоми, що супроводжують ці стани, і зробити це з максимальною безпекою для хворих. Так, лікування гострого простого бронхіту доволі часто потребує призначення лише симптоматичного лікування з метою покращення загального стану хворих: полегшення кашлю, зменшення його частоти, проведення жарознижувальної терапії. Сучасні дослідження довели, що призначення антибіотиків при гострому бронхіті вірусної етіології у більшості випадків не призводить до покращення стану хворого, скорочення терміну перебігу захворювання чи зниження частоти розвитку ускладнень. А якщо пам'ятати про високу частоту побічних ефектів та розвиток резистентних форм мікроорганізмів на тлі терапії антибіотиками, то це ще більше обмежує

Таблиця 2

Дані фоноспірографії у дітей із гострим бронхітом у динаміці лікування (n=40)*

Характеристика хрипів	Частотний діапазон	1 день	3–4 день	7–8 день
Сухі хрипи				
свистячі	180-710 Гц	24 (60,0)	3* (7,5)	-
дзижчачі	180-355 Гц	5 (12,5)	-	-
гудячі	355-710 Гц	-	-	-
Вологі хрипи:				
дрібноміхурцеві:				
незвучні	180-355 Гц	7 (17,5)	8 (20,0)	1 (2,5)
звучні	710-1400 Гц	-	-	-
середньоміхурцеві хрипи:				
незвучні	180-355 Гц	6 (15)	26* (65,0)	3 (7,5)
звучні	355-710 Гц	-	-	-
великоміхурцеві хрипи:				
звучні	180-355 Гц	1 (2,5)	1 (2,5)	-

Примітки: 1. Усі дані подано у абсолютних цифрах. 2. У дужках подано відсоток осіб із вказаною ознакою до загальної кількості пацієнтів у групі. 3. Вірогідність відмінності $p < 0,05$.

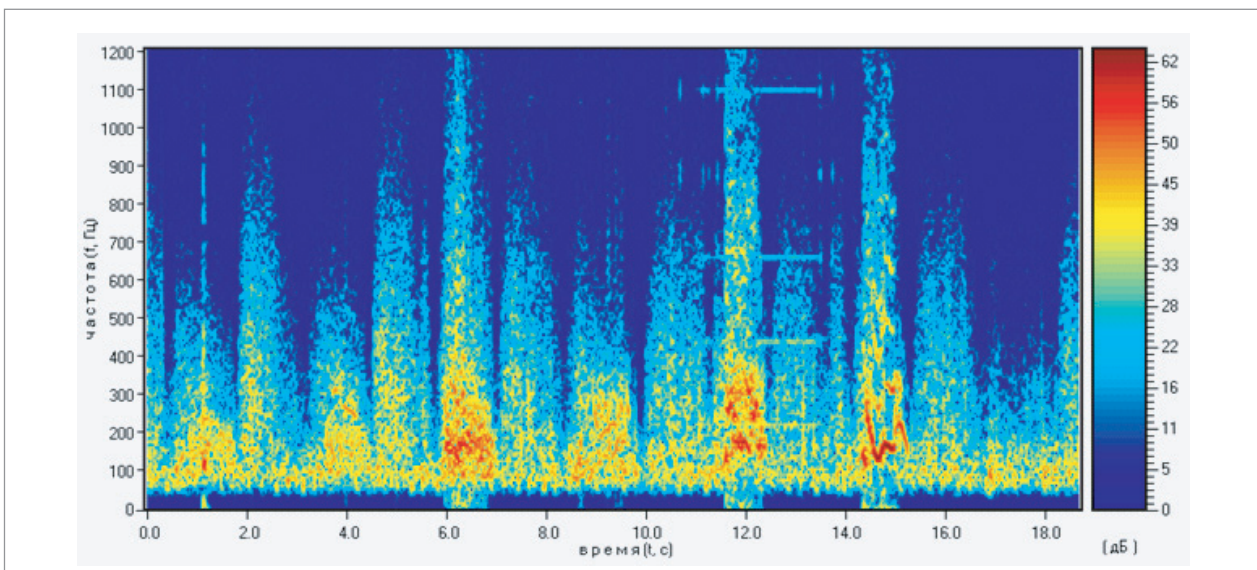


Рис. 5. Сухі свистячі хрипи у дитини М. (6 р.) із гострим простим бронхітом (1 візит, 4 день захворювання)

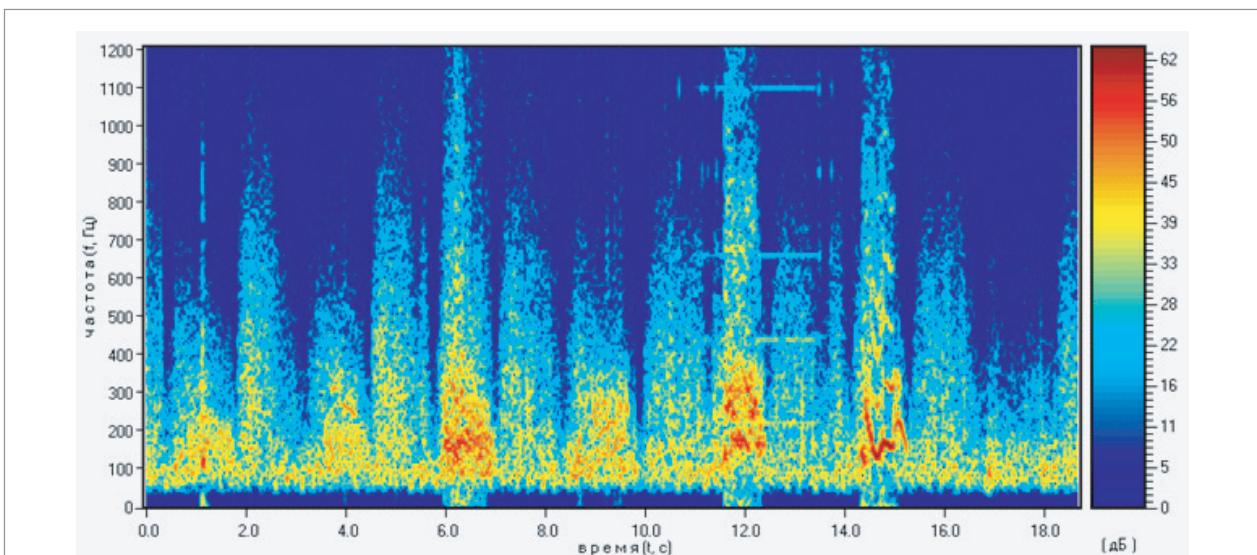


Рис. 6. Вологі хрипи у дитини М. (6 р.) із гострим простим бронхітом (2 візит, 7 день захворювання)

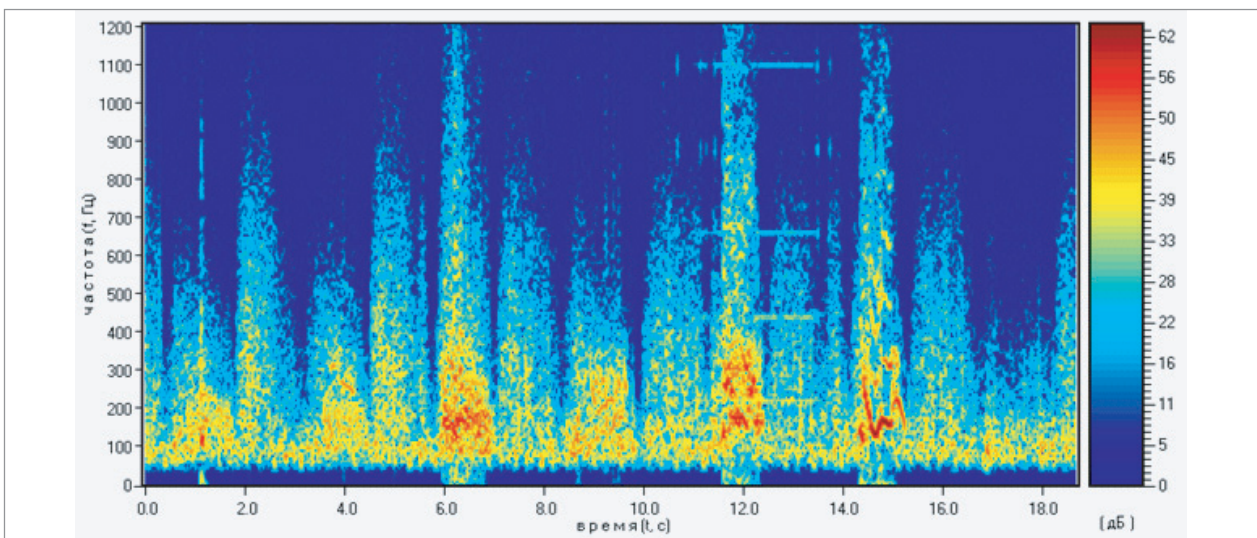


Рис. 7. Везикулярне дихання, відсутність хрипів у дитини М. (6 р.) із гострим простим бронхітом (3 візит, 11 день захворювання)

сферу застосування антибіотиків при гострих респіраторних захворюваннях.

Незалежно від того, призначається антибіотикотерапія при гострому бронхіті чи не призначається, при виборі ліків для боротьби з кашлем слід орієнтуватися не тільки на їх ефективність, але й на безпеку для дітей. Звісно, що безпека ліків є особливо важливим фактором, коли дитина отримує кілька лікарських засобів, оскільки при цьому зростає ризик виникнення та сумарні побічних ефектів. Лікарські препарати на рослинній основі є безпечними, особливо це стосується сучасних засобів, виготовлених із дотриманням усіх норм вирощування лікарських рослин та виробництва екстрактів. До речі, Всесвітня організація охорони здоров'я розробила нормативні документи із вимогами до практики культивування та збору лікарських рослин (Good Agricultural and Collection Practice — GACP) [22]. Але фактор безпеки рослинних лікарських препаратів обов'язково має бути доповнений їх ефективністю.

Якщо говорити про лікарські засоби для боротьби з кашлем, то велика кількість досліджень довела їх ефективність, причому в деяких дослідженнях ефективність рослинних препаратів порівнювалась із синтетичними. Так, в одному з досліджень порівнювалась ефективність застосування у дітей з гострим бронхітом в якості відхаркувального засобу лікарського препарату, що містить екстракти первоцвіту та чебрецю, із синтетичним сиропом амброксола. Показано, що десятиденне лікування призвело до повної ліквідації всіх симптомів захворювання (зменшення інтенсивності чи зникнення кашлю, позитивна динаміка відходження мокротиння та даних аускульту) у 92,5% дітей, що отримували рослинний препарат, та у 91,7% дітей групи порівняння. Отримані дані свідчили на користь практично однакової високої ефективності обох відхаркувальних лікарських засобів [13].

В іншому дослідженні було показано, що при гострому бронхіті у дітей лікарський засіб на основі сиропу плюща не тільки мав ефективність, що була рівнозначна ефективності ацетилцистеїну, але й продемонстрував кращу переносимість і додаткову бронхолітичну дію [21]. Ці і багато інших досліджень довели, що лікування кашлю за допомогою рослинних лікарських засобів є так само ефективним, як і при використанні препаратів синтетичного походження.

Плющ належить до рослин, що вивчені досить глибоко та застосовуються в медицині протягом тривалого часу. У деяких європейських країнах до 80% ліків, що застосовуються для лікування кашлю, містять екстракт плюща [24]. Основним активним компонентом екстракту плюща є сапонін α -гедерин, що чинить відхаркувальну та бронхоспазмолітичну дію. Альфа-гедерин впливає на β_2 -адренергічні рецептори, що призводить до зменшення внутрішньоклітинного рівня кальцію та релаксації бронхів. Водночас α -гедерин чинить муколітичну дію та стимулює синтез сурфактанту, що сприяє розрідженню мокротиння та полегшує його відхаркування. Існують дані про антибактеріальну активність екстракту плюща по відношенню до більшості мікроорганізмів, що мають тропність до респіраторного тракту [24]. Саме завдяки цим властивостям екстракт плюща досить широко застосовується у медичній практиці, а якщо згадати його доведені в клінічних дослідженнях ефективність та безпеку, то стає зрозумілою популярність лікарських засобів із екстрактом плюща серед педіатрів та сімейних лікарів.

Екстракт плюща, як вже зазначалося, полегшує відходження мокротиння за рахунок його розрідження та стимуляції відхаркування, отже цей препарат показаний при хворобах, що у своїй клінічній картині мають вологий кашель. Але при гострому бронхіті у перші дні захворювання присутній сухий кашель, який за сприятливого перебігу захворювання трансформується у вологий протягом перших 3–4 днів захворювання. Тому призначення відхаркувальних засобів, у тому числі препарату Гербіон сироп плюща, є виправданим та необхідним при сухому кашлі у перші дні захворювання на гострий бронхіт. Втім, слід пам'ятати, що при деяких інших гострих респіраторних захворюваннях (гострий фарингіт, ларингіт), перебіг яких теж супроводжується сухим кашлем, у динаміці захворювання сухий кашель не переходить у вологий, що вимагає призначення проти-кашльових засобів з метою заспокоєння сухого кашлю.

Отримані в проведеному дослідженні дані щодо ефективності лікарського препарату Гербіон сироп плюща підтверджують доцільність його застосування у дітей з гострим бронхітом з метою оптимізації перебігу захворювання та полегшення відходження мокротиння. Досить швидко (на 3–4 день захворювання) сухий кашель у дітей із гострим бронхітом переходив у вологий та піддавався значному регресу (чи взагалі зникав) до 7–8 доби. Така позитивна клінічна динаміка супроводжувалася оптимізацією аускультативної картини, переходом сухих хрипів у вологі із поступовим (до 7–10 дня лікування) їх зникненням. Саме оцінка клінічної дії препарату Гербіон сироп плюща дозволила рекомендувати усім дітям із гострим простим бронхітом десятиденний курс лікування. Така тривалість курсу терапії є запорукою попередження розвитку ускладнень та прискорення одужання дитини. Якісне лікування гострого бронхіту із застосуванням препарату Гербіон сироп плюща протягом 10 днів дозволило отримати добрі результати та попередити будь-які ускладнення у всіх дітей з групи спостереження.

Слід зазначити, що при застосуванні препарату Гербіон сироп плюща не спостерігались побічні чи будь-які інші небажані ефекти, що могли бути пов'язані з прийомом препарату. Отримані дані дозволяють рекомендувати більш широке використання в лікуванні дітей з гострим бронхітом лікарських засобів рослинного походження, зокрема тих, що містять екстракт плюща.

Висновки

1. Гострий простий бронхіт у дітей – гостре запалення слизової оболонки бронхів переважно вірусного або вірусно-бактеріального походження, що супроводжується ознаками помірної інтоксикації та кашлем.
2. Характерними фоноспірографічними змінами у дітей із гострим простим бронхітом є збільшення частотного діапазону на вдиху та видиху, підвищення їх інтенсивності; наявність додаткових спектральних змін у вигляді сухих та вологих хрипів.
3. Застосування в комплексній терапії гострого простого бронхіту рослинного препарату Гербіон сироп плюща супроводжувалося ефективним регресом кашлю та оптимізацією фоноспірографічної картини, що дозволяє рекомендувати його застосування у цієї категорії пацієнтів.
4. Препарат Гербіон сироп плюща є високоефективним відхаркувальним засобом природного походження для терапії гострих бронхітів у дітей, що добре переноситься хворими, не викликає побічних явищ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антипкін Ю. Г. Наукові та практичні питання дитячої пульмонології / Ю. Г. Антипкін // Актуальні проблеми педіатрії на сучасному етапі : Мат. 11-го з'їзду педіатрів України. — К., 2004. — С. 93.
2. Банадига Н. В. Бронхіти у дітей / Н. В. Банадига. — Тернопіль : Воля, 2010. — 192 с.
3. Банадига Н. В. Вибір антибактеріальної терапії в лікуванні бронхітів у дітей / Н. В. Банадига // Здоров'я ребенка. — 2013. — № 1. — С. 44.
4. Волосовець А. П. Антибактеріальна терапія розпространих захворювань в дитячому віці / А. П. Волосовець, С. П. Кривопустов, Е. І. Юлиш. — К., 2004.
5. Дудник В. М. Нові можливості застосування секретолітиків у комплексній терапії гострого обструктивного бронхіту у дітей раннього віку / В. М. Дудник // Астма та алергія. — 2013. — № 4. — С. 82—86.
6. Жигунова А. К. Фітотерапія гострого і хронічного бронхіту та с примененням препарату Бронхипрет: доказана ефективність / А. К. Жигунова // Укр. мед. часопис. — 2012. — № 4 (90). — С. 69—78.
7. Зузук Б. М. Плющ вьющийся. *Hedera helix* L. (аналитический обзор) / Б. М. Зузук // Провизор. — 2011. — С. 26—29.
8. Клинические и патогенетические особенности разных вариантов хронического бронхита у детей / М. О. Смирнова, Н. Н. Розина, М. В. Костюченко [и др.] // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2007. — № 3. — С. 22—27.
9. Кобец Т. Патогенетическая терапия острых бронхитов у детей / Т. Кобец // Medicus Amicus. — 2005. — № 5.
10. Костроміна В. П. Сучасні підходи до лікування захворювань органів дихання у дітей (методичні рекомендації) / В. П. Костроміна, О. О. Речкіна, В. О. Усанова // Укр. пульмон. журн. — 2005. — № 3. — С. 68—72.
11. Лапшин В. Ф. Бронхіти у дітей. Погляд педіатра / В. Ф. Лапшин // Medical Nature. — 2009. — № 1. — С. 8—11.
12. Майданник В. Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей / В. Г. Майданник. — К. : Аспект Полиграф, 2003. — 177 с.
13. Марушко Ю. В. Ефективність сиропу первоцвіту в лікуванні гострих бронхітів у дітей / Ю. В. Марушко, О. Д. Москаленко, Т. С. Брюзгіна // Совр. педиатрия. — 2013. — № 5. — С. 80—84.
14. Попп М. Технология фитониринга: неисчерпаемый потенциал, большие перспективы / М. Попп // Здоровье Украины. — 2007. — № 13—14. — С. 60—61.
15. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія» : наказ МОЗ України від 13.01.2005 р. № 18 [Електронний документ]. — Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>
16. Стриж В. О. Гострий бронхіт у дітей: сучасні аспекти протизапальної терапії / В. О. Стриж, В. П. Костроміна // Совр. педиатрия. — 2010. — № 1 (29). — С. 1—6.
17. Сучасні підходи до діагностики, профілактики рецидивуючих і хронічних бронхітів у дітей / Антипкін Ю. Г., Арабська Л. П., Смирнова О. А. [та ін.]. — К., 2003. — 122 с.
18. Факторы риска и механизмы развития частой респираторной заболеваемости у детей / И. Н. Гаймоленко, Н. Н. Третьякова, О. А. Тихоненко, А. С. Панченко // Пульмонология. — 2011. — № 5. — С. 29—33.
19. Фоноспирографическая диагностика клинко-рентгенологических форм внебольничной пневмонии у детей / В. Г. Майданник, Е. А. Емчинская, А. А. Макаренко, А. П. Макаренко // Междунар. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии. — 2013. — Т. 3, № 2. — С. 49—56.
20. Acute anti-inflammatory activity of four saponins isolated from ivy: alpha-hederin, hederasaponin-C, hederacoichiside-E and hederacoichiside-F in carageenan-induced rat paw edema / A. Gepdiremen, V. Mshvidadze, H. Suleyman, R. Elias // Phytomedicine. — 2005. — Vol. 12 (6—7). — P. 440—444.
21. Comparing the efficacy and safety of high-concentrate (5—7.5:1) ivy leaves extract and Acetylcysteine for treatment of children with acute bronchitis / Bolbot Yu., Prokhorov E., Mokia S. [et al.] // Drugs of Ukraine [internet]. 2004.
22. European Medicines Agency. Assessment report on *Hedera helix* L. Folium. — London, EMEA, 2010. — 87 p.
23. Gulcin I. Antioxidant activity of saponins isolated from ivy: alpha-hederin, hederasaponin-C, hederacoichiside-E and hederacoichiside-F / I. Gulcin, V. Mshvidadze, A. Gepdiremen // Planta Med. — 2004. — Vol. 70 (6). — P. 561—563.
24. Holzinger F. Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (*hedera helix*) for acute upper respiratory tract infections / F. Holzinger, J. F. Chenot // Evid. Based Complement Alternat. Med. — 2011. — P. 382—89.

Ефективність препарату «Гербион сироп плюща» в лікуванні дітей з острым бронхитом

О.Б. Синоверская¹, М.В. Макян²

¹ГВУЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

²Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня, Україна

В статті приведені результати дослідження клінічної ефективності рослинного препарату Гербион сироп плюща в лікуванні дітей з острым простим бронхитом. Показано, що 10-денний курс лікування індукує повну клінічну ремісію захворювання (нормалізація температури тіла, исчезновение проявлень общей интоксикации, регресс кашля и нормализация показателей аускультативной картины в легких). Ефективність узаконеного медикаментозного курсу підтверджена динамікою показателів комп'ютерної фоноспирографії, котра об'єктивізувала характер і інтенсивність аускультативних змін, притаманних острому простому бронхиту в началі захворювання і в процесі лікування. Доведено, що застосування рослинного препарату Гербион сироп плюща у дітей з острым бронхитом є не тільки ефективним, але і безпечним варіантом фармакологічної опіки таких пацієнтів.

Ключові слова: острий простий бронхит, лікування, діти, Гербион сироп плюща.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):50-56

The effectiveness of the drug herbion ivy syrup in the treatment of children with an acute bronchitis

O. Synoverska¹, M. Makjan²

¹SHNI «Ivano-Frankivsk national medical university», Ukraine

² Ivano-Frankivsk region children's clinical hospital, Ukraine

The results of the study of clinical efficacy of the herbal preparation Herbion ivy syrup in the treatment of children with acute simple bronchitis. It is shown that the 10-day course of drug treatment induces complete clinical remission of disease (normalization of body temperature, loss manifestations of intoxication, cough regression and normalization of lung auscultation pictures). The effectiveness of that drug course confirmed dynamics of computer fonospirography parameters for detection of nature and intensity of auscultatory changes inherent acute bronchitis simple at the beginning and during treatment. The application of herbal preparation Herbion ivy syrup in children with acute bronchitis is not only effective but also safe option pharmacological care of these patients.

Key words: acute simple bronchitis, treatment, children, Herbion ivy syrup.

Сведения об авторах:

Синоверская Ольга Богдановна — д.мед.н., проф. каф. детских болезней ФПО ГВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет». Адрес: г. Івано-Франківськ, ул. Галицкая, 2; тел. (0342) 52-73-88.

Макян Сирун Валерьевна — зав. пульмонологическим отделением Івано-Франківської обласної дитячої клінічної лікарни. Адрес: г. Івано-Франківськ, ул. Галицкая, 2; тел. (0342) 52-73-88.

Статья поступила в редакцию 20.01.2015 г.

УДК 616.2-022.7-085.281.9-53.2

Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова

Обґрунтування раціональної антибактеріальної терапії бактеріальних захворювань респіраторного тракту у дітей

Запорізький державний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):57-62

У статті розглядається сучасний стан проблеми антибактеріальної терапії бактеріальних інфекцій дихальних шляхів у дітей. Науково обґрунтовано застосування при патології органів дихання препарату з групи цефалоспоринов III покоління цефподоксиму проксетил (Цефодокс). Наведено досвід зарубіжних та вітчизняних фахівців, а також власний досвід застосування цефподоксиму проксетилу в терапії респіраторних бактеріальних інфекцій у дітей.

Ключові слова: респіраторні бактеріальні інфекції, діти, антибіотикотерапія, цефподоксиму проксетил.

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) продовжують займати провідне місце у структурі гострої інфекційної патології. За даними офіційної статистики, у структурі захворюваності дітей від 0 до 14 років хвороби органів дихання займають перше місце і становлять близько 62–65% [3]. На інфекції дихальних шляхів та складні форми легеневої хвороби хворіють кожні 90 тисяч зі 100 тисяч дітей [23].

Респіраторні інфекції, особливо при рецидивному їх перебігу, в клінічній практиці дуже часто є поєднанням інфекції верхніх дихальних шляхів та ЛОР-патології. При цьому одне з перших місць серед захворювань ЛОР-органів посідає гострий риносинусит. У світі щорічно реєструють близько 1 млрд випадків вірусних інфекцій дихальних шляхів, близько 5–13% із яких ускладнюються бактеріальною інфекцією навколосинусових синусів [5,35].

Успішне лікування хворих із запальними захворюваннями органів дихання та ЛОР-органів, в основі яких лежить бактеріальний процес, залежить, насамперед, від раціональної антибактеріальної терапії, яка є невід'ємним компонентом терапії будь-якого мікробно-запального процесу [8,9,30]. Незважаючи на значний прогрес у розробці нових і ефективних протимікробних лікарських засобів, питання успішної терапії інфекційних захворювань не втрачають актуальності. При цьому особливої гостроти ця проблема набуває у педіатричній практиці. Це пов'язано як з широким розповсюдженням означених захворювань у дітей, так і з високою частотою розвитку у них серйозних бактеріальних ускладнень. Не можна не відзначити і зростання при цьому резистентності бактеріальних збудників до антибіотиків за рахунок невідповідного широкого і неконтрольованого застосування антибактеріальних препаратів у дітей.

В сучасних умовах провідне місце займають і питання фармакономіки. Зважаючи на зростання вартості лікарських засобів, зміна антибактеріальної терапії на тлі неефективності стартових засобів, крім питань якості надання медичної допомоги, несе проблему значного зростання курсової вартості терапії. Все це обумовлює необхідність суворого дотримання принципів раціональної антимікробної терапії з урахуванням вірогідного збудника інфекційного процесу.

Стартова антибактеріальна терапія призначається емпірично з урахуванням можливого збудника, а при позаконічній етіології захворювання — з урахуванням мікрофлори медичного закладу. Необхідно чітко дотримуватися дози і кратності введення препарату, враховувати супутню патологію, здатну вплинути на фармакокінетику антибіотика.

Проведений нами аналіз результатів бактеріологічного моніторингу збудників респіраторних захворювань у дітей — мешканців Запорізької області показав, що в етіології інфекції дихальних шляхів провідну роль відіграють бактерії роду *Haemophilus*, на долю яких припадає 52,7% випадків (табл.). Частота виділення *Haemophilus influenzae* при рецидивному бронхіті склала 40,3%, при пневмонії — 12,8%, гострому бронхіті — 43%, тонзилітарингіті та риносинуситі — 35–38%.

Haemophilus influenzae — грамнегативна бактерія, яка є факультативним енаеробом. Вона має природну стійкість до макролідів та аміноглікозидів, низьку природну чутливість до цефалоспоринов I-го покоління. Однак на сучасному етапі не отримано клінічних штамів *Haemophilus influenzae*, стійких до цефалоспоринов III–IV поколінь і карбапенемів [6].

Проведені нами дослідження чутливості *Haemophilus influenzae*, виділеної з верхніх дихальних шляхів 210 дітей, хворих на запальні захворювання бронхолегеневої системи, до антибактеріальних препаратів показало, що основна частина бактерій роду *Haemophilus* (92%) була здатна до синтезу цефінази, що обумовлювало резистентність мікроорганізмів до амінопеніцилінів, карбоксипеніцилінів та уреїдопеніцилінів. У 24% випадків виділені штами гемофільної палички проявляли стійкість до амоксициліну клавуланату та у 74% штамів відмічена

Таблиця

Етіологічна структура збудників бронхолегеневих захворювань у дітей

Збудник	Частота виділення	
	Абс.	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	1,2
<i>Candida albicans</i>	4	1,2
<i>Candida, not albicans</i>	8	2,4
<i>Chryseomonas luteola</i>	4	1,2
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	0,9
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0,3
<i>Escherichia coli</i>	3	0,9
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	76	22,9
<i>Haemophilus influenzae</i>	98	29,5
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	0,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25	7,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	0,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	2,4
<i>Staphylococcus aureus ss. aureus</i>	33	9,9
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	35	10,5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	23	6,9
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5	1,5
Всього	332	100

резистентність до ампіциліну. При цьому у всіх випадках виділені мікроорганізми мали високу чутливість до цефалоспоринів II–III покоління.

Streptococcus pneumoniae — грампозитивна бактерія, що є другим за частотою збудником респіраторних захворювань у дітей. За нашими даними, найчастіше *Streptococcus pneumoniae* виступав етіологічним фактором при пневмоніях (15 дітей — 25%) та рецидивному бронхіті (2 дітей — 25%). У 38 (20,9%) хворих *Streptococcus pneumoniae* ускладнював перебіг обструктивного бронхіту, при трахеїті та синуситі даний мікроорганізм виділявся у 19 (16,2%) та 2 (16,7%) пацієнтів відповідно. Проведений аналіз чутливості *Streptococcus pneumoniae* до антибіотиків показав, що найбільшу чутливість він проявляв щодо цефалоспоринів III покоління, ванкоміцину та ципрофлоксацину. Привертала увагу висока антибіотикорезистентність *Streptococcus pneumoniae* до кліндаміцину (50,0%) та пеніцилінів (96,8%) [12]. Останнім часом спостерігається значне зростання резистентності *Streptococcus pneumoniae* і до макролідів [11].

Відомо, що неадекватний вибір антибіотику, використання нерациональних режимів дозування певною мірою сприяють хронізації запального процесу, призводять до збільшення тривалості лікування та зростання витрат на надання медичної допомоги.

Використання в педіатрії антибіотиків регламентується низкою особливостей дитячого віку, передусім постійною зміною фізіологічних процесів, що визначають характер фармакодинамики і фармакокінетики антибактеріальних препаратів.

З усього спектра мінливих фізіологічних процесів в організмі дитини найбільший вплив на фармакокінетику і фармакодинаміку антибактеріальних препаратів мають:

- характер та інтенсивність абсорбції препарату, що тісно пов'язано з характеристиками шлунковокишкового тракту (при прийомі всередину) і з характеристиками гемодинаміки і метаболізму (при парентеральному введенні);
- рівень активності ферментних систем, що тісно пов'язаний з віком дитини;
- обсяг екстрацелюлярної рідини і концентрація білка в плазмі крові, які також залежать від віку дитини;
- функціональна зрілість органів виведення — нирок і печінки.

До вибору антибіотику в педіатричній практиці, крім урахування його антимікробної активності, ставиться ряд особливих вимог [25]:

- високий ступінь безпеки;
- системність дії;
- мінімальний вплив на мікробіocenoz, насамперед кишечника.

При виборі способу введення антибіотику (парентеральний і пероральний) за можливості у дітей слід віддати перевагу саме пероральному шляху, як природному, найбільш шадному і такому, що дозволяє мінімізувати психотравмуючий ефект.

Крім того, антибіотики повинні володіти стабільною біологічною активністю, не інактивуватися в макроорганізмі і не чинити на нього токсичну дію. Термін «ідеальний протимікробний засіб» має на увазі селективну токсичність відносно мікроорганізму і відсутність такої по відношенню до макроорганізму [4,27].

Найбільш часто при респіраторних інфекціях у дітей призначаються наступні групи антибіотиків:

- бета-лактами: амінопеніциліни; комбінації амінопеніцилінів із інгібіторами лактамаз;

- цефалоспорины;
- макроліди.

Пеніциліни і цефалоспорины, як правило, добре переносяться. Проте напівсинтетичні пеніциліни при застосуванні рет ос можуть викликати неспецифічне подразнення слизової оболонки шлунка і кишечника з розвитком діареї. Найбільш небезпечна група ускладнень — дисбактеріоз і суперінфекція. З усіх випадків псевдомембранозного коліту, які реєструються в нинішній час, 35% пов'язані із застосуванням напівсинтетичних пеніцилінів, 25% — цефалоспоринів, 15% — фторхінолонів, 12% — аміноглікозидів, 7% — лінкозамінів і макролідів [11,21].

Реакції гіперчутливості до напівсинтетичних пеніцилінів проявляються у вигляді шкірного висипу, набряку Квінке, бронхоспазму, еозинофілії, анафілактичного шоку. Серед проявів побічної дії, характерних для цієї групи препаратів, — гранулоцитопенія, погіршення функції печінки і нирок, порушення гемостазу; при призначенні їх у високих дозах — енцефалопатія. Найбільш часто побічні реакції реєструються на амоксицилін, особливо в комбінації з клавулановою кислотою, що пояснюється тим фактом, що клавуланова кислота також є бета-лактамом [26]. Серед частих побічних ефектів при прийомі амоксициліну/клавуланової кислоти відзначаються розлади з боку травного тракту, передусім діарея, що пов'язано з ефектами клавуланової кислоти [10]. За даними American Academy of Pediatrics, амоксицилін слід використовувати в якості препарату першої лінії тільки у дітей, що були раніше здоровими, та вакцинованих дітей [1].

Біосинтетичні пеніциліни малотоксичні і добре переносяться хворими. Ускладнення при їх застосуванні найчастіше проявляються у вигляді алергічних реакцій (10%): шкірної висипки різного типу, у тому числі кропив'янки, яка з'являється зазвичай після 7–10 днів лікування і може супроводжуватися підвищенням температури, лімфаденопатією, рідко — набряком [21]. Реакції гіперчутливості можуть розвиватися і після першого введення цих лікарських засобів, що може бути результатом сенсибілізації (при лікуванні пеніцилінами в минулому; вживанні продуктів, що містять залишки антибіотиків; при переливанні крові зі слідами біосинтетичних пеніцилінів тощо). Алергізуючі властивості мають не тільки молекули цих лікарських засобів, але й продукти їх деградації [22].

Для цефалоспоринів також характерний ряд загальних системних проявів побічних дій. Насамперед це стосується їх нефротоксичності, яка характерна для препаратів I генерації, що елімінуються шляхом екскреції нирковими канальцями. Реакції підвищеної чутливості, які зустрічаються в 2–18% випадків, проявляються переважно у вигляді різних проявів лікарської алергії. Особливе значення має перехресна алергія, тому хворі, що мали раніше алергічні реакції на пеніциліни, не повинні отримувати цефалоспорины. Алергічні реакції за ступенем ризику їх виникнення на препарати цефалоспоринів можна розташовувати в наступному порядку: цефтриаксон > цефоперазон > цефокситин > цефтазидим > цефотаксим > цефуроксим. Ризик розвитку перехресних реакцій на цефалоспорины у хворих з алергією на пеніцилін найвищий (10–15%) для цефалоспоринів I покоління і мінімальний (1–2%) для препаратів III–IV генерації [2]. Порушення з боку нервової системи, як правило, виникають при внутрішньовенному введенні препаратів даної групи у вигляді психомоторного збудження, галюцинацій, екстрапірамідного синдрому, енцефалопатії. Зміни у системі кровотворення зустрічаються нечасто. На сьогодні описані наступні стани: агранулоцитоз, нейтропенія.

Пероральне застосування цефалоспоринів може призводити до розвитку диспепсичних явищ, нудоти, блювоти, діареї [21].

Макроліди на сьогодні складають групу антибіотиків, на які найбільш часто виникають побічні реакції. На жаль, і досі реєструються так звані «серйозні побічні реакції» на азитроміцин. «Серйозна побічна реакція» — це будь-який несприятливий медичний прояв при застосуванні лікарського засобу (незалежно від дозування), який призводить до смерті, становить загрозу життю, вимагає госпіталізації або подовження терміну госпіталізації, призводить до довготривалої або значної непрацездатності чи інвалідності, або до вродженої аномалії чи вади розвитку. FDA попередило про загрозу застосування азитроміцину пацієнтами, які страждають на серцево-судинні захворювання. Азитроміцин викликає порушення електричної активності серця і підвищує вірогідність розвитку аритмії. У групі ризику знаходяться хворі з подовженим інтервалом QT, брадикардією, гіпокаліємією та гіпомагніємією. Прийом азитроміцину може поглибити серцево-судинні порушення і призвести до такого потенційно загрозливого ускладнення, як пірует на шлуночкові тахікардії (torsades de pointes). Існують повідомлення, що застосування азитроміцину асоціюється з підвищеним ризиком раптової серцевої смерті [1,29].

Одним із шляхів мінімізації побічних реакцій антибактеріальних лікарських засобів є застосування цефалоспоринів, які виробляються за унікальною технологією PRODRUG (проліки). Означена технологія дозволяє підвищити біодоступність препарату, знижує його токсичність та мінімізує низку побічних дій, що притаманні антибактеріальним препаратам, — порушення мікробіоценозу шлунково-кишкового тракту. Крім того, технологія PRODRUG дозволяє підвищити оральну абсорбцію препарату, захистити активну речовину від руйнування, вирішити питання захисту від дії соляної кислоти шлунка, забезпечити високу швидкість всмоктування.

На сьогодні за технологією PRODRUG виробляється пероральний цефалоспорин III покоління цефподоксиму проксетил (Цефодокс), тобто це — проліки, які стають активними лише в стінці тонкої кишки, де вони перетворюються на активну форму (цефподоксим).

Цефподоксиму проксетил активний щодо грампозитивної та грамнегативної флори. Особливості фармакокінетики препарату забезпечують збереження необхідної концентрації діючої речовини в плазмі крові протягом 12 годин, що обумовлює можливість ерадикації збудників [7,18].

Цефподоксим швидко проникає в тканини, у тому числі мигдалики, легені і рідини організму. Концентрація цефподоксиму швидко досягає максимальних рівнів. Крім того, терапевтична концентрація цефподоксиму в слизовій оболонці носа і раковини виявляється вже після введення одноразової дози. Цефподоксим добре проникає в міжклітинну рідину і запальний екссудат, пов'язані з пошкодженням шкіри. Клінічно значущі концентрації цефподоксиму виявляються в міометрії і простаті. Невелика кількість цефподоксиму виділяється в грудне молоко [31].

У слизовій оболонці гайморових пазух концентрація цефподоксиму становить 0,34 мг/л, у тканині піднебінних мигдаликів — 0,24 мг/л, у паренхімі легень — 0,63 мг/л, у слизовій оболонці бронхів — 0,91 мг/л, у плевральній рідині — 1,84 мг/л, а в запальній рідині — 2,84 мг/л [19]. Концентрація цефподоксиму в легеневій тканині через 6–8 годин вище МПК₉₀ для таких респіраторних збудників, як *Moraxella catarrhalis* — у 2 рази,

Haemophilus influenzae і *Streptococcus pneumoniae* — у 20 разів, *Streptococcus pyogenes* — приблизно в 70 разів [28].

Цефодоксу притаманний тривалий період напіввиведення. Фармакокінетичні властивості цефподоксиму не залежать від віку пацієнтів.

У педіатричній практиці Цефодокс призначається перорально у вигляді таблеток або суспензії з розрахунку 10 мг на 1 кг маси тіла на добу. Розрахункова доза приймається в два прийоми після їжі.

На сучасному етапі накопичена значна доказова база ефективності застосування цефподоксиму проксетилу в терапії бактеріальних респіраторних захворювань у дітей. Перш за все це вітчизняне проспективне дослідження «Цеф-ПРОСТО», де було показано високу ефективність препарату (88% висока та 10,2% помірна ефективність) в лікуванні бактеріальних захворювань органів дихання у дітей, а також доведено високий рівень безпеки препарату [24].

У проспективному дослідженні «ЦЕНТР» було показано, що ефективність застосування препарату Цефодокс склала 93,1% у хворих на позагоспітальну пневмонію [20].

Результати проведеного багатоцентрового, подвійного сліпого, рандомізованого дослідження показали високу клінічну ефективність застосування цефподоксиму в лікуванні гострих бактеріальних інфекцій дихальних шляхів, яка склала 94,57%. Частота побічних ефектів не перевищувала 5% (4,48%) [30].

Крім того, аналіз *in vitro* спектра антимікробної дії пероральних цефалоспоринів, що найбільш часто призначаються в амбулаторній практиці при лікуванні інфекцій дихальних шляхів (цефаклор, цефдінір, цефподоксим, цефуросімі аксетіл, цефалексин), та амоксициліну клавуланату показав, що пероральні цефалоспорины III покоління мають більш широкий спектр активності проти основних бактеріальних патогенів порівняно з іншими пероральними цефалоспоринами попередніх поколінь або амоксициліну. Було показано, що, на відміну від цефалексину і цефаклору, цефподоксим проявляв високу активність по відношенню до *Streptococcus pneumoniae*, як пеніцилінчутливих штамів, так і штамів з проміжною резистентністю до пеніциліну та пеніцилінрезистентних [31,34]. Також Цефподоксим проявляв активність відносно *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, у тому числі штамів, що продукують β-лактамазу [34].

За своєю клінічною ефективністю цефподоксиму проксетил не поступався цефтриаксону при лікуванні позалікарняної пневмонії у госпіталізованих пацієнтів, які мали додаткові фактори ризику (похилий вік, дихальна недостатність, серцево-судинні захворювання або куріння) [31].

Цефподоксим проявляє високу інгібуючу активність щодо анаеробних патогенних мікроорганізмів дихальних шляхів, включаючи *Prevotella*, *Peptostreptococcus* і *Fusobacterium SPP* [31].

Широко відомі праці, присвячені ефективному застосуванню Цефодоксу при захворюваннях ЛОР-органів у дітей та дорослих [17,19]. Результати, отримані професором В.В. Бережними із співавт. (2007) у порівняльному дослідженні терапії гнійних синуситів з використанням Цефодоксу або комбінації амоксицилін + клавуланова кислота, свідчили про відсутність побічних реакцій у групі хворих, що отримували Цефодокс. Водночас у групі пацієнтів, де в якості стартового антибіотика застосовувався амоксицилін/клавуланат, у 15% дітей була відмічена діарея. У 5% дітей відмічався алергічний висип [19].

У дослідженнях Н. Portier і співавт. (1994) було проведено порівняльну оцінку ефективності застосування цефподоксиму проксетилу 100 мг два рази протягом 5 днів або феноксиметилпеніциліну 600 мг три рази на день протягом 10 днів у терапії бактеріального фарингіту/тонзиліту у 220 дорослих та дітей шкільного віку. Наприкінці лікування задовільна клінічна відповідь була отримана у 96,6% пацієнтів, які отримували цефподоксиму проксетил, і 96,1% хворих, які отримували феноксиметилпеніцилін. Було встановлено, що ерадикація β -гемолітичного стрептокока була досягнута у 96,3% пацієнтів, які отримували цефподоксиму проксетил, і у 94,1% випадків при застосуванні феноксиметилпеніциліну. Повторне бактеріологічне дослідження через 20–30 днів після закінчення лікування показало відсутність β -гемолітичного стрептокока у 93,1% пацієнтів, які отримували цефподоксиму проксетил, і 91,8% пацієнтів, які отримували феноксиметилпеніцилін. При цьому погану переносимість препарату відмічали тільки 2% пацієнтів,

що отримували цефподоксиму проксетил, проти 16% хворих, яким було застосовано феноксиметилпеніцилін. Авторами було зроблено висновок, що за рахунок меншої тривалості терапії у поєднанні з більш високою клінічною та бактеріологічною ефективністю, цефподоксиму проксетил є препаратом вибору для лікування фарингітів/тонзилітів, викликаних β -гемолітичним стрептококом [33].

У попередніх наших дослідженнях було показано високу ефективність застосування цефподоксиму проксетилу в терапії бактеріальних інфекцій дихальних шляхів у дітей, у тому числі рецидивних бронхітів та пневмонії, зумовлених як *Haemophilus influenzae*, так і іншими збудниками [13–16].

Таким чином, наведені вище дані виступають свідченням того, що на сучасному етапі препаратом вибору в терапії бактеріальних захворювань респіраторного тракту у дітей в практиці лікаря першого контакту виступають пероральні цефалоспорины III покоління.

ЛІТЕРАТУРА

1. XV щорічна Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» — Сідельниковські читання // Здоров'я України. — 2013. — Педіатрія : Темат. вип. — С. 22–23.
2. Анализ побочных действий антибиотиков группы цефалоспоринов в Украине по итогам 2005 года / А. П. Виктор, К. А. Посохова, Е. В. Матвеева [и др.] // Семейная медицина : науч.-практ. журн. — 2006. — № 3. — С. 42–43.
3. Васишин Х. І. Динаміка вмісту цинку та міді в дітей переддошкільного віку, хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану із залізодефіцитною анемією / Х. І. Васишин // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : зб. тез доп. II Міжнар. наук.—практ. конф. студентів та молодих вчених, м. Суми, 16–18 квіт. 2014 р.; за ред. М. В. Погорелова. — Суми : СумДУ, 2014. — С. 179.
4. Від антибіотикограми до рецепту / Ф. Жель, М. Шомара, М. Уебер [та ін.] // Логос. — 2007. — С. 87–89.
5. Волянська Л. А. Гострий риносинусит у дітей у практиці лікаря загальної практики та раціональна антибіотикотерапія при його бактеріальній природі / Л. А. Волянська // Здоров'я ребенка. — 2013. — № 6. — С. 9–13.
6. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Haemophilus influenzae* (метод. реком. для микробиологов) // Клин. микробиол. антимикроб. химиотерапия. — 2000. — № 2 — Т. 2. — С. 93–109.
7. Диференційоване застосування антибактеріальних препаратів в педіатрії (по матеріалах IX Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії») // Новости медицины и фармации. — 2007. — № 21–22. — С. 230–231.
8. Зоркин С. Н. Взгляд на антибактериальную терапию у детей с урологической патологией / С. Н. Зоркин, Л. К. Катосова, З. Н. Музыченко // Лечащий врач. — 2010. — № 8. — С. 6–10.
9. Коровина Н. А. Клинические аспекты применения цефалоспориновых антибиотиков в педиатрической практике / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, А. Л. Заплатников. — М., 2000.
10. Крюков А. И. Возможности современных макролидов в стартовой терапии острого бактериального синусита / А. И. Крюков, А. В. Гуров, Г. Н. Изотова // РМЖ. — 2012. — № 20 (27). — С. 1374–1377.
11. Кунельская Н. Л. Рациональная антибактериальная терапия острого отечно-инфильтративного ларингита / Н. Л. Кунельская, Г. Н. Изотова, С. Г. Романенко // Мед. совет. — 2013. — № 7. — С. 18–20.
12. Леженко Г. О. Вибір раціональної антибактеріальної терапії у дітей з бактеріальними захворюваннями органів дихання в умовах зростаючої рівня антибіотикорезистентності / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова, Л. І. Пантюшенко // Совр. педиатрия. — 2014. — № 5. — С. 77–82.
13. Леженко Г. О. Досвід застосування цефодоксу в лікуванні позалікарняних пневмоній та рецидивуючих бронхітів у дітей / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова // Здоров'я ребенка. — 2010. — № 4. — С. 29–31.
14. Леженко Г. О. Обґрунтування вибору тактики фармакотерапії гострих синуситів у дітей / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова, Л. І. Пантюшенко // Совр. педиатрия : науч.—практ. педиатрич. журн. — 2012. — № 3. — С. 95–98.
15. Леженко Г. О. Раціональна антибактеріальна терапія захворювань органів дихання у дітей / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова, Л. І. Пантюшенко // Совр. педиатрия. — 2013. — № 7. — С. 88–92.
16. Леженко Г. О. Роль *Haemophilus influenzae* у формуванні інфекційної патології в дітей / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова, Л. І. Пантюшенко // Здоров'я ребенка. — 2013. — № 1. — С. 67–72.
17. Митин Ю. В. Целесообразность применения в лор-практике цефалоспоринов III поколения для приема внутрь / Ю. В. Митин, Я. Ю. Гомза // Журнал ушных, носовых та горловых хвороб. — 2007. — № 2. — С. 59–63.
18. Нові перспективи використання пероральних цефалоспоринов в педіатрії. По матеріалах V Конгресу педіатрів України, 15–17 жовтня, м. Київ // Здоров'я України. — 2008. — № 24/1. — С. 36–37.
19. Опыт использования препарата «Цефодокс» в комплексной терапии гнойных синуситов у детей / В. В. Бережной, В. Г. Козачук, И. Б. Орлюк [и др.] // Совр. педиатрия. — 2007. — № 3. — С. 88–92.
20. Опыт применения цефподоксима у больных с внегоспитальными пневмониями (Результаты проспективного открытого исследования «ЦЕНТР») / А. И. Дядык, А. Э. Багрий, Н. Л. Суровцева [и др.] // Ліки України. — 2009. — № 8. — С. 73–75.
21. Посохова К. А. Антибіотики (властивості, застосування, взаємодія): навч. посібн. / К. А. Посохова, О. П. Вікторов. — Тернопіль : ТДМУ, 2005. — 296 с.
22. Проблемы безопасности применения пенициллинов / А. П. Виктор, И. А. Логвина, Е. В. Матвеева, К. А. Посохова // Клин. иммунол. Аллергол. Инфектол. — 2007. — № 1. — С. 36–38.
23. Прогноз развития научных исследований в педиатрии на 2006–2010 гг. / В. Ю. Альбицкий, И. И. Балаболкин, А. А. Баранов [и др.] // Вопр. совр. педиатрии. — 2006. — № 5. — С. 111–113.
24. Результаты многоцентрового исследования «ЦЕФ-ПРОСТО» (цефподоксима проксетил в стартовой терапии внебольничной пневмонии у детей) в Украине / А. П. Волосовец, А. Е. Абатуров, Л. В. Беш [и др.] // Совр. педиатрия. — 2011. — № 2 (36). — С. 107–112.
25. Самсыгина Г. А. Цефалоспорины в педиатрии / Г. А. Самсыгина // В мире лекарств. — 2000. — № 1. — С. 18–21.

Cefpodoxime Proxetil Цефодокс

Дружній,
завдяки технології Prodrug*



* Проліки

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: 5 мл суспензії містять цефподоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг; 1 таблетка містить цефподоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг. Лікарська форма: порошок для оральної суспензії, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: протимікробні засоби для системного застосування, інші β-лактамі антибіотики, цефалоспорины III покоління, Код АТС J01D D13. Показання: інфекції, спричинені чутливими до цефподоксиму збудниками: ЛОР-органів (включаючи гострий середній отит, синусит, тонзиліт, фарингіт); Цефодокс слід призначати для лікування хронічних або рецидивуючих інфекцій, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкозастосовуваних антибіотиків; дихальних шляхів (включаючи пневмонію, гострий бронхіт або бронхіоліт, ускладнений бактеріальною суперінфекцією або загострення хронічного бронхіту); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит); шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнений гонококовий уретрит. Протипоказання: підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспоринов, пеніцилінів, дитячий вік до 5 місяців (суспензія) або до 12 років (таблетки); суспензія: спадкова непереносимість галактози, дефіцитом лактази або синдром мальабсорбції глюкози/галактози. Спосіб застосування та дози: слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Дітям віком від 5 місяців до 12 років призначають у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у два 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: Інфекції ЛОР-органів: синусит - 200 мг двічі на добу, інші інфекції (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 сечовивідних шляхів: верхніх (гострий пієлонефрит) - 200 мг двічі на добу; нижніх (цистит) - 100 мг двічі на добу; інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки) - 200 мг двічі на добу; неускладнений гонококовий уретрит - 200 мг одноразово. Побічні реакції: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибами роду Candida, нечутливими до цефподоксиму, еозинофілія, гіперчутливість, анафілактичні реакції, зневоднення, подагра, периферійний набряк, збільшення маси тіла, міалгія, вертиго, астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, ядуха, плевральний випіт, пневмонія, синусит, діарея, відчуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт, холестатичне ураження печінки, висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макулозні висипання, грибовий дерматит, злущування, сухість шкіри, випадання волосся, везикулярні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, гематурія, інфекції сечових шляхів, метрорагія, дизурія, часті сечовиділення, протейнурія, вагінальний кандидоз, застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцебиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія, порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах, дискомфорт, втомлюваність, астенія, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у попереку), гарячка, генералізований біль, мікробіологічне дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція, набряк обличчя, бактеріальні інфекції, паразитарні інфекції, підвищення показників функціональних печінкових тестів АсАТ, АлАТ, рівня лужної фосфатази, білірубіну, сечовини і креатиніну, псевдоопозитивна реакція Кумбса; дуже рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, агранулоцитоз, зниження концентрації гемоглобіну, гемолітична анемія, дуже рідко – запаморочення, безсоння, сонливість, невроз, роздратованість, нервозність, незвичні сновидіння, погіршення зору, сплутаність свідомості, нічні жахи, парестезія; нечасто – цефалгія, біль у животі, нудота.

Р.н.:NeUA/4152/01/01, NeUA/4152/02/01, NeUA/4152/01/02, NeUA/4152/02/02

 **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.

26. Скороходкина О. В. Лекарственная аллергия при проведении антибиотикотерапии / О. В. Скороходкина, А. В. Лунцов // Вестн. совр. клин. медицины. — 2013. — Т. 6, Вып. 3. — С. 60—67.
27. Хапалюк А. В. Клинико-фармакологическая характеристика и сравнительный анализ основных групп Антибактериальных лекарственных средств / А. В. Хапалюк // Лечеб. дело. — 2010. — № 5. — С. 64—82.
28. Цефодокс (цефподоксима проксетил): трехлетний анализ клинического использования в педиатрии / А. П. Волосовец, С. П. Кривоустов, О. Л. Дзюба [и др.] // Совр. педиатрия. — 2009. — № 4. — С. 34—38.
29. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death / W. A. Ray, K. T. Murray, K. Hall [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2012. — Vol. 366. — P. 1881—1890.
30. Bartkowski D. P. Recognizing UTIs in infants and children. Early treatment prevents permanent damage / D. P. Bartkowski // Postgraduate medicine. — 2001. — Vol. 109 (1). — P. 177—181.
31. Cefpodoxime proxetil. / J. E. Frampton, R. N. Brogden, H. D. Langtry, M. M. Buckley // Drugs. — 1992. — Vol. 44 (5). — P. 889—917.
32. Multicenter, double-blind, randomized controlled clinical trial of cefcapene pivoxil hydrochloride tablets in the treatment of acute bacterial infections / W. A. N. G. Hui-ling, H. U. O. Li, W. A. N. G. Zhen-shan [et al.] // The Chinese Journal of Clinical Pharmacology. — 2012. — Vol. 1. — P. 002.
33. Portier H. Five versus ten days treatment of streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized controlled trial comparing cefpodoxime proxetil and phenoxymethyl penicillin / H. Portier, P. Chavanet, A. Waldner-Combernoux [et al.] // Scandinavian journal of infectious diseases. — 1994. — Vol. 26 (1). — P. 59—66.
34. Sadara H. S. Review of the spectrum and potency of orally administered cephalosporins and amoxicillin/clavulanate / H. S. Sadara, M. R. Jacobsb, T. R. Fritsche // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. — 2007. — Vol. 57 (3). — P. 5—12.
35. Wald E. R. Sinusitis. Pediatric Infectious Diseases Principles and Practice / Wald E. R. ; Ed. by Jensen H. B., Baltimore R. S. — 1st ed. — 2002. — Vol. 1 — P. 760—770.

Обоснование рациональной антибиотикотерапии бактериальных заболеваний респираторного тракта у детей

Г.А. Леженко, Е.Е. Пашкова

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

В статье рассматривается современное состояние проблемы антибактериальной терапии бактериальных инфекций дыхательных путей у детей. Научно обосновано применение при патологии органов дыхания препарата из группы цефалоспоринов III поколения цефподоксима проксетил (Цефподокс). Приведен опыт зарубежных и отечественных специалистов, а также собственный опыт применения цефподоксима проксетила в терапии респираторных бактериальных инфекций у детей.

Ключевые слова: респираторные бактериальные инфекции, дети, антибиотикотерапия, цефподоксима проксетил.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):57-62

The substantiation for rational antibacterial therapy of respiratory tract bacterial diseases in children

G.O. Lezhenko, O.E. Pashkova

Zaporizhia state medical university, Ukraine

In the study the modern situation on respiratory tract bacterial diseases rational antibacterial therapy in children is considered. Using of Cephodox the III generation cephalosporine antibiotic for respiratory organs infections therapy in children is scientifically substantiated. The foreign and local specialists experience as well as our own for cephpodoxim proxetide using in pediatric bacterial respiratory infections therapy is shown.

Key words: respiratory bacterial infections, children, antibacterial therapy, cephpodoxim proxetide

Сведения об авторах:

Леженко Геннадий Александрович — д.мед.н., проф., зав. каф. госпитальной педиатрии Запорожского государственного медицинского университета. Адрес: г. Запорожье, просп. Маяковского, 26; тел. (061) 224-64-69.

Пашкова О.Е. — к.м.н., ассистент каф. госпитальной педиатрии Запорожского государственного медицинского университета. Адрес: г. Запорожье, просп. Маяковского, 26; тел. (061) 224-64-69.

Статья поступила в редакцию 10.02.2015 г.

УДК 616.248 - 053:611.018.74:616 - 008.6

В.М. Дудник, К.В. Хромих

Стан судинного ендотелію у дітей, хворих на алергічну бронхіальну астму

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):63-66; doi 10.15574/SP.2015.65.63

Мета: оцінка стану судинного ендотелію у дітей, хворих на алергічну бронхіальну астму.

Пацієнти і методи. Обстежено 224 дитини, хворих на алергічну БА, віком від 6 до 17 років. Визначався вміст гомоцистеїну та VEGF за допомогою ІФА та проводилась ультразвукографія сонних та плечових артерій апаратом Philips HD11 XE. У якості контрольної групи було обстежено 40 здорових дітей, яким було виконано весь спектр клінічного, біохімічного та інструментального дослідження.

Результати. Встановлено, що у дітей з БА відбувається зміна структури ендотелію судин, котра проявляється потовщенням КІМ ($1,07 \pm 0,02$ мм) порівняно із здоровими дітьми на 13,22% та залежить від ступеня контролю захворювання — зростає від $0,98 \pm 0,06$ мм при контрольованому до $1,1 \pm 0,03$ мм при неконтрольованому перебігу БА. Визначено відповідність ультразвукографічних індексів вмісту гомоцистеїну та VEGF щодо розвитку ендотеліальної дисфункції, що проявлялось підвищенням їх рівня на 13,09% та 22,49% відповідно при потовщенні КІМ більше 1,3 мм.

Висновки. Встановлена наявність порушення функції судинного ендотелію у дітей, хворих на алергічну бронхіальну астму, на основі визначення вмісту гомоцистеїну та VEGF, показників ультразвукографії сонних та плечових артерій.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, ендотеліальна дисфункція

Вступ

Бронхіальна астма (БА) — це хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, яке супроводжується симптомами гіперреактивності та формуванням повністю або частково зворотної (спонтанної чи під впливом терапії) варіабельної обструкції бронхів, зумовленої специфічними та неспецифічними механізмами. В основі патогенезу БА у дітей лежить системне алергічне запалення дихальних шляхів та бронхіальна гіперреактивність. На сьогодні відомо, що багатьом хронічним захворюванням притаманне залучення у патологічний процес судинної системи [1]. Хронічна гіпоксія, альвеолярна гіперкапінія, хронічний запальний процес бронхіального дерева, дія бактеріальних і вірусних агентів обумовлюють довготривалу вазоконстрикцію, прискорення кровотоку, в результаті чого зростає напруга зсуву, підвищуються трансмуральний тиск і тонус судин. Це є основними чинниками, що призводять до пошкодження ендотелію, неконтрольованої проліферації ендотеліоцитів та адвентиціального шару, мускуляризації та гіперплазії стінок артерій, розвитку фіброзу. Тобто виникає ендотеліальна дисфункція (за участі вищезазначених чинників) та ремоделювання мікросудин малого кола кровообігу. Як результат, підвищується судинний опір, знижується еластичність та пружність судинного каркасу і бронхіального дерева [2].

У хворих на алергічну БА при проведенні бронхоскопії із біопсією, оцінюючи кровопостачання дихальних шляхів, було відмічено більш високу щільність судин, ніж у здорових людей, які не піддавалися впливу гіперкапнії, гіпоксії або ацидозу, тобто факторам, які могли б пояснити судинні відмінності [7]. Аналіз даних бронхіальної біопсії показав, що кількість судин, відсоток судинної площі, а також число еозинофілів були збільшені у дітей, які мали БА [6]. Також було відмічено підвищення васкуляризації дихальних шляхів та еозинофілія у дітей з атопією, але без БА [5]. Таким чином, запальні та структурні зміни можуть виникати на початку розвитку БА, а деякі з цих патологічних вогнищ можуть бути пов'язані з атопією навіть за відсутності симптомів БА.

Визначений зв'язок між хронічним запальним процесом та виникненням оксидативного стресу при БА, який пов'язаний із гіпергомоцистеїнемією та проявляється

вивільненням вільних радикалів, що порушують роботу судинного ендотелію та стимулюють його структурні зміни. У процесі окислення гомоцистеїну утворюються аніон О- і гідроксильний іон ОН-, які ініціюють перекидне окислення ліпідів, що призводить до пошкодження ендотеліальних клітин та утворення окислених ліпопротеїдів плазми крові. Окислювальна модифікація ліпопротеїдів низької щільності сприяє утворенню пінистих клітин, що, в свою чергу, стимулює оксидативний стрес. Наявність алергічного компонента, а саме поява медіаторів запалення (гістаміну, простагландину, брадікініну, інтерлейкінів тощо), значно поглиблює дані зміни [8].

Оксидативний стрес впливає практично на всі ланки метаболізму, а тканинна гіпоксія сприяє активації генів сімейства HIF-1. Гіпоксія-індуцибельний фактор (hypoxia-inducible factor — HIF) вперше був ідентифікований як регулятор експресії еритропоєтину. Поряд з іншими транскрипційними факторами, чутливими до гіпоксії, HIF-1 вважається провідним транскрипційним регулятором генів свавців, відповідальних за реакцію на недостатність кисню. Він активується у фізіологічно важливих місцях регуляції кисневих шляхів, забезпечуючи швидкі та адекватні відповіді на гіпоксію, і в першу чергу гени, що регулюють процес ангіогенезу, — фактор росту ендотелію судин (VEGF)[3]. Відомо, що VEGF є специфічним міогеном ендотеліальних клітин судин і стимулює ангіогенез, а в умовах патологічного процесу у великих концентраціях, коли є дисбаланс між медіаторами запалення, сприяє набряку і розширенню судин. VEGF збільшує проникність мікросудин для білків плазми, що веде до набряку слизової оболонки та звуження діаметра дихальних шляхів [4].

Метою дослідження була оцінка стану судинного ендотелію у дітей, хворих на алергічну бронхіальну астму.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 224 дитини, хворі на алергічну БА, віком від 6 до 17 років. Верифікацію діагнозу БА проводили згідно з наказом МОЗ України № 767 від 27.12.05р. за спеціальністю «Дитяча алергологія» та з урахуванням рекомендацій «Глобальної ініціативи по бронхіальній астмі» (Global Initiative for Asthma, GINA, 2010) та рекомендацій, затверджених на XII з'їзді педіатрів України (м. Київ,

2010 р.). Усі дослідження та лікувальні заходи проводились за згодою хворих дітей та їхніх батьків. Гомоцистеїн визначали методом рідинної хроматографії на апараті Hewlett Packard (США) після послідовної обробки робочого розчину трибутилфосфіном та парахлормеркурібензоатом за методом О.О. Пентюка (2003). Судинний ендотеліальний фактор росту в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням стандартних наборів фірми IBL International (Німеччина). У якості контрольної групи було обстежено 40 здорових дітей, яким було виконано весь спектр клінічного, біохімічного та інструментального дослідження.

Проведення спірометрії було обов'язковим для визначення функції зовнішнього дихання усім дітям, хворим на БА. При проведенні спірометрії використовувався комп'ютерний спірограф Spirolab III® MIR (Італія). Ультрасонографія сонної та плечової артерії проводилась на апараті Philips HD11 XE, у В-режимі із кольоровим доплерівським картуванням потоків лінійним датчиком в діапазоні 5–10 МГц, оптимально 7 МГц. Оцінювали товщину комплексу інтима-медіа (ТКІМ) з обох боків та розраховували показники приросту діаметра плечової артерії в абсолютних величинах та у відсотках, а також швидкісні та якісні показники ультрасонографії плечової артерії: пікова систолічна та максимальна кінцева діастолічна швидкості кровотоку (V_{ps} та V_{ed}), усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку (TAMX), усереднена за часом середня швидкість кровотоку (TAV), систоло-діастолічне співвідношення (S/D), індекс пульсації (PI), індекс периферичного супротиву (RI), час прискорення (AT). Проводилась проба з реактивною гіперемією за методикою D. Celermajer у триплексному режимі (В-режим, кольорове доплерівське картування потоку, спектральний аналіз доплерівського зсуву частот) на максимальному збільшенні (режим ZOOM). Вимірювався вихідний діаметр плечової артерії та її діаметр в перші 15 секунд після зняття манжети сфігмоманометра.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою програми IBMSPSS Statistics, версія 20 (2013 р.), із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що у хворих на БА дітей показники спірометрії — ОФВ₁, ФЖЄЛ, індекс Тиффно (ІТ) та ПОШВ — відрізнялись на (16,21–27,84)% від значень у здорових дітей та змінювались залежно від рівня контролю та ступеня важкості захворювання. Так, при неконтрольованій БА ОФВ₁, ФЖЄЛ, ІТ та ПОШВ були у 1,3–1,44 разу нижчими, ніж при контрольованому її перебігу. Що стосується залежності даних спірометрії

Таблиця 1

Показники ультрасонографії сонної артерії у хворих на бронхіальну астму дітей залежно від ступеня важкості захворювання

Ступінь важкості БА	Діаметр, мм	ТКІМ, мм
Інтермітуюча (n=25)	6,59±0,13	0,94±0,05*
Персистиуюча легка (n=115)	6,49±0,06	1,07±0,02*
Персистиуюча середня (n=79)	6,51±0,07	1,08±0,03*
Персистиуюча важка (n=5)	7,46±0,35	1,17±0,04**
Здорові діти (n=40)	6,59±0,13	0,63±0,04
p₁	0,327	≤ 0,001
p₂	0,05	0,01

Примітка: ***p₁** — різниця достовірна відносно показників групи здорових дітей; ****p₂** — різниця достовірна між показниками в групах дітей з БА із інтермітуючим та важким персистиуючим перебігом.

Таблиця 2

Показники ультрасонографії сонної артерії у хворих на бронхіальну астму дітей залежно від рівня контролю захворювання

Рівень контролю БА	Діаметр, мм	ТКІМ, мм
Контрольована (n=21)	6,54±0,13	0,98±0,06*
Частково контрольована (n=56)	6,4±0,08	1,08±0,001*
Неконтрольована (n=79)	6,55±0,07	1,1±0,03*
Без БПЗТ (n=68)	6,54±0,07	1,04±0,03*
Здорові діти (n=40)	6,59±0,13	0,63±0,04
p	0,439	≤ 0,001

Примітка: * — різниця достовірна відносно показників групи здорових дітей.

Таблиця 3

Товщина комплексу інтима-медіа у дітей, хворих на бронхіальну астму, порівняно із маркерами дисфункції ендотелію

Товщина комплексу інтима-медіа	Маркер ендотеліальної дисфункції	
	Гомоцистеїн	VEGF
до 0,9 мм	16,16±0,55*	441,14±2,98*
0,9–1,3 мм	17,96±0,21*	452,36±1,21*
Більше 1,3 мм	18,59±0,53***	569,11±3,56***
Здорові діти	7,79±0,02	21,89±1,28
p₁	≤ 0,001	≤ 0,001
p₂	0,0023	< 0,001

Примітка: ***p₁** — різниця достовірна відносно показників групи здорових дітей; ****p₂** — різниця достовірна між показниками групи дітей, хворих на БА, із ТКІМ до 0,9 мм та із ТКІМ більше 1,3 мм.

від важкості БА, то при інтермітуючому перебігу ОФВ₁, ФЖЄЛ, ІТ та ПОШВ були у 1,3–1,58 разу вищими, ніж при важкій персистиуючій БА.

У хворих на БА дітей ТКІМ (1,07±0,02 мм) була достовірно більшою (на 13,22%, $p \leq 0,001$) порівняно із показником здорових дітей (табл. 1). Слід зазначити, що проба із реактивною гіперемією показала, що у дітей з БА приріст діаметра судини (7,42±0,06%) був на 53,43% меншим, ніж у здорових дітей, що вказує на порушення ендотеліальної вазодилатації.

Порівнюючи значення ТКІМ при різних варіантах перебігу БА, встановлено, що при інтермітуючому перебігу БА вона була у 1,25 разу меншою від показника при важкому персистиуючому перебігу захворювання (табл. 1).

Розглядаючи залежність показників ультрасонографії сонних артерій від рівнів контролю БА, було встановлено, що ТКІМ на 35,72% при контрольованому перебігу та на 42,73% при неконтрольованому перевищує даний показник здорових дітей (табл. 2).

Порівняльний аналіз між ТКІМ та маркерами ендотеліальної дисфункції, такими як гомоцистеїн та VEGF, показав, що значення біохімічних маркерів на 13,09% та 22,49% відповідно більше при потовщенні КІМ більше 1,3 мм, ніж значення ТКІМ здорових дітей (табл. 3).

При проведенні ультрасонографії плечової артерії було виявлено, що TAMX у пацієнтів із БА становив 8,46±0,07, а PI — 10,14±0,09, що на 42,22% та 32,75% відповідно більше, ніж у здорових дітей. Значення SD у дітей з БА становили 27,89±0,16, на відміну від здорових дітей, у яких він склав 36,36±0,83, що на 23,3% більше. Встановлено, що SD та RI мають вищі на 20,63% показники при середньоважкому перебігу (31,95±0,28 та 0,97±0,001 відповідно), ніж при інших ступенях важкості; TAV і TAMX мають достовірну різницю між показниками при інтермітуючому (7,95±0,29 та 8,36±0,21 від-

Таблиця 4

Показники ультрасонографії плечової артерії у хворих на бронхіальну астму дітей залежно від рівня контролю захворювання

Рівень контролю БА	TAMX	TAV	SD	RI	PI
Контрольована (n=21)	8,59±0,24*	8,86±0,32*	27,01±0,52*	0,96±0,02*	9,79±0,31*
Частково контрольована (n=56)	8,05±0,14*	8,40±0,19*	28,05±0,31*	0,96±0,01*	10,09±0,15*
Неконтрольована (n=79)	8,57±0,12*	8,47±0,17*	29,02±0,26**	0,96±0,01	10,78±0,18**
Без БТ (n=68)	8,61±0,13**	7,73±0,18**	26,73±0,28*	0,96±0,01	9,79±0,17*
Здорові діти (n=40)	14,64±0,53	6,66±0,38	36,36±0,83	0,94±0,04	6,82±0,48
p ₁	0,001	0,015	0,001	0,357	0,01
p ₂	0,023	0,014	0,063	0,428	0,011

Примітка: *p₁ – різниця достовірна відносно показників групи здорових дітей; **p₂ – різниця достовірна між показниками дітей з БА з неконтрольованим перебігом та тими дітьми, які не отримували БПЗТ, порівняно із контрольованим перебігом.

Таблиця 5

Вміст гомоцистеїну у сироватці крові хворих на бронхіальну астму дітей залежно від показників ультрасонографії плечової артерії

Рівень гомоцистеїну, мкмоль/л	TAMX	TAV	SD	RI	PI
Нормальний рівень (до 10), n=40	8,24±0,17*	7,84±0,21*	26,72±0,34*	0,96±0,01	9,78±0,19*
Субнормальний рівень (10–15), n=55	8,58±0,14*	8,02±0,19*	27,95±0,32*	0,96±0,01	10,06±0,17*
Легка форма ГГЦ (15–25), n=80	8,42±0,12*	8,33±0,17*	26,07±0,22*	0,96±0,01	10,06±0,15*
Середня форма ГГЦ (25–50), n=49	8,56±0,16*	9,00±0,24**	32,89±0,41**	0,96±0,01	10,87±0,22**
Здорові діти, n=40	14,64±0,53	6,66±0,38	36,36±0,83	0,94±0,04	6,82±0,48
p ₁	0,001	0,014	0,001	0,387	0,01
p ₂	0,065	0,013	<0,001	0,489	0,014

Примітка: *p₁ – різниця достовірна відносно показників групи здорових дітей; **p₂ – різниця достовірна вірогідна між показниками дітей з БА, які мали нормальний рівень гомоцистеїну, та тими, у яких відмічалась середня форма ГГЦ.

Таблиця 6

Вміст судинного ендотеліального фактора росту у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від показників ультрасонографії плечової артерії

VEGF, пг/мл	TAMX	TAV	SD	RI	PI
До 100, n=14	8,6±0,29*	7,97±0,14*	26,97±0,23*	0,96±0,02	9,95±0,14*
100–500, n=115	8,4±0,1*	8,45±0,15*	28,38±0,22*	0,96±0,007	10,27±0,13*
500–1000, n=95	8,5±0,11*	9,5±0,39**	30,18±0,62**	0,96±0,008	10,42±0,36**
Здорові діти, n=40	14,64±0,53	6,66±0,38	36,36±0,83	0,94±0,04	6,82±0,48
p ₁	≤0,001	0,0012	0,001	0,261	0,001
p ₂	0,05	0,01	0,01	0,057	0,001

Примітка: *p₁ – різниця достовірна відносно показників групи здорових дітей; **p₂ – різниця достовірна між показниками у дітей з БА, які мали нормальний рівень VEGF, та із тими, у яких він становив 500–1000 пг/мл.

повідно) та персистуючому важкому перебігу (9,89±0,72 та 7,28±0,3) у 19,62% та 17,09%. Відмічено зміни даних показників залежно від рівня контролю: збільшення TAMX та SD на 7% у дітей, хворих на БА із неконтрольованим перебігом, та групи дітей без БПЗТ порівняно із дітьми, хворими на БА, які мали контрольований перебіг захворювання (табл. 4).

Проаналізувавши залежність показників ультрасонографії плечової артерії від рівня гомоцистеїну у дітей, хворих на БА, ми встановили, що SD, TAV та PI більші на 18,76%, 12,99% та 37,26% відповідно у дітей із середньою формою ГГЦ від таких у здорових дітей (табл. 5).

Нами проведено зіставлення вмісту VEGF у сироватці крові хворих на БА дітей із показниками ультрасонографії плечової артерії (табл. 6).

Результати такого співставлення засвідчили, що індекси RI, SD та TAV відрізнялись на (4,52–16,11)% у хворих на БА дітей при рівні VEGF 500–1000 пг/мл порівняно з тими, які мали нормальний його вміст.

Висновки

1. У дітей, хворих на алергічну БА, відмічається зміна структури ендотелію судин, що проявляється потовщенням КІМ порівняно із здоровими дітьми на 13,22%. Із зниженням можливості контролю над захворюванням показник ТКІМ зростає від 0,98±0,06 мм при контрольованому до 1,1±0,03 мм при неконтрольованому варіантах БА.

2. Про наявність дисфункції ендотелію у дітей, хворих на БА, свідчить зростання індексів SD, PI та TAMX у 1,33–1,73 разу відповідно порівняно з показниками здорових дітей, що також змінювались залежно від контролю та важкості захворювання.

3. Існує чітка відповідність ультрасонографічних індексів вмісту гомоцистеїну та VEGF щодо розвитку ендотеліальної дисфункції, що проявляється підвищенням їх рівня на 13,09% та 22,49% відповідно при потовщенні КІМ більше 1,3 мм. Відмічалось також зростання індексів SD і TAV у 1,29 та 1,18 разу відповідно, у дітей із середньою формою ГГЦ.

ЛІТЕРАТУРА

- Бронхіальна астма / Рєгєда М. С., Рєгєда М. М., Фурдичко Л. О. [та ін.]. — Л., 2012. — 147 с.
- Гончаренко Н. І. Лазерна доплєрівська флоуметрія у діагностиці порушень мікроциркуляторного кровотоку у дітей з бронхіальною астмою / Н. І. Гончаренко, І. С. Лук'янова // Матеріали 3-го Конгресу Української асоціації фахівців з ультразвукової діагностики. — Одеса, 9 — 11 червня. — 2008, — с. 24 — 25
- Гунина Л. М. Содержание фактора роста эндотелия сосудов и выраженность оксидативного стресса у представителей разных видов спорта / Л. М. Гунина, В. О. Бурмак // Материалы I

- вероссийского конгресса «Медицина для спорта». — Москва, 19 — 20 сентября, — 2011., — С. 13 — 14.
4. Association of VEGF polymorphisms with childhood asthma, lung function and airway responsiveness / Sharma S., Murphy A. J., Soto-Quiros M. E. [et al.] // Eur. Respir. J. — 2009. — Vol. 33. — P. 1287—1294.
 5. Boxall C. The contribution of transforming growth factor- β signaling to airway remodeling in chronic asthma / C. Boxall, S. T. Holgate, D. E. Davies // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 27. — P. 208—229.
 6. Fixman E. D. Basic mechanisms of development of airway structural changes in asthma / E. D. Fixman, A. Stewart, J. G. Martin // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 29. — P. 379—389.
 7. Halcox J. Childhood origins of endothelial dysfunction / J. Halcox, J. Deanfield // Heart. — 2005. — Vol. 91. — P. 1272—1274.
 8. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilatation in humans / Tawakol A., Omrand T., Gerhard M. [et al.] // Circulation. — 1997. — Vol. 95. — P. 1119—121.

Состояние сосудистого эндотелия у детей с аллергической бронхиальной астмой

В.М. Дудник, Е.В. Хромых

Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова

Целью нашего исследования была оценка состояния сосудистого эндотелия у детей, больных аллергической бронхиальной астмой.

Материалы и методы. Обследовано 224 ребенка, больных аллергической БА в возрасте от 6 до 17 лет. Определялось содержание гомоцистеина и VEGF с помощью ИФА (ELISA) и проводилась ультразвукография сонных и плечевых артерий аппаратом Philips HD11 XE. В качестве контрольной группы были обследованы 40 здоровых детей, которым был выполнен весь спектр клинического, биохимического и инструментального исследования.

Результаты. Нами было установлено, что у детей, больных аллергической БА, отмечается изменение структуры эндотелия сосудов, которая проявляется утолщением КИМ ($1,07 \pm 0,02$ мм) по сравнению со здоровыми детьми на 13,22% и имеет зависимость от изменения уровня контроля, а именно возрастает от $0,98 \pm 0,06$ мм при контролируемом — до $1,1 \pm 0,03$ мм при неконтролируемом вариантах БА. Определено соответствие ультразвукографических индексов содержанию гомоцистеина и VEGF по развитию эндотелиальной дисфункции, что проявлялось повышением их уровня на 13,09% и 22,49% соответственно при утолщении КИМ более 1,3 мм.

Выводы. Установлено наличие нарушения функции сосудистого эндотелия у детей, больных аллергической бронхиальной астмой, на основе изучения содержания гомоцистеина и VEGF, показателей ультразвукографии сонных и плечевых артерий.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, эндотелиальная дисфункция

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):63-66; doi 10.15574/SP.2015.65.63

Vascular endothelial state in children with allergic bronchial asthma

V.M. Dudnik, K.V. Khromykh

Vinnitsa National Medical University named after M.I. Pirogov

The aim of our study was to assess the state of the vascular endothelium in children with allergic asthma.

Materials and Methods. The study involved 224 children with allergic asthma, aged 6 to 17 years. The levels of homocysteine and VEGF were determined using immunoassay (ELISA) and performed carotid ultrasonography and ultrasonography of brachial arteries using machine Philips HD11 XE. As a control group were examined 40 healthy children who underwent the entire spectrum of clinical, biochemical and instrumental study.

Results. We have found that in children with allergic asthma, marked changes in the structure of vascular endothelium, which is manifested by thickening IMC ($1,07 \pm 0,02$ mm) compared with healthy children at 13.22% and is dependent on changes in the level of control: increases from $0,98 \pm 0,06$ mm at a controlled — up to $1,1 \pm 0,03$ mm with uncontrolled asthma variants. Accordance ultrasonographic indices homocysteine and VEGF on the development of endothelial dysfunction, manifested increasing their level to 13.09% and 22.49% respectively in the thickening IMC more than 1.3 mm.

Keywords: asthma, children, endothelial dysfunction

Сведения об авторах:

Дудник Вероника Михайловна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Хмельницкое шоссе, 108; тел. (0432) 57-03-60.

Хромых Катерина Вадимовна — ассистент каф. педиатрии №2 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Хмельницкое шоссе, 108; e-mail: kate_khromykh@yahoo.com.

Статья поступила в редакцию 19.12.2014 г.

Л.В. Беш, О.І. Мацюра, С.В. Єфімова

Кашель у дітей: діагностичні підходи та лікувальна тактика

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна
Міський дитячий алергологічний центр Комунальної міської дитячої клінічної лікарні м. Львова, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):67-71

Показано механізми виникнення та фізіологічну роль кашлю. Наголошується на необхідності зваженого підходу до діагностики і лікування кашлю у дітей.

Ключові слова: кашель, діагностика, лікування.

Кашель у дитини є найчастішою скаргою, з якою батьки звертаються на прийом до лікаря загальної практики та педіатра. Причому серед дітей, які відвідують консультативні пункти первинної медичної допомоги, діти раннього віку становлять 50–70%, дошкільнята — 20–35%, діти шкільного віку — 30–60%, з яких 10–15% — підлітки [2,3,14].

Відомо, що кашель є захисною реакцією організму, яка спрямована на звільнення повітропровідних шляхів від слизу, мокротиння, різних хімічних речовин і механічних часточок. Цей механізм спрацьовує в ситуації, коли неефективним стає мукоциліарний кліренс, що виконує дві основні функції: забезпечує евакуацію секрету з повітропровідних шляхів і захищає їх від аспірації чужорідних тіл. Саме тому, стикаючись з проблемою кашлю, лікар передусім повинен вирішити, яке значення має цей симптом для конкретного пацієнта, — захисне, фізіологічне чи патологічне. Відомо, що протягом доби у здорової дитини в бронхах утворюється близько 50–80 мл слизу, який за допомогою клітин війчастого епітелію рухається вгору до гортані, звідки потрапляє у глотку і проковтується. Такий рух слизу забезпечується не тільки адекватним функціонуванням війок епітелію дихальних шляхів, але й нечастим покашлюванням. Саме тому короткі кашльові поштовхи спостерігаються і у здорових дітей [1,3].

Розглядаючи проблему кашлю, доцільно виділяти гострий і хронічний кашель. Протягом багатьох років у світовій педіатричній літературі дискутується проблема визначення тривалості періоду переходу кашлю у хронічну фазу. Зокрема британські вчені (British Thoracic Society Cough Guideline Group) вважають кашель хронічним після восьмого тижня з моменту його появи, австралійські та американські (Australian and American College Chest Physicians Guidelines) — після четвертого тижня [8,14,17]. Практичний лікар потребує чітких рекомендацій з цього приводу. В Україні гострим прийнято вважати кашель, який триває не більше трьох тижнів, підгострим — від 3 до 8 тижнів, хронічним — понад 8 тижнів.

Ретроспективні дослідження вивчення тривалості гострого кашлю у дітей показали, що близько 50% пацієнтів одужують протягом десяти днів, 90% — до трьох тижнів, і лише 10% кашляють від трьох до чотирьох тижнів [1]. Водночас паралельні систематичні огляди літератури показали, що у чверті дітей з гострим кашлем симптом продовжує утримуватися протягом двох тижнів [16].

Особливу тривогу педіатрів викликають діти, які кашляють довго. Підходи до лікування хронічного кашлю у дітей суттєво відрізняються від терапевтичної стратегії у дорослих, що пов'язано з відмінними причинними факторами та фізіологічними особливостями організму у різні вікові періоди. Зокрема серйозні доказові дос-

лідження дозволили виявити три основні причини ізольованого хронічного кашлю у дорослих — бронхіальна астма, гастроєзофагальний рефлюкс, синдром постназального затікання, водночас у дітей жодне з цих захворювань, згідно з отриманими статистичними даними, не стало домінуючим [6,17]. Більше того, близько 15% дітей із хронічним кашлем одужують спонтанно без жодного лікування [12].

На сьогодні виділяють величезну кількість чинників, які зумовлюють появу кашлю у дитини, однак найчастіше його спричиняють респіраторні інфекції і бронхоспазм. Серед основних причини кашлю у дітей виділяють:

- респіраторні захворювання (гостра респіраторна інфекція, бронхіт, бронхіальна астма, пневмонія);
- патологію ЛОР-органів (запальні захворювання вуха, горла і носа, сірчана пробка у вусі);
- патологію шлунково-кишкового тракту (гастроєзофагальний рефлюкс);
- хвороби системи кровообігу (вади серця, серцева недостатність, аневризма аорти, перикардит);
- дифузні хвороби сполучної тканини (сухий синдром, системна склеродермія);
- метаболічні порушення (подагра);
- ятрогенні фактори (бронхоскопія, ларингоскопія, вдихання сухопорошкових лікарських засобів);
- психогенні причини.

Кашель складається з трьох фаз і виникає рефлекторно, хоча може бути викликаний свідомо. *Фаза вдиху (інспіраторна)*. Кашльовий рефлекс генерується подразненням закінчень аферентних нервових волокон, що закінчуються чутливими рецепторами, — механо- і хеморецептори, які локалізовані у бронхах, плеврі, трахеї, гортані та глотці. До основних подразників, які індукують кашель, належать запальні чинники (зокрема прозапальні медіатори), механічні зміни в дихальних шляхах, а також вдихання хімічних чи фізичних подразнюючих речовин. Під час рефлекторного відкриття голосової щілини відбувається глибокий форсований вдих за участю всіх інспіраторних м'язів. Тривалість цієї фази близько двох секунд. *Фаза посиленого видиху при початковому короткому закриванні голосової щілини (компресійна)*. Рефлекторно закриваються верхні дихальні шляхи — голосові зв'язки і голосова щілина. Потім відбувається різке скорочення експіраторних м'язів — внутрішніх міжреберних і черевних. Особливе значення мають черевні м'язи, що створюють основну рушійну силу. Фаза характеризується швидким підвищенням внутрішньогрудного і внутрішньочеревного позитивного тиску, який залишається підвищеним приблизно 0,5 секунди. *Відкриття голосової щілини (експіраторна фаза)* — високий тиск у грудній клітці та легенях дуже швидко виштовхує повітря з харак-

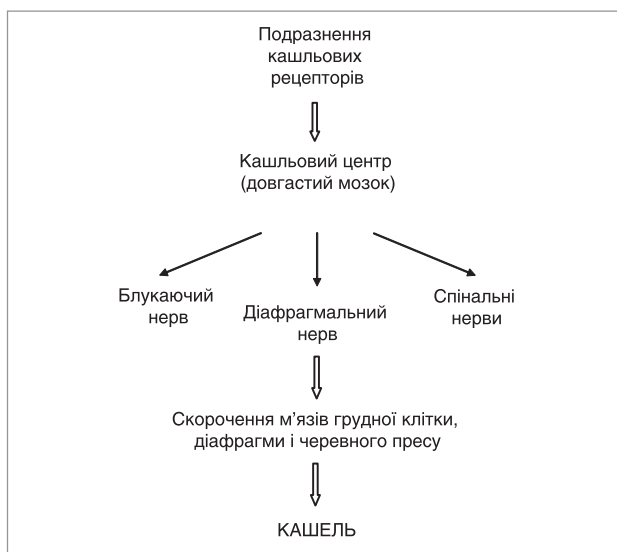


Рис. 1. Схема патогенезу кашлю

терним звуком. Це фаза власне відкашлювання. Приблизно через 0,2 секунди після завершення компресії голосова щілина рефлекторно відкривається, створюється перепад тиску, і турбулентний потік повітря різко викидається з дихальних шляхів, захоплюючи за собою вміст бронхів. Відбувається стрімкий видих, як правило, через рот (носова порожнина закривається м'яким піднебінням і язичком). Мокротиння вібрує у дихальних шляхах, викликаючи характерний кашльовий звук. При цьому швидкість руху повітря в дихальних шляхах у 20–30 разів вища, ніж при звичайному диханні [5,10].

Патогенетичні ланки кашлю представлені на рис. 1.

Рефлекторна дуга кашлю складається з аферентної, центральної і еферентної ланок. Аферентний шлях формують гілки блукаючого нерва. Волокнами блукаючого нерва стимуляція доходить до ядер довгастого мозку, які сполучені зі структурами кори головного мозку,

що пов'язані з процесом дихання, серед яких є кашльовий центр. Еферентний шлях утворюють рухові волокна блукаючого нерва (гортанні нерви) і спинномозкові нерви (міжреберні нерви і діафрагмальний нерв). Рефлекторну дугу кашлю закінчують ефектори — міжреберні м'язи, м'язи діафрагми та гортані [1,5].

У фізіологічних умовах слизова оболонка верхніх дихальних шляхів успішно справляється з агресивним впливом навколишнього середовища завдяки факторам захисту. Важливим захисним механізмом є утворення трахеобронхіального секрету, який є продуктом секреторної діяльності келихоподібних клітин епітелію залоз трахеї і бронхів. Одним з основних захисних механізмів слизової оболонки є мукоциліарний кліренс. Війки миготливого епітелію дихальних шляхів забезпечують постійний рух секрету в напрямку порожнини рота і видалення надлишку слизу, сторонніх часток, мікроорганізмів [18]. Причому оптимальна робота війок миготливого епітелію можлива лише при нормальній реології секрету слизової оболонки (в'язкості, еластичності, адгезивності). До складу слизу слизової оболонки дихальних шляхів входять імуноглобуліни та ферменти (лізоцим, лактоферин), що забезпечують бактерицидний ефект [10].

На функцію миготливого епітелію мають негативний вплив багато чинників: дія вірусів і бактерій, високі концентрації кисню, гаряче повітря, токсичні сполуки. При цьому спостерігається порушення ультраструктури клітин миготливого епітелію, зменшення кількості війок або їх повна втрата [11].

У разі розвитку запалення респіраторних шляхів значно збільшується секреція бронхіальних залоз і келихоподібних клітин, вміст у бронхіальному секреті продуктів розпаду клітин, метаболітів життєдіяльності та розпаду мікроорганізмів, ексудату. Встановлено, що одночасно з гіперпродукцією слизу змінюється і склад секрету — зменшується питома вага води і підвищується концентрація муцинів. Густий і в'язкий секрет, що застоюється в дихальних шляхах, призводить до вентиляційних порушень і сприяє розмноженню бактерій. Крім цього, зміна складу слизу супроводжується зниженням

Таблиця 1

Класифікація кашлю у дітей

Вид кашлю	Характеристика
За характером (експекторацією)	
Продуктивний (вологий)	Активне відходження мокротиння, що дозволяє вважати кашель важливим компенсаторним механізмом. При продуктивному кашлі слід звертати увагу на колір і характер мокротиння, які найчастіше патогномонічні для різних захворювань
Непродуктивний (сухий)	Зумовлений виразними порушеннями фізико-хімічних властивостей мокротиння, що різко знижує ефективність кашльової реакції
За перебігом	
Гострий	Супроводжує гострі захворювання органів дихання вірусної та бактеріальної етіології, аспірацію стороннього тіла або рідини
Підгострий	Часто зумовлений патологією ЛОР-органів, може супроводжувати період після перенесених гострих інфекційних захворювань, бути симптомом патологій інших систем (серцево-судинної, ендокринної та ін.)
Хронічний	Бронхіальна астма, хронічна патологія ЛОР-органів. Іноді є симптомом патології інших органів і систем або викликаний застосуванням лікарських засобів (наприклад інгібіторів АПФ)
За часом виникнення	
Денний	Характерний для бронхоектазів, хронічного бронхіту, гастроєзофагеального рефлюксу
Нічний	Характерний для бронхіальної астми, коклюшу, синуситу, серцевої недостатності
За звучністю та інтенсивністю	
Гучний, звучний	Трахеїт, бронхіт, компресія трахеї
Грубий, гавкаючий	Ураження гортані (ларингіт, круп)
Беззвучний	Ураження зворотного гортанного нерва (пухлина легені)
Слабкий	Пухлина легені
Нападоподібний	Коклюш
Болючий	Трахеїт
Залежно від провокуючих факторів	
Зміна положення тіла	Бронхоектази, абсцес легені
Прийом їжі	Грижа стравохідного отвору діафрагми, дивертикул стравоходу, стравохідно-трахеальна нориця

ГЛАУВЕНТ: ДОСВІД І ПРИРОДА ПРОТИ СУХОГО КАШЛЮ



- ✓ Швидко позбавить від сухого кашлю
- ✓ Знімає бронхоспазм
- ✓ Має протизапальну та антисептичну дію



Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції до медичного застосування. Побічні ефекти: Препарат характеризується доброю переносимістю. Зрідка при застосуванні високих терапевтичних доз може виникнути запаморочення, головний біль, сонливість, слабкість і швидка втомлюваність, нудота і блювання, зниження артеріального тиску. Можливі алергічні реакції, які виявляються у вигляді свербіжів або висипань. Виробник «Софарма» АТ, Болгарія.

РП. № UA/3119/01/01; UA/3119/01/02 від 06.08.2010

Таблиця 2

Основні причини кашлю у дітей

Кашель	Гострий	Хронічний
Продуктивний	Гострий бронхіт, гострий бронхіоліт, пневмонія	Бронхіальна астма, бронхоектази, муковісцидоз, туберкульоз легені, стороннє тіло, яке тривалий час знаходиться в легені
Непродуктивний	Респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів (вірусні, мікоплазмові), алергічний риніт, гострий синусит, зовнішній отит, аспірація стороннього тіла, вдихання подразнюючих речовин (пил, дим), перикардит, сухий плеврит	Бронхіальна астма (кашльовий варіант), гастроєзофагальна рефлюксна хвороба, коклюш, хронічний риніт, хронічний синусит, інтерстиціальні захворювання (фіброзуючий альвеоліт), невротичний кашель, об'ємні процеси в середостінні

бактерицидних властивостей бронхіального секрету за рахунок зменшення в ньому концентрації секреторного імунoglobulinу А. Це призводить до підвищеної адгезії патогенних мікроорганізмів на слизовій оболонці респіраторного тракту і створює умови для їх розмноження. Збільшення продукції слизу є захисною реакцією слизової оболонки на вторгнення патогенних агентів. Однак гіперпродукція слизу із захисного процесу під час хвороби перетворюється в патологічний. Виникає хибне коло — адгезія тригерів призводить до розвитку запальної реакції з боку слизової оболонки, збільшується продукція і змінюється реологія слизу, порушується мукоциліарний кліренс, що в свою чергу призводить до контамінації мікроорганізмів і розвитку патологічного процесу [10,11]. Таким чином, виникає запалення в дихальних шляхах, що призводить до пошкодження миготливого епітелію і зміни реологічних властивостей мокротиння, супроводжується зниженням мукоциліарного кліренсу. Недостатній рівень мукоциліарного кліренсу не дозволяє адекватно звільняти дихальні шляхи від мокротиння. При цьому основним механізмом очищення дихальних шляхів компенсаторно стає кашель [8,9].

Визначення характеристик кашлю дозволяє проводити диференційну діагностику та підбирати найбільш раціональну схему фармакотерапії (табл. 1).

Гострий кашель відзначають при інфекційно-запальних процесах верхніх дихальних шляхів — гострих респіраторних захворюваннях, тонзилітах, фарингітах, синуситах, ларингітах; інфекційно-запальних процесах у нижніх відділах дихальних шляхів — ларинготрахеїтах, трахеїтах, бронхітах, пневмоніях; алергічному запаленні слизових оболонок респіраторного тракту, бронхоспазмі, обструкції дихальних шляхів, аспірації чужорідних тіл, рідини, екзогенних та ендогенних утвореннях, а також у разі набряку легеневої паренхіми.

Підгострий кашель найчастіше зумовлений кашлюком і ускладненнями гострих респіраторних захворювань (синусит, аденоїдит), бронхітом бактеріального генезу, особливо мікоплазмовим і хламідійним. Риносинусити, синусити, аденоїдит спричиняють кашель, головним чином, за рахунок ретроназального затікання слизу. У цих випадках кашель виникає вночі (коли дитина лягає спати) та зранку (коли встає).

Хронічний кашель переважно зумовлений бронхіальною астмою, хронічними і рецидивними синуситами, аденоїдитом (синдром ретроназального затікання), а також іншими патологічними станами — гастроєзофагальним рефлюксом, хронічною нестабільністю трахеї, психогенними факторами тощо [3,5,15].

Визначенню основних причин кашлю у дітей можуть допомогти дані таблиці 2.

Цікавими є результати дослідження особливостей гострого кашлю у дітей, спричиненого інфекцією верхніх дихальних шляхів [9]. У 2010 році групою лікарів з Італії та США проводилося вивчення типу, тривалості, інтенсивності, частоти кашлю, його впливу на активність

і сон дитини, та аналізувалася ефективність застосованих протикашльових засобів. У дослідження був включений 241 пацієнт (середній вік 6,1 року), з них 52% дошкільнят. Протикашльові засоби отримувала 161 дитина — протикашльовий препарат периферичної дії (n=101), протикашльові препарати центральної дії (n=60), а 80 склали групу порівняння — не отримували жодного лікування. Для оцінки об'єктивного стану дітей використовувався Педіатричний запитувальник кашлю (Pediatric cough questionnaire), розроблений Італійським товариством дослідження кашлю (Italian Society of Cough Study).

Результати дослідження дозволили стверджувати, що кашель порушував сон 88% дітей і 72% батьків. У групах дітей, які отримували протикашльові препарати, вже на шосту добу лікування суттєво зменшилися інтенсивність і частота кашлю. Слід зазначити, що застосування антибіотиків не мало кореляції з розрішенням кашлю у дітей.

Таким чином, для проведення раціональної терапії кашлю необхідно встановити його причини і визначити способи їх усунення. Алгоритм лікування кашлю повинен складатися виключно індивідуально і повинен розпочинатися зі створення оптимальних умов для адекватного функціонування органів дихання. Перш за все необхідно забезпечити вільне носове дихання, зволоження повітря, адекватну регідрацію пацієнта (часте, тепле пиття). Нерідко використання саме цих заходів дозволяє вирішити проблему кашлю, і питання про застосування медикаментів просто не стоїть. У разі потреби фармакотерапії можливе застосування медикаментів з різними механізмами дії: засоби для покращення дренажної функції бронхів і відновлення адекватного мукоциліарного кліренсу; протикашльові препарати за чіткими показаннями; антибактеріальну терапію лише за умови доведеної бактеріальної інфекції [4,7,15].

Одним із важливих завдань практичної педіатрії є визначення показань до застосування протикашльових засобів, для зниження збудливості кашльового центру і пригнічення кашлю. Так звана протикашльова терапія повинна застосовуватися лише тоді, коли кашель «переріс» свою доцільність. Призначення цієї групи препаратів показане, головним чином, за наявності у дитини непродуктивного, сухого, нав'язливого, виснажливого кашлю. Особливість такого кашлю полягає в тому, що він не призводить до евакуації секрету, що накопичується в дихальних шляхах [4,5,13].

Протикашльові засоби поділяють на дві групи:

1. Засоби центральної дії, що пригнічують кашльовий центр:

- наркотичні анальгетики (кодеїну фосфат, морфін, гідрохлорид);
- ненаркотичні протикашльові засоби (глюцину, гідробромід).

2. Засоби периферичної дії, які блокують чутливі нервові закінчення кашльових рефлексогенних зон.

Наркотичні анальгетики сьогодні не використовуються у педіатричній практиці через важкі побічні ефекти —

пригнічення дихання і рефлексів, снодійний ефект, швидке звикання та високий ризик розвитку атонії кишок.

У свою чергу, широкого застосування у разі болісного, нав'язливого, виснажливого, непродуктивного кашлю набули ненаркотичні протикашльові засоби, зокрема Глаувент.

Глаувент виявляє протикашльовий ефект за рахунок вибіркового впливу на кашльовий центр, не пригнічуючи при цьому дихання і не затримуючи виділення харкотиння. Містить глауцин — алкалоїд з рослини *Glaucium flavum* (Мачок жовтий), який не викликає звикання чи обстипації і дозволений до застосування у педіатричній практиці після досягнення чотирирічного віку.

Препарат «Глаувент» рекомендується до застосування у разі сухого кашлю різної етіології: інфекційно-запальні захворювання верхніх дихальних шляхів, гострий бронхіт, пневмонія, інфекційні захворювання. Водночас треба пам'ятати про індивідуальний підхід до застосування ліків, адже навіть найкращий препарат можна скомпрометувати, призначивши його невинувато. Зокрема про-

тикашльові середники не застосовуються за наявності значної кількості харкотиння, при легеневих кровотечах, в першу добу після інгаляційного наркозу. Визначальним моментом до призначення цих препаратів є чітка потреба подавити кашель. Найчастіше така потреба виникає у разі кашлю, пов'язаного з подразненням слизової оболонки верхніх (надгортанних) відділів дихальних шляхів внаслідок інфекційного або іритативного запального процесу. Показанням для призначення протикашльової терапії, зокрема Глаувенту, є кашель, який погіршує якість життя дитини та її батьків, порушуючи їхній сон та виснажуючи фізично.

Таким чином, діагностичний пошук причин кашлю у дітей потребує виваженого підходу з визначенням індивідуального вектору фармакотерапії. Ще з давніх-давен відомий вислів, що кашель — це «сторожовий пес» людського організму, тому лікар перш за все повинен вирішити, яке значення має цей симптом для конкретного пацієнта — захисне фізіологічне чи патологічне, і лише після цього за потреби проводити відповідну корекцію.

ЛИТЕРАТУРА

1. Катилев А. В. Клиническая пульмонология детского возраста / А. В. Катилев, Д. В. Дмитриев, Е. В. Дмитриева. — Винница : ФЛП Каштелянов А. И., 2013. — С. 174—184.
2. Котлюков В. К. Дифференцированный подход к терапии кашля у детей / В. К. Котлюков, Т. В. Казюкова, Н. В. Антипова, Т. А. Дудина // Педиатрия. — 2011. — № 2. — С. 99—107.
3. Крамарев С. А. Дифференцированный подход к лечению кашля / С. А. Крамарев // Здоровье ребёнка. — 2013. — № 6 (49). — С. 100—104.
4. Селюк М. Н. Дифференцированный подход к выбору противокашлевых препаратов в клинике семейного врача / М. Н. Селюк, Н. Н. Козачок, О. В. Селюк // Здоров'я України. — 2013. — № 2 (303). — С. 5—7.
5. Юрочко Ф. Б. Кашель у сучасній практиці отоларинголога / Ф. Б. Юрочко // Медицина світу. — 2011. — № 4. — С. 8—11.
6. An observational study on cough in children: epidemiology, impact on quality of sleep and treatment outcome / Francesco De Blasio, Peter V. Dicpinigaitis, Bruce K. Rubin [et al.] // Cough. — 2012. — Vol. 8. — P. 1—6.
7. Bailey J. Emily. In children with prolonged cough, does treatment with antibiotics have a better effect on cough resolution than no treatment? / Emily J. Bailey, A. B. Chang // Paediatrics and Child Health. — 2008. — Vol. 13(6). — P. 512—513.
8. Barnes P. J. The problem of cough and development of novel antitussives / P. J. Barnes // Pulmonary Pharmacology. — 2007. — Vol. 20. — P. 416—422.
9. Chang A. B. A multicenter study on chronic cough in children: burden and etiologies based on a standardized management pathway / A. B. Chang, C. F. Robertson, P. P. Asperen // Chest. — 2012. — Vol. 142 (4). — P. 943—950.
10. Chung K. F. Chronic cough: prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough / K. F. Chung, I. D. Pavord // Lancet. — 2008. — Vol. 371. — P. 1364—1374.
11. Faruqi S. Epidemiology and pathophysiology of chronic cough / S. Faruqi, A. Morice // Current Respiratory Medicine Reviews. — 2011. — Vol. 7. — P. 5—9.
12. Gibson P. G. Speech pathology for chronic cough: A new approach / P. G. Gibson, A. E. Vertigan // Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. — 2009. — Vol. 22. — P. 159—162.
13. Heininger U. Update on pertussis in children / U. Heininger // Expert Review of Anti-infective Therapy. — 2010. — Vol. 8 (2). — P. 163—167.
14. Marchant J. M. Evaluation and outcome of young children with chronic cough / J. M. Marchant, A. B. Chang // Chest. — 2006. — Vol. 129. — P. 1132—1141.
15. Massie John. Cough in children: when does it matter? / John Massie // Paediatric Respiratory Reviews. — 2006. — Vol. 7. — P. 9—14.
16. Shields D. Michael. The difficult coughing child: prolonged acute cough in children / Michael D. Shields, Surendran Thavagnanam // Cough. — 2013. — Vol. 9. — P. 11.
17. The Cochrane Library and chronic cough in children: an umbrella review / Liza Bialy, Frank J. Domino, Anne B. Chang [et al.] // Evidence-based Child Health: A Cochrane Review Journal. — 2006. — Vol. 1. — P. 736—742.
18. The natural history of acute upper respiratory tract infections in children / A. Mira, D. Hannay, A. Kapur [et al.] // Primary Health Care Research and Development. — 2011. — Vol. 12 (4). — P. 329—334.

Кашель у детей: диагностические подходы и лечебная тактика

Л.В. Беш, О.И. Мацюра, С.В. Ефимова

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Городской детский аллергологический центр Комунальной городской детской клинической больницы г. Львова, Украина

Показаны механизмы возникновения и физиологическая роль кашля. Акцентируется внимание на необходимости взвешенного подхода к диагностике и лечению кашля у детей.

Ключевые слова: кашель, диагностика, лечение.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):67-71

Cough among children: diagnostic approaches and treatment tactics

L.V. Besh, O.I. Matsyura, S.V. Efimova

Lviv national medical university named after Danilo Galitskiy, Ukraine

State children allergological center of the City community children's hospital, Lviv, Ukraine

It was showed the mechanisms of the origin and the physiological role of the cough. The main focus was on the need for a balanced campaign to diagnosis and treatment of cough among children

Key words: cough, diagnosis, treatment.

Сведения об авторах:

Беш Леся Васильевна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого, Львовский городской детский аллергологический центр.

Адрес: г. Львов, ул. Пилипа Орлика, 4; тел. 0322-93-82-50.

Мацюра О.И. — ассистент каф. педиатрии Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого, Комунальная городская детская клиническая больница г. Львова. Адрес: г. Львов, ул. Пилипа Орлика, 4; тел. 0322-93-82-50.

Ефимова С.В. — Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого, Комунальная городская детская клиническая больница г. Львова. Адрес: г. Львов, ул. Пилипа Орлика, 4; тел. 0322-93-82-50.

Статья поступила в редакцию 3.02.2015 г.

В.В. Бережной

Эффективность использования биологического препарата Этанерцепт у детей с ревматоидным артритом

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):72-82

В обзоре представлены современные подходы к лечению ревматоидного артрита у детей. Показаны результаты многочисленных исследований эффективности и безопасности применения препарата Этанерцепт в терапии данного заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, дети, лечение, Этанерцепт.

Ревматоидный артрит (РА) относится к тяжелым хроническим прогрессирующим заболеваниям у детей и подростков с преимущественным поражением суставов (эрозивно-деструктивным процессом), возможным вовлечением в патологический процесс внутренних органов и систем с лихорадкой, сыпью, поражением сердца, легких, полисерозитом, васкулитом, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, приводящим к инвалидизации пациентов.

Согласно классификации Американской коллегии ревматологов (ACR), одной из распространенных форм поражения суставов у детей является ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — системный, полиартикулярный, олиго (пауци) артикулярный с несколькими вариантами течения: юношеский артрит с системным началом, ЮРА серопозитивный, юношеский полиартрит серонегативный, пауциартикулярный юношеский артрит, поражение глаз (увеит).

Сегодня вместо ЮРА и ЮХА используют название «ювенильный идиопатический артрит» (ЮИА), согласно классификации международной лиги ревматологических ассоциаций ILAR. Ювенильный идиопатический артрит — это гетерогенная группа заболеваний суставов с дебютом у детей в возрасте младше 16 лет, в состав которой входят системный артрит (СА), олигоартрит (ОА) персистирующий, олигоартрит (ОА) распространенный, полиартикулярный с РФ+ или РФ- артрит (ПА) и другие неустановленной этиологии артриты (Durban, 1997; Edmonton, 2001).

Этиология ревматоидного артрита неизвестна. Презентация антигена Т-лимфоцитом осуществляется антиген-презентирующими клетками (дендритными, макрофагами, В-лимфоцитами). Активированные клетки синтезируют провоспалительные цитокины — ИЛ-1, 6, 8, 17, ФНО-α и др. Ключевым моментом патогенеза заболевания является избыточное образование указанных выше цитокинов в синовиальной оболочке суставов с развитием артрита, в синовиальной жидкости и тканях суставов. Системное поражение суставов характеризуется эрозивными изменениями суставного хряща, развитием аутоиммунной реакции к антигенам синовиальной оболочки — образованием анти IgG антител (ревматоидного фактора).

Особенное значение в патогенезе РА отводится трем цитокинам — ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6.

Различают два близких белка — ФНО-α и ФНО-β со сходной активностью по отношению к воспалительной реакции, иммунным и опухолевым процессам. При злокачественных новообразованиях и хронических инфекциях ФНО идентичен фактору кахексии и анорексии (кахектину). В 1975 году Carwell et.al. установили, что этот фактор

обладает высокой противоопухолевой активностью. Поэтому он был назван фактором некроза опухолевых клеток. Источником ФНО-α является активированный макрофаг. Другой белок ФНО-β, или лимфотоксин, был обнаружен в лимфатических узлах иммунизированных крыс (Ruddiella, 1967). Источником его является активированная Т-клетка (Т- и В-лимфоциты, естественные киллеры).

Оба фактора (НОФ) вызывают лизис клеток лимфомы, некроз саркомы, индуцированной метилхолантеном, активируют полиморфноядерные лейкоциты, проявляют антивирусную активность (Fiers et. al., 1991).

Фактор некроза опухоли стимулирует образование лейкотриенов, простагландинов, тромбоксана, увеличивает проницаемость мембран капилляров и повреждение эндотелия сосудов, активирует систему гемостаза, усиливает инсулинорезистентность, обладает иммуномодулирующим, цитотоксическим и противовоспалительным действием.

В физиологических условиях ФНО является основным медиатором воспаления при инфекционном процессе и одним из факторов регуляции иммунного ответа. Он принимает участие в противовирусном, противоопухолевом и трансплантационном иммунитете. Оказывает прямое возбуждение на дифференцировку Т- и В-клеток, а также не прямое на лимфоциты при освобождении других цитокинов — ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, которые активируют хондроциты, остеокласты и фибробласты для высвобождения матриксных металлопротеиназ (ММП), что приводит к развитию эрозий костной ткани и хряща. Является пирогенным фактором, увеличивает выработку гепатоцитами белков острой фазы.

Гиперпродукция ФНО-α играет большую роль в развитии септического шока, при хронических инфекционных процессах, кахексии, анорексии, анемии, триглицеридемии, ДВС-синдроме, множественных травмах, аллергических и аутоиммунных заболеваниях. У больных ЮРА в синовиальной жидкости значительно повышен его уровень. С гиперпродукцией ФНО-α связаны такие клинические проявления ЮИА, как боль, отек, формирование костных эрозий, сужение суставной щели (И.П. Никишина, 2010).

Фактор некроза опухоли является обязательным структурным компонентом туберкулезной гранулемы, поэтому применение его ингибиторов, особенно моноклональных антител (инфликсимаб, адалимумаб) создает условия для активации туберкулеза.

В патогенезе РА важное значение придается другому провоспалительному цитокину — ИЛ-1. Различают

ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , который является преобладающей формой, и ИЛ-1 Ra. Продуцируется в основном макрофагами и моноцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками.

ИЛ-1 β инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, оказывает пирогенный эффект, стимулирует синтез белков острой фазы, других цитокинов (ИЛ-2, 3, 6, TNF- α), активирует Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы, повышает хемотаксис, фагоцитоз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность клеток.

Повышенный уровень ИЛ-1 наблюдается при аутоиммунных заболеваниях, миелоидном лейкозе, СПИДе, ревматоидном артрите, септическом шоке, травмах. Значительное повышение уровня ИЛ-1 приводит к разрушению хрящей в суставах, стимулирует миелопоэз.

Одним из основных патофизиологических эффектов ИЛ-1 при ЮРА является стимуляция фибробластоподобных синовиоцитов к продукции разрушающих хрящ энзимов — коллагеназы, стромелизина, а также подавление продукции компонентов синовиального матрикса (А.М. Гнилорыбов, 2000; J.V. Bathon и соавт., 1994).

Биологической функцией ФНО- α является индукция еще одного провоспалительного цитокина — интерлейкина-6 (ИЛ-6), который синтезируется Т-хелперами 2 типа, макрофагами. Интерлейкин-6 стимулирует синтез белков острой фазы, С-реактивного протеина, фибриногена, образование ревматоидного фактора, гипергаммаглобулинемию и др., в связи с чем он так же, как и ИЛ-1, TNF, отнесен к цитокинам воспаления. Этот мономер с м.м. 19–34 кДа является фактором дифференцировки В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки (плазматические), что играет важную роль в развитии гуморального иммунного ответа при инфекционных заболеваниях.

При многих заболеваниях отмечается повышение уровня ИЛ-6 в плазме крови: аутоиммунных заболеваниях, ревматоидном артрите, псориазе, саркоме Капоши, у ВИЧ-инфицированных лиц, при аллергии и астме, язвенной болезни, панкреатите, глютеновой энтеропатии, болезни Крона, неспецифическом язвенном колите, вирусном гепатите, фиброзе и циррозе печени.

Вместе с другими цитокинами ИЛ-1 стимулирует дифференцировку остеокластов, что приводит к развитию системного остеопороза и эрозий в суставах. Повышенные уровни его определяются в синовиальной жидкости при воспалительном процессе в синовиальной оболочке у больных ЮРА.

Высокие уровни растворимого рецептора ИЛ-6 (SIL-6R) наблюдаются у ВИЧ-инфицированных, при множественных миеломах, В-лимфоцитарных лейкозах.

Результаты исследований F. De Benedetti и соавт. (1991, 1994), A. Martini (1998) показали, что концентрация циркулирующего ИЛ-6 повышена у больных с системным ЮИА и коррелирует с количеством вовлеченных в патологический процесс суставов. Полученные данные дали основание предположить авторам, что системный артрит является ИЛ-6-зависимым заболеванием.

Повышенный уровень ИЛ-6 в синовиальной жидкости свидетельствует также о роли данного цитокина в хроническом воспалении синовиальной оболочки суставов у пациентов с ревматоидным артритом.

По данным ряда авторов, ИЛ-6 играет важную роль в патогенезе системной красной волчанки и положительно коррелирует с индексами активности, СОЭ и уровнем СРБ (Yu Asanuma et al., 2007; P.E. Spronk и соавт., 1992).

Гиперпродукцию ИЛ-6 связывают также с внесуставными проявлениями ювенильного артрита (лихорадка, гипохромная анемия, реактивный тромбоцитоз, синтез острофазовых белков, задержка роста, развитие амилоидоза (А.А. Баранов и соавт., 2013)).

Еще один провоспалительный цитокин (ИЛ-17) наряду с другими цитокинами является одним из факторов трансформации острого иммунного воспаления, которое наблюдается в ранней стадии РА, в хроническое с развитием паннуса. Кроме того, ИЛ-17 стимулирует выработку лиганда семейства ФНО, усиливающего костную резорбцию путем активирования остеокластов.

Оценка активности РА и эффективности терапии

Для определения активности РА (кроме СРБ, СОЭ и др.) используется индекс DAS 28 (Disease Activity Score). Формула для вычисления активности: $DAS\ 28 = 0,56 / \sqrt{ЧБС + 0,28 / ЧПС + 0,70} \ln COЭ + 0,014 OOCЗ$, где:

ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов из следующих 28: плечевые, локтевые, лучезапястные, пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые, коленные;

СОЭ — скорость оседания эритроцитов;

ООСЗ — общая оценка состояния здоровья по 100 мм визуальной аналоговой шкале;

0 — наилучшее состояние здоровья;

100 — наихудшее состояние здоровья в баллах.

Оценка DAS:

0 — ремиссия ($DAS\ 28 < 2,6$);

1 степень — низкая ($2,6 < DAS\ 28 < 3,2$);

2 степень — средняя ($DAS\ 28\ 3,2 - 5,1$);

3 степень — высокая ($DAS\ 28 > 5,1$).

Существует другой вариант оценки суммарной активности РА, рекомендованный Американской коллегией ревматологов (Zebracki, 2004):

$DAS = 0,54 / \sqrt{СИР + 0,065\ КОС + 0,33} \ln COЭ + 0,072 OOCЗ$, где:

DAS — шкала активности заболевания;

СИР — суставной индекс Риги;

КОС — количество опухших суставов;

ООСЗ — общая оценка состояния здоровья по шкале в 100 баллов.

Суставной индекс Риги для оценки состояния суставного синдрома вычисляется в баллах для болевого, суставного и воспалительного индекса.

Болевой индекс определяют при активных и пассивных движениях (в баллах): 0 — боли нет, 1 — незначительная боль, 2 — умеренная боль, в результате чего движения ограничены, 3 — сильная боль, движения резко ограничены или невозможны.

Суставной индекс вычисляется методом пальпации (в баллах): 0 — сустав нечувствительный, 1 — слабая боль, 2 — умеренная боль, больной кривится, 3 — резкая боль, больной одергивает конечность.

Воспалительный индекс (в баллах): 0 — экссудации нет, 1 — экссудация незначительная, 2 — экссудация умеренная, 3 — экссудация резко определяется.

Наиболее популярным и упрощенным есть третий вариант, который включает 4 параметра.

$DAS\ 28 = 0,56 / \sqrt{КБС\ (28) + 0,28\ КОС\ (28) + 0,7} \ln COЭ + 0,014 OOCЗ$, где:

КБС — количество болезненных суставов;

КОС — количество опухших суставов;

ООСЗ — общая оценка состояния здоровья.

Оценка выраженности болевого синдрома проводится по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0 мм

соответствует отсутствию боли, 100 мм — очень сильной боли (Е.И. Алексеева, Т.М. Базарова, 2010).

Визуальная аналоговая шкала (Ликерта):



Оценка индекса функциональной недостаточности (ФН) проводится с помощью специального опросника для родителей CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire). Этот опросник состоит из 30 вопросов и 2 разделов: оценка функционального статуса и уровня дискомфорта (боли) у пациента. Функциональная активность больных оценивается по восьми шкалам — «одевание», «подъем», «еда», «ходьба», «гигиена», «дотягивание», «сила сжатия», «активность». На каждый вопрос есть четыре варианта ответа (без затруднений, умеренные затруднения, серьезные трудности, не может выполнять или нельзя оценить). Минимальное значение индекса функциональной недостаточности — «0», максимальное — «3». Чем меньше значение, тем лучше функциональная способность больного.

Как указывается в «Обзоре сравнительной эффективности медицинских вмешательств АНРО», индекс CHAQ является наиболее изученным для оценки состояния здоровья пациентов с ЮИА с высокой степенью воспроизводимости результатов, но умеренной степенью корреляции с индексами активности заболевания и качеством жизни пациента, хорошим отражением исходной степени инвалидности (К.Л. Юрьев, 2013).

Для оценки структурных повреждений суставов и эффективности лечения используется рентгенологический метод с вычислением общего показателя Шарпа (Total Sharp Score (TSS)) и его компонентов — показателя эрозивного повреждения в баллах и сужение суставной щели (JSN).

Оценка рентгенологической динамики прогрессирования заболевания может быть проведена по модифицированному методу Шарпа (среднее изменение индекса Шарпа от исходного уровня в зависимости от длительности индекса Шарпа от исходного уровня (0–11 мм) считается меньшей динамикой его нарастания).

Для определения эффективности терапии ЮА проводится оценка эффекта по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR pedi). С этой целью анализируются следующие показатели: число суставов с признаками активного воспаления, ограничением их функции, СОЭ и концентрация в сыворотке крови С-реактивного белка, общая оценка врачом активности болезни с помощью 100 мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), оценка пациентом или его родителями общего самочувствия с помощью ВАШ, оценка функциональной способности с помощью опросника CHAQ.

Улучшение состояния пациента по сравнению с исходным уровнем определяется, как минимум, по трем показателям ACR pedi — 30%, 50%, 70%. Об умеренно положительных результатах лечения можно говорить при достижении ACR pedi 30%, о хорошем результате — 50%, очень хорошем — 70%. Некоторые авторы рекомендуют дополнить ACR pedi при наличии отличного клинического эффекта при использовании иммунобиологического препарата Этанерцепта понятием 90% и 100% эффективности (J.T. Cassidy и соавт., 2010; С. Mc. Pain, L. Caun, 2009; D.J. Lovell и соавт., 2003, 2006, 2008). Одна-

ко, как указывается в рекомендации EULAR по лечению РА-2013, использование классификационных критериев ACR существенно облегчает диагностику и лечение пациента, но эти критерии имеют значение только на групповом уровне и разрабатывались для оценки клинических исследований, а не для индивидуального суждения врача-ревматолога относительно конкретного состояния у конкретного пациента в определенный момент (В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич, Ю.В. Белявская, 2013).

Критериями ремиссии заболевания являются:

- 1) отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии, генерализованной лимфаденопатии;
- 2) отсутствие активного синовита и увеита;
- 3) нормальные показатели СОЭ и/или СРБ;
- 4) отсутствие активности болезни по общей оценке врачом (по ВАШ).

Использование в качестве критерия ремиссии значения индекса DAS 28 <2,6, согласно рекомендации EULAR по лечению РА-2013, не рекомендуется.

Согласно новым критериям, достижение ремиссии более тесно коррелирует с улучшением функционального статуса и подавлением структурных повреждений в суставах (А. Balsa и соавт., 2010; G. Sakellariou и соавт., 2013; M. Gartner и соавт., 2013).

Нефармакологическая клиническая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивном состоянии в течение 12 месяцев подряд без противоревматических препаратов. Фармакологическая клиническая ремиссия устанавливается тогда, когда болезнь находится в неактивном состоянии на фоне лекарственной терапии в течение 6 месяцев подряд (Е.И. Алексеева, Т.М. Базарова, 2010).

В связи с тем, что в клинической практике у некоторых пациентов трудно добиться ремиссии, как альтернативную цель терапии целесообразно использовать достижение низкой активности заболевания (рекомендации EULAR по лечению РА-2013).

Одним из главных критериев оценки эффективности лечения РА у детей является наблюдение за динамикой прогрессирования изменений в суставах (количество эрозий и подсчет степени сужения суставной щели) с помощью рентгенологического исследования.

Наиболее часто используемыми методами являются те, которые были разработаны Шарп, Ларсен, D'Van der Heijde, и их модификация различными авторами: Fries и соавт. (с участием Шарпа), 1986, Genant и соавт., 1983, 1998. В 1974 году Ларсен разработал метод, основанный на множестве стандартных рентгенограмм суставов. Этот метод был изменен несколько раз (1977, 1978, 1984, 1985, 1987 гг.). В 1995 году Ларсен разработал метод для оценки рентгенограмм в долгосрочных исследованиях с помощью шкалы оценок суставной щели и эрозий суставов. Оценка проводится в пределах от 0 до 160 баллов. В 1995 году Скотт и др. предложили модификацию метода Ларсена, в 1995 году Ray и Херборн предложили другую модификацию метода Ларсена, в 2000 году модификация предложена Вольфом.

Для оценки рентгенограммы рук и ног при РА широкое распространение получил метод Шарпа (J.T. Sharp) с подсчетом индекса в модификации разных авторов. Вычисляется максимальный общий балл на рентгенограммах суставов наличия эрозий на руках = 160, на ногах — 120, а также максимальный общий балл сужения суставной щели (субвывиха) в суставах рук (120 баллов) и ног (48 баллов). Максимальное количество баллов составляет 448.

Эталонным методом, используемым в большинстве клинических исследований, явился модифицированный

D. Van der Heijde (1999, 2000) метод Шарпа. Как упрощенная альтернатива методу Шарпа, подсчет рентгенограмм в модификации D. Van der Heijde заслуживает внимания, так называемый SENS метод, для простой оценки эрозий и сужения суставной щели суставов. Проводится оценка суставов рук и ног для выявления эрозий в 16 важных областях каждой руки и 6 — в каждой ноге (максимальная оценка эрозий — 32 в суставах рук, 12 — суставах ног). Для оценки сужения суставной щели используется 15 важных зон в каждой руке и 6 в каждой ноге (т.е. 30 в руках и 12 в ногах). За оценкой метода SENS при наличии хотя бы одной суставной эрозии дается 1 балл, при сужении суставной щели хотя бы в одном суставе также дается 1 балл. Таким образом, диапазон SENS метода составляет от 0 до 86 баллов.

Любое рентгенологическое исследование в значительной степени зависит от технического качества рентгенограмм, особенно в отношении воспроизводимости результатов, точного позиционирования для исследования рук и ног — положения posteroanterior. Незначительное изменение в ротации изображения сустава вызывает модификацию в рентгенограммах. Стандартизовать изображения позволяют новые цифровые технологии (F. Guillemin, S. Boini, 2001).

Лечение ревматоидного артрита

Реализация стратегии «Лечение до достижения цели» изложена в рекомендациях EULAR по лечению РА-2013.

Прогресс в изучении роли иммунологических механизмов (ФНО- α , ИЛ-1, 6, 8, 17 и др.), лежащих в основе патологических изменений суставов при РА, способствовал разработке инновационных методов лечения с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — моноклональных антител и рекомбинантных белков, которые ингибируют активность указанных выше провоспалительных цитокинов, патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов.

Различают следующие классы биологических препаратов:

- ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α): Этанерцепт (ЭНЦ), инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пэгол;
- ингибитор рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6) — тоцилизумаб;
- моноклональные антитела к CD 20 — ритуксимаб;
- блокатор активации Т-лимфоцитов — абатацепт;
- антагонисты рецепторов ИЛ-1 — анакина, рилонатсепт;
- антитела к ИЛ-1 — канакинумаб;
- моноклональные антитела (ингибиторы) к ИЛ-12 и к ИЛ-23 — устекинумаб.

Также в терапии РА используется новый синтетический базисный противовоспалительный препарат тофацитиниб (ТОФА) — ингибитор янус (JAK) — киназы.

Следует отметить, что иногда применительно к биологическим препаратам используют термин иммунобиологические. Согласно Порядку проведения экспертизы регистрационных материалов для лекарственных средств, которые подаются на государственную регистрацию, а также экспертизы материалов про внесение изменений к регистрационным материалам на протяжении действия регистрационного свидетельства (в редакции приказа МОЗ Украины от 04.01.2013 г. № 3) термин медицинский иммунобиологический препарат применим к аллергенам, антигенам, вакцинам (анатоксинам), цитокинам, иммуномодуляторам бактериального происхождения, а также созданным на основе органов и тканей, препаратам, получаемым из крови

и плазмы человека, иммунным сывороткам, иммуноглобулинам (включая моноклональные антитела), пробиотикам, интерферонам, другим лекарственным препаратам, предназначенным для использования в медицинской практике с целью лечения, специфической профилактики, диагностике состояния иммунитета (*in vivo*).

Согласно обновленным в 2013 году рекомендациям Европейской антиревматологической лиги (EULAR), лечение РА осуществляется синтетическими и биологическими базисными болезньюмодифицирующими антиревматологическими препаратами (сБАРП и бБАРП). Рекомендовано использовать название «традиционный синтетический базисный антиревматологический препарат» (ТсБАРП) для метотрексата, сульфосалазина, лефлуномида (противопоказан детям до 18 лет). Для нового целевого синтетического базисного антиревматологического противовоспалительного препарата ТОФА рекомендовано название цсБАРП.

Для достижения ремиссии или низкой активности РА назначается в течение 6 месяцев метотрексат с фолиевой кислотой, как основной компонент лечения, и, по показаниям, с добавлением глюкокортикостероидов в низких или умеренно высоких дозах коротким курсом в течение 6 месяцев у пациентов с недостаточной эффективностью метотрексата и глюкокортикостероидов (совместно или без ГК). Нами рассматривается также вопрос о назначении генно-инженерных биологических препаратов в комбинации с метотрексатом при условии, что монотерапия подкожным введением МТ неэффективна.

Первым препаратом, зарегистрированным для лечения ювенильного идиопатического (ревматоидного) артрита, явился Этанерцепт (торговое название Энбрел компании Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн). Препарат с 1998 года используется в США и в странах Европы для лечения РА, а с 1999 года — для лечения ЮРА в США, с 2000 в Европе.

Этанерцепт включен в Рекомендации американского колледжа ревматологии по лечению Ювенильного идиопатического артрита, 2011 с обновлением 2013 г. наряду с другими ингибиторами ФНО- α .

Согласно приказа МЗ Украины от 15.01.2014 г. №31, лекарственный препарат Этанерцепт (Энбрел) был внесен до «Переліку лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади й установи охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 05 вересня 1996 року №1071». Регистрационное свидетельство утверждено приказом МЗ Украины №ИА/13011/01/01 от 3.07.2013 р. №570.

Этанерцепт (Энбрел) представляет собой синтезированный генно-инженерным методом растворимый рецептор к ФНО- α с добавлением Fc-фрагмента человеческого IgG1. Энбрел является конкурентным ингибитором ФНО- α и ФНО- β . Он взаимодействует с рецепторами на клеточной поверхности и, в отличие от других антител к ФНО- α , (таких препаратов как адалимумаб, инфликсимаб), не вызывает лизиса клеток, вовлеченных в процесс воспаления, и нейтрализует только свободный ФНО и не влияет на ФНО, связанный с рецептором (И.П. Никишина, 2010).

Этанерцепт, в отличие от других ингибиторов ФНО- α , не обладает вторичной резистентностью, что позволяет возобновлять лечение после прерывания без увеличения риска побочных эффектов (В.Ю. Конопелько и соавт., 2012). Этанерцепт имеет низкую иммуногенность по сравнению с высокой иммуногенностью инфликсимаба, т.е. не

вырабатываются нейтрализующие антитела. Образование нейтрализующих антител является одной из причин вторичной неэффективности инфликсимаба. При лечении препаратом отмечается низкий риск активации туберкулеза.

Этанерцепт имеет наибольший опыт применения у детей с ювенильным артритом по сравнению с другими иммунобиологическими препаратами.

Этанерцепт назначается при неэффективности предшествующей стандартной противоревматической терапии по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR pedi 30, 50, 70, 90, 100% улучшения) и/или при сохранении высокой клинико-лабораторной активности у детей со средним или тяжелым течением ЮИА с нечувствительностью к метотрексату.

Генно-инженерный биологический препарат ЭНЦ был первым в педиатрической ревматологии, эффект которого изучен при многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании для лечения полиартикулярного варианта ЮРА (ЮИА) в США (1999 г.), странах Европейского Союза (2000 г.) (L. Breda и соавт., C. Pain, L. Mc Cann, 2009; D.J. Lovell соавт., 2006, 2003, 2008).

В исследование были включены пациенты от 4 до 17 лет со средним и тяжелым активным идиопатическим полиартритом и нечувствительностью или непереносимостью метотрексата. Дети продолжали получать стабильную дозу одного нестероидного противовоспалительного препарата и/или преднизолон (0,2 мг/кг/сут с максимумом до 10 мг). Во время первой части этого исследования все пациенты получали Энбрел из расчета 0,4 мг/кг (максимальная разовая доза 25 мг) подкожно два раза в неделю.

Результаты исследований за 8-летний период непрерывного применения ЭНЦ у 69 детей с полиартикулярным вариантом течения ЮРА показали, что изначально в открытом режиме наблюдения у 51 (74%) пациента через три месяца лечения было достигнуто 30% улучшения по критериям ACR pedi. В дальнейшем была исследована плацебоконтролируемая фаза исследования, согласно которой у 20 (77%) из 26 пациентов, получавших плацебо, отмечено обострение заболевания, тогда как на фоне Энбрела только в 6 (24%) случаях из 25 наблюдалось обострение патологического процесса. Последующее исследование 8-летнего периода непрерывного приема Этанерцепта в открытом режиме показало 100% эффективность у 18 детей (D.J. Lovell соавт., 2008).

Мультицентровое исследование ЭНЦ у детей с ЮИА показало, что для достижения эффекта имеет значение срок его применения и клинический вариант ЮИА. Так, у 34 (20%) детей из 179 с ЮИА в первые три месяца приема ЭНЦ клинически значимого эффекта не получено, а пролонгация терапии немного улучшила показатели эффективности у 67%. Наилучшая эффективность терапии (100%) была у пациентов с артритом с энтезитом и псориазическим артритом (M. Otten соавт., 2010). При этом в первые три месяца лечения он был уже высоким — у 83% с псориазическим артритом и у 83% детей с артритом и энтезитом.

Большая группа авторов (В.Ю. Конопелько, Е.С. Жолобова, О.С. Розвадовская, В.Я. Емяшевич, М.Н. Николаева, Е.Ю. Афонина) в 2012–2013 гг. опубликовала в трех сообщениях результаты эффективности лечения детей ЭНЦ с системной (24 детей) и суставной формой ЮИА (19 детей) с высокой (III) степенью активности заболевания. Все дети до назначения Этанерцепта получали массивную базисную иммуносупрессивную терапию при системной форме двумя и более препаратами (глюкокортикоиды per os и повторные курсы пульс-терапии метилпред-

низолоном (100%) в/суставно глюкокортикоиды, метотрексат 10–15 мг/м² в неделю у троих детей в комбинации с лефлуномидом и у двоих детей с циклоспорином А.

Оценка эффективности ЭНЦ была проведена в динамике (6 мес. — 12 мес.) у 11 пациентов с системной и 13 детей с суставной формой ЮИА. Спустя 6 месяцев от начала терапии ЭНЦ у детей с системной формой ЮИА отмечалось уменьшение числа активных суставов с 24,6±15,0 до 13,1±15,0 и суставов с ограничением функции — с 35,1±10,5 до 29±18,2. Снижение острофазовых показателей (СОЭ, СРБ) наблюдалось только у 4 (36,5%) детей. Ответ на ACR pedi-30 был получен у 7, ACR pedi-50 — у 6 и ACR pedi-70 — у 4 больных.

Терапия ЭНЦ оказалась неэффективной только у 4 (36,5%) пациентов, ранее получавших инфликсимаб с последующим назначением тоцилизумаба.

Через 12 месяцев проведена оценка эффективности ЭНЦ у 7 детей: у 5 из них снизились острофазовые показатели активности, уменьшилось среднее число активных суставов, приостановилось прогрессирование эрозий суставов. Через 12 месяцев ответ на ACR pedi-50 был получен у 6, по ACR pedi-70 — у 4 больных, не было эффекта у одного ребенка с системной формой ЮИА.

Что касается эффективности терапии детей с суставной формой ЮИА, то через 6 месяцев от начала терапии ЭНЦ ответ на ACR pedi-30% был у всех, на ACR pedi-50% — у 8 и на ACR pedi-70% — у 6 больных (из обследованных 13 детей). Снизились также острофазовые показатели (у 11 детей).

На основании полученных данных авторы сделали вывод о лучших результатах лечения пациентов с суставной формой ЮИА и менее эффективных при системной форме заболевания. Препарат ЭНЦ использовался в стандартной дозировке — 0,4 мг/кг массы тела 2 раза в неделю подкожно, не сопровождался выраженными нежелательными явлениями.

А.В. Мелешкина, В.Я. Ельяшевич, Е.С. Жолобова, Н.А. Геппе и соавт. (2011) опубликовали положительные результаты лечения терапии ЭНЦ девочки с системной формой ЮРА, серонегативный вариант по РФ, активностью III–I ст., II–IV рентгенологической стадии. Первая инфекция, которая спровоцировала дебют развития артрита, была ротавирусная, а также выявлены антитела к шигеллам флекснера и микоплазменной инфекции, ранний период первичной туберкулезной инфицированности. Заболевание характеризовалось артритом правого коленного сустава, и после лечения (НПС, лечение инфекций) наступала клинико-лабораторная ремиссия. Через 2,5 года после вакцинации против гепатита В появился полиартрит с системными проявлениями заболевания. Базисная терапия (метотрексат, сульфасалезин, ифлунамид) не оказала положительного терапевтического эффекта. Отмечались выраженные проявления полиартрита, мышечная атрофия голеней, бедер, кистовидный остеопороз экзидозов, узур в правом лучезапястном суставе, высокая степень активности. Назначен ЭНЦ, который оказал выраженную терапевтическую активность с клинико-лабораторным улучшением (ACR pedi-90%): исчезли эрозии, пациентка подросла, прибавила в весе. Таким образом, приведенный авторами случай демонстрирует эффективность Этанерцепта (Энбрела) у девочки с системной формой ЮРА.

Интересные данные были представлены американскими авторами (Y. Kimura et. al., 2005) при лечении в детской больнице университетского медицинского центра Хакенсак, Нью Джерси, пациентов с рефрактерным системным началом ЮРА (SOJRA). Было опрошено при помощи стандартизированного опросника 82 пациентов, получавших ЭНЦ в течение двух лет. Оценка эффектив-

ности проводилась на основании снижения (%) показателей острой фазы, применения преднизолона, определения активности поражения суставов и общей оценки врачом активности заболевания.

Проведенный анализ полученных данных показал, что у 46% детей с SOJRA отмечался хороший или отличный ответ на лечение ЭНЦ. Большинство пациентов из них были в состоянии уменьшить дозы кортикостероидов. Однако более чем в половине случаев ответ на Этанерцепт был посредственным или плохим. Авторы считают, что блокада только фактора некроза опухоли при уникальном цитокиновом профиле у пациентов с рефрактерным системным началом ЮРА не может быть оптимальным терапевтическим подходом для лечения этого заболевания у детей, так как существует много доказательств главной роли другого ИЛ-6 в патогенезе ЮРА (Н. Rooney и соавт., 1995; F. de Benedetti и соавт., 1991; R. Keul и соавт., 1998).

Оценка эффективности ЭНЦ у 15 пациентов с системным ЮИА была проведена аргентинскими авторами R.A. Russo и соавт. (2002) в больнице de Pediatria Буэнос-Айрес. В исследование были включены пациенты с системным ЮИА, рефрактерным к высоким дозам МТХ (>или=20 мг/м²/неделю) в течение трех месяцев. Этанерцепт пациенты получали из расчета 0,4 мг/кг 2 раза в неделю вместе с МТХ. Исследуемый период лечения составлял от 5 до 12 месяцев (в среднем 9 месяцев). Вскоре после начала лечения ЭНЦ в комбинации с МТХ было достигнуто улучшение. Однако у большинства пациентов наблюдалось обострение — у 9 (60%) пациентов в среднем через 7, 6 месяца после начала терапии, лечение ЭНЦ было прекращено 7 больным. В процессе наблюдения всем пациентам уменьшались дозы МТХ и кортикостероидов. Авторы считают, что резкое уменьшение дозы МТХ и кортикостероидов, возможно, способствовало последующему возникновению рецидивов (вспышек). Поэтому изменения дозы этих препаратов необходимо делать постепенно.

Еще один анализ результатов лечения ЭНЦ пациентов с различными подтипами ЮИА был представлен Е.Н. Принц и соавт. (2009) в Голландском национальном реестре и проведен сотрудниками кафедры педиатрии (детской ревматологии) в детской больнице Роттердам). Результаты лечения оценивали по критериям ACR Pedi 30, 50 и 70. На основании длительного наблюдения (2,5 года на одного пациента с диапазоном 0,3–7,3 за 146 пациентами с ЮИА с системной формой (27%) полиартрит с Rh+ (81%) Rh (38%) энтезит (3%) и др.) авторы сделали выводы об эффективности и безопасности ЭНЦ у значительной части пациентов с системным ЮИА.

Эффективность ЭНЦ была изучена специалистами из детской больницы Медицинского центра Цинциннати, Огайо, США, D.J. Lovell и соавт. (2000) у 69 пациентов при открытой части многоцентрового исследования и последующем двойном слепом. В конце открытого исследования 74% пациентов до 3 месяцев лечения имели положительный эффект, у 28% детей в возрасте от 4 до 17 лет с ЮРА при анализе двойного слепого рандомизированного исследования после 4-х месяцев лечения отмечено обострение заболевания. В то же время у пациентов, получавших плацебо, обострение наблюдалось в 81% случаев.

В дальнейшем эти же авторы (D.J. Lovell, E.H. Giannini и соавт.) и другие соавторы в количестве 21 человека оценили безопасность и эффективность ЭНЦ у 58 пациентов из 69 первоначально включенных с ЮРА после 8 лет непрерывного лечения. Исследование было расширенным открытым. У 26 (45%) пациентов, непрерывно принимавших в течение 8 лет ЭНЦ, не выявлено случаев туберкулеза,

оппортунистических инфекций, злокачественных опухолей, лимфом, волчанки и др. ACR Pedi 70 ответ или выше был достигнут у 100% пациентов с 8-летними данными (11 из 11).

Эта же детская ревматологическая группа авторов (Е.Н. Джоннини и др.) (18) в 2009 году опубликовали результаты открытого нерандомизированного исследования у разных категорий ЮИА (системный полиартрит, Rh+, Rh), которые получали только МТХ, ЭНЦ или ЭНЦ в комбинации с МТХ в течение трех лет. Частота медицински значимых серьезных инфекций были похожи между 3-мя группами пациентов (1,3, 1,8 и 2,1). Улучшилась также общая активность пациентов, подвижность суставов по сравнению с изначальными данными, которые сохранялись в течение всего 3-летнего периода исследования.

Заслуживает внимания анализ долгосрочного последующего многоцентрового исследования применения ЭНЦ один раз в неделю в дозе 0,8 мг/кг при полиартикулярном ЮИА (G. Horneff и соавт., 2011). Эффективность оценивалась по критериям Ped ACR 30/50/70. Из 17 пациентов трое прекратили лечение в связи с достигнутой ремиссией заболевания; у двоих больных терапия оказалась неэффективной; 9 (53%) пациентов достигли 70 баллов по Ped ACR, 12 (71%) — 50 баллов; 5 (29%) достигли полной ремиссии заболевания и только двое больных перешли на двухразовый прием препарата в связи с недостаточной эффективностью однократного введения. Авторы сделали вывод о том, что это небольшое долгосрочное наблюдательное исследование продемонстрировало хорошую переносимость и эффективность применения ЭНЦ один раз в неделю.

В США разрешено однократное введение в неделю ЭНЦ в дозе 0,8 мг/кг/нед. Некоторыми авторами (G. Horneff и соавт., 2009) был апробирован и показал сопоставимые результаты по сравнению с двухкратным введением в неделю.

Большая группа авторов (14 человек, в состав которой входил указанный выше G. Horneff) опубликовала данные реестра (2004), созданного для контроля детей, получавших ЭНЦ, в Германии и Австрии. Для оценки эффективности использовались критерии Gianinni: продолжительность утренней скованности в минутах, число отекающих, «активных» суставов с ограничением функции, оценка неблагоприятных событий и причин для прекращения лечения ЮИА. У 322 пациентов с ЮИА по критериям Gianinni 30%, 50%, и 70% улучшение было достигнуто, соответственно, в 66%, 54% и 30% случаев после одного месяца, 78%, 61% и 38% — после трех месяцев, 83%, 72% и 52% — после шести месяцев. Терапевтическая эффективность была ниже у пациентов с системным началом артрита. Вывод авторов: лечение ЭНЦ было безопасным, привело к значительному улучшению у большинства больных, резистентных к традиционной терапии.

Немецко-австрийская педиатрическая ревматологическая объединенная исследовательская группа (G. Horneff и соавт.) опубликовала в 2009 году результаты оценки безопасности и эффективности комбинации ЭНЦ с метотрексатом (504 пациента) по сравнению с лечением только ЭНЦ (100 пациентов) ЮИА. Эффективность рассчитывалась по критериям Ped ACR 30/50/70 в открытом нерандомизированном исследовании. В обеих группах больных после 12 месяцев лечения значительно снились показатели активности — до 81%, 74% и 62% пациентов на ЭНЦ и МТ и 70%, 63%, 45% больных на монотерапии ЭНЦ. Авторы указывают на то, что вероятность достижения Ped ACR-70 увеличивается при комбинированной терапии, соотношение шансов — 2.1 (0,5% 1,2 к 3,5). В общей сложности количество нежелательных эффектов

(25 инфекционных и 23 неинфекционных серьезных явлений), в том числе три случая злокачественных новообразований, возникли в группе ЭНЦ с метотрексатом, 1 инфекционный и 3 неинфекционных — в группе монотерапии ЭНЦ.

В доступной нам литературе практически нет сведений по оценке эффективности ЭНЦ (Энбрел) при уменьшении его дозы или при долгосрочном использовании его у пациентов, у которых не было ответа на этот препарат в течение трех месяцев от начала терапии. Некоторые авторы (М.Н. Otten и соавт., 2010) считают, что при задержке клинически значимого ответа по критериям ARE на ЭНЦ у детей с ЮИА в течение трех месяцев оправдано продолжение терапии, по крайней мере, еще на 6 месяцев. По данным авторов, из 20 пациентов, которым было продолжено лечение, в 11 случаях впоследствии был достигнут положительный результат. Опубликованы единичные сообщения о сравнительной эффективности лечения различными ингибиторами ФНО- α (Е.Л. Лучихина, Д.Е. Каратаев, 2008; Kievit и соавт., 2008).

В Голландском регистре по мониторингу лечения РА (DREAM) у 913 пациентов, которые были включены в регистр с 2003 г. по 2007 г., в том числе 707 больных наблюдались не менее года, опубликованы результаты лечения РА адалимумабом (267 больных, 38%), ЭНЦ (289 больных, 41%) и инфликсимабом (151 пациент, 21%). Показаниями к назначению ингибиторов ФНО- α была неэффективность двух БПВП, включая метотрексат, в дозе 24 мг в неделю. Наличие, как минимум, умеренной активности РА (индекс DAS 28 $\leq$ 3,2 балла). Результаты терапии показали, что ответ на лечение по критериям EULAR был равным для адалимумаба и ЭНЦ (57–61%) и превышал ответ на терапию инфликсимабом. Динамика оценки активности процесса с помощью индекса DAS 28 показала, что активность РА быстрее снижалась на фоне лечения адалимумабом и ЭНЦ.

В этом же регистре по мониторингу РА (DREAM) результаты наблюдения за пациентами, получающими различные ингибиторы ФНО- α , по критериям EULAR показали к шестому месяцу лечения ответ на терапию у 75% получавших ЭНЦ, у 78% — адалимумаб и у 57% — инфликсимаб. К 12 месяцу лечения эффективность лечения составляла для ЭНЦ, адалимумаба и инфликсимаба 80%–78%–61% соответственно. Таким образом, ЭНЦ и адалимумаб превышали по эффективности терапию инфликсимабом. Было показано также значительно более низкую иммуногенность при лечении РА ЭНЦ и адалимумаба при образовании антител по сравнению с инфликсимабом.

В голландский регистр пациентов с ЮРА, получающих Этанерцепт вошли 146 педиатрических пациентов: 27% с системным РА, 8% с полиартритом РФ+, 38% с полиартритом РФ-, 19% с олигоартикулярным, 3% с энтезит-ассоциированным и 5% псориатическим артритом. Большинство пациентов (77%) соответствовали критериям ACR- Pedi 30 в первые 3 месяца лечения. Улучшение состояния сохранялось у большинства пациентов, а 36% всех пациентов удовлетворяли критериям ремиссии. У 43 пациентов препараты второго ряда не потребовались. Хотя пациенты с системным ЮРА вначале меньше отвечали на терапию ЭНЦ, чем пациенты с другими подтипами, но те, кто отреагировал показали эффективность терапии в долгосрочной перспективе. Частота серьезных нежелательных явлений была низкой (0,029 пациенто/лет). Результаты регистра показали, что ЭНЦ является эффективным и безопасным в лечении ЮРА, даже при большом количестве пациентов с системным подтипом, включенных в регистр. Наибольшее

улучшение произошло в первые 3 месяца лечения, и поддерживалось в течение долгого времени (75 месяцев) у большинства пациентов. (F. H. M. Prince и соавт., 2009.)

В немецкий регистр, созданный для наблюдения детей, получавших ЭНЦ в Германии и Австрии, были включены 322 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). Терапевтическая эффективность наблюдалась в течение одного месяца после начала лечения. При использовании критериев терапевтического ответа Gianinni 30%, 50% и 70% улучшение у больных ЮИА было достигнуто соответственно в 66%, 54% и 30% после одного месяца, 78%, 61% и 38% после трех месяцев и 83%, 72% и 52% после шести месяцев лечения. Терапевтическая эффективность была ниже у пациентов с системным началом артрита. Общая переносимость была хорошей: на 592 пролеченных пациента — лет было 69 сообщений о неблагоприятных событиях у 56 больных. Оппортунистических инфекции или волчаночно-подобных реакций не наблюдалось. (G Horneff и соавт., 2004)

Интересным, на наш взгляд, является также немецкий регистр JuMBO (Juvenile arthritis MTX/Biologics long-term Observation — Юношеский артрит/Метотрексат/Долгосрочное наблюдение биологической терапии) — постоянное проспективное когортное исследование с включением взрослых пациентов с ЮИА, ранее включенных в национальный ЮИА регистр биологической терапии. В JuMBO, клиническое состояние, терапия и появление неблагоприятных событий документируется врачами каждые 6 месяцев. До декабря 2010 года, 346 пациентов с медианой возраста 21 лет, были включены в регистр JuMBO. У большинства из них наблюдался полиартрит. 78% пациентов получали базисные болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, 45% получали Этанерцепт. Неактивная фаза заболевания была у каждого пятого пациента. Об ограниченных функциональных возможностях сообщили 51% участников, о слабости — 76%. Качество жизни пациенты с РА оценивали ниже, чем группа из общей популяции, но только по физическому здоровью. HRQoL коррелировала с восприятием слабости пациентом. Чаще всего сопутствующими заболеваниями у молодых взрослых с ЮИА были: увеит, связанный с ЮИА, заболевания желчного пузыря и псориаз. Во время периода наблюдения были зарегистрированы 2,1 тяжелых инфекций и 1,5 новое аутоиммунное заболевание на 100 пациенто-лет у пациентов, получавших ЭНЦ. Первые данные в JuMBO регистре указывают на хорошие долгосрочные результаты у пациентов с тяжелым ЮИА, которые лечатся в эпоху биологических препаратов и приемлемый профиль безопасности ЭНЦ (Kirsten Minden и соавт., 2012).

В российском Протоколе ведения пациентов с ювенильным артритом (полиартикулярный ЮИА серонегативный, серопозитивный, псориатический артрит, ассоциированный с энтезитом при непереносимости и/или неэффективности метотрексата или лефлуномида через три месяца при высокой и средней активности болезни, вне зависимости от наличия факторов неблагоприятного прогноза) рекомендовано назначение различных ингибиторов ФНО- α : адалимумаба или ЭНЦ по 0,4 мг/кг в монотерапии при непереносимости метотрексата или в сочетании с ним, абатацепта (А.А. Баранов, Е.И. Алексеева и др., 2013). При ведении пациентов с пауциартикулярным юношеским артритом при неэффективности первого ингибитора ФНО- α возможно переключение на второй. ЭНЦ показан также для лечения пациентов с артритом, ассоциированным с энтезитом и подтвержденным сакроилеитом.

Согласно рекомендациям EULAR (2013), при недостаточной эффективности первого ГИБП следует назначать другой, например ингибитор ФНО- α и иммунобиологический препарат с другим механизмом действия.

Большое значение для практической ревматологии имеет выбор одного из ингибиторов ФНО- α при раннем лечении РА.

Не менее важным является выбор другого иммунобиологического препарата при неэффективности первого ингибитора ФНО- α в терапии РА. При этом следует учесть возможность переключения одного на другой антагонист ФНО- α или замены препаратом с другим механизмом действия (абатасепт, ритуксимаб и др.). В регистрах разных стран существуют некоторые различия в переводе больных РА с одного на другой препарат. Так, например, в Датском регистре (DANBIO — Danisch database for biological treatments) чаще вторым препаратом был адалимумаб (E. Hjardestem и соавт., 2007), в Британском регистре (BSRBR — British Society for Rheumatology Biologics Register) был ЭНЦ (K. Hyrich и соавт., 2007), в Испанском регистре (BIOBADASER) довольно часто переводили пациентов с инфликсимаба на другой препарат (J. Gomez-Reino и соавт., 2006). Несмотря на некоторые различия в переключении на другой препарат, терапия РА была эффективной у большинства пациентов.

Наиболее противоречивые результаты исследования опубликованы при лечении ЭНЦ увеита у пациентов с ЮИА, так как терапевтическая эффективность этого препарата для лечения увеита, особенно хронического, у пациентов с ЮИА еще недостаточно оценена. Так, в исследовании H. Schmelina, G. Horneff (2005) проведен опрос педиатров-ревматологов Германии. По данным анкетирования, у 229 детей, страдающих ЮИА, у 87% больных увеитом и артритом был продемонстрирован значительный или полный ответ при лечении ЭНЦ. Тем не менее у пациентов с ЮИА были во время лечения как рецидивы, так и впервые возникшие увеиты. Особенно это касается пациентов, у которых до начала лечения ЭНЦ уже были рецидивы увеита.

Сравнительная характеристика анти-ФНО в лечении хронического увеита, связанного с рефрактерным ЮИА, у 24 пациентов с увеитом, которые принимали ЭНЦ, и 21 больного при лечении инфликсимабом по данным финских исследователей (P. Tynjala и соавт., 2007) показала большую эффективность инфлексимаба по сравнению с ЭНЦ. Количество вспышек увеита в год было выше ($p=0,015$) у пациентов, принимавших ЭНЦ (1,4), чем у принимавших инфликсимаб. Впервые возник увеит у четырех пациентов, принимавших ЭНЦ, и только

у одного больного на фоне инфликсимаба.

Аналогичные данные приводят A. Galor и соавт. (2006) при анализе эффективности лечения 22 пациентов с увеитом, получавших два указанных выше анти-ФНО- α . Результаты лечения увеита показали более высокую эффективность инфликсимаба по сравнению с терапией ЭНЦ через год после начала лечения, что позволило уменьшить использование токсических стероидов.

Изучение безопасности и эффективности ЭНЦ в лечении увеита, связанного с ЮИА, проведено в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании (J.A. Smith и соавт., 2005). Пять пациентов получали плацебо и семь — ЭНЦ. Положительный эффект от лечения ЭНЦ был у 3-х из 7 детей и у 2-х из 5 пациентов, получавших плацебо. У одного пациента в каждой группе лечение было неудачным. В этом небольшом пилотном исследовании авторами не обнаружено очевидной разницы в воспалении переднего сегмента глаза у пациентов, получавших ЭНЦ и плацебо. Малое число пациентов лимитировало последствия выводов авторов.

Интересные данные были получены учеными из Каролинского института (Скандинавия) и опубликованы в 2013 году. Fernandez Vojvoakh, Paola et. al. в экспериментальных условиях показали, что ЭНЦ эффективно и дозозависимо предотвращает вызванные цитокином нарушения роста костей (ИЛ-1, TNF- α) в культивируемых костях. Комбинация ЭНЦ и анакиры с IGF-1 дополнительно улучшают рост костей.

Согласно инструкции для использования медицинского иммунобиологического препарата «Энбрел», показанием у детей и подростков является полиартикулярный ЮИА у детей в возрасте два года и старше. Препарат вводится подкожно из расчета 0,4 мг/кг массы тела (максимальная доза 25 мг) два раза в неделю. При отсутствии эффекта от лечения через четыре месяца от начала применения следует рассмотреть целесообразность его отмены.

Из побочных эффектов наблюдаются инфекционные заболевания, которые часто бывают в амбулаторной практике, редко — головная боль, тошнота, боль в животе, рвота.

Пациентов следует обследовать на наличие инфекций, в т.ч. туберкулеза, вирусного гепатита В и С и других заболеваний.

В заключение можно сказать о необходимости использования в практической деятельности детских кардиоревматологов Украины иммунобиологического препарата Этанерцепт для лечения ревматоидного артрита у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В. Метотрексат «золотой стандарт» лечения ювенильного ревматоидного артрита. *Вопр. совр. Педиатрии*. 2011; 10 (1): 42–49.
2. Алексеева Е. И., Бзарова Т.М., Валиева С.И. Эффективность и безопасность человеческого моноклонального антитела к ФНО α у детей с ювенильным идиопатическим артритом при первичной и вторичной неэффективности других генно-инженерных биологических препаратов. *Вопр. совр. педиатрии*. 2012; 11 (4): 82–88.
3. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Валиева С.И. и др. Биологическая терапия в педиатрической ревматологии. *Вопр.совр.педиатрии*. 2013; 10 (1): 5–16.
4. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Васильева С.И. и др. Безопасность применения ингибиторов факторов некроза опухоли альфа во взрослой и детской ревматологической практике. *Вопр. совр. педиатр* 2010; 9(1):2–15.
5. Жолобова Е.С., Чебышева С.Н., Геппе Н.А. и др. Клинико-рентгенологическая динамика у пациента с системной формой ювенильного ревматоидного артрита на терапии этанерцептом. *Леч. врач* 2011;4:83–5.
6. Коваленко В.Н., Борткевич О.П., Белявская Ю.В. Новая стратегия терапии ревматоидного артрита (на основании пересмотра рекомендаций Европейской антиревматической лиги по лечению синтетическими и биологическими базисными болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами). *Украинский ревматологический журнал*. №454 (4) 2013
7. Конопелько, О. Ю. Эффективность этанерцепта в лечении различных вариантов ювенильного идиопатического артрита / О. Ю. Конопелько [и др.]. — 2012, С. 115–119. — Библиогр. в конце ст.
8. Лучихина Е. Л., Каратеев Д. Е. Ранняя диагностика РА: проблемы и решения // *Рос. мед. вестн.* 2008. № 4. С. 21–25.

9. Никишина И.П. Растворимые рецепторы к фактору некроза опухоли (этанерцепт) в терапии ювенильного артрита. Рус мед. Журн. 2009; 17 (3):2–7.
10. Юрьев К.Л. (2012) Сравнительная эффективность и безопасность лекарственных средств: данные систематических обзоров DERP. Укр. мед. часопис, 6(92): 90–96
11. Balsa A., de Miguel E., Castillo C., et al. Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(4):683–90. DOI: 10.1093/rheumatology/kep442. Epub 2010 Jan 4.
12. Breda L., Del Torto M., De Sanctis S., Chiarelli F. (2011) Biologics in children's autoimmune disorders: Efficacy and safety. *Eur J Pediatr*. 2011; 170: 157–167.
13. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M. et al. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2010. 794 p.
14. de Benedetti F., Massa M., Robbioni P., Ravelli A., Burgio G.R., Martini A. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1158–63.
15. Fries JF, Bloch DA, Sharp JT, McShane DJ, Spitz P, Blum GB, Forrester D, Genant H, Goffon P, Richman S, et al. Assessment of radiologic progression in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 1986 Jan;29(1):1–9.
16. Gartner M., Mandl P., Radner H., et al. Sonographic joint assessment in rheumatoid arthritis: Associations with clinical joint assessment in remission. *Arthritis Rheum*. 2013;65(8):2005–14. DOI: 10.1002/art.38016.
17. Genant HK (1983) Methods of assessing radiographic change in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 75:35–47
18. Genant HK, Jiang Y, Peterfy C, Lu Y, Redei J, Countryman PJ (1998) Assessment of rheumatoid arthritis using a modified scoring method on digitized and original radiographs. *Arthritis Rheum* 41:1583–1590
19. Giannini E, Ilowite N, Lovell D, Wallace C, Rabinovich C, Reiff A, Higgins G, Gottlieb B, Chon Y, Lin S-L. The long-term safety of etanercept (Enbrel®) in children with polyarticular or systemic juvenile rheumatoid arthritis. Interim results of a 3-year, open-label registry [oral presentation]. ACR Keystone Pediatric Rheumatology Symposium; 1–5 March 2008; Keystone.
20. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, Wallace CA, Rabinovich CE, Reiff A et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(9):2794–804.
21. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, BIOBADASER Group: Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2006; 48:2122–2127.
22. Guillemin F, Oedegaard S, Gørard N, Billot L, Boini S, Kvien TK. Reproducibility and sensitivity to change of 5 scoring methods for hand X-ray damage in rheumatoid arthritis [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2001;59(suppl 1):214.
23. Hjardev E., Ostergaard M., Pödenphant J. et al. Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1184–9.
24. Horneff G., Schmeling H., Biedermann T., Foeldvari I., Ganser G., Girschick H.J., et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1638–44.
25. Horneff G., DeBock F., Foeldvari T., Girschick H.J. et al. Safety and efficacy of combination of Etanercept and Methotrexate compared to treatment with Etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Preliminary data from the German JIA Registry// *Ann Rheum Dis*. Published online 15 Apr 2008; doi: 10.1136/ard.2007.087593
26. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D, Schmeling H: Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Preliminary data from the German JIA registry. *Ann Rheum Dis* 2008 [Epub ahead or print].
27. Horneff G., Schmeling H., Biedermann T., et al, for the Paediatric Rheumatology Collaborative Group. The German Etanercept Registry for Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 63:1638–44.
28. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons D, Silman AJ. (2007). Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum*, 56(1), 13–20. eScholarID:1d15592 |DOI:10.1002/art.22331
29. Keul R., Heinrich PC, Muller-Newen G, Muller K, Woo P. A possible role for soluble IL-6 receptor in the pathogenesis of systemic onset juvenile chronic arthritis. *Cytokine* 1998;10:729–34.
30. Kietz D.A., Pepmueller P.H., Moore T.L. Clinical response to etanercept in polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis//*J. Rheumatol*. 2001; 28: 360–362.
31. Kievit W., Adang E.M., Fransen J. et al. The effectiveness and medication costs of three anti-TNFα agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data // *ARD*. 2008. — №5. — P. 75.
32. Kimura Y., Pinho P., Walco G. et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32:935–42.
33. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis//*N. Engl. J. Med*. 2000, 16, 342 (11), 763–769.
34. Lovell DJ, Giannini E.H., Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore J, Finck BK: Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis, pediatric rheumatology collaborative study group. *N Engl J Med* 2000, 342:763–769.
35. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis//*N. Engl. J. Med*. 2000; 16, 342 (11): 763–769.
36. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:218–26;
37. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Nocton J, Stein LO, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1987–94;
38. Lovell D.J., Reiff A., Jones O. Y., Schneider R. et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis//*Arthritis Rheum*. 2006; 54: 1987–1994.
39. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin SL, Baumgartner SW, Giannini EH, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group: Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008, 58:1496–1504.
40. Lovell D.J., Reiff A., Ilowite N.T., Wallace C.A. et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous Etanercept therapy in patients with Juvenile rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum*. 2008; 58; 5: 1496–1504.
41. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J, Elewaut D, Foeldvari I, Gerloni V, Rovinsky J, Minden K, Vehe RK, Weiner LW, Horneff G, Huppertz HJ, Olson NY, Medich JR, Carcereri-De-Prati R, McIlraith MJ, Giannini EH, Martini A, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, Pediatric Rheumatology International Trials Organisation: Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008, 359:810–820.
42. Lovell D.J., Reiff A., Ilowite N. T., Wallace C. A. et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous Etanercept therapy in patients with Juvenile rheumatoid arthritis//*Arthritis Rheum*. 2008; 58; 5: 1496–1504.
43. Otten M., Prince F., Twilt M. et al. Delayed clinical response in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J.Rheumatol*. 2010; 37: 665–667.

**ЕНБРЕЛ працює інакше:
це сприяє довготривалим перевагам в ефективності
при лікуванні Ваших пацієнтів**



**ЕНБРЕЛ – розчинний рецептор ФНП –
імітує дію природніх рецепторів ФНП^{1,2}**

**Немає потреби нарощувати дозу
або збільшувати частоту прийому
препарату^{1,2}**

- Розчинний рецептор ФНП
- Зручний спосіб введення

Література: 1. Інструкція до медичного застосування Енбрел.
Реєстраційне посвідчення UA/13011/01/01 від 03.07.2013
2. Scallon R, Cai A, Solowski N, et al. Binding and functional
comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists.
J Pharmacol Exper Ther. 2002;301:418-426



За додатковою інформацією звертатися
у Представництво «Файзер Ейч. Сі. Пі.
Корпорейшн» в Україні, 03608, м. Київ,
вул. Амосова 12. Тел.: (044) 291-60-50



Енбрел® (етанерцепт, рекомбінантний хімерний білок р75Fc) 25 або 50 мг етанерцепта у розчині для ін'єкцій у попередньо-наповненому шприці/ручці у комплекті з розчинником та стерильним комплектом для ін'єкцій №4 у пластиковому контейнері.

Коротка інструкція для медичного застосування.

Покази до застосування. Ревматоїдний артрит: в комбінації з метотрексатом, коли відповість на базисну терапію недостатня, як монотерапія при непереносимості метотрексата, чи коли тривале лікування метотрексатом не потрібно, також для лікування тяжкого активного та прогресуючого ревматоїдного артрита у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували терапію метотрексатом; поліартрикулярний ювенільний ідеопатичний артрит у дітей та підлітків у віці від 2 років, у яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість метотрексата; псоріатичний артрит активний та прогресуючий у випадках недостатньої відповіді на базисну терапію, тяжкий активний анкілозуючий спонділіт у випадках недостатньої ефективності традиційної терапії; помірний або тяжкий бляшковий псоріаз з протипоказами та непереносимістю іншої системної терапії або якщо це лікування було неефективним; лікування хронічного тяжкого бляшкового псоріазу у дітей та підлітків у віці від 6 років, у яких при використанні інших методів системної терапії або фототерапії не було досягнуто достатнього контролю над перебігом захворювання або спостерігалась непереносимість такого лікування. **Спосіб застосування та дози:** препарат вводять підшкірно, перед застосуванням нагріти до кімнатної температури (залишити при кімнатній температурі на 10-15 хвилин). Рекомендована доза 25 мг два рази в тиждень або 50 мг один раз в тиждень. При бляшковому псоріазі аналогічно, або альтернативно можна застосовувати 50 мг два рази в тиждень не більше 12 тижнів. При поліартрикулярному ювенільному ідеопатичному артриті у віці від 2 років доза 0,4 мг/кг маси тіла (максимальна разова доза 25 мг) два рази в тиждень. При бляшковому псоріазі у дітей від 6 років доза 0,8 мг/кг (максимальна разова доза 50 мг) один раз в тиждень не більше 24 тижнів. **Протипокази:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Сепсис або ризик виникнення сепсису. Активні інфекційні процеси, включаючи хронічні або локалізовані інфекції. Побічна дія: інфекції, алергічні реакції, зуд, реакції у місці введення. **Особливості застосування:** з обережністю у пацієнтів з рецидивуючими або хронічними інфекціями, при гепатитах B та C, зловживанні наркотиками та гематологічними порушеннями в анамнезі, неможна починати лікування при активному туберкульозі, неможна застосовувати живі вакцини одночасно з лікуванням. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. Взаємодія з іншими лікарськими засобами: суїчне застосування з занаїрою, абагациетом та сульфазалазином не рекомендується. Не слід змішувати Енбрел з іншими лікарськими засобами. **Фармакологічні властивості:** Етанерцепт – хімерний білок рецептора фактора некрозу опухолі людини та р75Fc, отриманий по технології рекомбінантної ДНК методом генної інженерії. **Категорія відпуску:** По рецепту.

Реєстраційне свідоцтво № UA/13011/01/01 від 03.07.2013

Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику.

Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією.

WUKENB0215023

44. Pain C., McCann L. Challenges in the management of juvenile idiopathic arthritis with etanercept. *Biologics: Targets & Therapy* 2009;3:127–139.
45. Prince F.H. M., Twilt M., ten Cate R., Van Rossum M. A. J. et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in JIA: the Dutch national register // *Ann Rheum Dis*. Published online 15 Apr 2009 doi: 10.1136/ard.2007.087411.
46. Rooney M., David J., Symons J., Di Giovine F., Varsani H., Woo P. Inflammatory cytokine responses in juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34:454–60.
47. Sakellariou G., Scire CA., Verstappen SM, et.al. In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR/EULAR definition of remission identifies patients with persistent absence of functional disability and suppression of ultrasonographic synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):245–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012 — 201–817. Epub2012 Oct 11.
48. Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 53(1):18–23
49. Tynjala P, Lindahl P, Honkanen V, Lahdenne P, Kotaniemi K. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(4):548–50.
50. Van der Heijde DM, Wolfe F, Larsen A. (2000). Assessing radiographic status of rheumatoid arthritis: introduction of a short erosion scale. *JRheumamol* 27:2090–2099.
51. Van der Heijde DM, Lassere M, Boers M, et. al. (1999). Smallest detectable difference in radiological progression. *JRheumamol* 26:731–739.
52. Prince F H M, M Twilt, R ten Cate. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:635–641.
53. G Horneff, H Schmeling, T Biedermann. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1638–1644.
54. Kirsten Minden, Martina Niewerth, Angela Zink. Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO. *Rheumatology* 2012;51:1407_1415

Ефективність використання імунобіологічного препарату Етанерцепт у дітей з ревматоїдним артритом

В.В. Бережний

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

В огляді наведено сучасні підходи до лікування ревматоїдного артриту у дітей. Показано результати численних досліджень ефективності і безпечності застосування препарату Етанерцепт у терапії даного захворювання.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, діти, лікування, Етанерцепт.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):72-82

The effectiveness of the use of Etanercept immunobiological preparation in children with rheumatoid arthritis

V.V. Berezhnoi

P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

The modern approaches to the treatment of rheumatoid arthritis in children are presented in the review. The results of numerous studies on the efficacy and safety of the Etanercept preparation in the treatment of present disease are shown.

Key words: rheumatoid arthritis, children, treatment, Etanercept.

Сведения об авторах:

Бережний Вячеслав Владимирович — д-р мед. н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Статья поступила в редакцию 18.12.2014 г.

УДК: 616.12-007-053.1-089-085.381+615.381

В.А. Жовнір, С.О. Кузьменко, К.С. Часовський

Дослідження впливу об'єму трансфузії донорських еритроцитів під час операції артеріального переключення у новонароджених на безпосередні результати лікування

Державна установа «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):83-86; doi 10.15574/SP.2015.65.83

Мета: визначення об'єму гемотрансфузії донорських еритроцитів під час операції артеріального переключення у новонароджених, що супроводжується погіршенням безпосередніх результатів лікування.

Пацієнти і методи. У дослідження увійшов 251 новонароджений, прооперований протягом періоду новонароджено-сті з приводу транспозиції магістральних судин. Для визначення впливу кількості перелитої крові на безпосередні результати лікування пацієнти були розподілені на чотири групи залежно від кількості перелитих компонентів донорської крові. Аналізувалися кількість перелитих донорських еритроцитів під час операції артеріального переключення, а також тривалість штучної вентиляції легень (ШВЛ) та перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ).

Результати. Встановлено, що тривалість ШВЛ статистично значуще збільшується при застосуванні 70 мл донорських еритроцитів під час кардіохірургічного втручання. Тривалість перебування у ВРІТ статистично значуще збільшується при переливанні донорських еритроцитів в об'ємі, що перебільшує 110 мл.

Висновки. Отримані дані можна використовувати при прогнозуванні безпосередніх результатів лікування новонароджених з ТМС.

Ключові слова: новонароджений, транспозиція магістральних судин, операція артеріального переключення, гемотрансфузія.

Вступ

Кардіохірургічні втручання у новонароджених зазвичай супроводжуються масивною гемотрансфузією [1]. Переливання компонентів донорської крові асоційоване з розвитком імунологічних, інфекційних та алергічних ускладнень [2–4]. Окрім того, за даними аудиту ускладнень гемотрансфузії у Великобританії у 2005–2010 рр., відомо, що у дітей першого року життя ускладнення зустрічаються утричі частіше, ніж у дорослих, та удвічі — ніж у дітей молодше 18 років [5]. Водночас у літературних джерелах не акцентується увага на кількості перелитих компонентів донорської крові, при яких можна очікувати погіршення безпосередніх результатів лікування. У даному дослідженні ми спробували визначити, при якому об'ємі гемотрансфузії у новонароджених, прооперованих в умовах штучного кровообігу, можна очікувати подовження тривалості штучної вентиляції легень (ШВЛ)

та перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ).

Мета дослідження — визначення об'єму гемотрансфузії донорських еритроцитів під час операції артеріального переключення у новонароджених, що супроводжується погіршенням безпосередніх результатів лікування.

Матеріал і методи дослідження

В основу роботи покладено дослідження новонароджених пацієнтів, які були прооперовані в умовах ШК у Державній установі «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії Міністерства охорони здоров'я України» (ДУ «НПМЦДКК») за період з 30.09.2009 по 31.12.2013.

Поглиблене вивчення зв'язку між кількістю перелитих еритроцитів та післяопераційними показниками в неонатальній кардіохірургії проводилося у 251 новонароджено-

Таблиця 1

Передопераційна характеристика пацієнтів з транспозицією магістральних судин

Показник		Значення	
		N	%
Розподіл за діагнозом	Транспозиція магістральних судин	171	68
	Транспозиція магістральних судин, дефект міжшлуночкової перетинки	74	29
	Транспозиція магістральних судин, коартація аорти	4	1,6
	Транспозиція магістральних судин, пластика лівої гілки легеневої артерії	2	1
	Транспозиція магістральних судин, дефект міжшлуночкової перетинки з пластикою вихідного тракту лівого шлуночка	1	0,4
	Всього	253	100
Передопераційний перебіг	Стать	чол.	188
		жін.	74
			65
	Штучна вентиляція легень		26
			38
	Процедура балонної атріосептостомії		15
		140	55

Таблиця 2

Порівняння тривалості ШВЛ та перебування у ВРІТ між групами пацієнтів, які отримали різну кількість донорських еритроцитів під час хірургічного втручання

Група	Загальна кількість еритроцитів, перелитих в операційній, мл	ВРІТ (діб)	ШВЛ (год.)
I (n=75)	0	6 (5–8)	32 (23–48)
II (n=52)	1–70	5 (4–7)	26 (20–53)
III (n=72)	71–110	6 (5,7–7,9)	48 (28–68)
IV (n=54)	більше 111	7,9 (6–16,3)	48 (28–99)
P value		<0,001	<0,001

Таблиця 3

Статистична значущість відмінності ШВЛ між групами пацієнтів, що отримали різний об'єм донорських еритроцитів (p value)

Група пацієнтів (тривалість ШВЛ, год.)	Група пацієнтів (тривалість ШВЛ, год.)			
	I 32 (23–48)	II 26 (20–53)	III 48 (28–68)	IV 48 (28–99)
I – 32 (23–48)		0,223	<0,05	<0,05
II – 26 (20–53)		-	<0,05	<0,001
III – 48 (28–68)		-	-	0,527
IV – 48 (28–99)		-	-	-

го з діагнозом «Транспозиція магістральних судин» (ТМС). Передопераційні показники досліджуваних пацієнтів наведені у таблиці 1.

На момент хірургічного втручання середній вік пацієнтів становив 5,1 доби та коливався від 2 годин після народження до 29 днів. Усі включені у дослідження пацієнти були прооперовані протягом періоду новонародженості. Середня маса пацієнтів складала 3,4 кг та коливалась в межах від 2,5 кг до 4,8 кг. Пацієнти з масою тіла менше 2,5 кг були виключені із дослідження у зв'язку із складністю хірургічного втручання у пацієнтів з такою вагою та неможливістю об'єктивно оцінювати ефективність заходів кровозбереження. Усі пацієнти були доношеними, із середнім гестаційним віком 39 тижнів (від 38 до 43 тижнів), із середньою оцінкою стану при народженні за шкалою Апгар на першій хвилині сім балів (коливання від трьох до дев'яти) та на п'ятій хвилині – вісім балів (коливання від трьох до десяти балів). Середня тривалість передопераційного перебування у відділенні реанімації ДУ «НПМЦДКК» складала два дні, коливалась від нуля до 14 днів.

Для визначення впливу кількості перелитої крові на безпосередні результати лікування ми розподілили всіх пацієнтів на чотири групи (квартили) залежно від кількості перелитих компонентів донорської крові:

1. Перша група (n=75) – пацієнти прооперовані без застосування компонентів донорської крові.
2. Друга група (n=52) – пацієнти, у яких під час операції перелито не більше 70 мл донорських еритроцитів.
3. Третя група (n=72) – пацієнти, у яких під час операції перелито від 71 до 110 мл донорських еритроцитів.
4. Четверта група (n=54) – пацієнти, яким під час операції переливали більше 110 мл донорських еритроцитів.

Ми проаналізували кількість перелитих донорських еритроцитів під час операції артеріального переключення, а також тривалість ШВЛ та перебування у ВРІТ. Статистична обробка даних проводилась із застосуванням програмного пакету SPSS 21 (IBM, USA). Первинна статистична обробка даних включала розрахунок медіани М, 25 та 75 перцентилі. Для статистичного порівняння значень трьох і більше груп використовували Kruskal Wallis Test, двох груп – Mann–Whitney U-test. Для визначення кореляційного зв'язку використовувався R-критерій Спірмана. У всіх процедурах статистичного аналізу критичний рівень значущості «р» приймався за 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Ми провели аналіз кореляційного зв'язку між кількістю перелитих донорських еритроцитів під час операції артеріального переключення та тривалістю перебування у ВРІТ та ШВЛ. Кореляційний аналіз підтвердив наявність зв'язку між кількістю перелитих донорських еритроцитів в умовах операційної та тривалістю ШВЛ ($r=0,3$; $p<0,001$) і перебування у ВРІТ ($r=0,3$; $p<0,001$). Далі ми визначали, чи відрізняється тривалість ШВЛ та перебування у ВРІТ між пацієнтами, які отримували різний об'єм гемотрансфузії. Для цього пацієнтів чотирьох груп порівнювали за основними показниками післяопераційного перебігу (табл. 2).

Тривалість ШВЛ та перебування у ВРІТ у пацієнтів, що отримали різний об'єм гемотрансфузії в умовах операційної, статистично значуще відрізнялися один від одного. Слід зазначити, що тривалість ШВЛ та тривалість перебування у ВРІТ не однаково змінюються залежно від кількості перелитих еритроцитів в операційній. Для того, щоб з'ясувати, як відрізняються ці показники між собою, ми порівняли ці показники в окремо взятих групах спостереження. Результати порівняння тривалості ШВЛ наведені у таблиці 3.

Статистично значущою є різниця у тривалості ШВЛ між пацієнтами, що не отримували гемотрансфузію донорських еритроцитів (група 1, табл. 2), та пацієнтами, що отримували гемотрансфузію еритроцитів, що не перевищує 70 мл. Водночас статистично значуща різниця вже визначається між другою та третьою групою (об'єм гемотрансфузії 71–110 мл, табл. 2). Окрім того тривалість ШВЛ статистично довша у третій групі порівняно з першою. Важливо зазначити, що при збільшенні об'єму гемотрансфузії (пацієнти групи 4, табл. 2) тривалість ШВЛ змінюється статистично незначно порівняно із третьою групою пацієнтів, проте є статистично значно довшою порівняно з першою та другою групами пацієнтів.

Таким чином, можна попередньо зробити висновки що, трансфузія донорських еритроцитів під час хірургічного втручання в об'ємі, що перевищує 70 мл, супроводжується подовженням ШВЛ.

Наступним етапом ми проаналізували відмінності у тривалості перебування у ВРІТ між пацієнтами, що отримали різний об'єм трансфузії еритроцитів в операційній (табл. 4). Як видно з таблиці 4, статистично значуща різниця у тривалості перебування у ВРІТ спостерігається між

Таблиця 4

Статистична значущість відмінностей тривалості перебування у ВРІТ між групами пацієнтів, що отримали різний об'єм донорських еритроцитів

Групи пацієнтів (ВРІТ, діб)	Група пацієнтів (ВРІТ, діб)			
	I 6 (5–8)	II 5 (4–7)	III 6 (5,7–7,9)	IV 7,9 (6–16,3)
I – 6 (5–8)		<0,05	0,474	<0,05
II – 5 (4–7)		-	<0,001	<0,001
III – 6 (5,7–7,9)		-	-	<0,05
IV – 7,9 (6–16,3)		-	-	-

пацієнтами, що не отримували гемотрансфузію донорських еритроцитів (група I, табл. 2), та пацієнтами, що отримували гемотрансфузію еритроцитів, яка не перевищувала 70 мл. Пацієнти другої групи перебували у ВРІТ на один день менше. Водночас не виявлено статистично значущої різниці між першою та третьою групами пацієнтів (об'єм гемотрансфузії 71–110 мл, табл. 2). Тривалість перебування у ВРІТ майже однакова (медіана склала по шість днів) для пацієнтів, що отримували трансфузію еритроцитів від 71 до 110 мл (третья група) та пацієнтами, що не отримували гемотрансфузії. Тривалість перебування у ВРІТ статистично довша у третій групі, ніж в другій (табл. 4). Окрім того тривалість ШВЛ статистично значно довша у третій групі порівняно з першою та другою групами (табл. 3). Важливо зазначити, що при збільшенні об'єму гемотрансфузії (пацієнти групи IV, табл. 2) тривалість перебування у ВРІТ збільшується статистично значуще порівняно із третьою групою пацієнтів, з першою та другою групами пацієнтів (табл. 4).

Таким чином, узагальнивши дані з таблиці 4, можна припустити, що для подовження тривалості перебування у ВРІТ критичним значенням об'єму гемотрансфузії в умовах операційної може бути 110 мл донорських еритроцитів.

Висновки

Результати дослідження продемонстрували, що тривалість ШВЛ збільшується статистично значуще при переливанні під час операції 70 мл донорських еритроцитів; тривалість перебування у ВРІТ статистично значуще збільшується при переливанні 110 мл донорських еритроцитів під час операції. Ці дані можна використовувати при прогнозуванні безпосередніх результатів лікування новонароджених з ТМС. Проте для глибшого розуміння негативних наслідків лікування новонароджених з ТМС необхідне проведення більш широкого дослідження з визначенням усіх факторів, що можуть впливати на кінцевий результат лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Часовський К. С. Застосування аутологічної пуповинної крові при корекції складних вроджених вад серця в умовах штучного кровообігу : автореф. дис. ... канд. мед. наук / К. С. Часовський. — К., 2014. — 24 с.
2. A prospective microbiologic surveillance program to detect and prevent the transfusion of bacterially contaminated platelets / R. Yomtovian, H. M. Lazarus, L. T. Goodnough [et al.] // Transfusion. — 1993. — Vol. 33. — P. 902–909.
3. AuBuchon J. P. Safety of the blood supply in the United States: opportunities controversies / J. P. AuBuchon, J. D. Birkmeyer, M. P. Busch // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 127. — P. 904–909.
4. Goodnough L. T. Transfusion medicine: looking to the future / L. T. Goodnough, A. Shander, M. E. Brecher // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 161–169.
5. Harrison E. Serious hazards of transfusion in children (SHOT) / E. Harrison, Ph. Bolton // Pediatric Anesthesia. — 2011. — Vol. 21, № 1. — P. 10–13.

Исследование влияния объема трансфузии донорских эритроцитов во время операции артериального переключения у новорожденных на непосредственные результаты лечения

В.А. Жовнир, С.А. Кузьменко, К.С. Часовский

Государственное учреждение «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины», г. Киев

Цель: изучение объема гемотрансфузии донорских эритроцитов во время операции артериального переключения у новорожденных, что сопровождается ухудшением непосредственных результатов лечения.

Пациенты и методы. В исследование вошел 251 новорожденный, прооперированный в течение периода новорожденности по поводу транспозиции магистральных сосудов (ТМС). Для определения влияния количества перелитой крови на непосредственные результаты лечения пациенты были распределены на четыре группы в зависимости от количества перелитых компонентов донорской крови. Анализировались количество перелитых донорских эритроцитов во время операции артериального переключения, а также продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Результаты. Установлено, что продолжительность ИВЛ статистически значимо увеличивается при применении 70 мл донорских эритроцитов во время кардиохирургического вмешательства. Продолжительность пребывания в ОРИТ статистически значимо увеличивается при переливании донорских эритроцитов в объеме, превышающем 110 мл.

Выводы. Полученные данные можно использовать при прогнозировании непосредственных результатов лечения новорожденных с ТМС.

Ключевые слова: новорожденный, транспозиция магистральных сосудов, операция артериального переключения, гемотрансфузия.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):83-86; doi 10.15574/SP.2015.65.83

Examination of the effect of volume of red blood cell transfusion of donor during the arterial switch operation in newborns on the short-term results of treatment

V.A. Zhovnir, S.A. Kuzmenko, K.S. Chasovskyi

State Institution «Scientific and Practical Medical Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine», Kiev

Objective: Examination of the volume of red blood cells transfusion of donor during the arterial switch operation in newborn accompanied by deterioration of the short-term results of treatment.

Patients and methods. A total of 251 newborns operated during the neonatal period for the reason of the transposition of the great vessels (TGS) were included to the study. For determination of the influence of the number of transfused blood on the short-term results of treatment, patients were divided into four groups depending on the number of transfused blood components. The number of transfused donor red blood cells during the switch operation and also the duration of artificial lung ventilation (ALV) and stay in the Intensive care unit (ICU) were analyzed.

Results. It is found that the duration of artificial lung ventilation was significantly increased for the period of application of 70 ml of donor red blood cells during the cardiac surgery. Length of stay in the ICU was significantly increased by transfusion of donor red blood cells in excess of 110 ml.

Conclusions. The obtained data can be used in predicting the short-term results of the treatment of infants with TGS.

Key words: newborn, transposition of the great vessels, arterial switch operation, blood transfusion.

Сведения об авторах:

Жовнир Владимир Аполлинариевич — к.мед.н., вед. н. сотр. ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины». Адрес: г. Киев, ул. Чорновола, 28/1; тел. (044) 284 03 11; e-mail: vladimir_zhovnir@yahoo.com.

Кузьменко Сергей Александрович — врач анестезиолог детский ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины». Адрес: г. Киев, ул. Чорновола, 28/1; тел. (044) 284 03 11; e-mail: skuzmenko.doc@gmail.com

Часовский Кирилл Сергеевич — к.мед.н., науч. сотр. ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины». Адрес: г. Киев, ул. Чорновола, 28/1; тел. (044) 284 03 11; e-mail: kchasovsky82@gmail.com

Статья поступила в редакцию 30.01.2015 г.

НОВОСТИ

Медики предлагают детям есть арахис от аллергии

Описанный научным коллективом способ профилактики аллергии является новаторским и полностью противоречит нынешним рекомендациям врачей, передает ВВС.

Исследования показали, что дети с предрасположенностью к гиперчувствительности иммунной системы, которые ели много арахиса в возрасте до пяти лет, на 80% реже заболевали аллергией.

Эксперты всё же предупреждают, что малышам нельзя давать целые орехи, потому что ими можно подавиться.

Аллергические реакции на арахис считаются одними из наиболее распространенных и опасных: они вызывают нарушение дыхания, отек языка, боль, тошноту, а в особо тяжелых случаях — смерть.

Источник: med-expert.com.ua

УДК 616.12-008.318-07-053.2

В.В. Бережний, І.В. Романкевич**Застосування визначення варіабельності
серцевого ритму у дітей**

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):87-91; doi 10.15574/SP.2015.65.87

У статті висвітлено головні положення використання визначення варіабельності ритму серця як сучасної діагностичної методики. Охарактеризовано способи реєстрації, основні показники, співвідношення між ними та їх зміни при різних фізіологічних і патологічних станах.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму, серцево-судинна патологія, діти.

Аналіз варіабельності ритму серця (ВРС) — це сучасна методика, яка використовується для визначення вегетативних впливів на серце, а також напруженості регуляторно-адаптаційних механізмів. Оцінка ВРС широко застосовувалася у дорослих із гострим інфарктом міокарда та постінфарктним кардіосклерозом, порушеннями ритму серця, серцевою недостатністю та після трансплантації серця. У педіатричній практиці визначення та аналіз показників ВРС використовувались більше в наукових дослідженнях, а переважна більшість практичних лікарів обмежено використовують методику, навіть і в кардіологічній практиці.

Мета дослідження: детально ознайомити широке коло лікарів з можливостями визначення ВРС у практичній роботі, зокрема у педіатрії.

Робота серця, у тому числі частота серцевих скорочень (ЧСС), не є сталою константою та змінюється залежно від зовнішніх та внутрішніх факторів. Саме ці коливання можуть охарактеризувати і вегетативну регуляцію серцево-судинної системи. Варіабельність ритму можна охарактеризувати як виразність коливань частоти ЧСС по відношенню до її середньої [4]. Також завдяки ВРС можна визначити ступінь та можливості адаптаційних процесів [5].

Аналіз ВРС здійснюється за допомогою часової (статистичної, *timedomain*) та частотної (спектральної, *frequencydomain*) характеристик. Тривалість інтервалів NN може бути оцінена за допомогою двох підходів: пряме вимірювання інтервалу та визначення по ЧСС в кожному конкретний момент [17]. Класично проводиться реєстрація ритмограми протягом 5 хвилин та 24 годин (холтеровський моніторинг ЕГК (ХМ ЕКГ)). Також можуть бути використані індивідуальні методики з іншою тривалістю запису. Порівняння результатів вимірювань ВРС за допомогою записів різної тривалості є некоректним.

У методиці часового аналізу ВРС використовуються наступні показники ритмограми:

- NN (RR) середня тривалість інтервалів RR;
- SDNN стандартне відхилення всіх нормальних інтервалів RR. В умовах гетерогенного ритму характеризує частоту його адаптацію. Також його величина (дисперсія) корелює з тривалістю оцінки ВРС — чим довше проводиться реєстрація інтервалів NN, тим більший буде SDNN за рахунок змін варіабельності у періоди різної активності;
- SDANN стандартне відхилення середніх інтервалів NN у всіх 5-хвилинних сегментах запису. Використовується для оцінки довгострокових змін ЧСС і активності симпатичного відділу нервової системи (НС);
- RMSSD стандартне (середньоквадратичне) відхилення різниці послідовних інтервалів NN. Показник вказує та характеризує на здатність синусового вузла до концентрації ритму та оцінює короткочасні високочастотні зміни ЧСС та залежить від активності парасимпатичного відділу НС;
- PNN50 відсоток послідовних інтервалів RR, різниця між якими перевищує 50 мс. Характеризує парасимпатичний контур регуляції;
- TINN триангулярний індекс, *triangular interpolation of NN intervals* — це інтеграл щільності розподілу загальної кількості інтервалів NN до максимуму щільності розподілу (рис. 1).

Під час проведення часового аналізу обов'язкове використання SDNN (загальна оцінка варіабельності), TINN (загальна оцінка варіабельності), SDANN (оцінка довгострокового компоненту) і RMSSD (оцінка короткотривалого компоненту).

Також додатково визначається Мо (мода, найчастіший показник), АМо (амплітуда моди, відсоток усіх вимірювань, які відповідають Мо) та ІН (індекс напруження, SI).

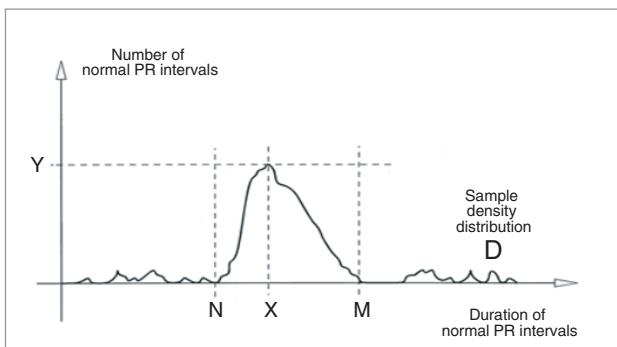


Рис. 1. Трикутна інтерполяція інтервалів NN при під час обчислення триангулярного індексу

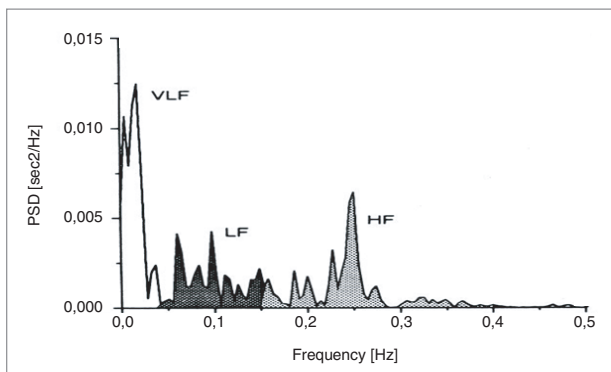


Рис. 2. Складові коливань загального спектра ВРС

Таблиця 1

Кореляція показників частотного та спектрального методів ВРС

SDNN	Загальна потужність спектра
Триангулярний індекс	Загальна потужність спектра
SDANN	ULF
SDNN індекс	Середня потужність спектра за 5 хв. проміжки часу
RMSSD	HF
SDSD	HF
NN50	HF
pNN50	HF

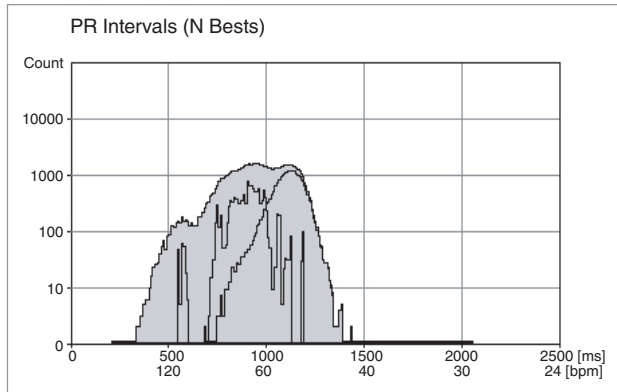


Рис. 3. Розподіл кардіоінтервалів та їх відмінностей при аналізі ВРС

Спектральний аналіз проводять за допомогою реєстрації наступних показників:

- TP (загальної потужності спектра у досліджуваному діапазоні; total power);
- LF (спектр низької частоти з потужністю спектра 0,05–0,15 Гц). Характеризує активність обох відділів НС, більше симпатичного;
- VLF (потужність спектра на частоті менше 0,05 Гц). Спектр відображає активність регуляторних механізмів протягом тривалих періодів часу (місяць,

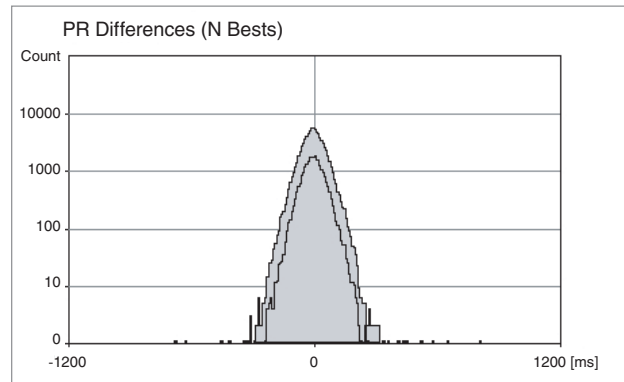


Рис. 4. Гістограма розподілу інтервалів NN протягом доби

сезон, півріччя). Не рекомендується аналіз показника при тривалості аналізу до 5 хвилин, оскільки отримані результати можуть бути некоректними;

- ULF (потужність спектра $\leq 0,003$ Гц). Вивчення спектра ще триває. Його оцінка в практичній діяльності не рекомендується через неможливість коректного аналізу внаслідок короткої тривалості запису ритмограми;
- HF (потужності спектра на частоті 0,15–0,4 Гц). Відображає активність парасимпатичної НС (ПНС);
- LF/HF (співвідношення низько- і високочастотного компонентів). Використовується як показник балансу симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС.
- Диференціальний індекс ритму (різниця між шириною гістограми відмінностей між сусідніми інтервалами NN, вимірними на окремих висотах, або середнє значення, розраховане для всіх пар NN).

Співвідношення LF і HF спектрів може змінюватись залежно від вегетативної регуляції серця. Слід зазначити, що компоненти спектра вказують не на тонус окремих відділів ВНС, а на їх вплив на ритм серця [17].

Під час фізичних тренувань зростає ВРС, у тренуваних людей відбувається збільшення загальної потужності

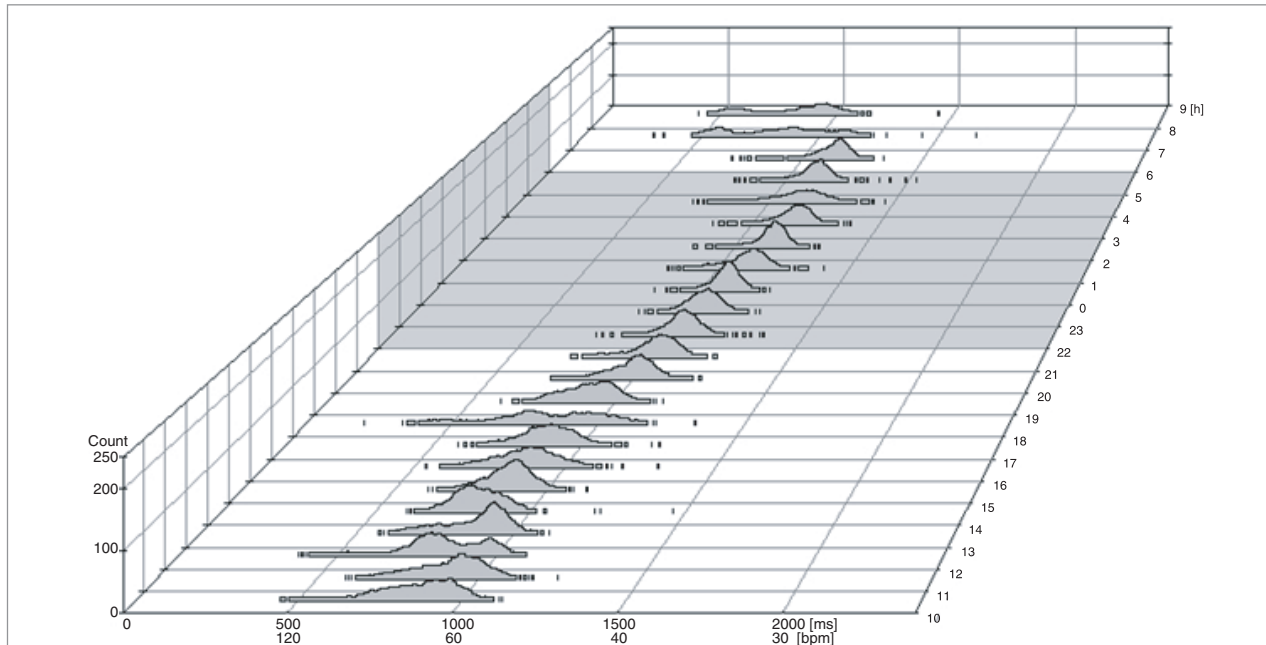


Рис. 5. Графічне зображення нелінійного кореляційного аналізу ВРС (графік Лоренца) в нормі та при частій шлуночковій екстрасистолії

спектра, в той час як під час симпатичної активації вона знижується.

Співвідношення показників часового та частотного аналізу ВРС наведено в табл. 1.

Для аналізу ВРС можуть застосовуватися також геометричні методи, графік Лоренца. Принцип використання геометричних методів аналізу ВРС полягає у побудові гістограми розподілу інтервалів NN (рис. 3). Основними показниками, які використовуються в даному випадку, є Mo , AMo , VAR (варіаційний розмах). При нормальному розподілі інтервалів Mo буде наближеною до середнього арифметичного значення та більшість інтервалів незначно відрізнятимуться від неї.

Графік Лоренца — це графічне зображення послідовних пар інтервалів NN у двовимірній системі координат, в результаті чого будувється кореляційна ритмограма (скаттерограма) (рис. 5). Даний точковий розподіл є показовим при порушеннях серцевого ритму та провідності, внаслідок чого його форма може змінюватись.

Перевагою геометричних методів є легкість сприйняття та наочність.

Для коректної побудови графіка під час геометричного аналізу необхідно проводити запис ритмограми не менше 20 хвилин, оптимально 24 години. Основною перевагою цього підходу в аналізі ВРС є відносна нечутливість до якості аналізу серій інтервалів NN.

Зі збільшенням віку зменшується вплив симпатичних стимулів на серце, особливо виразних у дітей першого року життя, та зростання тону вагуса, що проявляється збільшенням показника SDNN та середньої тривалості кардіоциклу (RR) [10].

Більша варіабельність добових показників варіабельності ритму серця у грудних дітей та у ранньому дитячому віці порівняно зі старшими дітьми була виявлена у дослідженні М.М. Massin та співавт., що дослідники пов'язали з великою тривалістю сну загалом та сном у денний час у немовлят, що змінює циркадний ритм активності протягом доби [14]. Протилежні зміни були виявлені М.С. Silvetti та співавт., які показали достовірну відмінність SDNN, SDNNi, pNN50 і rMSSD між дітьми віком 1–5 років та 6–10 років, також з віком зростала варіабельність ритму, на що вказувало збільшення SDNN та SDANN [21]. S. Santeri та співавт. не виявили відмінностей у показниках ВРС, визначених під час 5-хвилинної проби у хлопчиків та дівчаток, а також залежно від зросту, маси тіла, індексу маси тіла серед здорових дітей віком 6–8 років [19]. Проте в іншому дослідженні було виявлено прямий зв'язок між pNN50 і rMSSD та величиною індексу маси тіла у здорових дітей [21]. І. Султанова та співавт. встановили зростання загальної частоти спектра регуляції та окремих його складових, а також появу домінування впливу СНС у дівчат-підлітків зі збільшенням віку [12].

Достовірне зниження SDNN при переході зі стану спокою до розумового навантаження у людей, які зазнають постійного стресу на роботі, проте не спектра LF, виявлено К.О. Апихтінін (2010) [1].

Позитивним ефектом (збільшують варіабельність) на ВРС володіють β -адреноблокатори, інгібітори АПФ та серцеві глікозиди, а також нейротропні препарати, зокрема трициклічні антидепресанти [11,16].

На думку окремих спеціалістів, ВРС відображає вегетативний баланс організму та використовується з метою діагностики ВСД, але така точка зору є не до кінця вірною. Зміни ЧСС протягом часу не є лінійним відображенням стану вегетативної нервової системи [18]. Варіабель-

ність ритму серця відображає не лише стан вегетативної нервової системи, але й характер регулятивних механізмів загалом [12]. Доведено зв'язок рівня гормонів щитовидної залози в сироватці крові із показниками спектральних характеристик ВРС, а саме Mo , IN та LF з показниками три- та тетраїодтироніном [5]. Окрім цього ВРС залежить від «здоров'я» серця. Також ВРС залежить не лише від відповіді синусового вузла на вплив вегетативних центрів, але й від стану провідної системи серця (зокрема сино-атріальної провідності), функціонування додаткових шляхів проведення та функціонального стану міокарда [11]. Інтерпретація ВРС є проблематичною при гетерогенних ритмах, а також при миготливій аритмії та тріпотінні передсердь.

До можливих показань до використання ХМ ЕКГ для визначення ВРС вітчизняні автори зараховують: перенесений інфаркт міокарда, включаючи випадки з розвитком дисфункції лівого шлуночка; хронічну серцеву недостатність; гіпертрофічну кардіоміопатію; цукровий діабет (виявлення ознак діабетичної поліневропатії) [8]. Також ВРС необхідно аналізувати в усіх випадках проведення ХМ ЕКГ з приводу порушень ритму та провідності, оцінки ішемії.

Перші дослідження ВРС, як у дорослих так і у дітей, проводились при серцево-судинній патології, адже вона часто супроводжується зміною ЧСС.

Зменшення часових показників ВРС відмічено у дітей першого року життя з вродженими вадами серця та дилатативною кардіоміопатією, що свідчить про зниження впливу ПНС на серцеву регуляцію [9]. Проте автори не виключають внеску медикаментозної терапії у підвищення показників ВРС та його протекторного ефекту. Такі ж особливості — зниження варіабельності ритму за рахунок активації СНС — виявлено у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією [2]. Окрім цього показники частотного спектра (LF компонент та зниження HF) корелювали з показниками АТ [22]. Зменшення ВРС асоціюється з підвищеним ризиком розвитку шлуночкових аритмій високих градацій за Лауном [8]. Також зниження спектра за рахунок хвиль VLF достовірно асоціюється з раптовою серцевою смертю внаслідок розвитку фатальних аритмій [20].

Л.Ф. Богмат та співавт., досліджуючи ВРС у хворих на кардіологічну патологію дітей з різною фракцією викиду, встановили підвищення активності як симпатичного, так і парасимпатичного відділу нервової системи зі зменшенням фракції менше 50% [3].

Досліджено ВРС не лише при кардіологічній патології, але й при інших соматичних захворюваннях у дітей.

Е.М. Гурьянова та співавт. (2002) вивчали ВРС у дітей з легкої та середньої важкості формами бронхіальної астми в період ремісії з метою визначення вегетативного стану організму за допомогою запису ритмограм тривалістю 200 циклів та виявили властиве хворим переважання парасимпатичної регуляції та підвищену активність симпатичного відділу НС [7]. В іншому дослідженні ВРС у дітей з неконтрольованою бронхіальною астмою встановлено переважання загалом ПНС в стані спокою, зростання загального спектра адаптаційних механізмів та зростання активності СНС при збільшенні навантаження [6]. Деяко інші дані отримали К.М. Амосова та співавт. (2004) при дослідженні ВРС та ехографічних змін правого шлуночка у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень — переважання активності симпатичного відділу НС із виснаженням регуляторних механізмів з боку *p. vagus*, так, як це відбувається при лівошлуночкової серцевій недостатності. Показники ВРС також знаходились

Таблиця 2
Нормальні величини показників ВРС*

Показник	5-хвилинний запис	5-годинний запис
SDNN	59,8 ± 5,3	141 ± 38
SDANN	44 ± 4,3	70 ± 27
SDNNi	37 ± 3,2	54 ± 15
RMSSD	42,4 ± 6,1	27 ± 12
pNN (%)	21,1 ± 5,1	9 ± 7
HF	12 ± 10	291 ± 454
LF	14 ± 1	913 ± 719
VLF	Дані відсутні	1913 ± 1328
ULF	Дані відсутні	16592 ± 10525
LF/HF	1,6	Дані відсутні

Примітка. Згідно з Heart Rate Variability, Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society.

у тісному взаємозв'язку з показниками систолічної та діастолічної дисфункції правого шлуночка і систолічним тиском у легеневій артерії [4].

У дітей з гастроєзофагальною рефлюксною хворобою виявлено підвищення активності симпатичного відділу НС та виразне напруження адаптаційних процесів,

а також позитивну кореляцію показників ВРС із виразністю рефлюксу та розвитком вторинного езофагіту [13].

Під час дослідження показників ВРС у лежачому положенні, в ортостазі та з урахуванням частоти дихання, А.М. Wawryk та співавт. встановили високу діагностичну цінність методики у виявленні початкових ознак автономної дисфункції у дітей з цукровим діабетом [23].

Цікавим є дослідження з вивчення частотних показників ВРС у дітей з травмою головного мозку [15]. Показано достовірне зниження LF/HF співвідношення при зростанні внутрішньочерепного тиску понад >30 mm Hg та центральним перфузійним тиском <40 mm Hg. Також у дітей з більшим показником за шкалою Глазго спостерігалось зменшення співвідношення LF/HF.

Перспективним напрямком вивчення ВРС у педіатричній практиці є дослідження його у дітей із підвищеним ризиком раптової смерті.

Методика оцінки ВРС на даний момент є чутливим діагностичним методом оцінки стану вегетативної нервової системи через аналіз ритмічності роботи серця, як у здорових, так і у хворих на різну патологію дітей та підлітків (табл. 2).

ЛІТЕРАТУРА

- Апихтін К. О. Вплив препарату Вітам на варіабельність серцевого ритму осіб напруженої розумової праці / К. О. Апихтін // *Environmental and Health*. — 2010. — № 1. — С. 55—59.
- Ахназарянц Є. Л. Варіабельність серцевого ритма у подростков с первичной артериальной гипертензией [Электронный ресурс] / Є. Л. Ахназарянц // *Здоровье ребенка*. — 2011. — № 8 (35). — Режим доступу: <http://www.library.zsmu.edu.ua>. — Название с экрана.
- Богмат Л. Ф. Варіабельність серцевого ритма у дітей с различным уровнем функционирования правого желудочка сердца [Электронный ресурс] / Л. Ф. Богмат, Т. А. Головкин, Э. Л. Ахназарянц // *Здоровье ребенка*. — 2011. — № 6 (33). — Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/26246>. — Название с экрана.
- Варіабельність серцевого ритму і її зв'язок з морфофункціоналим станом правого шлуночка у хворих на хронічне легеневе серце внаслідок хронічного обструктивного захворювання легень / К. М. Амосова, Л. Ф. Конопльова, Д. О. Решотко [та ін.] // *Укр. пульмонолог. журн.* — 2004. — № 3. — С. 33—36.
- Воронич С. М. Фізіологічні аспекти аналізу показників варіабельності серцевого ритму підлітків з латентним гіпотиреозом / С. М. Воронич, Б. М. Павліківська, Н. М. Воронич-Семченко // *Фізіологічний журн.* — 2010 — Т. 56, № 5. — С. 53—61.
- Герасимова О. В. Варіабельність серцевого ритму у дітей з неконтрольованою бронхіальною астмою / О. В. Герасимова // *Буковин. мед. вісн.* — 2011. — Т. 15, № 4 (60). — С. 173—176.
- Гурьянова Е. М. Особенности вариабельности сердечного ритма у детей с бронхиальной астмой / Е. М. Гурьянова, Л. Н. Игишева, А. Р. Галеев // *Вісн. Харківського нац. ун-ту*. — 2002. — № 545. — С. 54—58.
- Жарінов О. Й. Стандарти клінічного застосування холтеровського моніторингу ЕКГ [Електронний ресурс] / О. Й. Жарінов, У. П. Черняга—Ройко, М. С. Сороківський // *Мистецтво лікування*. — Режим доступу: <http://www.m-l.com.ua/?aid=16>. — Назва з екрану.
- Кисленко О. А. Диагностическое значение вариабельности сердечного ритма у детей грудного возраста с патологией сердечно-сосудистой системы / О. А. Кисленко, Н. П. Котлюкова, М. П. Романова // *Детская больница*. — 2012. — № 3. — С. 23—27.
- Кравцова Л. А. Нормативные параметры циркадной вариабельности ритма сердца у детей первого года жизни / Л. А. Кравцова, Л. М. Макаров, М. А. Школьников // *Вестн. аритмол.* — 2000. — № 19. — С. 43—44.
- Макаров Л. М. Противоречивые аспекты анализа вариабельности ритма сердца при холтеровском мониторировании / Л. М. Макаров. — Режим доступу : <http://www.med2000.ru>. — Назва з екрану.
- Особливості варіабельності серцевого ритму у дітей підліткового віку різних соматотипів Прикарпатського регіону / Султанова І., Іванишин І., Лісовський Б., Арламовський Р. // *Вісн. Львів. ун-ту*. — 2013. — Вип. 62. — С. 294—301. — (Серія біологічна).
- Особливості варіабельності серцевого ритму у дітей з гастроєзофагальною рефлюксною хворобою / Боярська Л. М., Іванова К. О., Кравець Л. В., Левчук Т. О. // *Запорозький мед. журн.* — 2014. — № 2 (83). — С. 39—43.
- Circadian rhythm of heart rate and heart rate variability / M. M. Massin, K. Maeyns, N. Withofs [et al.] // *Arch. Dis. Child.* — 2000. — Vol. 83. — P. 179—182.
- Heart rate variability after acute traumatic brain injury in children / Biswas A. K., Scott W. A., Sommerauer J. F., Luckett P. M. // *Critical Care Medicine*. — 2000. — Vol. 28. — Is. 12. — P. 3907—3912.
- Heart rate variability in children with tricyclic antidepressant intoxication / E. C. Dinleyici, Z. Kilic, S. Sahin [et al.] // *Critical Care*. — 2013. — Vol. 17 (Suppl. 2). — P. 270—275.
- Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society // *Circulation*. — 1996. — Vol. 93. — P. 1043—1065.
- Heart rate variability: a review / Rajendra U. A., Joseph K. P., Kannathal N. [et al.] // *Med Bio Eng Comput.* — 2006. — Vol. 44. — P. 1031—1051.
- Normal values for heart rate variability parameters in children 6—8 years of age: the PANIC Study [Electronic resource] / Santeri Seppala, Tomi Laitinen, Mika P. Tarvainen [et al.] // *Clinical Physiology and Functional Imaging*. — 2013. — Access mode : http://www.researchgate.net/publication/261102154_Normal_values_for_heart_rate_variability_parameters_in_children_68_years_of_age_the_PANIC_Study. — Title from screen.
- Short-Term Heart Rate Variability Strongly Predicts Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients / La Rovere M. T., Pinna G. D., Maestri R. [et al.] // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107. — P. 565—570.

21. Silveti M. S. Heart rate variability in healthy children and adolescents in partially related to age and gender / M. S. Silveti // Int. J. Cardiol. — 2001. — Vol. 81 (2—3). — P. 169—74.
22. Sympathetic predominance an essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability [Electronic resource] / Guzzetti S., Piccaluga E., Casati R. [et al.] // Journal of Hypertension. — 1988. — Access mode : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3183374. — Title from screen.
23. Wawryk A. M. Power Spectral Analysis of Heart Rate Variability in Children and Adolescents With IDDM / A. M. Wawryk, D. J. Bates, J. J. Couper // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20 (9). — P. 1416—1421.

Применение определения вариабельности ритма сердца у детей

В.В. Бережной, И.В. Романкевич

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

В статье показаны основные положения использования вариабельности ритма сердца как современной диагностической методики. Описаны способы регистрации, основные показатели, соотношение показателей между собой и их изменение при различных физиологических и патологических состояниях.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, сердечно-сосудистая патология, дети.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):87-91; doi 10.15574/SP.2015.65.87

Using heart rate variability study in children

V. Bereznoy, I. Romankevych

P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

In the article main position of diagnostic heart rate variability show. The registration method, the most important sings and they physiological and pathological change describe.

Key words: heart rate variability, cardio-vascular pathology, children.

Сведения об авторах:

Бережной Вячеслав Владимирович — д-р мед. н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Романкевич Ивана Васильевна — ассистент каф. педиатрии №2 Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Статья поступила в редакцию 18.12.2014 г.

НОВОСТИ

Кожный тест поможет определить болезни Альцгеймера и Паркинсона

Доктор Ильдефонсо Родригес—Лейва (Ildefonso Rodriguez—Leyva) и его коллеги из университета Сан-Луис-Потоси (University of San Luis Potosi) считают, что анализ кожных покровов может оказаться хорошим инструментом для определения болезней мозга, поскольку эти ткани имеют общее происхождение в эмбриогенезе (из эктодермы). Исследование показало, что, действительно, при накоплении аномальных белков в мозге их можно найти и в коже.

В эксперименте принимало участие 65 человек: 12 здоровых и 53 с болезнью Паркинсона, Альцгеймера или возрастной деменцией. У них брали биопсию

небольшого участка кожи за ухом и исследовали концентрации нескольких белков. В результате оказалось, что у 20 человек с болезнью Альцгеймера и у 16 с Паркинсоном уровень тау- и альфа-синуклеина в коже был повышен по сравнению со контрольной группой и пациентами, страдающими другими видами деменции. Кроме того, у участников с болезнью Паркинсона обнаружили более высокий уровень альфа-синуклеина.

Доктор Родригес—Лейва собирается представить результаты исследования в апреле на ежегодной встрече Американской академии неврологии (American Academy of Neurology).

Источник: med-expert.com.ua

Д.С. Хапченкова

Коарктация аорты у детей (обзор литературы)

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):92-95; doi 10.15574/SP.2015.65.92

В статье представлена информация о врожденном пороке сердца — коарктации аорты. Изложены сведения о распространенности, теориях возникновения данной патологии, описаны клинические симптомы и синдромы в разные возрастные периоды, методы диагностики и коррекции порока. Также высказаны предположения о возможных причинах сохранения артериальной гипертензии после успешно проведенной хирургической коррекции.

Ключевые слова: дети, коарктация аорты, лечение.

Коарктация аорты (КоА) (рис.1) — врожденный порок сердца, представляющий собой сегментарное сужение аорты в области ее перешейка. Впервые обсуждаемая патология описана J.F. Meckel в 1750 г. [3,16]. В настоящее время в структуре врожденных пороков сердца (ВПС), диагностируемых в периоде новорожденности, КоА занимает третье место, достигая 6–15% [14,15], и второе место — среди критических [2,5,10]. У лиц мужского пола заболевание встречается в 2–2,5 раза чаще по сравнению с женским [3,9,15].

Как правило, врожденное сужение аорты располагается в месте перехода дуги в нисходящую аорту, дистальнее левой подключичной артерии (95%), составляя от 1 до 2 см длины сосуда, но возможны и другие варианты — в восходящей, нисходящей грудной или брюшной частях аорты [13,16,18].

Первую классификацию КоА предложил L. Bonnet в 1903 году, в ее основе было расположение сужения аорты в зависимости от открытого артериального протока (ОАП). При этом выделены инфантильный и взрослый варианты порока, которые в дальнейшем были переименованы в преддуктальную и постдуктальную формы (рис. 2) [6,7,9].

Преддуктальная форма характерна для детского возраста и подразделяется на три основные анатомические варианта: I — локализованное сужение проксимальнее протока, II — гипоплазия всего перешейка аорты от устья левой подключичной артерии, III — гипоплазия не только перешейка, но и дуги аорты, обычно наблюдаемая до устья левой сонной артерии. Постдуктальная форма КоА характеризуется локализованным сужением ее просвета, представленным диафрагмой с эксцентрическим отверстием. В зависимости от сочетания с другими ВПС выделяют четыре варианта данного порока: I — изолированная КоА, II — КоА с ОАП, III — КоА с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП), IV — КоА в сочетании с другими ВПС [11,15,16].

Причины формирования КоА, как и других ВПС, до настоящего времени остаются не выясненными. Существует несколько теорий, первая из которых появилась в 1828 году. В ней было высказано предположение о нарушении соединения 4-ой и 6-ой дуг аорты с нисходящим ее отделом [22]. Позже J. Skoda [24] предложил теорию, суть которой заключалась в облитерации ОАП с вовлечением в процесс прилегающего участка аорты. По С. Backer [17] наличие серповидной связки аорты

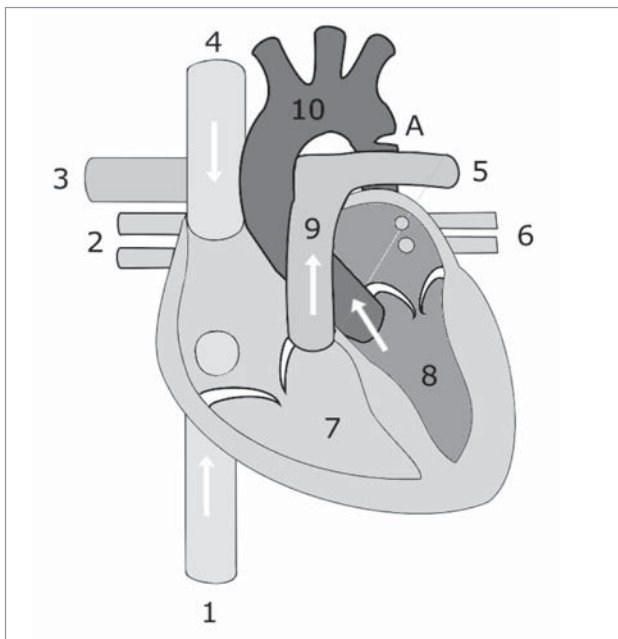


Рис.1. Коарктация аорты: 1 — нижняя полая вена, 2 — правые легочные вены, 3 — правая легочная артерия, 4 — верхняя полая вена, 5 — левая легочная артерия, 6 — левые легочные вены, 7 — правый желудочек, 8 — левый желудочек, 9 — легочная артерия, 10 — аорта. А — коарктация аорты

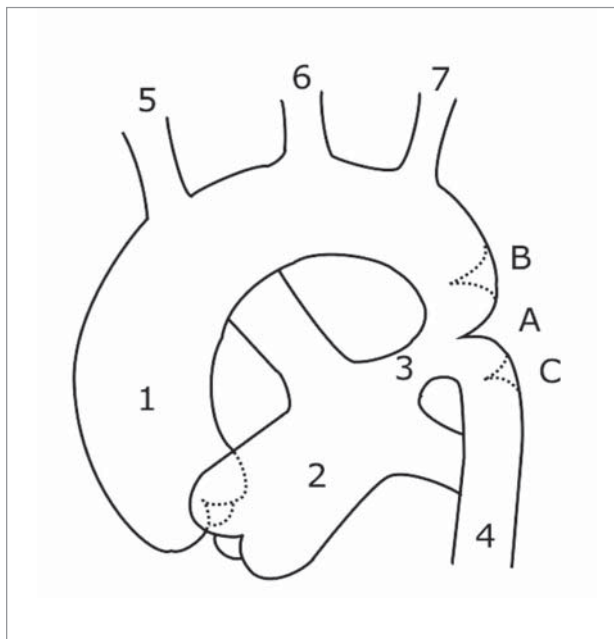


Рис.2. Схема вариантов коарктации аорты: 1 — восходящая аорта; 2 — легочная артерия; 3 — ОАП, 4 — нисходящая аорта, 5 — плечеголовной ствол, 6 — левая общая сонная артерия, 7 — левая подключичная артерия. А — «классическая» КоА, Б — преддуктальная КоА, В — постдуктальная КоА

сопровождается ее сужением в области перешейка после закрытия ОАП. Согласно гемодинамической теории, предложенной А. Rudolf в 1972 г. [23], сужение перешейка аорты в эмбриональном периоде, обусловленное малым объемом крови, сохраняется после рождения при наличии септальных дефектов, когда в восходящую часть аорты продолжает поступать уменьшенный объем крови, поэтому КоА никогда не сочетается со стенозом выходного отдела левого желудочка, при котором в восходящей аорте в эмбриональном периоде объемный кровоток увеличен.

Частота пренатальной диагностики КоА остается, к сожалению, до настоящего времени низкой [12,18]. Основанием для предположения данного порока является наличие прямого признака — визуализации места сужения аорты и возможного расширения ее проксимального отдела. Однако, по мнению В.И. Бураковского и Л.А. Бокерия [3], место сужения не всегда четко лоцируется ввиду возможности его формирования после рождения и закрытия ОАП. К косвенным признакам порока, начиная с антенатального периода, относят: дилатацию правого желудочка и его гипертрофию, дилатацию легочной артерии. Их оценивают по индексам отношения полости правого желудочка к левому (в норме 1,1) и легочной артерии к аорте (у здоровых плодов 1,2). Увеличение этих показателей является основанием для предположения наличия затрудненного выброса в аорту [5,10].

Известно, что клинические проявления КоА зависят от степени выраженности сужения [3,6], наличия ОАП и его ширины [7], сопутствующих сердечных мальформаций [9,15]. В период внутриутробного развития основную гемодинамическую нагрузку несет правый желудочек, в значительной мере осуществляющий системное кровообращение. После рождения ребенка эта функция переходит к левому желудочку (ЛЖ), который при коарктации аорты быстро гипертрофируется, а нарастание массы миокарда обычно характеризуется более быстрыми темпами в сравнении с его кровоснабжением, что сопровождается гипоксией мышцы сердца, развитием зон ишемии, мелкоочаговых некрозов, фиброэластоза [10,12], снижением фракции выброса вследствие механического препятствия [3,7]. В связи с вышеуказанным у новорожденных отмечается дилатация полости правого желудочка, его гипертрофия, а у детей 3–6 месяцев — расширение полости и гипертрофия ЛЖ [5,18].

Важно помнить, что новорожденный и ребенок раннего возраста имеют высокий риск быстрой декомпенсации порока [7,15]. Компенсаторные механизмы при КоА включаются еще пренатально вследствие деятельности двух различных режимов кровообращения — проксимальное и дистальное места сужения, приводя к ремоделированию сердца [6,12].

Наряду с изменениями геометрии ЛЖ происходит перестройка структуры стенки аорты, ее растяжимости и ригидности [11,13,14]. До настоящего времени остается неясным, являются ли они врожденными или формируются в условиях существования порока, а также возможно ли их обратное развитие после проведения хирургического лечения. По мнению А.С. Шарыкина [15], после устранения КоА, как правило, улучшается самочувствие больных, быстро купируется сердечная недостаточность. Возраст ребенка, в котором проводится хирургическое лечение порока, является определяющим моментом, обуславливающим развитие обратного ремоделирования миокарда [7,11]. Хирургическое лечение в наиболее ранние сроки после выявления порока предпочтительнее, так

как препятствует развитию процессов ремоделирования камер сердца, формированию систолической и диастолической дисфункции [14,21].

Течение заболевания может варьировать от тяжелого уже в периоде новорожденности [6,7] до относительно бессимптомного в течение многих лет и выявиться уже во взрослом возрасте [15,19]. Несмотря на это, основными клиническими проявлениями КоА у детей любого возраста являются отсутствие или ослабление пульсации на нижних конечностях, артериальная гипертензия в верхней половине туловища и гипотензия на нижних конечностях [1,3,9,11,15].

У новорожденных с предуктальной коарктацией в случаях, когда заболевание не диагностировано до закрытия ОАП, быстро развивается кардиогенный шок, как проявление острой сердечной недостаточности, возникающей из-за гемодинамической перегрузки ЛЖ, недостаточности коллатералей, ишемии органов ниже места коарктации, развития почечной недостаточности и ацидоза [7]. При тяжелой СН и сниженном сердечном выбросе систолического шума над областью сердца нет [9,15], а при изолированной форме КоА он может быть выслушан в яремной вырезке и во втором-третьем межреберье слева от грудины [6,14]. На электрокардиограмме (ЭКГ) у ребенка с предуктальной формой КоА в первые три месяца жизни наблюдаются признаки перегрузки правых отделов сердца (высокие зубцы R в правых отведениях, смещение переходной зоны к левым грудным отведениям), что обусловлено внутриутробным кровообращением [8]. При рентгенологическом исследовании выявляют кардиомегалию, усиление сосудистого рисунка, выбухание дуги легочной артерии. Увеличение размеров сердца при этом обусловлено комбинированной гипертрофией желудочков [5].

У детей первого года жизни первыми проявлениями данного порока могут быть отказ от кормления, недостаточная прибавка в массе тела, одышка при нагрузке и в покое, длительное беспокойство после кормления [1,7,11], в более старшем возрасте — симптомы артериальной гипертензии (головная боль, головокружение, пульсация в височной области) и сердечной недостаточности (повышенная утомляемость, одышка при физической нагрузке) [6,9,15]. Артериальное давление (АД) на верхних конечностях повышено, на нижних — снижено или не определяется; пульсация на бедренных артериях ослаблена или отсутствует. На ЭКГ регистрируются признаки гипертрофии ЛЖ, высокие зубцы T в V5 и V6; в случае сочетания КоА с фиброэластозом в миокарде имеют место ишемические изменения [5,8]. Больные старше 15 лет, как правило, предъявляют жалобы на головную боль, носовые кровотечения, что обусловлено гипертензией в проксимальном отделе аорты [4,6]. Боль в области сердца, сердцебиение, одышка возникают вследствие гемодинамической перегрузки ЛЖ. Результатом недостаточного кровообращения в нижней половине тела могут быть ощущения слабости и похолодание нижних конечностей [9,15]. На ЭКГ выявляют признаки гипертрофии ЛЖ [8]. На рентгенограмме конфигурация сердца аортальная за счет расширения левого желудочка; возможно наличие узур нижнего края 3–4-й пар ребер вследствие деформации кости в области нижней бороздки резко расширенными и извитыми межреберными артериями. Пульсация межреберных артерий и узурация ребер могут быть выявлены и при пальпации грудной клетки ребенка [3,15].

Одним из главных клинических симптомов КоА является артериальная гипертензия (АГ) [1,4,6,9]. В настоящее

время существуют две основные гипотезы, предложенные для объяснения АГ при коарктации аорты, — механическая и почечная. Согласно первой, причиной гипертензии является механическое препятствие кровотоку в аорте [3,6,14]. М.В. Борисков, И.С. Шорманов [7,16] считают, что причиной артериальной гипертензии является ишемия почек вследствие сниженного кровотока и давления в нисходящей части аорты. Исследование взрослых с КоА после успешно проведенной хирургической коррекции не выявило нарушений почечного кровотока, однако активность ренина была повышенной, что свидетельствует о вовлечении почек в поддержание артериальной гипертензии [21]. G. Palma и др. [19] предполагают, что патогенез обсуждаемого синдрома обусловлен изменением пульсового давления в почечных артериях, что отражается на функции юктагломерулярного аппарата и включает вазопрессорный механизм как при вазоренальной гипертензии. По данным Л.А. Бокерия и др. [3,6,7], при КоА кровоток в нисходящей части аорты поддерживается на высоком уровне за счет коллатеральных сосудов, что исключает ишемию почек. Указанное свидетельствует о том, что при данном пороке почечный не является единственным обуславливающим гипертензию фактором. По-видимому, оба механизма играют определенную роль в происхождении гипертензионного синдрома у больных с КоА, однако их значение в различные возрастные периоды не одинаково. Т. А. Pedersen и др. [19,21] полагают, что почечный фактор играет ведущую роль у взрослых больных, в то время как у грудных детей основным является механический [4,11,13]. Однозначного ответа на происхождение гипертензионного синдрома нет, и проблема этиопатогенеза артериальной гипертензии при КоА требует дальнейшего изучения.

Наряду с указанным, еще одним клиническим проявлением КоА у больных, особенно часто у детей первого года жизни и раннего возраста, может быть патология пищеварительного тракта в виде абдоминального ишемического синдрома (АИС) [1], патогенез развития которого обусловлен особенностями кровотока сосудов и реакции органов пищеварительного тракта на ишемию [1]. Коарктация аорты может быть самостоятельной причиной АИС или сочетаться с врожденной патологией сосудов (желудочно-кишечный тракт — аплазией и гипоплазией артерий, врожденными гемангиомами и свищами, фибромышечной дисплазией) [9]. Ю.В. Белоусов [2] указывает на различные морфологические изменения в слизистой и подслизистой слоях кишечника, что клинически проявляется синдромом нарушенного кишечного переваривания и всасывания, симптомами диспепсии. О неспецифичности клинической картины АИС сообщают Н.В. Нагорная с соавт. [1]: у 31 наблюдавшегося ребенка с КоА с первых дней жизни имели место беспокойство, затруднение при кормлении, вздутие живота, «сучение» ногами. В дошкольном и школьном возрасте им были диагностированы хронический гастродуоденит и дискинезия желчевыводящих путей, хронический запор. После хирургической коррекции порока констатировано уменьшение частоты и выраженности жалоб у всех пациентов, а у 58,0% — их исчезновение.

Верификация КоА в настоящее время проводится доплерографическим эхокардиографическим исследованием, позволяющим локализовать место сужения, оценить характер его топики, определить вид кровотока в брюшной аорте (ламинарный или сглаженный). Для уточнения локализации сужения или при предположении сочетания КоА с другими мальформациями показана ангиокардиография [4,5,6,19].

На сегодняшний день лечение КоА — хирургическое. Без оперативной коррекции смертность на первом году жизни достигает 35%, а средняя продолжительность жизни составляет два года [6,11,14]. Общая летальность составляет 4,4–8,3% [7,16,19]. Основной причиной летального исхода без хирургического лечения является у детей первого года жизни сердечная и легочная недостаточность, в более старшем возрасте — АГ, кровоизлияния в головной мозг, разрыв аорты, инфекционный эндокардит [6,15,18]. Обструкция дуги аорты, даже относительно умеренной степени, требует хирургической коррекции, поскольку обуславливает риск развития цереброваскулярных осложнений, поражения печени и почек, появление сердечной недостаточности (СН) и артериальной гипертензии [4,6,21]. В настоящее время существуют различные методики хирургического лечения КоА [6,7,9,11]: резекция с анастомозом «конец в конец», истмиопластика, протезирование аорты. Все чаще проводятся баллонная ангиопластика и стентирование аорты [15,21]. Детям, как правило, выполняют резекцию суженного участка аорты с последующим наложением расширенного анастомоза «конец в конец», что обеспечивает низкую вероятность рекоарктации аорты в отдаленном послеоперационном периоде [7,11]. Взрослым больным восстановление проходимости аорты обычно осуществляют путем резекции КоА с замещением суженного участка сосудистым протезом [19,21]. Причиной развития осложнений у больных с КоА в послеоперационном периоде может быть особенность строения стенки и/или изменения свойств аорты. По данным Д.С. Прохоровой [13], эхокардиографические показатели растяжимости и ригидности аорты у детей раннего возраста с КоА были снижены до операции и оставались почти неизменными после успешного ее проведения до трехмесячного возраста. Эластичность аорты не восстановилась и через год после операции, несмотря на ранний срок ее выполнения. Это может свидетельствовать о том, что КоА является одной из составляющих системной сосудистой патологии [11]. Изучив анатомические и морфометрические характеристики различных отделов аорты у детей с коарктацией и сверстников, не имевших данного ВПС, С.С. Тодоров [14] выявил диспропорцию размеров сердца и магистральных сосудов при КоА, что объяснил сочетанием диспластических проявлений в ее стенке с изменениями гемодинамики. Найденные патогистологические изменения структуры гладких миоцитов, большое количество кислых мукополисахаридов в стенке аорты, с одной стороны, и нарушение соотношения коллагена I и III типов с другой стороны, по мнению автора, могут лежать в основе КоА как системной васкулопатии [14]. По мнению А. Kuhn [20], нарушение растяжимости и реактивности сосудов, вероятно, обуславливает формирование осложнений, в первую очередь АГ, которая развивается или сохраняется у 20–30% пациентов, прооперированных по поводу КоА.

Таким образом, КоА является одним из наиболее частых ВПС. Несмотря на то, что с первого описания случая данной патологии прошло более 200 лет, а хирургическое лечение проводится на протяжении 60 лет и в настоящее время достигнуты большие успехи, ряд аспектов данной проблемы остаются не решенными. Прежде всего это значительная частота поздней диагностики обсуждаемой патологии, а также сохраняющаяся артериальная гипертензия даже после успешно проведенной хирургической коррекции. Изучению указанных аспектов и посвящены наши сегодняшние исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдоминальный ишемический синдром как одно из проявлений коарктации аорты у детей / Нагорная Н. В., Бордюгова Е. В., Карташова О. С. [и др.] // Здоровье ребенка. — 2008. — № 5 (14). — С. 16—19.
2. Белоусов Ю. В. Гастроэнтерология дитячого віку. Підручник / Ю. В. Белоусов. — К.: СПД Коляда О.П., 2007. — С. 169—282.
3. Бураковский В. Ш. Сердечно-сосудистая хирургия / В. Ш. Бураковский, Л. А. Бокерия. — М.: Медицина, 1989. — С. 298—310.
4. Вербовская Н. В. Артериальная гипертензия у больных с коарктацией аорты. Особенности функциональной диагностики и клинической картины / Н. В. Вербовская, Ю. И. Гринштейн // Сибирское мед. обозрение. — 2008. — Т. 52, № 4. — С. 64—67.
5. Воробьев А. С. Амбулаторная эхокардиография у детей: руководство для врачей / А. С. Воробьев. — СПб.: СпецЛит, 2010. — 543 с.
6. Врожденные пороки сердца. Руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. — 384 с.
7. Коарктация аорты у новорожденных / М. В. Борисков, В. Ю. Петшаковский, Т. В. Серова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2010. — № 10. — С. 89—94.
8. Макаров Л. М. ЭКГ в педиатрии. — 2-е изд. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА—М», 2006. — 544 с.
9. Мутафьян О. А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков / О. А. Мутафьян. — СПб.: ИД СПбМАПО, 2005. — С. 263—281.
10. Особенности пренатальной диагностики коарктации аорты / Беспалова Е. Д., Суратова О. Г., Тюменева А. И., Гасанова Р. М. // Детские болезни сердца и сосудов. — 2011. — № 2. — С. 51—66.
11. Прохорова Д. С. Динамика процессов адаптации левого желудочка у больных раннего возраста с коарктацией аорты до и после хирургической коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д. С. Прохорова. — Н., 2012. — 21 с.
12. Рыбакова М. К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике / Рыбакова М. К., Алехин М. Н., Митьков В. В. — М.: Видар—М., 2008. — 458 с.
13. Сравнительная оценка эластических свойств аорты у новорожденных с коарктацией аорты до и после хирургической коррекции / Прохорова Д. С., Нарциссова Г. П., Горбрых Ю. Н. [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2011. — № 2. — С. 17—20.
14. Тодоров С. С. Патоморфологическая характеристика изменений аорты при коарктации у детей первого года жизни / С. С. Тодоров // Вестн. Волгоградского гос. мед. ун-та. — 2009. — № 3. — С. 73—76.
15. Шарыкин А. С. Врожденные пороки сердца: руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов / А. С. Шарыкин. — М.: БИНОМ, 2009. — 381 с.
16. Шорманов И. С. Структурно-функциональные изменения почек при пороках развития магистральных сосудов сердца (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. / И. С. Шорманов. — М., 2009. — 46 с.
17. Backer C. L. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: patent ductus arteriosus, coarctation of the aorta, interrupted aortic arch / C. L. Backer, C. Mavroudis // Ann. Thorac. Surg. — 2000. — Vol. 69 (4). — P. 298.
18. Congenital cardiac anomalies: prenatal readings versus neonatal outcomes / Trivedi N., Levy D., Tarsa M. [et al.] // Ultrasound Med. — 2012. — Vol. 31 (3). — P. 389—399.
19. Hypertension in adult after operation of aortic coarctation / Palma G., Giordano R., Russolillo V. [et al.] // J. Cardiovasc. Surg (Torino). — 2011. — Vol. 52 (6). — P. 873—876.
20. Kuhn A., Baumgartner D. [et al.] // Pediatr. Cardiol. — 2009. — Vol. 30. — P. 46—51.
21. Pedersen T. A. Late morbidity after repair of aortic coarctation / T. A. Pedersen // Dan. Med. J. — 2012. — Vol. 59 (4). — P. 573—578.
22. Rosenberg H. Coarctation of the aorta: Morphology and pathogenesis considerations / H. Rosenberg // Perspectives in Pediatric Pathology / H. S. Rosenberg, R. P. Bolande (eds.). — V. I. — Chicago: Year Book Medical Publishers Inc. — 1973.
23. Rudolph A. M. Hemodynamic considerations in the development of narrowing of the aorta / A. M. Rudolph, M. A. Heymann, U. Spitznas // Am. J. Cardiol. — 1972. — Vol. 30. — P. 514—525.
24. Skoda J. Demonstration eines Falles von Obliteration der Aorta. Wochenblatt der Zeitschrift der Kaiserlichen-Königlichen Gesellschaft der Aerzte zur Wein — 1855. — P. 710.

Коарктация аорты у детей (огляд літератури)

Д.С. Халченко

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

У статті наведено інформацію про природжену ваду серця — коарктацию аорты. Надано відомості про поширеність, теорії виникнення даної патології, описано клінічні симптоми і синдроми у різні вікові періоди, методи діагностики і корекції вади. Також висловлено припущення щодо можливих причин збереження артеріальної гіпертензії після успішної хірургічної корекції.

Ключові слова: діти, коарктация аорты, лікування.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):92-95; doi 10.15574/SP.2015.65.92

Coarctation of the aorta in children (literature review)

D.S. Halchenko

M. Gorkyi Donetsk National Medical University, Ukraine

Summary. The article provides information about congenital heart disease — aortic coarctation. It presents information about the prevalence of this pathology, theories of genesis, described clinical symptoms and syndromes in different age periods, methods of diagnosis and correction of the defect. Also suggested possible causes of arterial hypertension that saves after successful surgical correction.

Key words: children, coarctation of the aorta, treatment.

Сведения об авторах:

Халченко Дарья Сергеевна — аспирант каф. педиатрии УНИПО, отделение детской кардиологии, кардиохирургии и реабилитации ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины».

Адрес: г. Донецк, пр. Ленинский, 47; тел. (062) 266-20-20.

Статья поступила в редакцию 19.10.2014 г.

УДК: 616.998+616.36-002+616-022.6-053.36

О.Г. Шадрін¹, Н.Ф. Чернега¹, В.Л. Гур'янова², В.Є. Досенко² МікроРНК-21-3р і мікроРНК-885-5р як маркери вірусних гепатитів у дітей раннього віку

¹Інститут ПАГ НАМН України, м. Київ

²Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАМН України, м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):96-101; doi 10.15574/SP.2015.65.96

Мета: вивчення рівнів сироваткових miRNAs у дітей раннього віку з вірусними гепатитами.

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходилися 22 дітей раннього віку з гепатитом — 17 цитомегаловірусної етіології і 5 HBV-етіології. Комплекс досліджень включав аналіз анамнестичних даних, клініко-параклінічних досліджень. Рівні miRNA-21-3р і miRNA-885-5р у сироватці крові дітей з гепатитами і здорових визначали із застосуванням методики TaqMan. Отримані дані були проаналізовані за допомогою програмного забезпечення 7500 Fast Real-time PCR і відображені за допомогою графіків.

Результати. Виявлено, що рівні miRNA-21-3р і miRNA-885-5р у дітей з гепатитами вищі порівняно із здоровими ($p < 0,05$). При CMV-гепатиті miRNA-21-3р становить 2,2728 УО проти 0,6516 УО у здорових; miRNA-885-5р — 1,7244 УО проти 0,1801 УО. При HBV-гепатиті miRNA-21-3р — 38,9124 УО проти 0,6516 УО відповідно; miRNA-885-5р — 1,7244 УО проти 0,1801 УО у здорових. Рівень miRNA-21-3р достовірно вищий у групі дітей з гепатитом HBV-етіології порівняно з дітьми з гепатитом CMV-етіології ($p < 0,05$).

Висновки. Підвищення вмісту miRNA-21-3р при вірусних ураженнях печінки вказує на визначальну роль miRNA-21-3р як регулятора імунної відповіді і може бути використано в якості діагностичного біомаркера. Найвищий рівень miRNA-21-3р в групі дітей з HBV-гепатитами вказує на більш глибоке залучення імунних механізмів, що визначає подальший перебіг патології. Дані досліджень підтверджують необхідність включення гепатопротекторної та імунокорегуючої терапії при вірусних гепатитах, залежно від ступеня активності запального процесу.

Ключові слова: мікроРНК, цитомегаловірус, вірус гепатиту В, гепатит, діти раннього віку.

Вступ

Ураження печінки у дітей раннього віку складають групу гетерогенних захворювань, обумовлених інфекційними агентами, вродженими порушеннями обміну речовин та аномаліями розвитку гепатобіліарної системи. Домінуючими у структурі є інфекційні ураження, серед яких вагомо частку займають вірусні гепатити. На першому році життя вірусні uszkodження здебільшого визначаються групою герпесвірусів [4]. Перебіг герпесвірусних гепатитів у ранньому дитинстві залишається непередбачуваним, численні дослідження вказують на можливість хронічного перебігу патології у даній віковій групі [1]. Віруси гепатитів В (HBV) і С (HCV) серед дітей раннього віку, на відміну від старших, займають меншу частку і, за даними різних досліджень, становлять майже третину патології [2]. Особливостями їх перебігу є малосимптомність клінічних проявів і висока ймовірність формування хронічної форми захворювання. Численні дослідження вказують, що, незважаючи на патогенність гепатотропних вірусів до клітин печінки, ступінь ураження і перебіг вірусних гепатитів вагомо залежать від імунного статусу пацієнта, зокрема відповіді на вірусне навантаження. Саме незрілість імунної системи в ранньому дитинстві обумовлює високу активність і затяжний перебіг патології.

МікроРНК (miRNAs) є ендегенними, некодуєчими РНК, які модулюють експресію генів на посттранскрипційному рівні. Підраховано, що геном людини може кодувати більше 2000 miRNAs, які контролюють до 60% людського геному [28]. МікроРНК виконують важливу функцію в різних видах діяльності організму, включаючи розвиток інфекційних захворювань. Наукові дослідження показали, що miRNAs можуть виконувати важливі функції у розвитку і диференціюванні імункомпетентних клітин [28]. Регулювання за допомогою miRNAs не має специфічності, припускається його спрямованість на конкретні локуси генів у певних типах клітин, що обумовлює їх функціональну активність у кон-

кретному часі і просторі. Проведені останніми роками дослідження доводять, що зміни рівнів певних miRNAs пов'язані з формуванням і прогресуванням патології печінки. Так, miR-155, miR-181, miR-21, miR-885 та інші пов'язані з патогенезом та прогресуванням хронічних форм HBV і HCV інфекції [15,21,27], miR-21, miR-29 тісно пов'язані з формуванням фіброзу печінки і є частиною ініціації сигналів до експресії трансформуючого фактору росту β (TGF- β) та інших цитокінів у зірчастих клітинах печінки [26]. У зворотному напрямку певні цитокіни, такі як TGF- β , фактор транскрипції ядерного фактору В та інші, які впливають на розвиток запалення і фіброзу, можуть активувати експресію деяких miRNAs (miR-221, miR-222), що сприяють проліферації зірчастих клітин [18,20].

На сьогодні широко вивчається експресія miRNAs при таких патологічних станах печінки, як хронічні гепатити (ХГ), фіброз печінки і гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК), та активно вивчаються механізми передачі miRNAs з клітин печінки в кровотік і потенційні функції їх у плазмі. Сироваткові miRNAs можуть бути залучені в міжклітинні комунікації [13,22]. Припускається, що підвищення сироваткових рівнів miRNAs у дітей з ХГВ належить до хост-імунної відповіді і визначає в майбутньому розвиток ускладнень патології [12]. Вивчення циркулюючих miRNAs у сироватці крові відкриває новий клас потенційних маркерів для малоінвазивної діагностики і моніторингу стану пацієнтів із захворюваннями печінки. Так, нещодавні дослідження у дорослих пацієнтів з хронічним гепатитом В (ХГВ) виявили взаємодію miRNAs з HBsAg [6] і кореляцію між рівнями циркулюючого HBsAg і miR-122 [25]. При хронічному гепатиті С (ХГС) miRNAs у сироватці крові корелюють із стадією фіброзу печінки [9] та ступенем запалення [10]. Показано, що рівні miR-21, miR-122, miR-223 у сироватці крові хворих на ХГС достовірно вищі порівняно із здоровими [7], а рівні miR-10a і miR-125b — низькі у пацієнтів при HBV-позитивній ГЦК, на відміну від пацієнтів з ХГВ,

і їх поєднання може чітко диференціювати ці патологічні стани [24].

У регенераторних і фібротичних процесах у печінці доведена регуляторна роль miRNA-21 [11,14,19]. Встановлено, що підвищена експресія miRNA-21 сприяє фіброзу, стимулюючи SMAD-сигнальний каскад TGF- β — ключового медіатора фіброгенезу та експресії молекули матричної металопротеїнази-2 (MMP-2), що провокує деградацію молекул міжклітинного матриксу й інфільтрацію фібробластів [11]. Ряд авторів виявили посилення експресії miRNA-21 у проліферативній фазі печінкової регенерації після часткової гепатоектомії у мишей, а також довели, що дана miRNA, діючи на деякі гени-мішені, сприяє клітинній проліферації гепатоцитів [19]. Дослідження на щурах доводять, що функціональна модуляція miRNA-21 стимулює клітинну проліферацію і життєздатність гепатоцитів, а також зменшує загибель клітин [14]. Показано, що miRNA-21 здатна регулювати HBV-інфекцію на рівні транскрипції або таргетингу клітинних факторів транскрипції, необхідних для експресії генів HBV або безпосередньо прив'язки до HBV транскриптів [16]. Інші дослідження виявили підвищення рівня miRNA-21 у сироватці хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки [5].

Потенційним маркером для виявлення патології печінки може бути визначення рівня сироваткової miRNA-885-5p. У фізіологічних умовах встановлено значну її кількість у паренхімі печінки. Рівень miR-885 значно підвищений у сироватці крові дорослих хворих з ХГВ, цирозом печінки, ГЦК і може служити скринінгом для виявлення хворих з патологією печінки [12]. Підтвердженням є підвищення рівня miRNA-885-5p у дітей та дорослих з ХГВ порівняно із здоровими [23]. Зміни рівня miRNA-885-5p у сироватці крові пацієнтів з печінковою патологією відображають метаболічний дисбаланс в органі, хоча механізм її дії остаточно не вивчений [23].

Таким чином, численні дослідження показують, що miRNAs беруть участь у модуляції експресії генів і реплікації гепатотропних вірусів та грають вирішальну роль у вірусних взаємодіях. Доведено, що вірусна інфекція призводить до змін експресії miRNAs профілю в печінці та рівня циркулюючих miRNAs у сироватці крові. Ми припускаємо, що вірусні ураження печінки у дітей можуть мати специфічний циркулюючий профіль miRNAs, який може бути використаний в якості діагностичного біомаркера, можливо, як характеристика ступеня uszkodження тканини печінки.

Метою роботи було визначення рівнів miRNA-21-3p і miRNA-885-5p у сироватці крові дітей раннього віку з вірусними гепатитами.

Матеріал і методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилися 22 дітей раннього віку з гепатитом, серед них 17 дітей — цитомегаловірусної етіології, 5 — HBV-етіології. Комплекс досліджень включав аналіз анамнестичних даних, клінічний огляд, загальний аналіз крові, дані біохімічного дослідження крові — рівень некон'югованої і кон'югованої фракцій білірубину, трансаминаз, лужної фосфатази, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. З метою уточнення етіології захворювання визначались маркери TORCH-інфекції, HBV і HCV, за показаннями проводилися реакція Вассермана, дослідження на вірус імунodefіциту людини. Вірусні гепатити діагностували за наявності маркерів: HBV (HBsAg, HBeAg, анти-HBc IgM, ДНК HBV), HCV (анти-HCV IgM, РНК HCV), специфіч-

них антитіл до вірусів CMV, EBV, HSV 2, 6, 7 класів М і G, ДНК CMV і ДНК EBV у крові і слині. Виключення вроджених порушень обміну з ураженням печінки проводилося з використанням спеціальних біохімічних методик і консультації генетика. Ступінь активності запального процесу визначалася за рівнем трансаминаз (АЛТ і АСТ): 1,5–2 норми — мінімальна, 3–5 норм — слабо виражена, 5–9 норм — помірна, 10 норм і більше — висока [3].

Дослідження проводились відповідно до вимог медичної етики, за умови письмової інформованої згоди батьків обстежених дітей.

Рівні miRNA-21-3p і miRNA-885-5p у сироватці крові дітей з гепатитами і здорових визначали із застосуванням методики TaqMan. Тотальну РНК виділяли з крові хворих з використанням miRvana PARIS (Ambion, США) за протоколом виробника. Концентрацію РНК вимірювали за допомогою спектрофотометра NanoDrop ND1000 (NanoDrop Technologies, США). miRNAs визначали методом зворотної транскрипції і полімеразно-лацогової реакції (ПЛР) у реальному часі. Зворотну транскрипцію проводили з використанням набору High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США), специфічних праймерів для кожної miRNAs і 10 нг тотальної РНК. Кількісну ПЛР у реальному часі проводи-

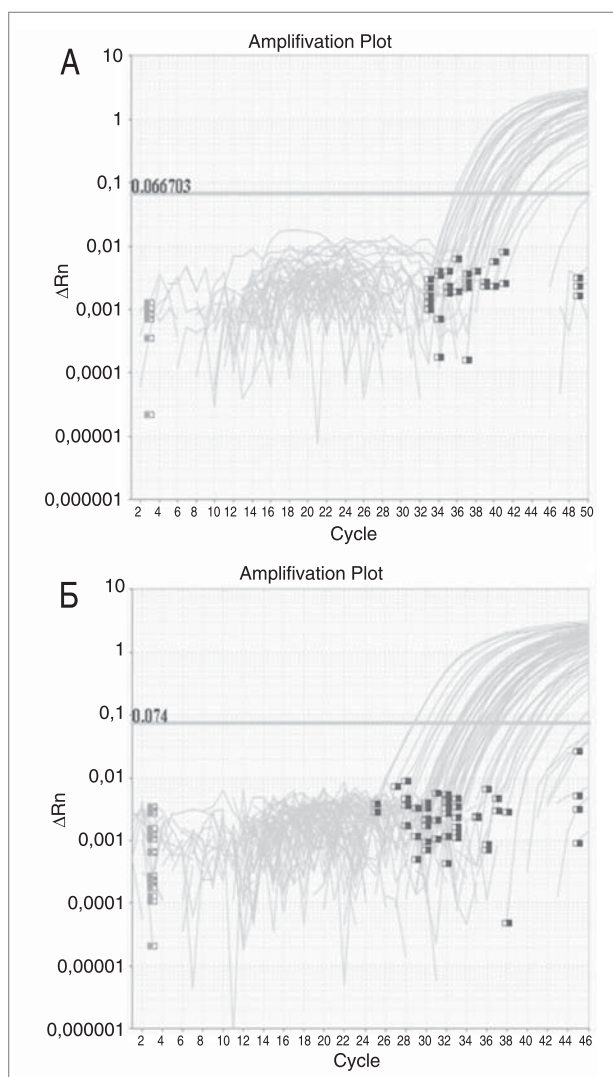


Рис.1. Графік приросту інтенсивності флюоресценції в ході ПЛР у реальному часі (А — miRNA-21-3p, Б — miRNA-885-5p)

Таблиця 1

Показники перебігу гепатиту в обстежених дітей

Показник	Група дітей	
	CMV	HBV
Стать (хлопчики/дівчата)	9/10	2/3
Вік (міс)	11,4±7,2	20,4±14,6
Загальний білірубін, мг/дл	150,3±20,6	185,2±73,5
Прямий білірубін, мг/дл	56,9±13,0	85,3±32,5
АЛТ, од/л	176,5±72	204,2±49,1

ли з використанням TaqMan MicroRNA Assays (Applied Biosystems, США): U6 snRNA (як ендogenous контроль), hsa-miR-21-3p, has-885-5p. Температурний режим був таким: ініціальна денатурація 95°C — 10 хв.; 45 циклів 95°C — 15 с і 60°C — 60 секунд. Рівень miRNA розраховували за формулою ($2^{\Delta Ct \cdot 100}$), нормалізували до U6 snRNA і представляли в умовних одиницях (УО). Ампліфікацію проводили на 7500 Fast Real-time PCR (Applied Biosystems, США). Отримані дані (рис. 1 А, Б) були проаналізовані за допомогою програмного забезпечення 7500 Fast Real-time PCR і відображені за допомогою графіків.

Отримані цифрові дані опрацьовано за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Office 2007 і Statistica 6 (StatSoft Inc., США) з використанням описового, категоріального і порівняльного аналізу. Критичне значення рівня значущості приймалося за 5%. Нормальність розподілу даних була оцінена за допомогою критерію Шапіто-Уїлка: група дітей з CMV-гепатитом — в разі miRNA-21-3p-W=0,6444 ($p=0,0238$), miRNA-885-5p-W=0,7682 ($p=0,0334$), група дітей з HBV-гепатитом — в разі miRNA-21-3p-W=0,6444 ($p=0,0913$), miRNA-885-5p-W=0,5456 ($p=0,0109$); при $p<0,05$ розподіл ознаки виявлявся відмінним від нормального. Враховуючи, що W-статистика була значущою ($p<0,05$), то вірогідність відмінностей у зразках визначали непараметричним методом (розрахунок U-критерію Манна-Вітні). Рівень досліджуваних miRNAs представлений у вигляді медіани та перцентилей (25, 75). Кореляційний зв'язок розраховувався за ранговим коефіцієнтом кореляції Спірмена.

Результати дослідження та їх обговорення

У 70,5% дітей CMV-гепатит проявився у віці до 6 місяців і визначався як вроджений, у 29,5% дітей CMV-гепатит мав набутий характер. Серед дітей з вродженим CMV-гепатитом 47,1% мали хронічний перебіг захворювання. Середній вік дітей з CMV-гепатитом склав 11,4±7,2 місяця.

Клінічні прояви CMV-гепатиту, як вродженого, так і набутого, включали жовтяницю (76,5%), гепатоспленомегалію різного ступеня (82,3%), інтоксикаційний синдром (47,1%), диспептичні прояви (41,2%), епізоди ахолічного стільця, транзиторну неврологічну симптоматику. Рівні АЛТ і АСТ були вищими двох норм у 35,3% випадків, у більшості випадків (58,9%) активність була слабо виражена, у 5,8% дітей активність була помірною.

Серед дітей з HBV 4 дітей були HBsAg-позитивними, 1 — HBsAg-негативною. Перинатальне інфікування мали 2 (40%) дітей, одна дитина інфікована парентеральним шляхом, у двох дітей шлях інфікування не встановлено. У більшості (60%) обстежених дітей з HBV клінічна картина була малосимптомною, що створювало певні труднощі для діагностики ураження печінки. Клінічна картина малосимптомного перебігу характеризувалась диспептичними проявами, нестійкими, з домішками слизу, випорожненнями, без жовтяниці. Активний гострий перебіг у 40% дітей характеризувався виразною

жовтяницею, збільшенням розмірів і змінами ехогенності печінки і селезінки.

Активність запального процесу у обстежених дітей оцінювалась за рівнем трансаминаз (табл. 1): середній рівень АЛТ у дітей з CMV-гепатитом становив 176,5±72 од/л. У 3 (60%) дітей з HBV превалювали малоактивні форми захворювання (мінімальна і низька активність), високої активності не було. Статевих відмінностей між групами хворих не виявлено.

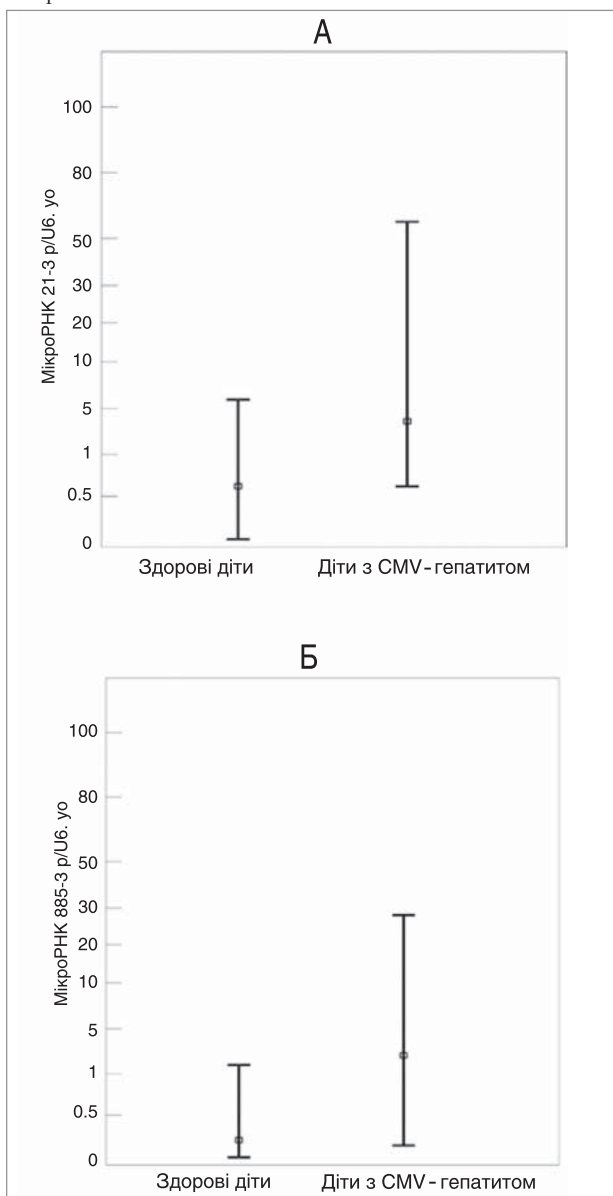


Рис. 2. Медіана і дисперсія рівня miRNAs у сироватці крові дітей з гепатитом CMV етіології і контрольної групи (УО): А — miRNA-21-3p, Б — miRNA-885-5p

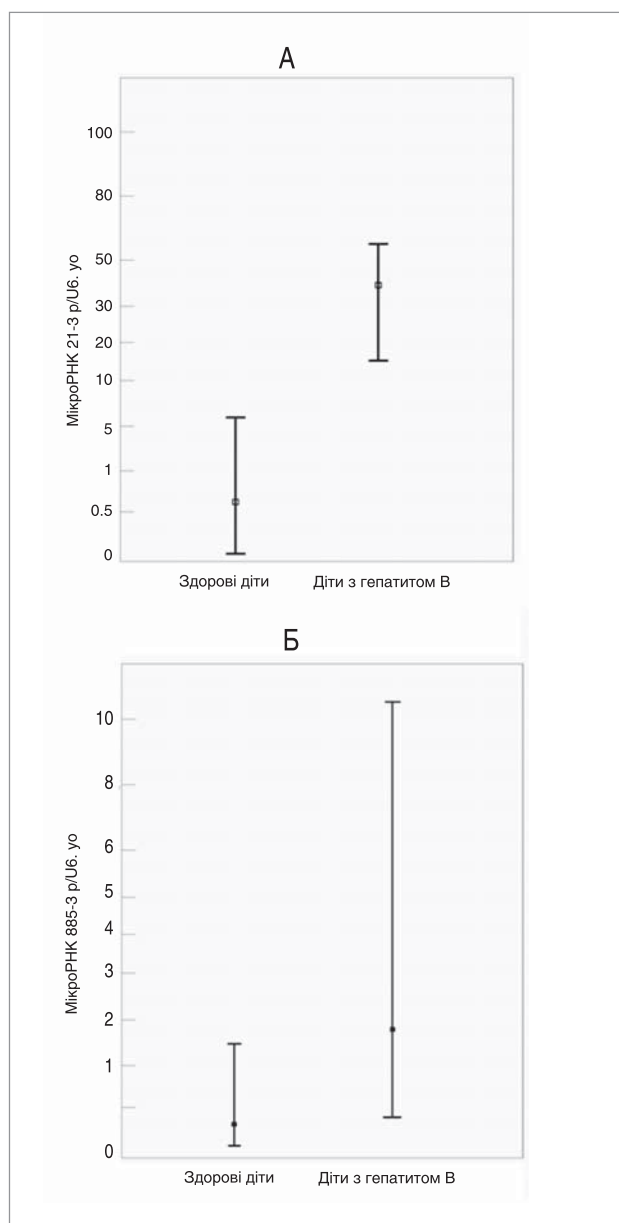


Рис. 3. Медіана і дисперсія рівня miRNAs у сироватці крові дітей з гепатитом HBV-етіології і контрольної групи (УО): А — miRNA-21-3p, Б — miRNA-885-5p

Статистичний аналіз отриманих результатів рівнів miRNAs виявив, що рівень miRNA-21-3p і miRNA-885-5p у дітей з ураженням печінки CMV-етіології мав розбіжності з дітьми контрольної групи: miRNA-21-3p — 2,2728 (від 0,0579 до 58,8070) УО проти 0,6516 (від 0,0133 до 5,3708) УО відповідно (рис. 2А); miRNA-885-5p — 1,7244 (від 0,1297 до 28,5153) УО проти 0,1801 (від 0,0122 до 1,5653) УО у дітей контрольної групи (рис. 2Б). Отри-

мані емпіричні значення $U_{\text{емп}}$ були меншими за критичне значення критерію $U_{\text{емп}}$ для порівнюваних даних, що визначає наявність достовірних відмінностей між рівнями miRNA-21-3p і miRNA-885-5p у проаналізованих вибірках ($p < 0,05$).

У дітей групи HBV-гепатиту виявлено високий рівень miRNA-21-3p — 38,9124 (від 14,9408 до 58,8070) УО проти 0,6516 (від 0,0133 до 5,3708) УО в групі здорових дітей (рис. 3А). Отримане емпіричне значення $U_{\text{емп}}$ було меншим за критичне значення критерію $U_{\text{емп}}$ для порівнюваних груп, що визначає наявність достовірної відмінності між рівнями miRNA-21-3p. Рівень miRNA-885-5p не мав значущих відмінностей від показників у дітей контрольної групи — 1,7244 (від 0,2458 до 10,5819) УО проти 0,1801 (від 0,0122 до 1,5653) УО (рис. 3Б).

Для оцінки взаємозв'язку між рівнями miRNAs і показниками активності запального процесу, зокрема рівнем АЛТ, застосовувався метод кореляційних структур Спірмена (табл. 2).

Аналіз кореляційних зв'язків визначив статистично значущим коефіцієнт рангової кореляції між рівнем АЛТ та експресією miRNA-885-5p у дітей з CMV-гепатитом, ($0,05 > p > 0,01$). Рівень експресії miRNA-885-5p у дітей з показниками АЛТ до 150 од/л склав 0,2458 (0,1297; 0,9219) УО, а у дітей з рівнем АЛТ 151 од/л і вище — 2,1926 (0,9219; 16,1750) УО відповідно ($p < 0,05$). На тлі статистично значущої кореляції, яка була розрахована у всій групі дітей з CMV-гепатитом, можна зробити висновок, що рівень miRNA-885-5p має пряму позитивну залежність від рівня підвищення АЛТ. У дітей з HBV-гепатитом кореляційний зв'язок був відсутнім, що, можливо, обумовлено малою кількістю обстежених дітей.

Висновки

Метою даної роботи було вивчення рівнів сироваткових miRNAs у дітей раннього віку з вірусними гепатитами. Дане дослідження є першим, яке характеризує рівні сироваткових miRNAs при вірусних гепатитах у дітей. Виявлено, що рівні miRNA-21-3p і miRNA-885-5p у дітей з гепатитами вищі порівняно із здоровими ($p < 0,05$). При CMV-гепатиті miRNA-21-3p становить 2,2728 УО проти 0,6516 УО у здорових; miRNA-885-5p — 1,7244 УО проти 0,1801 УО. При HBV-гепатиті miRNA-21-3p становить 38,9124 УО проти 0,6516 УО відповідно; miRNA-885-5p — 1,7244 УО проти 0,1801 УО у здорових. Рівень miRNA-21-3p є достовірно вищим у групі дітей з гепатитом HBV-етіології порівняно з дітьми з гепатитом CMV-етіології ($p < 0,05$).

Дослідженою функцією miRNA-21-3p є стимуляція клітинної проліферації і життєдіяльності гепатоцитів, а за даними деяких досліджень [12], гепатотропні віруси викликають вивільнення miRNA-21-3p до оптимальних умов реплікації. Підвищення вмісту miRNA-21-3p при вірусних ураженнях печінки вказує на визначальну роль miRNA-21-3p як регулятора імунної відповіді і може бути використано в якості діагностичного біомаркера. Найвищий рівень miRNA-21-3p в групі дітей з HBV-гепатитами

Таблиця 2

Кореляційний зв'язок між рівнями miRNA-21-3p, miRNA-885-5p і АЛТ у сироватці крові дітей з гепатитами

Корелюючаознака	CMV-гепатит				HBV-гепатит			
	miRNA-21-3p		miRNA-885-5p		miRNA-21-3p		miRNA-885-5p	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p	r_s	p
АЛТ	0,137	0,39-0,51	0,477*	0,43-0,54	0,34	0,47-0,91	0,15	0,52-0,73

Примітки: r_s^* — статистично значимий коефіцієнт рангової кореляції; p — критичне значення для груп дітей, при $0,05 > p > 0,01$

вказує на більш глибоке залучення імунних механізмів, що визначає подальший перебіг патології.

Експресія miRNA-885-5p, згідно з дослідженнями, визначається профіброгенною відповіддю організму щодо паренхіми печінки. Достовірно підвищення рівня miRNA-885-5p при вірусних ураженнях печінки і залежність її рівня від ступеня активності запального процесу у дітей раннього віку, на наш погляд, вказує, що процеси регенерації печінкової тканини відбуваються в прямій залежності від ступеня мембранодеструкції гепатоцитів.

Ступінь вірусного ураження печінки у дітей є клінічною проблемою. Маркером ураження, який широко використовується у загальній практиці, є рівень АЛТ. Однак діагностика ступеня вірус-індукованого ураження печінки за рівнем АЛТ, особливо на межі гранично нормального рівня, на сьогодні піддається сумніву [8,17]. Поодинокі дослідження на тваринах визначили, що плазмові рівні деяких miRNA є більш чутливими маркерами ураження печінки, ніж АЛТ [8]. Значуща кореляційна залежність між рівнями miRNA-885-5p і АЛТ може вказувати, що miRNA-885-5p є більш чутли-

вим маркером низького ступеня запального процесу в печінці, ніж рівень АЛТ. Обмеженням даного припущення в нашій роботі є відсутність контролю оцінки ураження печінки іншими способами, зокрема біопсією. Однак подальші дослідження у перспективі можуть визначити прогностичну чутливість miRNA-885-5p в якості маркера ураження печінки у дітей раннього віку при вірусних гепатитах, що може мати позитивні клінічні наслідки.

Таким чином, виявлені зміни вмісту miRNA-21-3p і miRNA-885-5p у дітей з вірусним ураженням печінки вказують на можливість використання miRNA-21-3p як діагностичного маркера ураження печінки при інфекції, а miRNA-885-5p може служити показником ступеня ураження. Розширене вивчення профілю miRNAs при гепатитах може забезпечити більш глибоке розуміння патогенетичних механізмів перебігу вірусних гепатитів у дітей раннього віку. Дані досліджень підтверджують необхідність включення гепатопротекторної та імунорегулюючої терапії при вірусних гепатитах залежно від ступеня активності запального процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Герпесвирусные гепатиты у детей / В. Ф. Учайкин, А. В. Смирнов, С. Б. Чуелов, А. Л. Россина // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 3. — С. 136—142.
2. Крамарев С. А. Вирусные гепатиты у детей [Электронный ресурс] / С. А. Крамарев // Здоровье Украины. — 2013. — Режим доступа : <http://www.health-ua.org/archives/immuno/4.html>. — Название с экрана.
3. Современные критерии диагностики и подходы к лечению хронического гепатита у детей : метод. реком. — К., 2010. — 41 с.
4. Хаертынов Х. С. Клинико-эпидемиологические особенности неонатальных гепатитов / Х. С. Хаертынов, В. А. Анохин, Э. Р. Низамова // Казанский мед. журн. — 2012. — Т. XCII, № 6. — С. 921—926.
5. Associations between circulating microRNAs (miR-21, miR-34a, miR-122 and miR-451) and non-alcoholic fatty liver / Yamada H. [et al.] // Clin. Chim. Acta. — 2013. — Vol. 424. — P. 99—103.
6. Circulating hepatitis B surface antigen particles carry hepatocellular microRNAs [Electronic resource] / Novellino L., Rossi R. L., Bonino F. [et al.] // PLOS ONE. — 2012. — Vol. 7. — e31952.10.1371/journal.pone.0031952PubMed: 22470417
7. Circulating MicroRNAs, miR-21, miR-122, and miR-223, in patients with hepatocellular carcinoma or chronic hepatitis / Jian Xu1, Chen Wu1, Xu Che [et al.] // Molecular Carcinogenesis. — Vol. 50 (2). — P. 136—142.
8. Circulating microRNAs, potential biomarkers for drug-induced liver injury / Wang K., Zhang S., Marzolf B. [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA 2009. — Vol. 106. — P. 4402-4407.10.1073/pnas.0813371106
9. Circulation RNA Molecules as Biomarkers in Liver Diseases / Liviu S. Enache, Elena L. Enache, Christophe Ramiere [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. — 2014. — Vol. 15 (10). — P. 17644—17666.
10. Comprehensive miRNA expression analysis in peripheral blood can diagnose liver disease [Electronic resource] / Murakami Y., Toyoda H., Tanahashi T. [et al.] // PLoS One. — 2012. — Vol. 7 (10). — e48366. doi: 10.1371/journal.pone.0048366. Epub 2012 Oct 31.
11. Correlation between microRNA expression levels and clinical parameters associated with chronic hepatitis C viral infection in humans / Marquez R. T., Bandyopadhyay S., Wendlandt E. B. [et al.] // Lab. Invest. — 2010. — Vol. 90. — P. 1727—1736.
12. Differential Plasma MicroRNA Profiles in HBeAg Positive and HBeAg Negative Children with Chronic Hepatitis B / Winther T. N., Bang-Berthelsen C. H., Heiberg I. L. [et al.] // PLoS One. — 2013. — Vol. 8 (3). — e58236.
13. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells [Electronic resource] / Valadi H., Ekstrom K., Bossios A. [et al.] // Nat Cell Tobapbiol. — 2007. — Vol. 9. — P. 654—659.10.1038/ncb1596 PubMed: 17486113
14. Identification of microRNAs during rat liver regeneration after partial hepatectomy and modulation by ursodeoxycholic acid / Castro R. E., Ferreira D. M., Zhang X. [et al.] // Am. J. Physiol Gastrointest Liver Physiol. — 2010. — Vol. 299 (4). — P. 887—897.
15. Interferon modulation of cellular microRNAs as an antiviral mechanism / Pedersen I. M., Cheng G., Wieland S. [et al.] // Nature. — 2007. — Vol. 449. — P. 919—922.
16. Liu W. H. Role of microRNAs in hepatitis B virus replication and pathogenesis / W. H. Liu, S. H. Yeh, P. J. Chen // Biochim Biophys Acta. — 2011. — Vol. 1809. — P. 678—685.
17. Marcellin P. Therapy of hepatitis C: patients with normal aminotransferase levels / P. Marcellin, S. Levy, S. Erlinger // Hepatology. — 1997. — Vol. 26. — P. 133—136.10.1002/hep.510260723
18. MicroRNA-21 activates hepatic stellate cells via PTEN/Akt signaling [Electronic resource] / Wei J., Feng L., Li Z. [et al.] // Biomed Pharmacother. — 2013. — Vol. 67. — 387—392 doi: 10.1016/j.biopha.2013.03.014. PubMed: 23643356
19. MicroRNA-21 is upregulated during the proliferative phase of liver regeneration, targets Pellino-1, and inhibits NF-kappaB signaling / Marquez R. T., Wendlandt E., Galle C. S. [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. — 2010. — Vol. 298. — P. 535—541.
20. MiR-21 Simultaneously Regulates ERK1 Signaling in HSC Activation and Hepatocyte EMT in Hepatic Fibrosis [Electronic resource] / Juan Zhao, Nan Tang, Kaiming Wu [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol. 9 (10). — e108005. Published online 2014 October 10. doi: 10.1371/journal.pone.0108005
21. Plasma microRNA-122 as a biomarker for viral-, alcohol-, and chemical-related hepatic diseases / Zhang Y., Jia Y., Zheng R. [et al.] // Clin. Chem. — 2010. — Vol. 56. — P. 1830—1838.
22. Secretory mechanisms and intercellular transfer of microRNAs in living cells [Electronic resource] / Kosaka N., Iguchi H., Yoshioka Y. [et al.] // J. Tobapbiol Chem. — 2010. — Vol. 285. — P. 17442—17452.10.1074/jbc.M110.107821 PubMed: 20353945 [PMC free article]
23. Serum microRNA characterization identifies miR-885-5p as a potential marker for detecting liver pathologies [Electronic resource] /

- Junhao Gui, Yaping Tian, Xinyu Wen [et al.] // Clin. Sci (Lond). — 2011. — Vol. 120 (Pt 5). — P. 183–193. Prepublished online 2010 September 3. Published online 2010 November 19. doi: 10.1042/CS20100297
24. Serum microRNA profiles serve as novel biomarkers of HBV infection and diagnosis of HBV-positive hepatocarcinoma [Electronic resource] / Li L.-M., Hu Z.-B., Zhou Z.-X. [et al.] // Cancer Res. — 2010. — Vol. 70 (23). — P. 9798–807. [DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1001. PMID:21098710].
25. Serum microRNA-122 levels in different groups of patients with chronic hepatitis B virus infection / Waidmann O., Bihrer V., Pleli T. [et al.] // J. Viral. Hepat. — 2012. — Vol. 19 (2). — P. 58–65.
26. Serum MicroRNA-21 as Marker for Necroinflammation in Hepatitis C Patients with and without Hepatocellular Carcinoma [Electronic resource] / Verena Bihrer, Oliver Waidmann, Mireen Friedrich-Rust [et al.] // PLoS One. — 2011. — Vol. 6 (10). — e26971. Published online 2011 October 31. doi: 10.1371/journal.pone.0026971
27. Systematic identification of microRNA and messenger RNA profiles in hepatitis C virus-infected human hepatoma cells / X. Liu, T. Wang, T. Wakita, W. Yang // Virology. — 2010. — Vol. 398. — P. 57–67.
28. Zhang B. MicroRNAs and their regulatory roles in animals and plants / B. Zhang, Q. Wang, X. Pan // J. Cell Physiol. — 2007. — Vol. 210. — P. 279–289.

МикроРНК-21–3р и микроРНК-885–5р как маркеры вирусных гепатитов у детей раннего возраста

А.Г. Шадрин¹, Н.Ф. Чернега¹, В.Л. Гурьянова², В.Е. Досенко²

¹Институт ПАГ НАМН Украины, г. Киев

²Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАМН Украины, г. Киев

Цель: изучение уровней сывороточных miRNAs у детей раннего возраста с вирусными гепатитами.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 22 детей раннего возраста с гепатитом — 17 цитомегаловирусной этиологии и 5 HBV-этиологии. Комплекс исследований включал анализ анамнестических данных, клинико-параклинических исследований. Уровни miRNA-21–3р и miRNA-885–5р в сыворотке крови детей с гепатитами и здоровых определяли с применением методики TaqMan. Полученные данные были проанализированы с помощью программного обеспечения 7500 Fast Real-time PCR и отражены с помощью графиков.

Результаты. Выявлено, что уровни miRNA-21–3р и miRNA-885–5р у детей с гепатитами выше по сравнению со здоровыми ($p < 0,05$). При CMV-гепатите miRNA-21–3р составляет 2,2728 УЕ против 0,6516 УЕ у здоровых; miRNA-885–5р — 1,7244 УЕ против 0,1801 УЕ. При HBV-гепатите miRNA-21–3р — 38,9124 УЕ против 0,6516 УЕ соответственно; miRNA-885–5р — 1,7244 УЕ против 0,1801 УЕ у здоровых. Уровень miRNA-21–3р достоверно выше в группе детей с гепатитами HBV-этиологии по сравнению с детьми с гепатитом CMV-этиологии ($p < 0,05$).

Выводы. Повышение содержания miRNA-21–3р при вирусных поражениях печени указывает на определяющую роль miRNA-21–3р как регулятора иммунного ответа и может быть использовано в качестве диагностического биомаркера. Самый высокий уровень miRNA-21–3р в группе детей с HBV-гепатитами указывает на более глубокое вовлечение иммунных механизмов, что определяет дальнейший ход патологии. Данные исследований подтверждают необходимость включения гепатопротекторной и иммунокорректирующей терапии при вирусных гепатитах, в зависимости от степени активности воспалительного процесса.

Ключевые слова: микроРНК, цитомегаловирус, вирус гепатита В, гепатит, дети раннего возраста.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):96-101; doi 10.15574/SP.2015.65.96

MicroRNA-21–3p and microRNA-885–5p as markers of viral hepatitis in infants

A.G. Shadrin¹, N.F. Chernega¹, V.L. Guryanova², V.E. Dosenko²

¹ Institute of PAG NAMS of Ukraine, Kiev

² A.A. Bogomolets Institute of Physiology NAMS of Ukraine, Kiev

Objective: To study the levels of serum miRNAs in infants with viral hepatitis.

Patients and methods. A total of 22 infants with hepatitis — 17 of cytomegalovirus etiology and 5 HBV-etiology were under observation. Complex examinations included an analysis of anamnestic data and clinical and paraclinical investigations. Levels of miRNA-21–3p and miRNA-885–5p in the blood serum of children with hepatitis and healthy children were determined by the use of TaqMan method. The obtained data were analyzed with the use of «7500 Fast Real-time PCR» software and demonstrated in the graphic form.

Results. It is revealed that the levels of miRNA-21–3p and miRNA-885–5p in children with hepatitis are higher in comparison with healthy ($p < 0.05$). At CMV-hepatitis miRNA-21–3p is 2.2728 CU against 0.6516 CU in healthy; miRNA-885–5p — 1.7244 CU against 0.1801 CU. At HBV, hepatitis-miRNA-21–3p — 38.9124 CU against 0.6516 CU, respectively; miRNA-885–5p — 1.7244 CU against 0.1801 against CU in healthy. The level of miRNA-21–3p significantly higher in the group of children with hepatitis of HBV-etiology in comparison with children with hepatitis of CMV-etiology ($p < 0.05$).

Conclusions. The increase of the content of miRNA-21–3p during the viral liver lesions denote the decisive role of miRNA-21–3p as a regulator of the immune response and can be used as a diagnostic biomarker. The highest level of miRNA-21–3p in children with HBV-hepatitis pointed at a deeper involvement of the immune mechanisms that determine the further course of the disease. These studies confirm the need for inclusion of hepatoprotective and immunocorrective therapy during the viral hepatitis, according to the degree of inflammatory activity.

Key words: microRNA, cytomegalovirus, hepatitis B virus, hepatitis, infants

Сведения об авторах:

Шадрин Олег Геннадиевич — проф., д. мед. н., зав. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-81-17.

Чернега Наталья Федоровна — н.с. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-81-17.

Гурьянова Вероника Леонидовна — аспирант каф. патофизиологии Института физиологии им. А.А. Богомольца НАМН Украины. Адрес: г. Киев, ул. Богомольца, 4; тел. (044) 256-24-81.

Досенко Виктор Евгеньевич — д.мед.н., проф. каф. патофизиологии Института физиологии им. А.А. Богомольца НАМН Украины. Адрес: г. Киев, ул. Богомольца, 4; тел. (044) 256-24-81; e-mail: dosenko@biph.kiev.ua.

Статья поступила в редакцию 16.01.2015 г.

УДК 616.31-002-053:616-092

**І.І. Незгода, О.М. Науменко, А.А. Асауленко, О.С. Онофрійчук,
В.М. Южаніна, Л.М. Бровінська, Н.І. Сінчук, А.М. Колесник**

Ефективність застосування крапельної форми ферменту лактази «Мамалак» при ротавірусній інфекції у дітей

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):102-108

Мета: вивчити ефективність використання крапельної форми ферменту лактази «Мамалак» у комплексній терапії ротавірусної інфекції у дітей раннього віку.

Пацієнти і методи. Під спостереженням перебувало 40 хворих віком від 3 міс. до 1 року з ротавірусною інфекцією, які отримували природне вигодовування без додавання низько- та безлактозних сумішей. Усім дітям проводився комплекс загальнолабораторних досліджень. Для встановлення етіологічного чинника застосовувався СІТО TEST ROTA (Фарма-ско) для виявлення ротавірусного антигену та бактеріологічне дослідження випорожнень для індикації бактеріальної флори. Комплексне лікування включало базисну терапію відповідно до протоколів. Діти основної групи (n=20) з першого дня стаціонарного лікування отримували під час годування крапельну форму ферменту лактази «Мамалак» у віковому дозуванні.

Результати. Застосування ферменту лактази прискорило ліквідацію основних клінічних симптомів РВІ у дітей — блювання та нормалізацію консистенції випорожнень. Також на тлі застосування ферменту лактази «Мамалак» швидше нормалізувалися показники копроцітограми, які свідчили про синдром мальабсорбції.

Висновки. Використання ферменту лактази достовірно сприяє зменшенню проявів вторинної лактазної недостатності при РВІ та дозволяє скоротити термін перебування в стаціонарі.

Ключові слова: ротавірусна інфекція, лактазна недостатність, замісна ферментотерапія, грудне вигодовування, діти.

Вступ

Гострі кишкові інфекції (ГКІ) є однією із найбільш серйозних проблем сучасної інфектології (Oliver Gleizes, Ulrich Desselberg, Vladimir Tatochenko et al., 2006). Сьогодні у структурі інфекційних захворювань вони поступаються тільки респіраторним вірусним інфекціям. За даними ВООЗ, у світі щорічно реєструється від 68,4 до 275 млн випадків діарейних захворювань, кількість яких щороку зростає. Гострі кишкові інфекції є однією з п'яти провідних причин смерті, з переважним поширенням серед дітей молодшого віку. У країнах, що розвиваються, смертність від ГКІ становить 2,5 млн випадків на рік, в той час як в розвинутих країнах це показник становить 1,4 млн (Michael Vincent F Tablang, 2008; Rachel C. Vreeman, 2009). Рівень захворюваності у дітей у 2,5–3 рази вищий, ніж у дорослих, при цьому половина зареєстрованих випадків захворювань припадає на дітей раннього віку (до трьох років) (Б.Я. Васильєв, Р.І. Васильєва, Ю.В. Лобзин, 2000; В.Н. Тарасов, О.В. Балашина, С.М. Звездин и др., 2000). Патогенетично прийнято виділяти інвазивні та секреторні діареї [1,2,8,11]. У першій половині ХХ століття провідна роль належала бактеріальним збудникам, таким як дизентерійна паличка, сальмонела, ентероінвазивна кишкова паличка та умовно-патогенні бактерії (стафілокок, клебсієла, протей). В основі таких діарей лежить запальний процес стінки кишечника з розвитком інтоксикаційного синдрому [1,2,6]. Сьогодні на перший план у всьому світі серед ГКІ виходять секреторні діареї, збудниками яких можуть бути віруси (рота-, адено-, астро-, каліци-, рео-, норовіруси), а також найпростіші (криптоспоридії, мікроспоридії, балантидії, ізоспори).

На особливу увагу заслуговують саме вірусні діареї, спектр яких постійно розширюється, а захворюваність та

летальність, не дивлячись на успіхи сучасної медицини, — щороку збільшуються [6,8].

Вірусні діареї — це група інфекційних захворювань, на які хворіють переважно діти раннього віку, що викликаються тропними до епітелію шлунково-кишкового тракту вірусами і клінічно перебігають за типом ентериту та гастроентериту.

Припущення про роль вірусів в етіології діарейних захворювань озвучувалось ще в 30-ті роки минулого століття. Ще тоді були описані епідемічні спалахи діарейних захворювань, при яких ретельне лабораторне дослідження виключало роль бактерій, найпростіших, відомих на той час збудників ГКІ. Починаючи з 50–70-х років, з розвитком та удосконаленням методів вірусологічної діагностики, з'явилися поодинокі публікації, які підтверджували вірусну природу діарейних захворювань, проте складність виділення чистої культури вірусу, висока вартість досліджень вели до пошуку та впровадження нових методів лабораторної діагностики вірусних діарей [8].

Починаючи з 1972 року, були відкриті основні відомі на сьогодні віруси, які є збудниками гострих кишкових інфекцій, — рота-, норо-, астро-, сапо-, аденовіруси, доведене їх роль у виникненні ГКІ, розроблені високочутливі та специфічні методи діагностики [4,6,8,17].

Актуальність проблеми вірусних ГКІ обумовлена їх поширеністю, високою захворюваністю та значними соціально-економічними затратами.

Віруси викликають 60–90% верифікованих кишкових інфекцій у дітей раннього віку [1,2,4,6,10,18]. Враховуючи постійне розширення та удосконалення методів діагностики, останніми роками значно зросла кількість вірусних гастроентеритів, обумовлених норо-, астровірусами та іншими вірусними агентами.

Віруси *Norwalk* (норовіруси) I та II генотипів, що належать до сімейства каліцивірусів, в економічно розвину-

тих країнах є причиною 30% вірусних діарей і займають друге місце за частотою виявлення після ротавірусу [12,14,15]. Так, у Фінляндії при обстеженні дітей віком від 2 міс. до 2 років з кишковою дисфункцією норовіруси були виявлені у 20% випадків. За даними Н. Vennema та М. Wit, у структурі захворюваності на ГКІ дітей до 15 років на долю норовірусної інфекції припадає від 6 до 17% випадків, причому генотип II зустрічається в 10 разів частіше, ніж генотип I [8,12].

За даними літератури, гостру інфекційну діарею можуть викликати кишкові аденовіруси, що належать до 40 і 41 серотипів, які входять у групу F. У дослідженнях, проведених у Європі, Азії, Австралії, було доведено, що кишкові аденовіруси можуть спричиняти від 2% до 22% випадків ГКІ, однак здебільшого частота їх виявлення у фекаліях хворих не перевищує 3–5% [6,8,17].

Ще одним збудником вірусних діарей є астровірус (сімейство *Astroviridae*). За різними даними, захворюваність на астровірусну інфекцію коливається від 4% до 15%. Закордонні автори вважають, що від 2% до 8% діарей у немовлят викликається астровірусом [14,18]. Так, за даними іспанських вчених, на долю астровірусів припадає 4,9%, а за даними американських та французьких дослідників, 6,8–6,3% відповідно. У Японії при аналізі етіологічної структури ГКІ у дітей було встановлено, що частка астровірусної інфекції становить близько 10%, у країнах, що розвиваються, їх частка вища: у Чилі — 20%, Мексиці — близько 26%. У Росії даний показник становить 1,3–2,2% [18].

Серед різноманітних вірусів, які викликають секреторні діареї, перше місце посідає ротавірус. Ротавірусна інфекція (РВІ) є найбільш розповсюдженою причиною тяжкої дегідратуючої діареї [1,6,8,10,11]. За даними ВООЗ, щорічно у світі реєструється близько 138 млн випадків РВІ.

Ротавірусна інфекція є провідним фактором ГКІ серед дітей молодшого віку у всьому світі (U.D. Parashar, C.J. Gibson, J.S. Bresee та співавт., 2006). Близько 527 тис. дітей віком до 5 років помирають від РВІ щороку, понад 85% з цих смертей припадає на країни, що розвиваються, на Африканському континенті та в Азії (U.D. Parashar, A. Burton, C. Lanata та співавт., 2009). За даними ВООЗ, у 2001–2008 рр. близько 40% випадків госпіталізації внаслідок ГКІ у всьому світі були пов'язані з РВІ. За даними The Centers of Disease Control and Prevention (CDC), 2006, у США щорічно реєструється 2,7 млн епізодів ротавірусного гастроентериту, переважно серед дітей молодше 5 років, 55–70 тис. потребують госпіталізації, 20–60 випадків закінчуються летально [1,2,10,18].

З усіх вірусних діарей ротавірус викликає найважчий перебіг у дітей до 5 років, становить 30–50% від усіх госпіталізацій з приводу ГКІ, досягаючи 70% у сезонний пік — зимові місяці (Umesh D. Parashar, James P. Alexander, Roger I. Glass, 2006). У Європі близько 25 млн пацієнтів молодше 5 років потребують допомоги у зв'язку з РВІ, з них 2 млн госпіталізуються. Це значно знижує якість життя інфікованих дітей і їхніх батьків та призводить до значних економічних затрат (Lepage Philippe, 2006) [1,8,11].

Вивчення РВІ в Україні розпочалось в 90-х роках ХХ ст. На той час рівень захворюваності становив 0,94 на 100 тис. населення. З часом, завдяки появі сучасних методів діагностики, частота виявлення збудника зросла, і на сьогоднішній день РВІ складає від 35% до 75% усіх випадків ГКІ [1,2,10,14]. Таке зростання показників захворюваності зумовлене, насамперед, появою доступних методів діагностики. Однак вітчизняні дослідники зазначають, що реальна захворюваність на ротавірусні гастро-

ентерити значно перевищує ці показники внаслідок обмежень використання сучасної вірусологічної діагностики. Окрім того, слід визнати, що при проведенні ідентифікації етіологічного чинника змішаних вірусно-бактеріальних інфекцій зазвичай обмежуються визначенням лише бактеріального збудника [2,10].

Патогенез РВІ складний і остаточно не вивчений, особливо метаболічні та біохімічні процеси, що відбуваються в просвіті кишечника і призводять до розвитку дисахаридної недостатності у дітей.

Після потрапляння в ротову порожнину ротавіруси переміщуються травним трактом, долаючи неспецифічні механізми захисту, та потрапляють у тонкий кишечник, де інфікують зрілі ентероцити. Ротавірус вражає непроліферуючі ентероцити ворсинки слизової оболонки переважно проксимальних відділів тонкого кишечника, викликаючи суттєві зміни в процесах внутрішньоклітинного метаболізму (N.E. Macdonald, 1998), що зрештою призводить до дефіциту ферментів, які беруть участь у пристінковому травленні, зокрема ферментів дисахаридаз. Крім того, відомо, що ротавірусний протеїн NSP4 викликає дефіцит ферменту лактази-флоризингідролази, при цьому виникає вторинна лактазна недостатність, ступінь якої може варіювати від мінімальної до найбільш виразної. Це обумовлено, насамперед, генетично детермінованою активністю лактази, адже є відсоток дітей, у яких діагностується первинна лактазна недостатність [1,11,16].

Надмірне надходження лактози при РВІ внаслідок дефіциту ферменту лактази в товсту кишку призводить до кількісних та якісних змін мікрофлори кишечника і підвищення осмотичного тиску в просвіті товстої кишки з розвитком клінічних проявів непереносимості лактози [7,10,17]. Накопичення нерозщепленої лактози в просвіті кишечника супроводжується розвитком метаболічного дисбалансу з утворенням великої кількості органічних кислот [13], що призводить до зниження рН інтестинального вмісту та посилення перистальтики [15]. Встановлено, що ЛН у дітей супроводжується порушенням усіх етапів і рівнів травлення: порожнинного, пристінкового, внутрішньоклітинного [6].

Таким чином, проблема розвитку лактазної недостатності у дітей раннього віку є ключовою ланкою патогенезу РВІ.

Основними напрямками лікування РВІ на сучасному етапі є: поповнення дефіциту рідини, ентеросорбція, пробіотична, імунотропна терапія та дієтичне харчування.

Пероральна регідратація є фізіологічною медикаментозною терапією. Розчини, що призначаються для пероральної регідратації, містять оптимальне співвідношення іонів Na^+ і глюкози, що забезпечує максимальний рівень всмоктування Na^+ і води в кишечнику (K. Hodges, R. Gill, 2010). Іони Na^+ більш ефективно всмоктуються з просвіту кишечника транспортером SGLT1 в присутності глюкози. Транспортер SGLT1 характеризується наявністю поверхневого ворітного протеїну, що зв'язує глюкозу на вході в транспортну систему, і двох паралельних взаємодіючих каналів — для іонів Na^+ — верхній індекс і глюкози. При зв'язуванні глюкози з ворітним протеїном активується натрієвий канал, й іони Na^+ транслюються через мембрану в інтрацелюлярний простір. Цей потужний механізм забезпечує всмоктування половини добової кількості води з тонкої кишки. На думку дослідників (Х.С. Хаєртинова, В.А. Анохіна, 2010; S. Koletzko, S. Osterrieder, 2009), призначення гіпоосмолярних розчинів при осмотичній діарей дозволяє знизити гіперосмолярність хімура та зупинити діарею [1,5,7,8]. Останнім часом

рекомендують поєднувати оральну регідрацію з препаратами цинку. Згідно з рекомендаціями ВООЗ (2005 р.), неефективність оральної регідрації протягом доби є показанням для призначення парентерального введення глюкозо-солевих розчинів. Поповнення дефіциту рідини проводиться з урахуванням втрат рідини та типу ексикозу [4].

Іншою важливою складовою лікування РВІ є призначення ентеросорбентів (сметта, полісорб, атоксіл, ентеросгель, біле вугілля та ін.). Сорбенти зв'язують і виводять з ШКТ збудників, антигени, а також продукти їх метаболізму. Вони не всмоктуються із шлунково-кишкового тракту, повністю виводяться через 24–48 годин, не пригнічують нормальної флори кишечника (Т.В. Гирьова, 2011). С.М. Захаренко зі співавт. (2012) рекомендують при РВІ використовувати ентеросорбенти з групи активованого вугілля, враховуючи їх високу сорбційну активність щодо ротавірусів і патогенних бактерій в ШКТ. Призначена терапія сприяє швидкій елімінації вірусу з організму, нормалізації температури тіла і характеру випорожнень, зникненню симптомів інтоксикації [1,4].

Проведені дослідження, а також позитивний вплив пробіотиків при діарей стали приводом для включення цих препаратів у європейські стандарти лікування ГКІ як доповнення до регідраційної терапії (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), the European Society for Pediatric Infectious Disease (ESPID), 2008). Встановлено, що пробіотична терапія достовірно сприяє процесу одужання дітей з РВІ (Л.Н. Мазанкова і співавт., 2011). На думку Stefano Gualdini (2011), при лікуванні РВІ найбільш ефективними є препарати, що містять у своєму складі *Lactobacillus rhamnosus* і *Saccharomyces boulardii* [1,10,11].

Лікувальне харчування є дуже важливим компонентом комплексної терапії у дітей, хворих на РВІ. Об'єм і склад харчування визначається віком дитини, важкістю захворювання та видом вигодовування. Загальні принципи харчування при РВІ не відрізняються від основних постулатів при ГКІ іншої етіології, хоча мають свої особливості. За даними С.В. Халіуллінової (2010) у 85% дітей з РВІ спостерігається розвиток лактазної недостатності [5,6,13,15]. Беручи до уваги важливу роль вторинної лактазної недостатності у патогенезі РВІ, новим підходом у лікуванні дітей, що знаходяться на виключно грудному вигодовуванні, є використання із замісною метою ферменту лактази [6]. Єдиним оригінальним ферментом лактази, зареєстрованим на фармацевтичному ринку України, є дієтична добавка «Мамалак» (Laboratorios Tregor, Іспанія), яка нещодавно з'явилась у новій зручній крапельній формі випуску (флакони по 15 мл). Краплі «Мамалак» містять високоактивний фермент лактази рослинного походження (*Kluyvermices lactis*), який зберігає свою активність при значних коливаннях рН, стійкий у кислому середовищі шлунка та безпечний для використання у новонароджених.

Фермент лактази, який міститься в краплях «Мамалак», внесений в уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям з лактазною недостатністю (наказ МОЗ України №59 від 29.01.2013 р.). Це єдиний дозволений фермент при лікуванні РВІ у дітей. Протеолітичні ферменти не застосовуються в гострому періоді РВІ, оскільки вони сприяють надмірній реплікації ротавірусу (протеолітична активація), що призводить до погіршення стану хворого [3,9].

Мета дослідження: вивчити ефективність використання крапельної форми ферменту лактази «Мамалак» у комплексній терапії РВІ у дітей, що отримують грудне

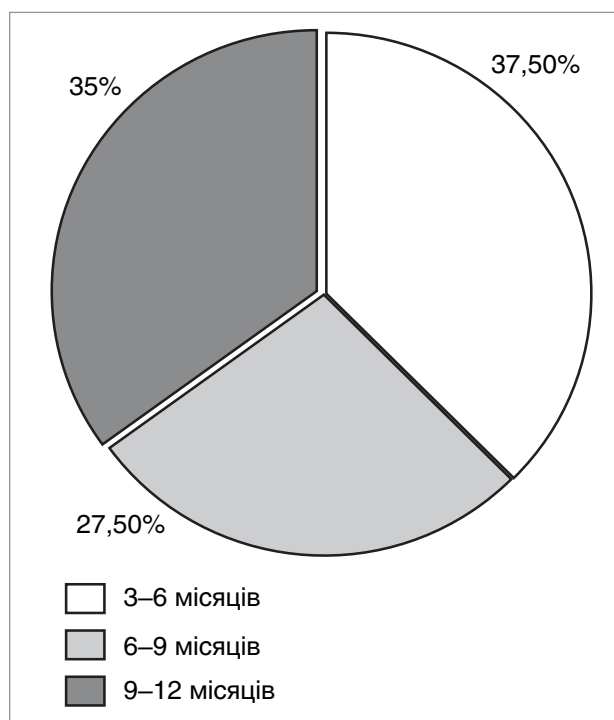


Рис. 1. Розподіл дітей з РВІ за віком

вигодовування, на основі аналізу клінічної симптоматики та лабораторних показників.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проводилось кафедрою дитячих інфекційних хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова на базі Вінницької обласної клінічної дитячої інфекційної лікарні (головний лікар – Л.М. Бровінська). За період з листопада 2013 року до травня 2014 року під спостереженням перебували 40 хворих віком від 3 міс. до 1 року, які відповідали критеріям включення.

Критерієм включення в дослідження був ранній вік дітей з діагнозом РВІ (3–12 місяців) та природне вигодовування без додавання низько- та безлактозних сумішей.

За віком досліджувана група дітей розподілилась таким чином (рис. 1): діти віком 3–6 місяців становили 37,5% (15 хворих), 6–9 місяців – 27,5% (11), 9–12 місяців – 35% (14).

З діаграми видно, що переважну кількість дітей становили діти наймолодшої вікової групи (3–6 місяців), які харчувались виключно грудним молоком (див. рис. 1). У дослідженні взяла участь однакова кількість хлопчиків та дівчаток.

Усім дітям проводився комплекс загальнолабораторних досліджень (загальний аналіз крові, сечі, копроцитограма, біохімічні дослідження). Для встановлення етіологічного чинника застосовувався імунохроматографічний аналіз випорожнень (CITO TEST ROTA, Фармаско) для виявлення ротавірусного антигену, бактеріологічне дослідження випорожнень на наявність *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* у умовно-патогенної мікрофлори (*Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter*, *Citrobacter spp.*). Крім того, всі хворі з метою виключення холери були обстежені по ф-30.

Комплексне лікування дітей з РВІ включало призначення базисної терапії згідно з протоколом лікування: застосування ентеросорбентів (біле вугілля, сметта, атоксіл), еубіотиків (лацидофіл, біо-гайя) та препаратів для

Таблиця 1

Таблиця дозування крапель «Мамалак» для дітей

Вік	Кількість молока за один прийом	Кількість крапель за один прийом	Кількість лактази за один прийом їжі
0–2 тижні	60–90 мл	5 крапель	750 ALU
3–4 тижні	120 мл	6 крапель	900 ALU
1–2 місяці	150 мл	8 крапель	1200 ALU
3–4 місяці	180 мл	9 крапель	1350 ALU

Таблиця 2

Клінічні симптоми РВІ у дітей, що отримували різні схеми лікування (за шкалою Vezikari)

Показник	Бал	Контрольна група (n=20)		Основна група (n=20)	
		абс.	%	абс.	%
Гіпертермія: 35,8–37,2°С – 1 б. 37,3–38,5°С – 2 б. 38,5°С і вище – 3 б.		2 3 15	10 15 75	4 8 8	20 40 40
Тривалість блювання: 1 день – 1 б. 2 дні – 2 б. 3 дні – 3 б.		8 10 2	40 50 10	12 7 1	60 35 5
Максимальна кількість епізодів блювання: 0–1 – 1 б. 2–4 – 2 б. 5 і більше – 3 б.		7 11 2	35 55 10	13 6 1	65* 30 5
Тривалість діареї: 1–4 дні – 1 б. 5 днів – 2 б. 6 і більше днів – 3 б.		11 7 2	55 35 10	15 4 1	75 20 5
Максимальна кількість випорожнень на добу: 1–3 – 1 б. 4–5 – 2 б. 6 і більше – 3 б.		3 9 8	15 45 40	9 10 1	45 50 5*
Ексікоз: Немає – 1 б. І ст. – 2 б.		3 17	15 85	11 9	55* 45

Примітка: * $p < 0,05$ – достовірна різниця між показниками контрольної та основної груп

оральної регідрації (регідрон, ORS-200). Усі діти знаходились на грудному вигодовуванні, в якості доповнення до харчування використовували овочеві пюре та безмолочні каші, залежно від віку дитини. З раціону хворих дітей були виключені всі продукти, що містили незбиране коров'яче молоко.

У ході дослідження діти були розподілені на дві репрезентативні групи. До основної групи увійшли діти (n=20), які отримували, крім базисної терапії, фермент лактази «Мамалак» в краплях. Необхідну кількість крапель, відповідно до таблиці дозування (табл. 1), діти приймали

перед кожним годуванням, після чого отримували грудне молоко у звичному режимі.

Контрольну групу (n=20) склали діти, що отримували лише базисну терапію РВІ і знаходились на грудному вигодовуванні.

Ефективність ферменту лактази «Мамалак» в краплях у комплексній терапії РВІ у дітей оцінювали за клінічними та лабораторними показниками. З лабораторних методів використовували аналіз гемограми на 1–2 добу захворювання та копроцитограми в розпал хвороби (на 5 добу).

Клінічні прояви та важкість РВІ оцінювались за бальною шкалою Т. Vezikari [14]. Дана шкала передбачає надання певної кількості балів за кожний окремий симптом РВІ, а за сумою балів встановлюється важкість РВІ. Так, якщо сума балів менше 7, це легкий перебіг даної інфекції, 8–10 балів – середньоважка форма, а про важкий перебіг свідчить сума більше 11 балів.

Статистичну обробку отриманих даних проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики. У ході статистичної обробки визначали наступні показники: середня арифметична (М), середня помилка (m), рівень відмінностей між двома середніми величинами (довірча ймовірність – р). При цьому використовували персональний комп'ютер Pentium V Processor Intel Celeron у рамках статистичного пакету програми Statistica 10.0.

І в контрольній, і в основній групі дітей реєструвалась моно- та мікст-РВІ (рис. 2). Як видно з діаграми, в обох досліджуваних групах переважала моноінфекція. В якості асоціантів РВІ при мікст-інфекції виступали умовно-па-

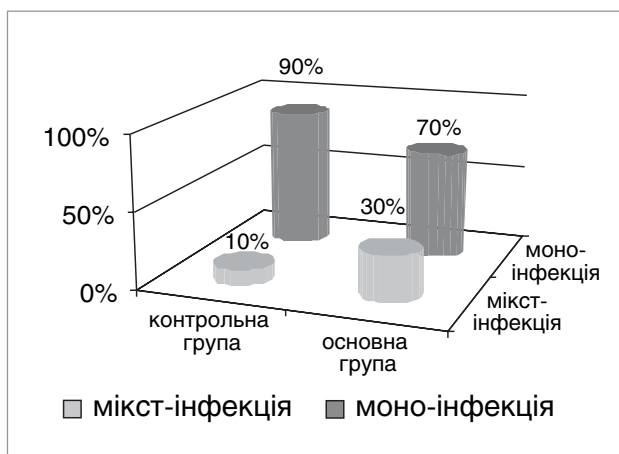


Рис.2. Розподіл дітей з моно- та мікст-РВІ

Таблиця 3

Строки нормалізації консистенції випорожнень у дітей з РВІ, які отримували різні схеми лікування

Ознака	Контрольна група (n=20)		Основна група (n=20)	
	абс.	%	абс.	%
Нормалізація консистенції випорожнень:				
1–2 дні	5	25	6	30
2–4 дні	5	25	12	60
4–6 днів	7	35	2	10*
6 і більше днів	3	15	0	0

Примітка: * $p < 0,05$ – достовірна різниця між показниками контрольної та основної груп

Таблиця 4

Зміни в гемограмі у дітей досліджуваних груп у 1–2 добу захворювання

Показник	Контрольна група (n=20)		Основна група (n=20)	
	абс.	%	абс.	%
Зміни в копрограмі:				
Лейкопенія	10	50	11	55
Нейтрофільний лейкоцитоз	10	50	9	45

тогенні бактерії: *S. aureus* (37,3%), *Citrobacter freundii* (21,6%), *Proteus vulgaris* (14,2%), *Enterobacter cloacae* (11,8%) та інші.

У 32 (80%) дітей РВІ перебігала у вигляді гастроентериту, у решти дітей (8 хворих – 20%) мала місце гастроентероколітична форма інфекції.

Оцінку ефективності різних схем лікування проводили на основі аналізу основної клінічної симптоматики за шкалою Vezikari (табл. 2).

Оцінка важкості РВІ за шкалою Vezikari дала змогу встановити, що РВІ у дітей контрольної та основної групи перебігала у середньоважкій формі (9 та 8 балів по шкалі Vezikari відповідно). У жодної дитини не був встановлений тяжкий перебіг РВІ.

Ротавірусна інфекція характеризувалась поєднанням інтоксикаційного, гастроінтестинального та катарального синдромів, але на перший план, звичайно, виходив гастроінтестинальний синдром.

Гіпертермія, як характерний симптом РВІ, була присутньою у всіх досліджуваних дітей. Температура тіла коливалась від 37,2°C до 39°C. У 15 (75%) дітей контрольної групи мала місце фебрильна лихоманка, тоді як у основній групі дітей вона відмічалась лише у 8 (40%) хворих. Крім гіпертермії, інтоксикаційний синдром характеризувався млявістю, зниженням апетиту (в'яле смоктання) та відмовою від пиття.

Гастроінтестинальний синдром включав у себе блювання та діарею. Блювання, як кардинальний симптом РВІ, спостерігалось у всіх досліджуваних дітей. У більшості дітей основної групи – 12 (60%) дітей блювання припинялось на першу добу від початку захворювання. У дітей контрольної групи воно тривало довше: у 10 (50%) дітей блювання відмічалось на другу добу, а в 2 (10%) дітей блювання тривало 3 доби і більше. У 13 (65%) дітей основної групи максимальна кількість епізодів блювання на добу становила 1 епізод, тоді як в контрольній групі 2–4 епізоди було у 11 (55%) дітей, а у 2 (10%) дітей реєструвалось багаторазове блювання (див. табл. 2).

Діарейний синдром також мав місце у всіх досліджуваних дітей. Випорожнення були водянисті, рясні, пінисті, з кислим запахом та неперетравленими рештками. Частота випорожнень варіювала від 3–4 до 10–15 разів на добу.

Гастроінтестинальний синдром у 75% дітей контрольної групи (15 пацієнтів) та у 85% (17) дітей основної групи перебігав у вигляді гастроентериту, а у 25% та 15% відповідно реєструвався гастроентероколіт. Тривалість діареї становила від 1 до 10 днів. Так, у групі дітей, які

отримували фермент лактази «Мамалак» в краплях, у переважної кількості хворих (15 дітей – 75%) діарея тривала 1–4 дні, лише у 1 (5%) дитини вона продовжувалась більше 6 днів. У групі дітей, які отримували лише базисну терапію, діарея тривала в середньому 5 днів – 7 (35%) хворих, а в 10% дітей – більше 6 днів (табл. 1). Як у дітей контрольної, так і основної груп максимальна кількість випорожнень на добу складала 4–5 разів (45% та 50% відповідно), хоча у дітей основної групи 6 і більше випорожнень на добу спостерігалось лише у 1 (5%) пацієнта, натомість у контрольній групі даний показник був достовірно вищий – 8 (40%) дітей (табл. 2).

Катаральний синдром мав місце у 11 (27,5%) дітей та характеризувався незначними слизовими виділеннями з носа та помірною гіперемією зів'язи.

Ексікоз при РВІ значно погіршує перебіг захворювання і вимагає більш тривалого терміну перебування в стаціонарі у зв'язку з необхідністю проведення парентеральної регідrataції. Серед дітей, які в комплексній терапії отримували фермент лактази «Мамалак» в краплях, розвиток ексікозу I ступеня відмічався лише у 9 (45%) хворих, тоді як в контрольній групі показник був значно вищим – 17 (85%) хворих мали ексікоз I ступеня (табл. 2).

Таким чином, аналіз основних клінічних симптомів показав, що у групі дітей, які отримували дотацію ферменту лактази «Мамалак» в краплях, мало місце раннє припинення блювання та діареї і, відповідно, була меншою частота розвитку ексікозу при РВІ.

Терміни нормалізації випорожнень безпосередньо залежать від ступеня вторинної лактазної недостатності, тому ми проаналізували, на яку добу від початку захворювання відбулась нормалізація консистенції випорожнень у дітей досліджуваних груп (табл. 3). Як видно з таблиці, у більшості дітей основної групи – 12 (60%) дітей, які отримували фермент лактази «Мамалак» в краплях, – нормалізація консистенції випорожнень відбувалась на 2–4 добу, натомість у контрольній групі – лише у 5 (25%) дітей; у 3 (15%) дітей контрольної групи нормалізація консистенції випорожнень спостерігалась лише після 6 доби лікування (див. табл. 3). Отже, застосування в комплексній терапії крапельної форми ферменту лактази «Мамалак» прискорює нормалізацію консистенції випорожнень у дітей шляхом ліквідації дефіциту лактази при РВІ.

Провівши аналіз клінічної симптоматики РВІ, ми проаналізували лабораторні показники – загальний аналіз крові та копроцитограму дітей досліджуваних груп.

Таблиця 5

Показники копроцитограми дітей з РВІ на 5 добу лікування

Ознака	Контрольна група (n=20)		Основна група(n=20)	
	абс.	%	абс.	%
Нейтральний жир				
Відсутній	2	20	8	40*
Наявний	18	80	12	60
Клітковина				
Відсутня	17	85	10	50
Наявна	3	15	10	50
Крохмаль				
Відсутній	13	65	13	65
Наявний	7	35	7	35
Лейкоцити				
0–10	15	75	17	85
Більше 10	5	25	3	15
Слиз				
Відсутній	2	10	6	30
нааявний	18	90	14	70

Примітка: * $p < 0,05$ – достовірна різниця між показниками контрольної та основної груп

У дітей обох груп у гемограмі в однаковій мірі спостерігався нейтрофільний лейкоцитоз та лейкопенія (див. табл. 4).

З'ясувавши дані гемограми, ми провели аналіз копрологічних даних. Це дозволило виявити наявність функціональних порушень верхніх відділів ШКТ (табл. 4). Ці зміни характеризувались наявністю в калі більшості хворих неперетравлених рештків їжі у вигляді нейтрального жиру, клітковини та крохмалю.

Запальні зміни в кишечнику при РВІ були переважно відсутні або незначні. Так, у більшій частини хворих була наявна невелика кількість слизу, рівень лейкоцитів не перевищував 10 в полі зору, еритроцити були відсутні, епітеліальні клітини не визначались або були у невеликій кількості. Результати копрограми свідчили про порушення перетравлення жирів та вуглеводів, що відображає функціональні порушення підшлункової залози та недостатність жовчовиділення.

Аналіз показників копроцитограми проводили на п'яту добу стаціонарного лікування (табл. 5)

Копроцитологічні зміни (нейтральний жир (стеаторея), крохмаль (амілорея) та неперетравлена клітковина) є показниками синдрому мальабсорбції, зокрема лактазної недостатності, а введення в схеми лікування замісної ферментної терапії дозволяє зменшити основні прояви даної патології.

У 8 (40%) дітей основної групи на п'яту добу лікування нейтральний жир у копрограмі не відмічався, а в контрольній групі відсутність нейтрального жиру реєстрували тільки у 2 (20%) дітей. Вміст клітковини на п'яту добу лікування нормалізувався у половини хворих (50%) основної групи. Щодо наявності включень зерен крохмалю в копрограмі показники були однаковими (див. табл. 5). Наявність підвищеної кількості лейкоцитів та слизу в копрограмі в більшій мірі свідчила про мікст-варіанти РВІ з УПБ.

Важливим показником при порівнянні різних схем лікування є термін перебування в стаціонарі. Так, у дітей контрольної групи він становив $6,15 \pm 1,46$ дня, а у дітей, що отримували фермент лактази «Мамалак» в краплях, — $5,1 \pm 1,37$ дня ($p < 0,05$). Скорочення термінів стаціонарного лікування, а отже зменшення прямих і непрямих економічних втрат у системі охорони здоров'я, ще раз доводить ефективність ферменту лактази «Мамалак» при РВІ.

Фермент лактази «Мамалак» в краплях показав хорошу переносимість — під час його застосування в жодному випадку не було відмічено небажаних чи побічних реакцій.

Висновки

1. Ротавірусна інфекція наразі є найбільш розповсюдженою причиною тяжкої дегідратуючої діареї у дітей раннього віку.
2. У дітей, що знаходяться на грудному вигодовуванні, крім базисної терапії РВІ необхідно застосовувати замісну терапію ферментом лактази, зважаючи на важливу роль вторинної лактазної недостатності в патогенезі захворювання.
3. Призначення крапельної форми ферменту лактази «Мамалак» прискорює ліквідацію основних клінічних симптомів РВІ у дітей — блювання та консистенцію випорожнень, — що дає змогу скоротити термін стаціонарного лікування дітей та розвиток ексикозу 1 ступеня.
4. У дітей, які в комплексній терапії отримували крапельну форму ферменту лактази «Мамалак», швидше відбувалася нормалізація копроцитограми — усунення стеатореї, амилореї, креатореї, які свідчать про синдром мальабсорбції.
5. Нова крапельна форма випуску ферменту лактази «Мамалак» дуже зручна та проста у використанні, безпечна і може використовуватись у дітей грудного віку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абатуров А. Е. Ротавирусная инфекция у детей : монография / А. Е. Абатуров, Ю. Ю. Степанова. — К., 2013.
2. Боднарчук О. В. Ротавирусная инфекция у детей: клинико-патогенетическая характеристика, шляхи удосконалення лікування : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.13 / О. В. Боднарчук. — К., 2013. — 21 с.
3. Васильев Б. Я. Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция / Б. Я. Васильев, Р. И. Васильева, Ю. В. Лобзин. — СПб. : Лань, 2000. — 268 с.
4. Крамарев С. А. Ротавирусная инфекция: эпидемиология и профилактика / С. А. Крамарев, Л. В. Загордонец // Здоровье ребенка. — 2011. — №1 (28). — С. 53—55.
5. Куличенко Т. В. Ротавирусная инфекция у детей / Т. В. Куличенко // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2009. — № 2. — С. 17—23.
6. Мазанкова Л. Н. Ротавирусная инфекция у детей раннего возраста: обоснование пробиотической терапии / Л. Н. Мазанкова, Г. Ю. Яковлева, М. Д. Ардатская // Детские инфекции. — 2011. — Т. 10, № 2. — С. 52—56.

7. Мазанкова Л. Н. Современные аспекты диагностики и лечения острых кишечных инфекций у детей / Л. Н. Мазанкова, Н. О. Ильина // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2007. — № 2. — С. 4—10.
8. Малый В. П. Вирусные диареи / В. П. Малый, О. В. Волобуева // Междунар. мед. журн. — 2006. — № 4. — С. 69—75.
9. Незгода И. И. Вирусные диареи / И. И. Незгода, В. П. Малый, Е. В. Боднарюк. — Х.: ООО «ЭДЭНА», 2010. — 110 с.
10. Незгода І. І. Патогенетична та клініко-імунологічна характеристика застосування *Saccharomyces boulardii* при рота вірусній інфекції у дітей / І. І. Незгода, О. В. Боднарюк // Клін. імунол., алергол. та інфектол. — 2014. — № 5 (74). — С. 37—41.
11. Подходы к лечению ротавирусной инфекции у детей / А. Е. Абатуров, Ю. Ю. Степанова, О. Л. Кривуша, О. М. Герасименко // Совр. педиатрия. — 2013. — № 1 (49). — С. 1—4.
12. Проблемные вопросы течения и терапии лактазной недостаточности у детей раннего возраста / О. Г. Шадрин, Т. Л. Марушко, В. П. Мисник [и др.] // Совр. педиатрия. — 2011. — № 6 (40). — С. 1—6.
13. Халиуллина С. В. Вторичная лактазная недостаточность в клинике ротавирусных кишечных инфекций у детей / С. В. Халиуллина, В. А. Анохина, И. А. Гутор // Практич. медицина. — 2010. — № 6 (45). — С. 44—47.
14. A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis / De Vos B., Vesikari T., Linhares A. C. [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2004. — Vol. 23 (Suppl. 10). — P. 179–82.
15. Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic of new norovirus / B. Lopman, H. Vennema, E. Kohli [et al.] // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363 (9410). — P. 682—688.
16. Lactose malabsorption and intolerance: What should be the best clinical management / P. Usai-Satta, M. Scarpa, F. Oppia, F. Cabras // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 6;3 (3). — P. 29—33.
17. Natural history of human Calicivirus infection: a prospective cohort study / B. Rockx, H. Vennema [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 35. — P. 246—253.
18. Walter J. Astrovirus infection in children / J. Walter, D. Mitchell // *Curr Opin Infect Dis.* — 2003. — Vol. 3. — P. 547—253.

Эффективность применения капельного раствора фермента лактазы «Мамалак» при ротавирусной инфекции у детей раннего возраста

И.И. Незгода, О. Н. Науменко, А. А. Асауленко, Е. С. Онофрийчук, В. М. Южанина, Л. Н. Бровинская, Н.И. Синчук, А. Н. Колесник

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Украина

Цель: изучить эффективность использования капельной формы фермента лактазы «Мамалак» в комплексной терапии ротавирусной инфекции у детей раннего возраста.

Пациенты и методы. Под наблюдением находилось 40 больных в возрасте от 3 мес. до 1 года с ротавирусной инфекцией, получавших естественное вскармливание без добавления низко- и безлактозных смесей. Всем детям проводился комплекс общелабораторных исследований. Для установления этиологического фактора применялся cito TEST ROTA (Фармаско) для выявления ротавирусного антигена и бактериологическое исследование испражнений для индикации бактериальной флоры. Комплексное лечение детей включало базисную терапию согласно протоколам. Дети основной группы (n=20) с первого дня стационарного лечения получали во время кормления капельную форму фермента лактазы «Мамалак» в возрастной дозировке.

Результаты. Применение фермента лактазы ускорило ликвидацию основных клинических симптомов РВИ у детей — рвоты и нормализацию консистенции испражнений. На фоне применения фермента лактазы «Мамалак» также быстрее нормализовались показатели копроцитогаммы, свистящее дыхание, диарея.

Выводы. Использование фермента лактазы достоверно способствует уменьшению проявлений вторичной лактазной недостаточности при РВИ и позволяет сократить срок пребывания в стационаре.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, лактазная недостаточность, заместительная ферментотерапия, грудное вскармливание, дети.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):102-108

The effectiveness of the enzyme lactase drops «Mamalak» with the rotavirus infection among children

Nezgoda I. I., Naumenko O. M., Asaulenko A. A., Onofriyчук O. S., Yuzhanina V. M., Brovinska L. M., Sinchuk N. I., Kolyesnik A. M.

Vinnitsa national medical university named after M. I. Pirogov, Ukraine

Objective: To study the effectiveness of the use of «Mamalak» dropping form of the enzyme lactase in the treatment of rotavirus infection in infants.

Patients and methods. A total of 40 patients in the age from 3 months to 1 year with rotavirus infection who were treated with breastfeeding without the addition of low- and lactose-free mixtures were under observation. All children underwent the complex of general clinical examinations. For the establishment of an etiologic factor was used cito TEST ROTA (Pharmasco) with the aim of determination of rotavirus antigen and bacteriological examination of faeces for indication of bacterial flora. Comprehensive treatment of children included basic therapy, according to protocols. Children of the main group (n = 20) from the first day of hospital treatment during the feeding had received dropping form of the enzyme lactase «Mamalak» in the age dosage.

Results. The use of the enzyme lactase accelerates the elimination of the main clinical symptoms of RVI in children-vomiting and normalization of stool consistency. Due to the application of «Mamalak» preparation also more quickly normalized indicators of coprocitogram that is certifies about malabsorption syndrome.

Conclusions. The use of lactase enzyme significantly reduces the manifestations of secondary lactase deficiency at the RVI and allow reduces hospital stay.

Key words: rotavirus infection, lactase deficiency, replacement enzymotherapy, breastfeeding, children.

Сведения об авторах:

Незгода Ирина Ивановна — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Науменко Ольга Николаевна — ассистент каф. детских инфекционных болезней Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Асауленко А.А. — каф. детских инфекционных болезней Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Онофрийчук Елена Сергеевна — к.мед.н., доц. каф. детских инфекционных болезней Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Южанина Валентина Михайловна — к.мед.н., ассистент каф. детских инфекционных болезней Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Бровинская Л.М. — каф. детских инфекционных болезней Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Синчук Н.И. — каф. детских инфекционных болезней Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Колесник А.М. — каф. детских инфекционных болезней Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел. (0432) 57-03-60.

Статья поступила в редакцию 30.01.2015 г.



КРАПЛІ

Мамалак

фермент лактази

Оригінальний фермент лактази



Допомога при вторинній лактазній недостатності (кишкова коліка, діарея, дисбіоз кишечника) у випадках:

- гострих кишкових інфекцій (ротавірусна інфекція та ін.)
- токсичних та лікарських уражень кишечника (антибіотикотерапія, променева та хіміотерапія)
- паразитарних захворювань (лямбліоз та ін.)
- дисбіозу кишечника
- імунних процесів (алергоентеропатії внаслідок харчової алергії)
- атрофічних змін ентероцитів (целіакія, довготривалий період повного парентерального харчування)

Щастя в домі – colik.net



Офіційний дистрибутор ТОВ «ФАРМІОНІОН БСВ ДЕВЕЛОПМЕНТ»
03680 м. Київ, вул. Кайсарова, 2А; тел./факс: (044)246-88-30
www.pbsvd.com

Не є лікарським засобом. Перед застосуванням ознайомтеся з інформацією на листку-вкладиші.
Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-03/24234 від 07.04.2014 г.

Ю.В. Марушко, М.Г. Грачова, Т.В. Іовіца

Актуальні питання діагностики та терапії вторинної лактазної недостатності у дітей

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):110-114

Наведено огляд літератури, присвяченої проблемі лактазної недостатності у дітей. Надано практичні рекомендації щодо лікувально-реабілітаційних заходів у дітей з вторинною лактазною недостатністю.

Ключові слова: лактоза, діти, лактазна недостатність, діагностика, терапія.

Лактазна недостатність (ЛН), в основі якої лежить порушення розщеплення лактози в тонкій кишці ферментом лактазою, широко розповсюджена та зустрічається практично у всіх вікових групах. Поширеність ЛН неоднакова у різних регіонах земної кулі: Швеція, Данія — 3%, Фінляндія, Швейцарія — 16%, Англія — 20–30%, Франція — 42%, країни Південно-Східної Азії, афроамериканці США — 80–100%, європейська частина Росії — 16–18% (Ю.Г. Мухіна та співавт., 2003; М.В. Неуман, 2006). Особливе значення проблема ЛН має в ранньому дитинстві, оскільки лактоза складає приблизно 80–85% вуглеводів грудного молока (О.Г. Шадрін та співавт., 2011; Ю.В. Марушко та співавт., 2012; М.Г. Іпатова та співавт., 2013).

Класифікація ЛН. Лактазна недостатність, відповідно до міжнародної класифікації, поділяється на первинну та вторинну (М.В. Неуман, 2006; Ю.Г. Мухіна, 2003). Первинна ЛН обумовлена зниженням активності лактази при збереженому ентероциті. Виділяють наступні форми первинної ЛН: вроджена (генетично детермінована) ЛН, транзиторна (недоношених та незрілих до моменту народження дітей) ЛН, конституціональна (дорослого типу) ЛН.

Вторинна ЛН характеризується зниженням активності лактази внаслідок пошкодження ентероциту, яке має місце при інфекційному, алергічному (у т.ч. при непереносимості білків коров'ячого молока) чи іншому запальному процесі в кишечнику, при атрофічних змінах слизової оболонки кишки. Також можливе зменшення кількості ентероцитів (атрофія слизової оболонки, тривале повне парентеральне харчування або зменшення загальної довжини тонкої кишки — при синдромі короткої кишки).

Причини виникнення вторинної ЛН можуть бути (С.В. Бельмер та співавт., 2004):

- інфекційний процес у кишечнику (гострі кишкові інфекції, у т.ч. ротавірусна інфекція), дисбіоз кишечника;
- паразитарні захворювання (криптоспоридіаз, лямблійоз тощо);
- імунний процес (алергоентеропатії у результаті харчової алергії);
- запальний процес у кишечнику (хвороба Крона);
- атрофічні зміни ентероцитів (при целиакії, після довготривалого періоду повного парентерального харчування);
- недостатність трофічних факторів;
- пострезекційний синдром короткої кишки;
- токсичне та лікарське ураження кишечника (на фоні антибіотикотерапії, променевої та хіміотерапії, терапії цитостатиками, анаболічними стероїдами)

Клінічні прояви вторинної ЛН можуть з'являтися з перших днів вищенаведених захворювань, погіршувати їх перебіг. Це націлює на необхідність лікувальних заходів

щодо ЛН вже з перших днів основного захворювання. Такий підхід сприяє більш швидкому одужанню пацієнтів.

За ступенем виразності ЛН поділяється на часткову (гіполактазія) та повну (алактазія).

Коди за МКХ-X10:

- E73.0 — вроджена недостатність лактази;
- E73.1 — вторинна недостатність лактази;
- E73.8 — інші види непереносимості лактази.

Особливості патогенезу ЛН. Лактоза (молочний цукор) являє собою дисахарид, що складається з молекул моноцукрів глюкози і галактози, розщеплення до яких здійснюється в пристінковому шарі тонкої кишки під дією ферменту лактази. Продукцію лактази забезпечує апікальна поверхня зрілих, диференційованих ентероцитів щіткової облямівки, де фермент фіксований у напрямку до просвіту кишки (В.Ф. Демин та співавт., 2007). Цим обумовлено більш часте виникнення ЛН при пошкодженні слизової оболонки кишечника будь-якої етіології порівняно з дефіцитом інших ферментів. Будь-які фактори, що впливають на процеси диференціювання ентероцитів та швидкість їх оновлення, можуть мати вплив на рівень лактази в організмі (A.S. Goodman, 2000). При пошкодженні ентероцитів і розвитку субатрофії або атрофії слизової оболонки кишечника на тлі інфекційних та неінфекційних захворювань знижується рівень активності даного ферменту.

Лактоза є поживним субстратом для молочнокислих бактерій (переважно лакто- і біфідобактерій), її невелике надходження в товсту кишку необхідне для закислення вмісту і формування нормального біоценозу кишечника. Зброджування лактози відбувається з утворенням коротколанцюгових жирних кислот, молочної і піровиноградної кислот, а також вуглекислого газу, водню і води (Л.Я. Климов та співавт., 2013). Утворені в процесі зброджування лактози органічні кислоти стимулюють перистальтику кишечника, а сформоване кисле середовище перешкоджає розмноженню гнильної флори (М.Г. Іпатова та співавт., 2013).

Неферментована в умовах дефіциту лактази лактоза створює підвищений осмотичний тиск у просвіті тонкої кишки і, як наслідок, в просвіт кишечника секретується надмірна кількість води, розвивається водяниста діарея. Надалі при надходженні дисахариду в товсту кишку під дією мікрофлори лише частина надлишкової його кількості ферментується, а інша частина викликає мікроекологічні, водно-електролітні зміни в кишечнику або виводиться в не зміненому вигляді. Надходження в просвіт товстого кишечника великої кількості неферментованої лактози викликає суттєві зрушення в мікробіocenozі, як за кількістю мікроорганізмів (зниження кількості біфідо- і лактобактерій), так і за якісним складом (підвищення росту умовно-патогенних мікроорганізмів). Дані процеси призводять до зниження рН калу менше 5,5 (Ю.Г. Мухіна та співавт., 2008; М.В. Неуман, 2006).

Клініка лактазної недостатності. Спостерігаються метеоризм, здуття кишечника і болі в животі, обумовлені утворенням великої кількості газів при ферментації лактози мікрофлорою. Підвищений внутрішньочеревний тиск, в свою чергу, може стати причиною зригування. Стілець у дітей з ЛН частий, рідкий, пінистий з кислим запахом. Проте приблизно у 10% дітей спостерігаються запори внаслідок спазму кишки.

Л.Я. Клімовим та співавт. (2013 р.) проведено клініко-лабораторне обстеження 233 дітей першого року життя, які знаходились на природному та штучному вигодовуванні, що включало виявлення біохімічних ознак ЛН (фекальне визначення лактози, моносахаридів глюкози та галактози, лактату та пірувату). Типовий діарейний синдром був виявлений у 62,7% дітей з ЛН, нормальна частота випорожнень — у 31,3% випадків, закрепи — у 6,0% пацієнтів з ЛН. Існування у дитини закріпів чи нормальної частоти стільця з патологічними домішками, що супроводжується дисфункцією кишечника (метеоризм, кишкова колька, неспокій), авторами пропонується розглядати як показання до лабораторного обстеження на ЛН.

Після годування дитини молоком або молочними продуктами, що містять лактозу, у неї може виникати занепокоєння, крик, відмова від їжі. У важких випадках, зокрема у дітей раннього віку, на тлі діарейного синдрому може розвиватися токсикоз з ексікозом.

Виразність клінічних проявів при ЛН широко варіює, що зумовлено кількістю лактози, яка надходить з харчуванням, індивідуальною чутливістю кишечника, особливостями кишкового біоценозу (М.Г. Ипатова та співавт., 2013). Дані щодо кореляції між виразністю клінічних ознак ЛН та рівнем зниження активності лактази різні (Ю.Г. Мухина та співавт., 2006). Однак спостерігається дозозалежний ефект від кількості лактози в дієті: збільшення навантаження лактозою веде до більш яскравих клінічних проявів.

Діагностика ЛН. Діагноз ЛН ставиться на підставі характерної клінічної картини, у т. ч. зменшення диспептичних симптомів при зниженні кількості лактози в харчуванні дитини, результатів лабораторних та інструментальних методів. Серед них (М.Г. Ипатова та співавт., 2013; Бельмер С.В. та співавт., 2004):

1. Визначення загального вмісту вуглеводів в калі, що відображає здатність засвоювати вуглеводи. Без додаткового хроматографічного дослідження метод не дозволяє диференціювати різні види дисахаридазної недостатності, проте спільно з клінічними даними може бути визнаний цілком адекватним для скринінгу і контролю правильності підбору дієти. Перевагою методу є його дешевизна і доступність. Обмеженням методу можна визнати той факт, що при проведенні дослідження пацієнт повинен отримувати адекватну кількість лактози з їжею, інакше результат тесту може виявитися псевдонегативним.

2. Зниження рН випорожнень нижче 5,5 при копрологічному дослідженні (непряма ознака ЛН).

3. Глікемічний навантажувальний тест з лактозою. Рівень глікемії, зареєстрований до і після навантаження лактозою, відображає сумарний результат розщеплення і всмоктування лактози в тонкій кишці. На характер глікемічної кривої впливають рівень інсуліну і ступінь його підвищення при підйомі концентрації глюкози в крові, що слід враховувати у дітей з порушеною толерантністю до глюкози. Крім того, навантаження лактозою може спровокувати розвиток або посилити вже наявні клінічні симптоми непереносимості лактози. Метод володіє недостатньою чутливістю і специфічністю (75% і 83% відповідно),

проведення вимагає частого взяття проб крові, що створює великі незручності для пацієнта.

4. Визначення активності лактази в біоптатах слизової оболонки тонкої кишки. Метод є точним, але інвазивним. Морфологічне дослідження слизової оболонки тонкої кишки не дає інформації щодо ЛН, оскільки при даному захворюванні відсутні специфічні морфологічні маркери (М.Г. Ипатова та співавт. 2013).

5. Метод визначення екскреції коротколанцюгових жирних кислот дозволяє оцінити виразність бактеріальної ферментації вуглеводів у кишечнику. Спектр коротколанцюгових кислот залежить від виду вигодовування (на природному вигодовуванні основним продуктом ферментації є оцтова кислота, при штучному — масляна) та стану біоценозу.

6. Генетичне дослідження. Для первинної ЛН дорослого типу характерна наявність генів C/T-13910 і C/T-22018, розташованих на хромосомі 2q21 (E. Sibley, 2004).

7. Методи визначення вмісту газів у видихуваному повітрі:

- водню (R.D. Murray та співавт. 1990);
- метану або міченого ^{14}C CO_2 ;

— навантажувальні методи з лактозою (R.D. Murray та співавт. 1990; Ю.Г. Мухина та співавт., 2006).

Ці методи дозволяють виявити активність мікрофлори щодо ферментації лактози, визначати концентрацію газів доцільно після дозованого навантаження звичайною або міченою лактозою.

В даний час водневий дихальний тест визнаний стандартом у діагностиці як порушень метаболізму лактози, так і її непереносимості (А.И. Чубарова та співавт., 2009; Ю.В. Марушко та співавт., 2012; M. Ledochowski, 2008). Діагностичним критерієм вважається підвищення водню у видихуваному повітрі після навантаження лактозою (1–1,5 г/кг маси тіла, але не більше 25 г у дитячому віці) на 20 ppm.

Варіанти розвитку вторинної лактазної недостатності

Найчастіший варіант розвитку вторинної ЛН у дітей — при гострих кишкових інфекціях вірусної, рідше бактеріальної, природи. У патогенезі розвитку ЛН при гострих кишкових інфекціях (ГКІ) у дітей можна виділити кілька факторів. Провідним з них є пошкодження слизової оболонки тонкої кишки, тобто ферментативно активних ентероцитів, під впливом як самого збудника, так і продуктів його життєдіяльності. Ступінь зниження активності лактази прямо корелює з виразністю атрофії ворсин та запаленням слизової оболонки тонкої кишки (M. Pfefferkorn та співавт. 2002). Гострі кишкові інфекції призводять до розвитку виразного дисбалансу в мікробіоценозі шлунково-кишкового тракту, що посилює розвиток інтолерантності до лактози (А.А. Плоскірева, А.В. Горелов, 2012). Симптоми ЛН при ГКІ виникають на тлі вже існуючої інфекційно-зумовленої дисфункції ШКТ, що може призвести до недооцінки стану пацієнта і вибору нераціональної дієтотерапії. Крім цього у дітей раннього віку на тлі розвитку даної ферментопатії можливе посилення симптомів дегідратації і метаболічного ацидозу, що обумовлює розвиток важких форм основного захворювання.

При *інфекційних діареях* інтолерантність до лактози розвивається в значно більшій мірі, ніж інші ферментопатії. При відновленні морфофункціонального стану кишечника після перенесеної гострої інфекційної діареї продукція лактази відновлюється до нормального рівня, що свідчить про вторинний характер даної ферментопатії при ГКІ (А.А. Плоскірева, А.В. Горелов, 2012).

Для ГКІ, що супроводжуються розвитком ЛН, характерні виразний метеоризм і болі в животі, обумовлені

здуттям кишечника і підвищенням внутрішньочеревного тиску. Діарея представлена частим рідким пінистим стільцем з характерним кислим запахом. Враховуючи, що при ЛН відзначається зниження рН калових мас, це може стати додатковим травмуючим фактором для слизових оболонок і шкірних покривів перианальної ділянки, що клінічно проявляється у вигляді виразних попрілостей.

За даними різних авторів, частота ЛН у дітей, хворих на ГКІ, варіює залежно від віку, регіону спостереження, етіологічних та інших факторів. Так, у Російській Федерації у дітей, хворих на ГКІ, при надходженні до стаціонару ЛН діагностується у 91,4% випадків (А.Н. Антоненко, 2006). Проведене в Малайзії обстеження дітей, хворих на ротавірусну інфекцію, показало розвиток інтолерантності до лактози в 5,2% випадків (W.S. Lee та співавт., 2003). У дітей з малою вагою в Уганді при розвитку ГКІ лактазна недостатність була встановлена у 25,5% випадків, при цьому наявність попередніх епізодів діареї протягом року підвищує ризик розвитку даної ферментопатії (R. Nyeko та співавт., 2010). За даними С.В. Халіулліної та співавт. (2010), при обстеженні 73 дітей з ротавірусною інфекцією віком 1–11 років лабораторні ознаки ЛН за методом визначення вуглеводів в калі були зареєстровані в перші дні госпіталізації у понад половини хворих (53,3–85,3%). Відзначався прямий зв'язок тривалості діареї з рівнем неферментованого молочного цукру.

З.И. Пироговою (2005) було проведено спостереження за 63 дітьми першого року життя, що були госпіталізовані у відділення гострих кишкових інфекцій з клінікою гострого гастроентериту. При зборі анамнезу звертали увагу на вигодовування дітей і появу осмотичної (бродильної) діареї після прийому прісного молока, адаптованих сумішей, що містять лактозу, на частий рідкий пінистий стілець з кислим запахом, болі в животі, занепокоєння, метеоризм, газотворення. При дослідженні глікемічної кривої у обстежених дітей з навантаженням лактозою у 23,6% виник діарейний синдром на фоні плоскої глікемічної кривої, крім цього плоска глікемічна крива визначалась ще у 49% пацієнтів. У обстежених дітей тривалий діарейний синдром був обумовлений лактозною інтолерантністю, а ГКІ і дисбактеріоз кишечника погіршували прояви ЛН.

У дітей старшого віку особливої актуальності набуває діагностика вторинної ЛН на фоні гастроінтестинальної патології.

Згідно з літературними даними, при **хронічних запальних захворюваннях** шлунково-кишкового тракту часто розвивається набутий дефіцит лактази, що перебігає субклінічно (А.А. Карчевский, 2012). Автором при обстеженні 64 дітей з хронічними захворюваннями пілородуоденальної зони віком 7–17 років у 75% з них було виявлено порушення активності лактази на основі даних глікемічної кривої з навантаженням лактозою.

В. Kirschner та співавт. (1981) виявили ЛН у 15–50% хворих на виразковий коліт. Причиною вторинної ЛН можуть стати паразитарні інвазії. За даними Е.А. Корнієнко зі співавт. (2009), непереносимість лактози реєструється у 88% хворих на лямблійоз кишечника.

Дисбактеріоз кишечника, особливо у дітей раннього віку, також супроводжується клінікою порушеного всмоктування молочного цукру (Ю.Г. Мухина та співавт., 2003). При поєднанні ЛН зі зниженим вмістом молочнокислих бактерій в кишечнику дитини, тобто з дисбактеріозом, клінічні прояви синдрому мальабсорбції можуть виникати і при невеликих кількостях лактози, яка надходить з їжею. А порушений хімічний склад кишкового вмісту, зсув рН в

лужний бік будуть ще більше погіршувати приживлення лакто- та біфідобактерій і тим самим поглиблювати порушення біоценозу кишечника (В.П. Мисник, 2007).

Атопічний дерматит та лактазна недостатність. А.В. Алешукіною (2011) було проведено дослідження кількості лактози в копрофільтратах у 213 дітей з атопічним дерматитом віком від 1 місяця до 2 років (А.В. Алешукина, Е.В. Голошва, 2012). У 68,5±3,2% обстежених були виявлені позитивні діагностично значущі проби. На відміну від групи дітей, у яких ЛН не була виявлена, у дітей з позитивними пробами в аналізах на дисбіоз кишечника було зафіксовано достовірне зниження вмісту лактобактерій, підвищення кількості ешерихій зі зміненою лактазною активністю та частоти виявлення умовно-патогенних ентеробактерій, достовірне підвищення частоти випадків збільшення кількості патогенних стафілококів, достовірне збільшення висівання дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Отримані результати виявлення вторинної ЛН з урахуванням даних анамнезу дітей показали, що у обстеженого контингенту більш часто зустрічались такі фактори ризику, як асфіксія при пологах, недоношеність, внутрішньоутробна гіпотрофія, раннє введення на змішане вигодовування (86±2,4% обстежених).

Лактазна недостатність щільно пов'язана з алергічними ураженнями травного каналу. Прояви ЛН виникають і після антибіотикотерапії.

Осмотична (гіперосмолярна) діарея на тлі антибіотикотерапії може розвиватися за рахунок порушення метаболізму вуглеводів внаслідок зниження анаеробів у порожнині товстого кишечника (наприклад, на фоні прийому ампіциліну, кліндаміцину, нетилміцину, метронідазолу, еритроміцину) (Л.В. Закордонец, С.А. Крамарев та співавт., 2013).

Лікування вторинної ЛН. Лікування ЛН необхідно проводити з урахуванням віку дитини (доношений чи недоношений новонароджений, дитина грудного, раннього, старшого віку), типу ЛН (первинна чи вторинна) та ступеня проявів захворювання (гіпо- або алактазія).

В основі лікування ЛН у дітей лежить обмеження в харчуванні продуктів, що містять лактозу, або призначення замісної терапії ферментами лактази («Мамалак») у разі вживання лактозвмісних продуктів (Т.Э. Боровик та співавт., 2009; Ю.В. Марушко та співавт., 2013).

Наводимо підходи до лікувально-реабілітаційних заходів для дітей з вторинною лактазою недостатністю:

I. Лікування основного захворювання, що сприяло розвитку вторинної ЛН. У цьому плані, перш за все, повинно бути чітко обґрунтованим застосування антибіотиків, інших препаратів, що можуть несприятливо впливати на травний канал.

II. Дієтичні рекомендації для дітей старшого віку, що мають ЛН. Для дітей старшого віку дієтичне обмеження лактози не пов'язане зі значними труднощами. Допускається використання кисломолочних продуктів зі зниженою кількістю лактози (йогуртів, заквасок), зернистого сиру, масла, твердих сирів (Ю.Г. Мухина та співавт., 2006). Оскільки при цьому типі ЛН симптоми гіполактазії транзиторні, зниження кількості лактози в дієті є тимчасовим, проте необхідним, лікувальним заходом для відновлення слизової оболонки тонкої кишки.

III. Дієтичні рекомендації дітям грудного віку з ЛН, що перебувають на природному вигодовуванні. Повністю виключати лактозу з раціону дитини грудного віку не можна, тому що вона є джерелом галактози, необхідної для дозрівання головного мозку та органів зору в перші місяці життя (О.Г. Шадрін та співавт., 2011). Лактоза

є головним та легкозасвоюваним джерелом енергії, вона сприяє підтриманню адекватного транспорту в кишечник таких важливих мікроелементів, як кальцій, магній та марганець (Ю.Г. Мухина та співавт., 2006). Повне виключення лактози призводить також до порушення біоценозу кишечника (лактоза є живильним субстратом для молочнокислих бактерій). Необхідно враховувати цінність грудного молока як незамінного за своєю значущістю для організму, що росте. Це виправдовує зусилля для підтримки грудного вигодовування. Тому найліпшим вибором для дітей грудного віку є використання ферментів лактази (Ю.Г. Мухина та співавт., 2009). На Україні оригінальним ферментом лактази є «Мамалак», який представлений у вигляді капсул (7 мг та 30 мг) та крапель по 15 мл. Застосування ферментів лактази є альтернативою підбору схеми змішаного харчування з використанням безлактозних сумішей, вимагає меншого часу для отримання клінічного ефекту, дозволяє збільшувати обсяг харчування і відповідне йому споживання лактози (М.Г. Іпатова та співавт., 2013).

Фермент лактази «Мамалак» в капсулах призначають із розрахунку 750 Од лактази на 100 мл молока (О.Г. Шадрін та співавт., 2011; Ю.В. Марушко та співавт., 2012). При кожному годуванні фермент додають до 10–15 мл зцідженого грудного молока, залишають на 5–10 хвилин для ферментації і дають дитині перед кожним годуванням, після чого дитина отримує грудне годування. Фермент лактази «Мамалак» в краплях дають дитині перед кожним годуванням відповідно до таблиці дозування.

IV. Дієтичні рекомендації для дітей грудного віку з ЛН, що перебувають на штучному вигодовуванні. У таких випадках застосовують низьколактозні суміші. Можна використовувати ступінчастий підхід до зниження вмісту лактози в дієті (Ю.Г. Мухина та співавт., 2003; В.А. Щербак, 2012). У якості альтернативи можуть бути використані кисломолочні суміші. Суміші на основі сої не вважаються препаратами вибору при дієтотерапії ЛН.

V. Пробиотики. Лактазна активність пробіотичних препаратів здатна вплинути на її недостатність в кишеч-

нику дитини з вторинною ЛН (С.В. Халиуллина та співавт., 2010). Пробиотики, що застосовуються при ЛН, повинні володіти високим антагоністичним індексом по відношенню до умовно-патогенної флори, високою ферментативною активністю і здатністю розщеплювати лактозу, не містити лактози у своєму складі. З цього погляду заслуговують на увагу препарати, які містять штами лактобактерій, зокрема «Лацидофіл» (Інститут Розель, Канада).

VI. Харчові волокна, особливо пектин, підвищують активність лактази (Ю.Г. Мухина та співавт., 2006).

VII. Ферментотерапія. При осмотичній діарейі, що спостерігається при вторинній ЛН, застосовують ферменти з підвищеною амілолітичною активністю (В.П. Мисник, 2007). Деякі автори вважають застосування панкреатичних ферментів недоцільним при вторинній ЛН, оскільки дані препарати діють на етапі порожнинного, а не пристінкового травлення (В.А. Щербак, 2012).

VIII. Симптоматична терапія включає боротьбу з метеоризмом, застосування спазмолітиків тощо.

Таким чином, проблема вторинної ЛН є актуальною. Подальшого вивчення потребують частота виникнення ЛН у дитячому віці, визначення причин розвитку, клінічні прояви ЛН, терапевтичні заходи за сучасних умов. Виникнення ЛН при різних захворюваннях значно впливає на перебіг основного захворювання, уповільнює видужання.

У дітей раннього віку на тлі розвитку даної ферментопатії можливе посилення симптомів дегідратації і метаболічного ацидозу, що обумовлює розвиток важких форм основного захворювання. У таких випадках значні можливості відкриваються завдяки застосуванню ферменту лактази «Мамалак». Його використання насамперед дозволяє зберегти грудне вигодовування у дітей з ЛН. Фермент лактази важливий в терапії різних форм вторинної ЛН. Дослідження, проведені на кафедрі педіатрії №3 НМУ імені О.О. Богомольця, показали високу ефективність застосування ферменту лактази в терапії ЛН у дітей (Ю.В. Марушко та співавт., 2012).

ЛІТЕРАТУРА

- Алешукина А. В. Вторичная лактазная недостаточность у детей с дисбиозами кишечника на фоне атопического дерматита / А. В. Алешукина, Е. В. Голошва // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 4. — С. 15–21.
- Антоненко А. Н. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста, больных острыми кишечными инфекциями, основные методы ее коррекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Н. Антоненко. — М., 2006. — 17 с.
- Вторичная лактазная недостаточность в клинике ротавирусных кишечных инфекций у детей / С. В. Халиуллина, В. А. Анохин, И. А. Гутор [и др.] // Практик. медицина. Педиатрия. — 2010. — № 6 (10).
- Дисахаридазная недостаточность у детей / Мухина Ю. Г., Шумилов П. В., Дубровская М. И. [и др.] // Вопр. практик. педиатрии. — 2008. — Т. 3, № 3. — С. 56–62.
- Карчевский А. А. Изменения углеводного обмена у детей с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны на фоне дисплазии соединительной ткани / А. А. Карчевский // III Гродненские гастроэнтерологические чтения : сб. материалов областной научн.-практ. конф. — Гродно, 2012. — С. 70–74.
- Клинико-лабораторные параллели у детей грудного возраста с лактазной недостаточностью / Климов Л. Я., Захарова И. Н., Кулешова О. К., Курьянинова В. А. // Мед. вестн. Северного Кавказа. — 2013. — Т. 8, № 2. — С. 26–29.
- Марушко Ю. В. Проблема кишкових колік та лактазна недостатність у дітей / Ю. В. Марушко, Т. В. Іовіца, М. А. Аль-Наджар // Совр. педиатрия. — 2012. — № 2(42). — С. 1–5.
- Мисник В. П. Непереносимость лактозы. Современные принципы патогенетической терапии / В. П. Мисник // Theoria (Укр. мед. вісн.). — 2007. — № 12. — С. 60–64.
- Мухина Ю. Г. Синдром мальабсорции / Ю. Г. Мухина, П. В. Шумилов, А. И. Чубарова // Педиатрия : [нац. рук-во Союза педиатров России]. — М. : Геотар_Медиа, 2009. — Т. 1. — С. 749–771.
- Мухина Ю. Г. Современные аспекты проблемы лактазной недостаточности у детей раннего возраста / Ю. Г. Мухина, А. И. Чубарова, В. П. Гераскина // Вопр. детской диетол. — 2003. — Т. 2, № 1. — С. 50–56.
- Национальная стратегия вскармливания детей первого года жизни. Лечебное питание при непереносимости углеводов и целиакии / Боровик Т. Э., Рославцева Е. А., Яцык Г. В. [и др.] // Практика педиатра. — 2009. — № 2. — С. 10–13.
- Непереносимость лактозы у детей и взрослых / Бельмер С. В., Мухина Ю. Г., Чубарова А. И. [и др.] // Вопр. детс. диетол. — 2004. — № 2 (1). — С. 101–103.
- Определение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе у детей с лактазной недостаточностью / Чубарова А. И., Мухина Ю. Г., Кургашева Е. К. [и др.] // Вопр. дет. диетологии. — 2009. — № 7 (4). — С. 10–15.
- Педиатрическая фармакология / Корниенко Е. А., Минина С. Н., Фадиной С. А., Лобода Т. Б. // Научн.-практ. журн. Союза педиатров России. — 2009. — № 6 (4). — С. 40–47.

15. Первичная и вторичная лактазная недостаточность / Ипатова М. Г., Мухина Ю. Г., Шумилов П. В. [и др.] // Фарматека для практикующих врачей. — 2013. — № 11 (264). — С. 41—44.
16. Пирогова З. И. Вторичная лактазная недостаточность у детей с острыми кишечными инфекциями / З. И. Пирогова // Материалы XII Конгресса детских гастроэнтерологов России. — 2005. — С. 35.
17. Плоскирева А. А. Ступенчатая диетотерапия вторичной лактазной недостаточности при острых кишечных инфекциях у детей / А. А. Плоскирева, А. В. Горелов // РМЖ. Педиатрия. — 2012. — № 24. — Р. 1189—1192.
18. Современные подходы к диагностике и терапии дисахаридазной недостаточности у детей / Мухина Ю. Г., Шумилов П. В., Дубровская М. И. [и др.] // Трудный пациент (Педиатрия). — 2006. — № 4 (9). — С. 12—16.
19. Усенко Д. В. Лактазная недостаточность у детей / Д. В. Усенко, А. В. Горелов // Педиатрия. — 2009. — №. — С. 33—36.
20. Шадрін О. Г. Проблеми питания перебігу та терапії лактазної недостатності у дітей раннього віку / О. Г. Шадрін, Т. Л. Марушко, В. П. Місник [и др.] // Совр. педиатрия. — 2011. — № 6 (40). — С. 157—162.
21. Щербак В. А. Современные проблемы детской гастроэнтерологии / В. А. Щербак // Забайкальский мед. вестн. — 2012. — № 2. — С. 128—137.
22. Goodman A. S. Modulation of the Gastrointestinal tract of infants by human milk. Interfaces and interactions. An evolutionary perspective / A. S. Goodman // J. Nutr. — 2000. — Vol. 130. — P. 465—4315.
23. Heyman M. B. Lactose Intolerance in Infants, Children, and Adolescents / M. B. Heyman // Pediatrics. — 2006. — Vol. 118 (3). — P. 1279—1286.
24. Hospitalization of childhood rotavirus infection from Kuala Lumpur, Malaysia / Lee W. S., Veerasingam P. D., Goh A. Y., Chua K. B. // J. Paediatr. Child. Health. — 2003. — Vol. 39 (7). — P. 518—22.
25. Lactase Deficiency: Not More Common in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease Than In Patients With Chronic Abdominal Pain / Pfefferkorn M., Fitzgerald J., Croffie J. [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition. — 2002. — Vol. 35 (3). — P. 339—343.
26. Ledochowski M. Hydrogen Breath tests / M. Ledochowski. — Akademie, 2008. — P. 26—35.
27. Murray R. D. Comparative absorption of [13C] glucose and [13C] lactose by premature infants / R. D. Murray, T. W. Boutton, P. D. Klein // Am. J. Clin. Nutr. — 1990. — Vol. 51 (1). — P. 59—66.
28. Nyeko R. Lactose intolerance among severely malnourished children with diarrhoea admitted to the nutrition unit, Mulago hospital, Uganda / R. Nyeko, I. Kalyesubula, E. Mworozi, H. Bachou // BMC Pediatr. — 2010. — Vol. 10. — P. 31.
29. Sibley E. Genetic variation and lactose intolerance / E. Sibley // Am. J. of Pharmacogenomics. — 2004. — Vol. 4, № 4. — P. 239—245.

Актуальные вопросы диагностики и терапии вторичной лактазной недостаточности у детей

Ю.В. Марушко, М.Г. Грачова, Т.В. Ювица

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

Приведен обзор литературы, посвященной проблеме лактазной недостаточности у детей. Даны практические рекомендации относительно лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с вторичной лактазной недостаточностью.

Ключевые слова: лактоза, дети, лактазная недостаточность, диагностика, терапия.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):110-114

Actual problems of diagnosis and treatment of secondary lactase deficiency in children

Yu.V. Marushko, M.G. Grachova, T.V. Iovitsa

A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The literature review on lactase deficiency in children is presented. Practical recommendations for the treatment and rehabilitation of children with secondary lactase deficiency are given.

Key words: lactose, children, lactase deficiency, diagnosis, therapy.

Сведения об авторах:

Марушко Юрий Владимирович — д-р мед. н., проф., зав. каф. педиатрии №3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-91-96.

Грачова Марина Геннадиевна — каф. педиатрии №3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-91-96

Ювица Т.В. — каф. педиатрии №3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-91-96.

Статья поступила в редакцию 30.01.2015 г.

УДК: 616.36-002:616.523-053.2:612.017.1

В.О. Шадрин¹, В.Е. Досенко²

МикроРНК как диагностические биомаркеры поражения печени при Эпштейн–Барр вирусных гепатитах у детей

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

²Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАМН Украины, г. Киев

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):115-119; doi 10.15574/SP.2015.65.115

Цель: оценка уровня *miRNA-21-3p* и *miRNA-885-5p* в сыворотке крови детей с гепатитами EBV-этиологии.

Пациенты и методы. Проанализированы результаты клинико-лабораторных и инструментальных исследований 23 детей с гепатитом EBV-этиологии. Показатели детей с EBV-гепатитом сопоставлялись с показателями 20 практически здоровых детей аналогичного возраста. Комплекс исследований включал анализ анамнестических данных, клинико-параclinical данные. Диагностика вирусных EBV-гепатитов проводилась на основе ИФА определения специфических антител к вирусу классов М и G, ДНК EBV в крови и слюне методом ПЦР. Степень активности воспалительного процесса определялась по уровню трансаминаз (АЛТ и АСТ). Уровень *miRNA-21-3p* и *miRNA-885-5p* в сыворотке крови определяли по методике TaqMan.

Результаты. Выявлено достоверное повышение содержания *miRNA-21-3p* в сыворотке крови детей с EBV-гепатитами: 21,8375 (1,1439; 2046,25) УЕ против 0,6516 (0,0133; 5,3708) УЕ в группе здоровых детей ($p < 0,05$). Содержание *miRNA-885-5p* не имело значимых отличий от показателей у детей контрольной группы и составило 1,0248 (0,0342; 14,5261) УЕ против 0,1801 (0,0122; 1,5653) УЕ.

Выводы. Выявленные изменения содержания *miRNA-21-3p* и *miRNA-885-5p* у детей с EBV-гепатитами указывают на возможность использования *miRNA-21-3p* как диагностического маркера поражения печени при EBV-инфекции.

Ключевые слова: микроРНК, Эпштейн–Барр вирус, гепатит, дети.

Введение

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о весомом участии герпетических инфекций в поражении гепатобилиарной системы у детей [1]. Одним из активно изучаемых за последнее десятилетие является Эпштейн–Барр вирусный (EBV) гепатит, механизмы формирования которого до конца не изучены, а данные о течении и исходе до сих пор разноречивы. Поражения печени, вызванные EBV, в настоящее время встречаются не только у иммунодефицитных пациентов, но и иммунокомпетентных больных, имеют тенденцию к росту и формированию хронических форм [2].

О течении EBV-гепатита в литературе представлены сведения, связанные преимущественно с клинически выраженной формой инфекции — инфекционным мононуклеозом. Наиболее высокая заболеваемость инфекционным мононуклеозом регистрируется в возрасте от 3 до 13 лет, а поражения печени не имеют клинико-параclinical отличий от вирусных гепатитов другой этиологии [4]. Врожденные EBV-поражения печени встречаются редко, некоторые авторы рекомендуют рассматривать EBV-гепатиты как отдельную нозологическую форму, вне связи с инфекционным мононуклеозом [6]. Развитие хронического гепатита и цирроза печени, согласно литературным данным, не характерны [5], однако в последние годы имеются сообщения о хроническом, в том числе первично хроническом, течении гепатита, вызванного EBV [6].

Приведенные литературные данные свидетельствуют о важной роли EBV в формировании патологии печени, однако механизмы развития возникающих нарушений при EBV-гепатите до настоящего времени еще недостаточно изучены. Иммунологическая незрелость в детском возрасте обуславливает патогенетические процессы в печени, которые в большинстве случаев приобретают хроническое течение. Выраженность изменений биохимических показателей не всегда коррелирует со степенью прогрессирования и прогнозом заболевания, что диктует необходимость

проведения исследований, характеризующих степень вовлечения органа в патологический процесс.

В последние годы проводятся многочисленные исследования по определению участия и диагностической ценности малых некодирующих молекул РНК (*miRNAs*) в формировании заболеваний. *miRNAs* являются молекулами, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Доказано, что *miRNAs* потенциально регулируют каждый аспект клеточной активности, в том числе дифференцирование, развитие, метаболизм, пролиферацию и апоптоз клеток, включая участие в течении вирусных инфекций [8]. Циркулирующие в сыворотке *miRNAs* стабильны и защищены от разрушения в жидкостях тела, что делает их универсальными биомаркерами при многих заболеваниях [9].

Использование *miRNAs* в качестве неинвазивных биомаркеров представляет особый интерес при заболеваниях печени [10]. Исследования последних лет показали, что *miRNAs* экспрессируются в печени и модулируют разнообразный спектр ее функций [13]. Нарушение регуляции экспрессии *miRNAs* может быть основным патогенным фактором многих заболеваний печени, в том числе вирусного гепатита, гепатоцеллюлярной карциномы, поликистоза печени. Согласно последними научным данным, *miRNAs* являются потенциальными маркерами диагностики и мониторинга состояния печеночной ткани, включая процессы фиброза и канцерогенеза [13,14,17]. Предполагается, что молекулы *miRNA* участвуют в регулировании и дифференцировании всех видов клеток печеночной ткани, включая клетки Купфера. Так, например, ингибирование экспрессии *miRNA-122* в печени у мышей приводит к снижению холестерина и липидного метаболизма, *miRNA-181* представлена в большом количестве в эмбриональной печени и является одной из важнейших *miRNA*, регулирующих органогенез печени [22]. Недавние исследования указывают на участие *miRNA-155*, *miRNA-29*, *miRNA-199* в экспрессии фактора роста гепатоцитов

(HGF), тумонекротизирующего фактора альфа (TNF- α), что способствует формированию фибротических изменений в печеночной ткани [15,17,19].

Избыточная экспрессия различных специфических miRNAs может замедлять или стимулировать печеночный фиброз печени [21]. Так, регулирование miRNA-21 может способствовать прогрессированию гепатоцеллюлярной карциномы [18]. Установлено, что повышенная экспрессия miRNA-21 способствует фиброзу, стимулируя SMAD-сигнальный каскад трансформирующего фактора роста (TGF- β) — ключевого медиатора фиброгенеза и экспрессию молекулы матриксной металлопротеиназы-2 (MMP-2), которая обеспечивает деградацию молекул межклеточного матрикса и инфильтрацию фибробластов [11]. Исследования на животных доказывают, что функциональная модуляция miRNA-21 стимулирует клеточную пролиферацию и жизнедеятельность гепатоцитов, а также снижает гибель клеток. Исследуя специфические ингибиторы miRNA-21, выявлено снижение интенсивности клеточной пролиферации и жизнедеятельности клеток печени, что определяет функциональный эффект данной miRNA [7].

Последними исследованиями показано, что в сыворотке больных с гепатоцеллюлярной карциномой, циррозом печени и хроническим гепатитом В определяется достоверно высокий уровень экспрессии miRNA-885 по сравнению с больными раком желудка и здоровыми [20]. Другими исследователями подтверждена повышенная экспрессия miRNA-885 у детей и взрослых с хроническим гепатитом В [12].

Таким образом, специфические miRNAs играют причинную роль в формировании и течении заболеваний печени. Исследования в области экспрессии miRNAs при вирусных гепатитах В и С указывают на участие их в подавлении роста вирусов и воспаления [16]. Однако отсутствуют данные об участии miRNAs в этиопатогенезе герпесвирусных заболеваний печени. В данной работе мы исследовали роль miRNA-21-3p и miRNA-885-5p при EBV-гепатитах у детей.

Целью исследования явилась оценка уровня miRNA-21-3p и miRNA-885-5p в сыворотке крови детей с гепатитами EBV-этиологии.

Материал и методы исследования

Для решения поставленной задачи были проанализированы результаты клинико-лабораторных и инструментальных исследований 23 детей с гепатитом EBV-этиологии. Результаты показателей детей с EBV-гепатитом сопоставлялись с показателями 20 практически здоровых детей аналогичного возраста. Комплекс исследований включал анализ анамнестических данных, клинический осмотр, общеклинические анализы крови, данные биохимических исследований крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. С целью уточнения этиологического фактора проводилось обследование больных на TORCH-инфекции, маркеры вирусного гепатита В и С, RW и ВИЧ, определение уровней α -1-антитрипсина, глюкозы и галактозы крови, аминокислотный спектр крови и мочи с последующей консультацией генетика. Диагностика вирусных EBV-гепатитов проводилась на основе иммуноферментного анализа определения специфических антител к вирусу классов М и G (anti-EBV Ig М и anti-EBV Ig G), ДНК EBV в крови и слюне методом ПЦР. Степень активности воспалительного процесса определялась по уровню трансаминаз (АЛТ и АСТ): 1,5–2 нормы — минимальная, 3–5 норм — слабовыраженная, 5–9 норм — умеренная, 10 норм и более — высокая [3].

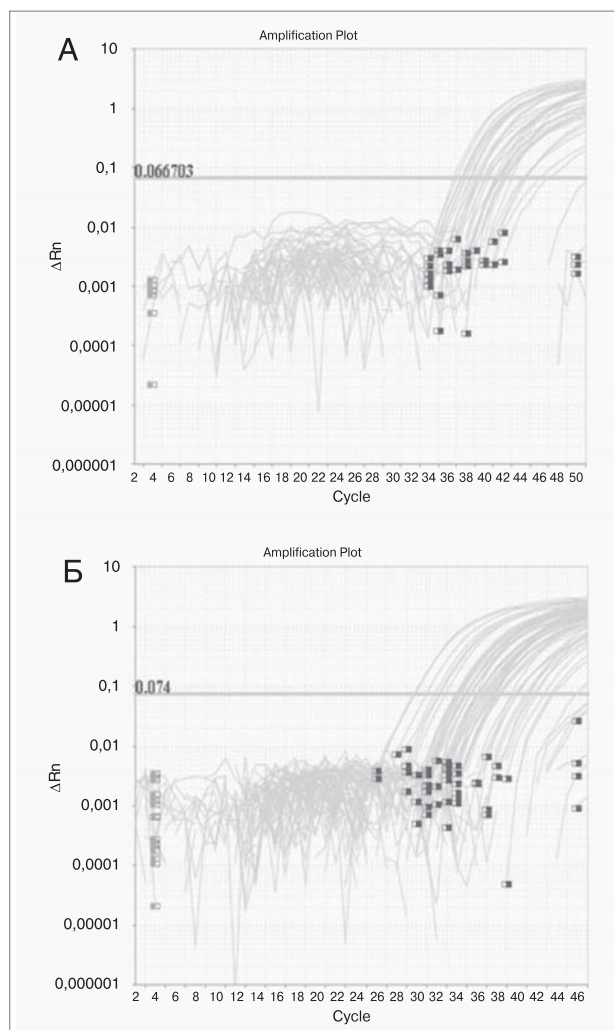


Рис. 1. Результаты оценки уровня miRNAs у детей с гепатитами: А — miRNA-21-3p, Б — miRNA-885-5p

Уровень miRNA-21-3p и miRNA-885-5p в сыворотке крови детей с гепатитами и здоровых определяли с применением методики TaqMan. Тотальную РНК выделяли из крови больных с использованием mirVana PARIS (Ambion, США) в соответствии с протоколом изготовителя. Концентрацию РНК измеряли с помощью спектрофотометра NanoDrop ND1000 (NanoDrop Technologies, США). miRNAs определяли методом обратной транскрипции и ПЦР в реальном времени. Обратную транскрипцию проводили с использованием набора High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США), специфичных праймеров для каждой микроРНК и 10 нг тотальной РНК. Количественную ПЦР в реальном времени проводили с использованием TaqMan MicroRNA Assays (Applied Biosystems, USA): U6 snRNA (как эндогенный контроль), hsa-miR-21-3p, has-885-5p. Температурный режим был таким: инициальная денатурация 95°C — 10 мин; 45 циклов 95°C — 15 с и 60°C — 60 с. Уровень miRNA рассчитывали по формуле ($2^{\Delta Ct} \cdot 100$), нормализовали к U6 snRNA и представляли в условных единицах. Амплификацию проводили на 7500 Fast Real-time PCR (Applied Biosystems, США). Полученные данные (рис. 1 А, Б) были проанализированы с помощью программного обеспечения 7500 Fast Real-time PCR и отображены в виде графиков.

Таблица 1

Показатели течения гепатита у обследованных детей

Показатель	EBV – гепатит
Пол (мальчики/девочки)	14/9
Возраст (мес./лет)	8,7±3,1 (лет)
Общий билирубин, мг/дл	75±12,8
Прямой билирубин, мг/дл	26±8,4
АЛТ, ед/л	72,3±29
АСТ, ед/л	45,0±14,5
Длительность процесса на момент исследования, дни	7,5±2,0

медианы и перцентилей (25, 75). Корреляционная связь рассчитывалась по ранговому коэффициенту корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

В большинстве случаев (92,1%) EBV-гепатит проявлялся у детей после перенесенной EBV-инфекции, в период острых клинических проявлений.

Характеристика пациентов и результаты анализа биохимических показателей сыворотки крови обследованных с EBV-гепатитами детей представлены в таблице.

Статистический анализ не выявил корреляционной связи между уровнем исследуемых miRNAs и трансаминаз у детей с EBV-гепатитами: в случае АЛТ для miRNA-21-3p — $r_s=0,72$ ($p=0,78-0,98$), для miRNA-885-5p — $r_s=0,34$ ($p=0,41-0,75$), в случае АСТ для miRNA-21-3p — $r_s=0,53$ ($p=0,76-0,85$), для miRNA-885-5p — $r_s=0,16$ ($p=0,35-0,42$) ($p>0,05$). Полученный результат указывает на то, что степень повышения уровня miRNA-21-3p и miRNA-885-5p при EBV-гепатитах не зависит от степени гепатоцитолитиза.

Выводы

Одной из важных функций miRNAs является контроль репликации вирусов во время инфицирования клетки и его персистенции. Функция miRNA-21-3p предполагает, согласно литературным данным, стимуляцию клеточной пролиферации и жизнедеятельности гепатоцитов. Поражение печени EBV сопровождается повышением уровня miRNA-21-3p, что, возможно, не только отражает выраженные нарушения иммунной регуляции в печеночной ткани при герпесвирусных поражениях, но и указывает на определяющую роль miRNA-21-3p как регулятора иммунного ответа. Экспрессия miRNA-885-5p, согласно исследованиям, определяется профиброгенным ответом в отношении паренхимы печени. Отсутствие значимых изменений по уровню miRNA-885-5p, возможно, указывает на благоприятный прогноз течения гепатита на фоне клинически выраженной формы EBV-инфицирования у детей, однако не может быть использовано как прогностический признак течения патологии, ввиду отсутствия взаимосвязи активности процесса и уровня исследуемых miRNAs.

Таким образом, выявленные изменения содержания miRNA-21-3p и miRNA-885-5p у детей с EBV-гепатитами указывают на возможность использования miRNA-21-3p как диагностического маркера поражения печени при EBV-инфекции.

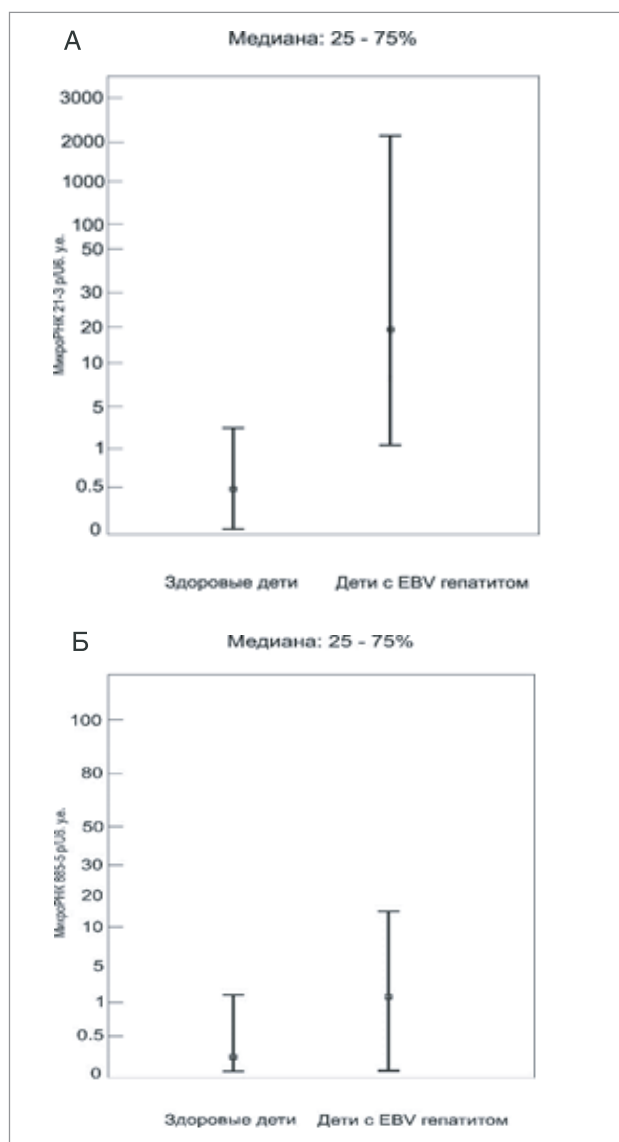


Рис. 2. Медиана и дисперсия уровня miRNAs в сыворотке детей с гепатитом EBV-этиологии и контрольной группы (УЕ): А — miRNA-21-3p, Б — miRNA-885-5p

Полученные цифровые данные обрабатывались при помощи компьютерных программ Microsoft Office 2007 и Statistica 6 (StatSoft Inc., США). За критическое значение уровня значимости принимали 5%. Анализ соответствия распределения закону нормального распределения признаков выполнен с использованием критерия Шапиро-Уилка (в случае miRNA-21-3p — $W=0,3503$ ($p=0,0152$), miRNA-885-5p $W=0,2448$ ($p=0,0106$)); при $p<0,05$ распределение признака отличается от нормального. Учитывая, что W-статистика была значимой ($p<0,05$), то вероятность различий в выборках проводили непараметрическим методом (расчет U-критерия Манна-Уитни). Экспрессия исследуемых микроРНК представлена в виде

ЛИТЕРАТУРА

1. Герпесвирусные гепатиты у детей / Учайкин В. Ф., Смирнов А. В., Чуелов С. Б., Россина А. Л. // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 3. — С. 136—142.
2. Классификация хронического гепатита: диагностика, определение степени тяжести и стадии течения / Desmet V., Gerber M., Hoofnagle J. H. [et al.] // Рос. журн. Гастроэнтерол., гепатол., колопроктотол. — 1995. — № 2. — С. 38—45.
3. Современные критерии диагностики и подходы к лечению хронического гепатита у детей: метод. реком. — К., 2010. — 41 с.
4. Хмилевская С. А. Изменение функционального состояния печени при Эпштейна—Барр вирусном мононуклеозе у детей / С. А. Хмилевская, И. А. Зайцева, Е. В. Михайлова // Саратовский научн.-мед. журн. — 2009. — Т. 5, № 4. — С. 572—577.
5. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: практич. рук-во: пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули; под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухиной. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. — 864 с.
6. Эпштейна—Барр вирусный гепатит у детей / В. Ф. Учайкин, А. В. Смирнов, С. Б. Чуелов [и др.] // Актуальные вопросы детской патологии и вакцинопрофилактики у детей: мат. конгр. — СПб.: Спец. лит., 2008. — С. 148.
7. Castro R. E., Ferreira D. M., Zhang X. [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2010. — Vol. 229 (4). — P. 887—897.
8. Circulating microRNAs in exosomes indicate hepatocyte injury and inflammation in alcoholic, drug-induced, and inflammatory liver diseases / Bala S., Petrasko J., Mundkur S. [et al.] // Hepatology. — 2012. — Vol. 56. — P. 1946—1957.
9. Circulating microRNAs: molecular microsenors in gastrointestinal cancer / Blanco-Calvo M., Calvo L., Figueroa A. [et al.] // Sensors (Basel). — 2012. — Vol. 12. — P. 9349—9362.
10. Cermelli S. Circulating microRNAs in patients with chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease / S. Cermelli, A. Ruggieri, J. A. Marrero // PLoS One 6. — 2011. — e23937.
11. Correlation between microRNA expression levels and clinical parameters associated with chronic hepatitis C viral infection in humans / Marquez R. T., Bandyopadhyay S., Wendlandt E. B. [et al.] // Lab Invest. — 2010. — Vol. 90. — P. 1727—1736.
12. Differential plasma MicroRNA Profiles in HBeAg Positive and HBeAg Negative Children with Chronic Hepatitis B / Winter T. N., Bang-Berthelsen C. H., Heiberg I. L., [et al.] // PLOS ONE. — 2013. — Vol. 8, Issue 3. — P. 58236.
13. Gao B. and Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets / B. Gao // Gastroenterology. — 2011. — Vol. 141. — P. 1572—1585.
14. Genomewide microRNA down-regulation as a negative feedback mechanism in the early phases of liver regeneration / Shu J., Kren B. T., Xia Z. [et al.] // Hepatology. — 2011. — Vol. 54. — P. 609—619.
15. Hepatocyte growth factor (HGF) inhibits collagen I and IV synthesis in hepatic stellate cells by miRNA-29 induction / Kwiecinski M., Noetel A., Elfimova N. [et al.] // PLoS One. — 2011. — Vol. 6. — e 24568.
16. MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer / Ji J., Shi J., Budhu A. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 361. — P. 1437—1447.
17. Micro-RNA profiling reveals a role for miR-29 in human and murine liver fibrosis / Roderburg C., Urban G. W., Bettermann K. [et al.] // Hepatology. — 2011. — Vol. 53. — P. 209—218.
18. MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer / Meng F., Henson R., Wehbe-Janek H. [et al.] // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 133. — P. 647—658.
19. Positive regulation of hepatic miR-122 expression by HNF4alpha / Li Z. Y., Xi Y., Zhu W. N. [et al.] // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 55. — P. 602—611.
20. Serum microRNA characterization identifies miR-885—5p as a potential marker for detecting liver pathologies / Gui J., Tian Y., Wen X. [et al.] // Clin. Sci (Lond). — 2011. — Vol. 120. — P. 183—193.
21. Suppression of hepatic stellate cell activation by microRNA-29b / Sekiya Y., Ogawa T., Yoshizato K. [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. — 2011. — Vol. 412. — P. 74—79.
22. Zaret K. S. Regulatory phases of early liver development: paradigms of organogenesis / K. S. Zaret // Nat Rev Genet. — 2002. — Vol. 3. — P. 499—512.

МікроРНК як діагностичні біомаркери ураження печінки при Епштейн—Барр вірусних гепатитах у дітей

В.О. Шадрін¹, В.Є. Досенко²

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Інститут фізіології ім. А. А. Богомольця НАМН України, м. Київ

Мета: оцінка рівня miRNA-21-3p і miRNA-885-5p у сироватці крові дітей з гепатитами EBV-етіології.

Пацієнти і методи. Проаналізовано результати клініко-лабораторних та інструментальних досліджень 23 дітей з гепатитом EBV-етіології. Результати показників дітей з EBV-гепатитом порівнювались з показниками 20 практично здорових дітей аналогічного віку. Комплекс досліджень включав аналіз анамнестичних та клініко-параклінічних даних. Діагностика вірусних EBV-гепатитів проводилася на основі ІФА для визначення специфічних антитіл до вірусу класів М і G, ДНК EBV у крові і слині методом ПЛР. Ступінь активності запального процесу визначався за рівнем трансаміназ (АЛТ і АСТ). Рівень miRNA-21-3p і miRNA-885-5p в сироватці крові дітей з гепатитами і здорових визначали із застосуванням методики TaqMan.

Результати. Виявлено достовірне підвищення рівня miRNA-21-3p в сироватці крові дітей з EBV гепатитами: 21,8375 (1,1439; 2046,25) УО проти 0,6516 (0,0133; 5,3708) УО в групі здорових дітей (p<0,05). Рівень miRNA-885-5p не мав суттєвих відмінностей проти дітей контрольної групи і склав 1,0248 (0,0342; 14,5261) УО проти 0,1801 (0,0122; 1,5653) УО. Статистичний аналіз у дітей з EBV-гепатитами не виявив кореляційного зв'язку між рівнем досліджуваних miRNAs і рівнем АЛТ і АСТ (p>0,05).

Висновки. Виявлені зміни вмісту miRNA-21-3p і miRNA-885-5p у дітей з EBV-гепатитами вказують на можливість використання miRNA-21-3p як діагностичного маркера ураження печінки при EBV-інфекції.

Ключові слова: мікроРНК, Епштейна—Барр вірус, гепатит, діти.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):115-119; doi 10.15574/SP.2015.65.115

MicroRNA as diagnostic biomarkers of liver damage at Epstein-Barr viral hepatitis in children

V.O. Shadrin¹, V.E. Dosenko²

¹ A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² A.A. Bogomolets Institute of Physiology of the NAMS of Ukraine, Kiev

Objective: To assess the level of miRNA- 21-3p and miRNA 885-5p in the serum of children with hepatitis of EBV-etiology.

Patients and methods. The results of clinical, laboratory and instrumental studies of 23 children with hepatitis of EBV-etiology are analyzed. Indicators of children with EBV-hepatitis were compared with the rates of 20 healthy children of the same age. A set of studies included the analysis of anamnestic data, clinical and preclinical data. Diagnosis of viral EBV hepatitis was carried out on the base of ELISA detection of specific antibodies to the M and G class virus, EBV DNA in the blood saliva and by PCR method. The degree of inflammatory activity was determined by the level of transaminases (ALT and AST). The level of miRNA-21-3p and miRNA-885-5p in the blood serum was determined by the method of TaqMan.

Results. A significant increase of miRNA-21-3p in the blood serum of children with EBV-hepatitis: 21.8375 (1.1439; 2046.25) CU against 0.6516 (0.0133, 5.3708) CU in the group of healthy children ($p < 0.05$). The content of miRNA-885-5p had no significant difference from the data of the control group and was 1.0248 (0.0342, 14.5261) CU against 0.1801 (0.0122, 1.5653) CU.

Conclusions. Identified changes in the content of miRNA-21-3p and miRNA- 885-5p in children with EBV-hepatitis indicate the possibility of use of miRNA-21-3p as a diagnostic marker of liver injury during the EBV-infection.

Key words: microRNA, Epstein-Barr virus, hepatitis, children.

Сведения об авторах:

Шадрин Валерий Олегович — аспирант каф. детских инфекций НМУ им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 12; тел. (044) 483-74-62.

Досенко Виктор Евгеньевич — д.мед.н., проф. каф. патофизиологии Института физиологии им. А.А. Богомольца НАМН Украины. Адрес: г. Киев, ул. Богомольца, 4; тел. (044) 256-24-81; e-mail: dosenko@biph.kiev.ua.

Статья поступила в редакцию 16.01.2015 г.

НОВОСТИ

Новый метод подскажет за считанные часы, какие лекарства лучше выбрать для лечения рака

Технология, получившая название Dynamic BN3 Profiling, или DBP, сообщает в течение 16 часов результаты анализов, которые помогают узнавать, что происходит с клетками под влиянием того или иного лекарства.

DBP специально разработана для того, чтобы на ранних стадиях определять особенность процессов, происходящих с раковой клеткой. Тест способен определять признаки, подтверждающие запуск процесса

самоуничтожения клетки путем апоптоза — контролируемого процесса избавления тела от потенциально опасных клеток.

Эксперты сообщили, что препараты, выдаваемые пациенту с целью увеличения скорости апоптоза, позволяют эффективно бороться с раковыми опухолями. Эксперименты на животных и людях подтвердили эффективность метода.

Источник: med-expert.com.ua

О. В. Лавренчук

Імунореабілітація дітей з хронічним рецидивуючим пієлонефритом

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):120-125; doi 10.15574/SP.2015.65.120

Мета: дослідити вплив препаратів «Нуклеїнат натрію» та «Імунрет» на показники імунітету у дітей з рецидивним хронічним пієлонефритом (ПН).

Пацієнти і методи. Обстежено 25 дітей віком від 1 до 13 років з часто рецидивуючим хронічним ПН. У стадії повної клініко-лабораторної ремісії визначались рівні прозапального цитокіну ІЛ-17 і протизапального ІЛ-4 в крові та сечі. У 15 дітей (основна група) вивчали показники клітинного та гуморального імунітету і призначали імюнокорегуючі препарати. Нуклеїнат натрію отримували 8 дітей (від 5 до 13 років) протягом 20 днів, а Імунрет в краплях — 7 дітей (від 10 місяців до 3 років) протягом 6 тижнів. Групу порівняння склали 10 дітей, які після завершення антибактеріальної терапії не отримували імуномодуючої терапії.

Результати. У дітей з хронічним рецидивним ПН спостерігалися зміни клітинного і гуморального імунітету, обумовлені зниженням компенсаторних можливостей імунної системи внаслідок частих рецидивів ПН протягом 3–5 років. Імюнокорегуюча терапія препаратами «Імунрет» і «Нуклеїнат натрію» призвела до зниження рівнів прозапального ІЛ-17 і зростання рівнів протизапального ІЛ-4. Нормалізація лейкограми периферичної крові, більш високі рівні ІЛ-4 у хворих після імюнокорекції свідчать про значну активацію Т-лімфоцитів-хелперів другого типу і стимуляцію гуморальної ланки імунітету, що слід вважати позитивним прогностичним ефектом повної елімінації збудника з організму та запобігання рецидивів ПН.

Висновки. Доповнення лікування ПН імюнокорегуючою терапією призводить до покращення адаптивних властивостей імунітету хворих та є профілактикою рецидивів захворювання.

Ключові слова: хронічний пієлонефрит, діти, клітинний і гуморальний імунітет, імуномодулятори, цитокіни.

Вступ

Збільшення поширеності інфекцій сечової системи (ІСС) є важливою медико-соціальною проблемою, актуальність якої обумовлена збільшенням кількості хворих з латентним і рецидивним перебігом пієлонефриту (ПН), що є провідною медичною проблемою у більшості країн світу [2,4].

За аналізом еволюції мікробно-запальних захворювань сечової системи, первинний необструктивний ПН виникає при парціальному гіпоімунному стані, тобто виникають порушення або на рівні клітинного імунітету, або в системі інтерферогенезу [3,4]. Проведені в різних вікових періодах дослідження і при різній активності запального процесу в сечових шляхах дослідження виявили комбіновані порушення показників імунної системи, що, імовірно, обумовлювало зміни диференціювання синтезу специфічних антитіл, як на системному, так і на локальному рівнях [7].

На сучасному етапі все більший інтерес в розвитку патологічних процесів привертають цитокіни, як ключові фактори патогенезу різних запальних процесів, що дають змогу диференційовано визначати активність, локалізацію і перебіг запального процесу в сечовій системі [1,5]. Цитокіни, як біологічно активні сполуки, впливають на виникнення запальної реакції і процеси ендоклітинної проліферації. Не менш важливу роль цитокіни відіграють у регуляції диференціювання та функціональної активності лімфоцитів, у регуляції адаптивного імунітету [5,6,8]. Відомо, що тип імунної відповіді залежить від варіанту активації лімфоцитів з переважною участю клонів Т-лімфоцитів-хелперів першого (Th1) або другого типів (Th2), які різняться за спектрами продукуваних цитокінів і участю у стимуляції імунної відповіді за клітинним або гуморальним типом. Комплексний аналіз стану імунітету у дітей з хронічним ПН показав зниження рівня Т-лімфоцитів (CD3+), субпопуляцій CD4+, CD8+ та ПК-клітин (CD16+), дисімунглобулінемію зі зниженням IgA (що корелювало з частими респіраторними захворюваннями) та підвищенням IgG. Підвищений рівень імунних комплексів

корелював зі зниженням активності комплементу, тому автори дійшли висновку про формування імюнокомплексних механізмів у патогенезі хронічного пієлонефриту [16,17].

У 1995 році з'явилися перші роботи, в яких було доведено існування окремої, відмінної від Т-хелперів, субпопуляції CD4+-клітин, які продукували переважно ІЛ-17 і були названі Т-хелпери 17 (Т-х 17) [6,8,16,17]. ІЛ-17 відіграє важливу роль у рекрутуванні, активації і міграції нейтрофілів, захисті організму від грамнегативних бактерій — *Klebsiella pneumonia*, *Bacteroides fragilis*, *Borrelia burgdorferi*, *Micobacterium tuberculosis* та деяких видів грибів [16,18,19].

Незадовільні результати лікування нерідко пов'язані з наявністю у хворих на хронічну ІСС імюнодефіцитного стану, що є важливим фактором патогенезу хвороби [1,9,10]. Загальноприйняте лікування ІСС в багатьох випадках не призводить до нормалізації показників імюногенезу, до того ж лікування антибактеріальними препаратами пригнічує показники імунітету [1,9,12]. Зважаючи на успіхи фундаментальної та прикладної імюнології щодо можливостей змін функцій імунної системи в бік підсилення або пригнічення під дією різних ендогенних та екзогенних факторів, як наслідок, з'явився новий клас фармакологічних засобів — імюнотропні препарати. Це синтетичні, біотехнологічні або природні речовини, здатні впливати на різні ланки імунної системи і змінювати силу, характер та напрямок імунних реакцій, впливаючи на процеси міграції або взаємодії клітин та їх продуктів [11,13,15]. Тому важливим напрямком сучасної медицини вважається імюнореабілітація — комплекс лікувально-оздоровчих заходів, спрямованих на відновлення порушених функцій імунної системи. Ефект імюнореабілітації може бути отриманий за рахунок лікування патологічних станів, які безпосередньо сприяють розвитку імунного дисбалансу [13,15]. Використання імюномодуючих засобів у практичній медицині признається особливо доцільним при рецидивуючих бактеріальних та вірусних інфекціях [13,15]. Повідомлялось, що при лікуванні хронічного ПН у комплексну терапію

включали імуномодуючі препарати, що активують В-систему імунітету, фагоцитарну активність макрофагів і неспецифічні фактори захисту, у тому числі систему інтерферону. До таких засобів належать препарати Нуклеїнат натрію та Імупрет.

Препарат вітчизняного виробництва Нуклеїнат натрію, активною речовиною якого є двуспиральна рибонуклеїнова кислота кілерних штамів дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*, має широкий спектр біологічної активності, але основна дія полягає у стимулюванні імунної відповіді організму шляхом індукції інтерферону, активації фагоцитозу. На системному рівні Нуклеїнат стимулює фагоцитоз нейтрофілів і макрофагів. Препарат сприяє посиленню діяльності кісткового мозку, викликає лейкоцитарну активність (збільшує кількість лейкоцитів крові), стимулює лейкопоєз, а також такі природні фактори імунітету, як міграцію і кооперацію Т- і В-лімфоцитів, фагоцитарну активність макрофагів і активність факторів неспецифічної резистентності.

До імуномодуляторів рослинного походження належить препарат Імупрет, виробництва німецької фірми Біоноріка. Завдяки 7 рослинним складовим має протизапальну, противірусну та імуномодуючу дію. Флавоноїди та полісахариди стимулюють фагоцитоз та посилюють репарацію клітин при інфекційних захворюваннях. Біологічно активні компоненти інгібують продукцію простагландинів, лейкотрієнів, чим зменшують активність запального процесу, стимулюють проліферацію лімфоцитів. На відміну від Нуклеїнату натрію, наявність протизапальної та антилімфопроліферативної дії робить Імупрет більш придатним для лікування хронічної патології верхніх дихальних шляхів.

Проведений нами аналіз чинників рецидивів хронічного ПН виявив, що у 72,9% дітей активність захворювання проковувалась ГРВІ, тому все вищезазначене, визначило **мету** нашої роботи — дослідити вплив препаратів Нуклеїнат натрію та Імупрет на показники імунітету у дітей з рецидивуючим хронічним ПН.

Матеріал і методи дослідження

У нефрологічному відділенні ДКЛ №7 (клінічна база ДУ «Інститут нефрології НАМНУ») було обстежено 25 пацієнтів віком від 1 до 13 років з частими рецидивуючими хронічними ПН. У стадії повної клініко-лабораторної ремісії (через місяць після виписки з стаціонару) ІФА визначались рівні прозапального цитокіну ІЛ-17 і протизапального ІЛ-4 в крові та сечі. У 15 дітей вивчали показники клітинного та гуморального імунітету — вміст Т- і В-лімфоцитів, субпопуляцій Т-лімфоцитів: Т-хелперів (CD4+) і Т-супресорів (CD8-) лімфоцитів крові, рівні

імуноглобулінів (Ig) G, A, M, у сироватці крові і призначали імунокорегуючі препарати. Групу порівняння склали 10 дітей, які після завершення антибактеріальної терапії не отримували імуномодуючої терапії.

Нуклеїнат натрію в капсулах отримували 8 дітей (від 5 до 13 років), відповідно до інструкції, протягом 20 днів, а Імупрет в краплях — 7 дітей (від 10 місяців до 3 років), які мали хронічну патологію ротоглотки (хронічний тонзиліт — 2 дитини, хронічний аденоїд — 5 хворих), впродовж 6 тижнів.

Після завершення імунореабілітації проводилось повторне визначення імунологічних показників у сироватці крові і сечі в основній групі спостереження і в групі порівняння. Отримані результати порівнювались з показниками 12 відносно здорових дітей того самого віку. Для статистичного аналізу застосовувались параметричні (Стюдента) та непараметричні (Уїлкоксона) тести.

Результати дослідження та їх обговорення

Основні клітини імунної системи (лімфоцити) і більшість клітин вродженого імунітету (нейтрофіли, макрофаги) належать до фракції лейкоцитів, тому аналіз імунного статусу дітей з частими рецидивами хронічного ПН неможливий без порівняння показників клітинного та гуморального імунітету з даними лейкограми периферичної крові хворих. Незважаючи на стан повної клініко-лабораторної ремісії всіх дітей на момент обстеження, у них спостерігались не зовсім властиві для цієї фази імунної відповіді показники периферичної крові — невиразна лейкопенія від $5,1$ до $6,1 \times 10^9/\text{л}$ з лімфоцитопенією, моноцитопенією та незначною нейтропенією. Оскільки лімфоцити є імунокомпетентними клітинами, що мають специфічно розпізнавати патогени і в лімфоцитарній стадії бактеріального запалення, адекватним для стану ремісії вважається відносний лімфоцитоз. Відсутність лімфоцитозу може бути несприятливою ознакою неспроможності імунокомпетентних клітин надати адекватну імунну відповідь на адаптивному рівні. У всіх пацієнтів з хронічним ПН у лімфоцитарній фазі бактеріального запалення рівень лімфоцитів становив 33–40%, що не відповідало специфічному рівню адаптивної відповіді. Така сама закономірність спостерігалась і щодо кількості моноцитів, їх рівень відповідав нижній межі норми — 4,2–5,0%.

Відсутність специфічних змін імунологічної відповіді в стадії одужання після перенесеного рецидиву ПН за даними лейкограми збігалася з ознаками порушень клітинного імунітету. Документально зафіксовано зниження показників Т-лімфоцитів-хелперів (CD4+) на тлі збільшення загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+) і незначне

Таблиця 1

Показники основних субпопуляцій лімфоцитів у сироватці крові дітей з хронічним ПН залежно від частоти рецидивів

Показник	Контрольна група (норма)	Часті рецидиви (n=32)	Нечасті рецидиви (n=10)
Т-лімф., %	65,1±2,6	81,7±2,9*,**	71,6±2,4*
Т-лімф., абс. кількість $\times 10^6/\text{л}$	2100±980	3196±780*,**	2590±736*
CD4+, %	37,2±3,2	30,4±2,2*,**	34,1±1,2*
CD4+, абс. кількість $\times 10^6/\text{л}$	910±138	718±91*,**	786±95*
CD8+, %	21,7±1,8	29,9±1,7*,**	23,6±1,3*
CD8+, абс. кількість $\times 10^6/\text{л}$	310±79	419±92*,**	344±82*
CD4+/CD8+, од.	2,1±0,1	1,78±0,04*,**	1,88±0,04*
В-лімф., %	9,3±1,2	16,4±1,4*,**	12,1±1,2
В-лімф., абс. кількість $\times 10^6/\text{л}$	205±86	356±88*,**	269±81*

Примітка: * — статистично значущі відмінності з контрольною групою при $p < 0,05$.

Таблиця 2

Показники гуморального імунітету в сироватці крові залежно від варіанту ІСС

Показник	Контрольна група	До лікування	Імупрет	Нуклеїнат натрію
IgA, г/л	1,52±0,5	1,2±0,7*	1,4±0,5	1,9±0,7*
IgM, г/л	1,16±0,1	1,8±0,6*	1,2±0,5	1,1±0,4
IgG, г/л	12,9±3,1	18,1±1,9*	13,3±2,2*	11,8±3,4

Примітка: * — статистично значущі відмінності з контрольною групою при $p < 0,05$.

збільшення Т-лімфоцитів-супресорів (CD8+), через що спостерігалось зниження імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+) (табл. 1).

Зменшення Т-хелперів (CD4+) при достовірному збільшенні Т-супресорів (CD8+) у даної когорти хворих розцінювалось як неадекватність імунної реакції, що сприяє хронізації інфекції через неповну ерадикацію збудника або через часті гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ).

При вивченні гуморального імунітету було виявлено зростання концентрації В-лімфоцитів до $12,2 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$) та рівнів IgM, IgG, середній рівень яких у сироватці крові був підвищеним, а IgA — зниженим порівняно з нормативними значеннями (табл. 2).

Такі зміни основних показників клітинного імунітету збігалися зі змінами в цитокіновій ланці імунітету. У всіх хворих до початку лікування було виявлено збільшення рівнів прозапального ІЛ-17 у сироватці крові і сечі та протизапального ІЛ-4 у сироватці крові, змін середнього рівня ІЛ-4 в сечі не визначено ($p = 0,152$).

Проведена імунореабілітаційна терапія препаратами Імупрет і Нуклеїнат натрію сприяла корекції досліджених показників крові. Так, зросла кількість лейкоцитів периферичної крові до $7,2 \times 10^9/\text{л}$ з проявами відносного лімфоцитозу до 50,0% і моноцитозу до 6,8% і, відповідно, наблизилась до норми показники клітинного імунітету у хворих основної групи спостереження.

Переважаючи гуморального імунітету при бактеріальних процесах було підтверджено дисоціацію рівнів імуноглобулінів сироватки крові. Тому зростання рівнів IgA свідчило про відновлення місцевого імунітету слизових уротракту. Оскільки IgG належить до антитіл вторинної імунної відповіді, що реалізується при контакті з вже знайомим антигеном, то зменшення рівнів IgM і підвищення IgG свідчило про неповну ремісію і хронізацію інфекції.

Після закінчення імунокорекції в основній групі спостерігалось вірогідне зниження рівнів ІЛ-17 у крові та сечі і підвищення рівнів ІЛ-4, а в групі порівняння достовірних змін у показниках цитокінів практично не відбулося.

У хворих, що отримували Нуклеїнат натрію, рівень прозапального цитокіну ІЛ-17 у сечі мав тенденцію до зниження від $4,9 \pm 1,0$ пкг/мл до $3,6 \pm 0,8$ пкг/мл ($p = 0,044$), що складає 26,5% (рис. 1).

При застосуванні Імупрету рівень ІЛ-17 в сечі знизився більш помітно — з $6,9 \pm 1,5$ пкг/мл до $4,1 \pm 1,0$ пкг/мл ($p = 0,365$), що дорівнює 40,5%.

Щодо динаміки протизапального ІЛ-4 в сечі, використання імуномодуляторів також демонструвало більш позитивні зрушення порівнянно з контролем. Індивідуальний аналіз випадків значного зростання ІЛ-4 виявив, що всі хворі страждали на хронічний ПН від 3 до 5 років, мали рецидивуючий перебіг з персистуючою безсимптомною лейкоцитурією. Високий рівень продукції ІЛ-4 та його активність у сироватці крові розцінювались, як ознака напруженості імунітету зі стимуляцією гуморальної ланки довготривалою персистенцією збудника. Коливання рівня ІЛ-4 в сечі не мали вірогідного значення —

$10,4 \pm 2,0$ проти норми $7,7 \pm 1,3$ ($p = 0,152$) до і становила $11,5 \pm 1,9$ ($p = 0,776$) після імунокорекції, що більше відображало тенденцію до зростання показника.

При лікуванні препаратом Імупрет визначалась така сама закономірність — зростання рівнів ІЛ-4 в крові і сечі після курсу імунокорекції проти початкового рівня. Рівень ІЛ-4 в сечі до лікування складав відповідно — $10,4$ [9,7;15,6] ($p = 0,076$). У групі порівняння показники цитокінів суттєво не змінились, спостерігалась лише тенденція до змін. Протизапальний ІЛ-4 в крові до лікування був $78 \pm 8,3$ ($p = 0,629$), а рівня антибактеріального лікування — $88,6 \pm 9,8$ ($p = 0,041$).

Аналізуючи отримані результати можна зробити висновок, що у дітей з хронічним рецидивним ПН спостерігаються зміни клітинного і гуморального імунітету, обумовлені зниженням компенсаторних можливостей імунної системи внаслідок частих рецидивів ПН протягом 3–5 років. Імунокорегуюча терапія препаратами Імупрет і Нуклеїнат натрію призвела до зниження рівнів прозапального ІЛ-17 і зростання рівнів протизапального ІЛ-4. Нормалізація лейкограми периферичної крові, більш високі рівні ІЛ-4 у хворих після імунокорекції свідчать про значну активацію Т-лімфоцитів хелперів другого типу і стимуляцію гуморальної ланки імунітету, що слід вважати позитивним прогностичним ефектом повної елімінації збудника з організму та запобігання рецидивом ПН.

Показники крові, клітинного і гуморального імунітету, рівні цитокінів у групі порівняння (діти, які отримували тільки стандартну антибактеріальну терапію) залишились значно нижчими, ніж у хворих основної групи.

Порівняння ефективності препаратів Нуклеїнат натрію та Імупрету нам здається недоцільним через вікові

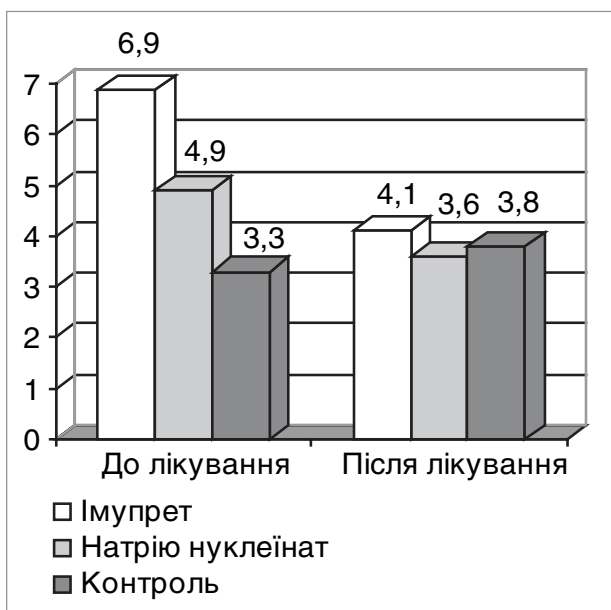


Рис 1. Динаміка прозапального ІЛ-17 в процесі лікування в групах

Захворювання органів дихання?

Імупрет®

7 рослинних
компонентів



-  перешкоджає поширенню інфекції¹
-  зміцнює імунітет²
-  захищає від рецидивів та ускладнень³

Розкриваючи силу рослин

Імупрет®. Показання до застосування: Захворювання верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт, ларингіт). Профілактика ускладнень та рецидивів при респіраторних вірусних інфекціях внаслідок зниження захисних сил організму. **Спосіб застосування та дози:** В залежності від симптомів захворювання, препарат застосовують в таких дозах: гострі прояви: Дорослі та діти від 12 років по 25 крапель або по 2 табл. 5-6 разів на день, діти 6-11 років по 15 крапель або по 1 табл. 5-6 разів на день, діти з 2 до 5 років по 10 крапель 5-6 разів на день, діти з 1 до 2 років по 5 крапель 5-6 разів на день. Після зникнення гострих проявів доцільно приймати ще протягом тижня. **Протипоказання:** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Не рекомендується застосовувати у період вагітності та годування груддю. **Побічні ефекти:** рідко можуть виникати шлунково-кишкові розлади, алергічні реакції.

1. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) лютий 2004.
2. Імуномодулюючі властивості препарату Тонзилгон Н (О. Мельников) «Здоров'я України» № 5 (136) Лютий 2006; Експериментальне дослідження імуномодулюючих властивостей Тонзилгона Н in vitro (О. Мельников, О.Рильская), ЖУНГБ № 3/2005, (стр 74-76).
3. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) Лютий 2004; саногенетична корекція стану мукозального імунітету у дітей з використанням сучасних рослинних імуномодуляторів (О. Цодікова, К. Гарбар) «Сучасна педіатрія» № 3 (43) / 2012; Здоров'я у сезон застуд завдяки комбінованому рослинному препарату (M. Rimmele) Naturamed 5/2010, Medical Nature № 5/2011.

Імупрет® краплі: Р.С. №UA/6909/01/01 від 26.07.12. **Імупрет® таблетки:** Р.П. №UA/6909/02/01 від 26.07.12.

ТОВ «Біонорика», 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.

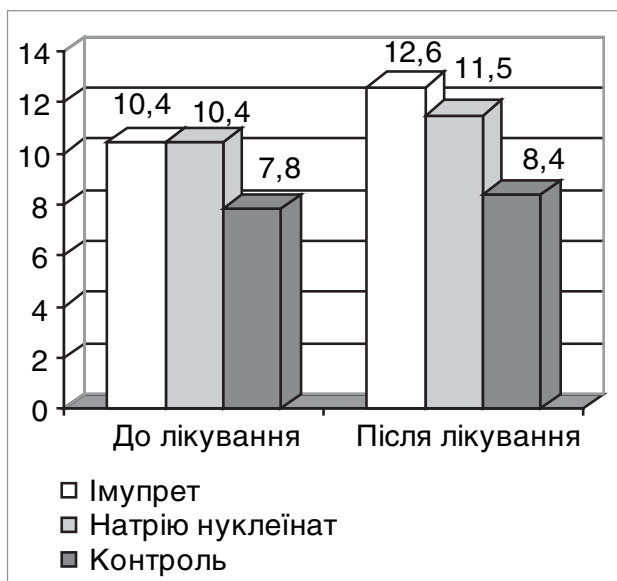


Рис 2. Динаміка протизапального цитокіну ІЛ 4 в сечі на тлі застосування різноманітних імуномодуляторів

особливості імунітету пацієнтів. Імупрет призначався дітям від 10 місяців до 3 років, особливості імунологічного статусу раннього віку некоректно порівнювати з імунореактивністю дітей від 5 років і старше.

Одним з критеріїв ефективності призначення імунокорегуючих препаратів хворим з хронічним рецидивним ПН була частота рецидивів захворювання протягом року

після закінчення терапії. За порівнянням в основній групі пацієнтів спостерігалось 0,14 та 0,13 хворих/рік через 9 місяців, тоді як в групі порівняння рецидиви зафіксовано у 0,50 хворих/рік. Крім того, у дітей, які часто хворіли на ГРВІ, після проведення курсу імунокорекції протягом 9 місяців не зафіксовано інтеркурентних вірусних захворювань — 0 і 0,13 хворих/рік проти 0,40 у групі спостереження.

Висновки

Дослідження показало виразний вплив препаратів «Нуклеїнат натрію» та «Імупрет» на імунокомпетентні клітини хворих з рецидивним хронічним ПН. Імуномодуюча дія цих препаратів сприяла зниженню активності моноцитарно-макрофагальної ланки з продукції прозапальних цитокінів ІЛ-17 та підвищення продукції проти-запального ІЛ-4 Т-хелперами. Крім того, завдяки здатності препаратів Нуклеїнат натрію та Імупрет індукувати продукцію інтерферону, стимулювати лейкопоез і такі природні фактори імунітету, як міграцію і кооперацію Т- і В-лімфоцитів, активність факторів неспецифічної резистентності, у всіх хворих були відсутні не тільки рецидиви ПН, але й епізоди ГРВІ.

Доповнення терапевтичних заходів лікування ПН імунокорегуючою терапією у дітей з рецидивуючим перебігом ПН призводить до покращання адаптивних властивостей їхнього імунітету та є профілактикою рецидивів захворювання. Беручи до уваги більш виразну протизапальну дію фітопрепарату Імупрет порівнянно з натрієм нуклеїнатом, його використання є більш доцільним за наявності хронічної запальної патології верхніх дихальних шляхів.

ЛІТЕРАТУРА

- Гриценко В. А. Факторы риска развития пиелонефрита у детей / В. А. Гриценко, О. В. Бухарина, А. А. Вялова // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 1999. — № 6. — С. 34—40.
- Дядык А. И. Инфекции почек и мочевыводящих путей / А. И. Дядык, Н. А. Колесник. — Д.: КП «Регион», 2003. — 400 с.
- Захарова И. Н. Инфекции мочевой системы у детей: современные представления об этиологии / И. Н. Захарова // Нефрология и диализ. — 2001. — № 1. — С. 131—139.
- Игнатова М. С. Эволюция представлений о микробно-воспалительных заболеваниях органов мочевой системы / М. С. Игнатова // Нефрол. и диализ. — 2001. — Т. 3. — С. 218—222.
- Картамышева Н. Н. Некоторые механизмы формирования тубулоинтерстициального компонента при хронических заболеваниях почек / Н. Н. Картамышева, О. В. Чумакова, А. Г. Кучеренко // Мед. науч. и учебн.-метод. журн. — 2002. — № 6. — С. 176—187.
- Кетлинский С. А. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета / С. А. Кетлинский, Н. М. Калинина // Иммунология. — 1995. — № 3. — С. 30—43.
- Кириллов В. И. Имунокорригирующая терапия инфекций органов мочевой системы у детей / В. И. Кириллов, Л. Т. Теблосева // Нефрол. и диализ. — 2001. — № 2. — С. 133—143.
- Козлов В. А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов / В. А. Козлов // Цитокины и воспаление. — 2002. — № 1. — С. 5—8.
- Летифов Г. М. Патогенетические механизмы возникновения и хронизации пиелонефрита у детей / Г. М. Летифов // Нефрол. и диализ. — 2001. — № 4. — С. 475—482.
- Лукьянов А. В. Инфекция мочевой системы у детей от Вальтера Бирка до наших дней / А. В. Лукьянов, В. Т. Долгих, А. А. Турица // Нефрол. и диализ. — 2006. — № 3. — С. 65—76.
- Новиков Д. К. Иммуноотерапия, иммунокоррекция, иммунореабилитация / Д. К. Новиков, В. И. Новикова, Ю. В. Сергеев // Иммунопатол. Аллергол., инфектол. — 2002. — № 3. — С. 7—16.
- Паскалев Д. Клинико-лабораторные признаки, способствующие объективизации диагностики обострения хронического пиелонефрита / Д. Паскалев, С. Танчева // Нефрология. — 2007. — Т. 11, № 1. — С. 83—89.
- Сепиашвили Р. И. Основные принципы классификации и применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике. Значение для иммунореабилитологии / Р. И. Сепиашвили // International Journal on Immunorehabilitation. — 2002. — № 4. — С. 209—213.
- Серебренникова С. Н. Влияние цитокинов на клетки очага воспаления / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский // Проблемы и перспективы совр. науки. — 2009. — Т. 2, Вып. 1. — С. 21—24.
- Смирнова Н. Н. Иммунокоррекция в терапии хронического пиелонефрита у детей и подростков / Н. Н. Смирнова // Урол. и нефрол. — 2005. — № 1. — С. 22—25.
- Harrington L. E. Interleukin 17 — producing CD4+ effector T-cells develop via a lineage distinct from the T-helper 1 & 2 lineages / L. E. Harrington, R. D. Yattton, P. R. Mangan Stassen // Nat. Immunol. — 2005. — Vol. 6. — P. 1123—1132.
- Heymann F. Monocytes and macrophages as cellular targets in liver fibrosis / F. Heymann, C. Trautwein, F. Tacke // Inflamm Allergy Drug Targets. — 2009. — Vol. 8 (4). — P. 307—18.
- IL-17E but not IL-17A is associated with allergic sensitization: results the ELISA study / G. Herberth, C. Daegelmann, S. Roder [et al.] // Pediatr. Allergy. Immunol. — 2010. — Vol. 21. — P. 1086—1090.
- Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis / Y. Zheng, D. M. Danilenko, P. Valdez, I. Kasman // Eastham Nature. — 2009. — Vol. 445. — P. 648—651.

Иммунореабилитация детей с хроническим рецидивирующим пиелонефритом

О.В. Лавренчук

ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

Цель: исследовать влияние препаратов «Нуклеинат натрия» и «Имупрет» на показатели иммунитета у детей с рецидивирующим хроническим пиелонефритом (ПН).

Пациенты и методы. Обследовано 25 детей в возрасте от 1 до 13 лет с часто рецидивирующим хроническим ПН. В стадии полной клинико-лабораторной ремиссии определялись уровни провоспалительного цитокина ИЛ-17 и противовоспалительного ИЛ-4 в крови и моче. У 15 детей (основная группа) изучали показатели клеточного и гуморального иммунитета и назначали иммунокорректирующие препараты. Нуклеинат натрия получали 8 детей (от 5 до 13 лет) в течение 20 дней, а Имупрет в каплях — 7 детей (от 10 месяцев до 3 лет) в течение 6 недель. Группу сравнения составили 10 детей, которые после завершения антибактериальной терапии не получали иммуномодулирующей терапии.

Результаты. У детей с хроническим рецидивирующим ПН наблюдались изменения клеточного и гуморального иммунитета, обусловленные снижением компенсаторных возможностей иммунной системы вследствие частых рецидивов ПН в течение 3–5 лет. Иммунокорректирующая терапия препаратами «Имупрет» и «Нуклеинат натрия» привела к снижению уровней провоспалительного ИЛ-17 и росту уровней противовоспалительного ИЛ-4. Нормализация лейкограммы периферической крови, более высокие уровни ИЛ-4 у больных после иммунокоррекции свидетельствуют о значительной активации Т-лимфоцитов-хелперов второго типа и стимуляции гуморального звена иммунитета, что следует считать положительным прогностическим эффектом полной элиминации возбудителя из организма и предотвращения рецидивов ПН.

Выводы. Дополнение лечения ПН иммунокорректирующей терапией приводит к улучшению адаптивных свойств иммунитета больных и является профилактикой рецидивов заболевания.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, дети, клеточный и гуморальный иммунитет, иммуномодуляторы, цитокины.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):120-125; doi 10.15574/SP.2015.65.120

Immunorehabilitation of children with chronic recurrent pyelonephritis

O.V. Lavrenchuk

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine

Objective: To investigate the influence of «Nucleinat natriya» and «Imupret» preparations on immunological parameters in children with recurrent chronic pyelonephritis (PN).

Patients and methods. The study involved 25 children in the age from 1 to 13 years with recurrent chronic pyelonephritis (PN). The levels of proinflammatory cytokine IL-17 and anti-IL-4 in the blood and urine were defined at the stage of full clinical and laboratory remission. In 15 children (main group) were studied the data of cellular and humoral immunity and administered immunocorrective preparations. «Nucleinat natriya» received 8 children (from 5 to 13 years) during the 20 days and «Imupret» in drops — 7 children (from 10 months to 3 years) during 6 weeks. The comparison group consisted of 10 children who for the end of antibiotic therapy did not receive therapies.

Results. In children with chronic recurrent pyelonephritis were observed changes in cellular and humoral immunity due to a decrease in the compensatory capacity of the immune system for the reason of frequent relapses of pyelonephritis within 3–5 years. Immunocorrective therapy with the use of «Imupret» and «Nucleinat natriya» has led to lower levels of pro-inflammatory IL-17 and increased levels of anti-inflammatory IL-4. Normalization of peripheral blood leukogram, higher levels of IL-4 in patients after immunocorrection certify about significant activation of T-helper lymphocytes of the second type and stimulation of humoral immunity that should be considered as a positive prognostic effect of complete elimination of the pathogen from the body and prevent relapse of pyelonephritis.

Conclusions. Additional treatment of pyelonephritis by immunocorrective therapy leads to an improvement of adaptive characteristics of patient immunity and is found to be preventive measure of recurrence of the disease.

Key words: chronic pyelonephritis, children, cellular and humoral immunity, immunomodulators, cytokines.

Сведения об авторах:

Лавренчук Ольга Васильевна — к.мед.н., ст. н. сотр. отделения детской нефрологии ГУ «Институт нефрологии АМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 17В; тел. (044) 285-36-00.

Статья поступила в редакцию 16.11.2014 г.

Д.О. Мінченко

Експресія генів *VEGF*, *E2F8*, *COL5A1*, *IGFBP2*, *PLK1*, *RB1*, *RBL1* та *TP53* у гліомах дітей

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна;
Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):126-129; doi 10.15574/SP.2015.65.126

Мета: дослідити у гліомах дітей особливості експресії генів, які причетні до порушення процесів проліферації у злоякісних пухлинах.

Пацієнти і методи. Дослідження проведені на тканині гліом (glioblastoma multiforme) чотирьох дітей віком від 5 до 8 років та умовно нормальній тканині, що прилягала до пухлини і була видалена разом з пухлиною під час операції. З тканини гліоми та умовно нормальної тканини, що слугувала контролем, виділяли РНК і методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції визначали рівень експресії генів *VEGF*, *E2F8*, *COL6A1*, *IGFBP2*, *PLK1*, *RB1*, *RBL1* та *TP53*.

Результати. Встановлено, що рівень експресії генів *VEGF*, *E2F8*, *COL6A1*, *IGFBP2* та *PLK1* збільшується, а генів *RB1*, *RBL1* та *TP53* — знижується у тканині дитячих гліом порівняно з умовно нормальною тканиною. Більш виразні зміни були показані для генів *COL6A1*, *VEGF* та *IGFBP2*, що кодують синтез важливих регуляторних протеїнів міжклітинного матриксу.

Висновки. Посилення експресії проліферативних та пригнічення антипроліферативних генів у тканині дитячих гліом можуть бути причетні до росту цих злоякісних пухлин у дітей.

Ключові слова: гліома, діти, експресія генів, *VEGF*, *E2F8*, *COL6A1*, *IGFBP2*, *PLK1*, *TP53*.

Вступ

Гліоми є одними з найбільш агресивних та інвазивних видів злоякісних пухлин і зустрічаються не лише у дорослих, але й у дітей, причому виявлені певні генетичні особливості дитячих гліом [1,5]. Дослідженнями, проведеними на молекулярному та клітинному рівнях, у клітинах гліоми були виявлені зміни в ключових сигнальних шляхах, що контролюють процеси проліферації та апоптозу, зокрема шляхи, пов'язані з пухлинними супресорами *TP53* (tumor protein 53) та *RB1* (retinoblastoma 1), а також з іншими транскрипційними факторами і регуляторними протеїнами [4,8,12,13,15,16]. Відомо, що протеїн *TP53* координує перебіг різноманітних процесів у клітинах шляхом регуляції експресії генів, відповідальних за апоптоз та зупинку клітинного циклу [13]. Пухлинні супресори *RB1* та *RBL1* також беруть участь у контролі клітинного циклу, процесів проліферації та апоптозу, взаємодіють з цикліном *D1* [4].

Особлива роль у процесах малігнізації належить серин-треоніновим протеїнкіназам, зокрема протеїнкіназам родини *PLK* (POLO-like kinase), що задіяні у регуляції клітинного циклу та проліферації пухлинних клітин, найбільш важливою з яких є *PLK1* (polo-like kinase-1) [15,16]. Ця протеїнкіназа є ключовим регулятором проходження клітинного циклу і мітозу, причому дисрегуляція її експресії виявлена у різних злоякісних пухлинах [3,11]. Не менш важливу роль у посиленні процесів проліферації за злоякісного росту відіграють *VEGF* (vascular endothelial growth factor), *IGFBP2* (insulin-like growth factor binding protein 2), *E2F8* (транскрипційний фактор родини *E2F*) та *COL6A1* (субодиниця *A1* колагену типу VI) [2,6,7,9,10]. Нещодавно було показано, що транскрипційні фактори *E2F7* та *E2F8* (*E2F7/8*) є регуляторами ангіогенезу, посилюючи разом з *HIF* (фактор, що індукується за гіпоксії) експресію *VEGF* [2,10]. Більше того, *E2F8* посилює проліферацію клітин гепатоми, зв'язуючись із регуляторним елементом генів цикліну *D1* та *VEGFA*, регулюючи їх транскрипцію. Для *IGFBP2* була показана його надек-

спресія у гліобластомі, що негативно корелювало з виживанням пацієнтів, причому підвищена експресія *IGFBP2* спостерігалася у ділянках гліоми, що містять стовбурові клітини [9]. Слід зазначити, що пухлини дітей значно рідше мають соматичні мутації, а тому є важливим пошук нових генів-мішеней для розробки принципово нових терапевтичних підходів до їх лікування [16].

Метою даної роботи було вивчити рівень експресії генів *VEGF*, *E2F8*, *COL6A1*, *IGFBP2*, *PLK1*, *RB1*, *RBL1* та *TP53* у гліомах дітей порівняно з умовно нормальною тканиною, взятою від тих самих пацієнтів під час операції, для виявлення тих генів, зміна експресії яких може бути пов'язана з ростом цих злоякісних новоутворень.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проведені на тканині гліом (glioblastoma multiforme) чотирьох дітей віком від 5 до 8 років та умовно нормальній тканині, що прилягала до пухлини і була видалена разом з пухлиною під час операції. Обстеження пацієнтів та отримання біологічного матеріалу було проведено лікарем Ю.Є. Новіком у Дніпропетровській обласній клінічній лікарні ім. І.І. Мечникова з дотриманням усіх біотичних вимог і передано його для досліджень до Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України.

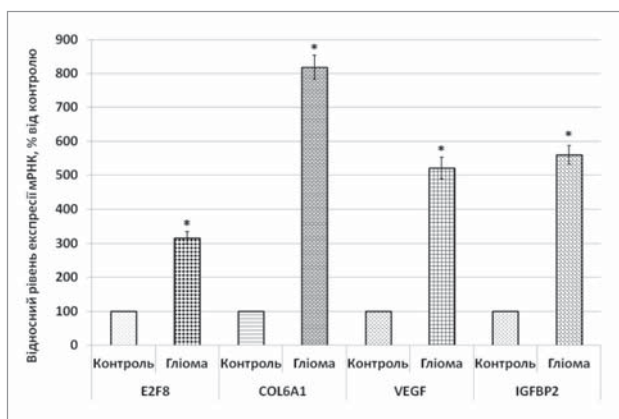
З тканини гліоми та умовно нормальної тканини, що слугувала контролем, виділяли РНК за допомогою реагенту *Trisol* (Invitrogen, США) згідно з протоколом виробника. Експресію генів *VEGF*, *E2F8*, *COL6A1*, *IGFBP2*, *PLK1*, *RB1*, *RBL1* та *TP53*, а також бета-актину, як контрольного гена, досліджували методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції (у реальному часі), яку проводили на апараті *The 7900 HT Fast Real-Time PCR System* (Applied Biosystems), використовуючи для проведення реакції *Absolute QPCR SYBR-Green Mix* (Thermo Scientific, Великобританія) та пари праймерів, специфічних для кожного гена, що були отримані із компанії *Sigma-Aldrich* (США). Для синтезу комплементарної ДНК (кДНК) використовували тотальну РНК із тканини гліом та умов-

но нормальних тканин як матрицю та набір QuantiTest Reverse Transcription (QIAGEN, Німеччина), в якому передбачено етап, що забезпечує елімінацію можливих залишків геномної ДНК.

Дослідження експресії мРНК E2F8 проводили з праймерами 5'- CCACCACAGCAAATATCGTG -3' — прямий та 5'- CTTTGGCCTCAGGTAATCCA -3' — зворотний, VEGF — А - прямий 5'- CCTTGCTGCTCTACCTCCAC -3' та зворотний 5'- ATCTGCATGGTGATGTTGGA -3', COL6A1 — прямий 5'- CTGGGCGTCAAAGTCTTCTC -3' і зворотний 5'- ATTTCGAAGGAGCAGCACACT -3', IGFBP2 — прямий 5'- CCTCAAGTCGGGTATGAAGGAG -3' та зворотний 5'- CAACAGGAAGTGGACCAGGT -3', PLK1 — прямий 5'- CACCAAGGTTTTCGATTGCT -3' та 5'- TACCCAAGGCCGTACTTGTC -3' — зворотний, RB1 — прямий 5'- TGCATGGCTCTCAGATTAC -3' і зворотний 5'- AAGGCTGAGGTTGCTTGTGT -3', RBL1 — прямий 5'- GAAGGGATGTTTCGAGGACAA -3' та зворотний 5'- TGCGGCATGCAACATATAAT -3', а TP53 — 5'- GGCCCACTTCACCGTACTAA -3' — прямий та 5'- GTGGTTTCAAGGCCAGATGT -3' — зворотний. Відносно кількості транскриптів досліджених генів нормалізували за рівнем експресії бета-актину (ACTB), для ампліфікації якого використовували наступні праймери: прямий — 5'- GGACTTCGAGCAAGAGATGG -3' та зворотний — 5'- AGCACTGTGTTGGCGTACAG -3', і результати представляли у відсотках від контролю (100%) як $M \pm m$. Аналіз результатів виконували за допомогою спеціальної комп'ютерної програми Differential expression calculator, а статистичний аналіз — як описано раніше [14].

Результати дослідження та їх обговорення

Для виявлення можливих молекулярних механізмів росту гліом у дітей були проведені дослідження з вивчення експресії низки ключових проліферативних генів, а також генів пухлинних супресорів, у тканині гліоми порівняно з умовно нормальною тканиною, що прилягала до пухлини і була видалена разом з нею під час операції. Як видно з рис. 1, рівень експресії гена *E2F8* у тканині дитячої гліоми посилюється у понад тричі порівняно



Примітка: * $p < 0,001$ порівняно з контролем

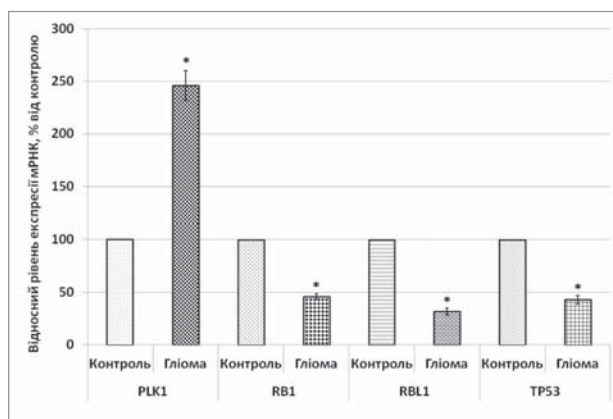
Рис. 1. Відносний рівень експресії генів *E2F8*, *COL6A1*, *VEGF* та *IGFBP2* у тканині дитячої гліоми (гліома) та в умовно нормальній тканині (контроль), взятих під час операції від одних і тих самих пацієнтів ($n=4$), за даними кількісної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. Величину експресії цих генів нормалізували за експресією бета-актину, причому рівень експресії генів *E2F8*, *COL6A1*, *VEGF* та *IGFBP2* у контролі був прийнятим за 100%

з умовно нормальною тканиною ($p < 0,001$), але рівень експресії генів *COL6A1*, *VEGF* та *IGFBP2* збільшувався більш виразно. Так, експресія гена *COL6A1* посилювалася у понад 8 разів, а генів *VEGF* та *IGFBP2* — у понад 5 разів порівняно з умовно нормальною тканиною ($p < 0,001$ для всіх цих трьох генів) (рис. 1).

Різка посилення експресії гена транскрипційного фактора *E2F8*, а також генів *COL6A1*, *VEGF* та *IGFBP2*, що кодують синтез проліферативних протеїнів, у тканині дитячих гліом може свідчити про їх можливий внесок у розвиток цієї патології, що узгоджується з даними інших авторів [1,5,6,9,10], оскільки білкові продукти цих генів контролюють процеси проліферації та виживання клітин, їх апоптоз. Так, транскрипційний фактор *E2F8* є надзвичайно важливим у регуляції клітинного циклу і проліферації клітин, посилює ангиогенез, активуючи разом із *HIF1* транскрипцію гена *VEGFA*, і посилено експресується у злоякісних пухлинах печінки [6]. Надекспресія гена *IGFBP2* була виявлена у гліобластомі дорослих, причому підвищена експресія *IGFBP2* спостерігалася у ділянках гліоми, що містять стовбурові клітини, що негативно корелювало з виживанням пацієнтів [9].

На рис. 2 представлені дані про рівень експресії генів *PLK1*, *RB1*, *RBL1* та *TP53* у тканині дитячої гліоми порівняно з умовно нормальною тканиною, прийнятою за контроль. Із цих даних видно, що експресія гена *PLK1* різко посилюється (майже у 2,5 разу, в той час як експресія генів пухлинних супресорів *RB1*, *RBL1* та *TP53*, навпаки, виразно пригнічується: гена *RBL1* — втричі, а генів *RB1* та *TP53* — у понад двічі порівняно з умовно нормальною тканиною ($p < 0,01$ для всіх цих генів).

Ці результати переконливо свідчать про причетність дисрегуляції експресії цих генів до росту дитячих гліом, що узгоджується з даними літератури про біологічну роль цих генів як ключових регуляторів клітинного циклу, процесів проліферації та апоптозу [2,3,8,12,13,15]. Так, *PLK1* є ключовим регулятором проходження клітинного циклу і мітозу, причому дисрегуляція її експресії виявлена у різних злоякісних пухлинах [3,15,16], тому вона може бути відповідальною за прогресію і дитячих гліом. Пухлинні супресори *TP53*,



Примітка: * $p < 0,01$ порівняно з контролем

Рис. 2. Відносний рівень експресії генів *PLK1*, *RB1*, *RBL1* та *TP53* у тканині дитячої гліоми (гліома) та в умовно нормальній тканині (контроль), взятих під час операції від одних і тих самих пацієнтів ($n=4$), за даними кількісної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. Величину експресії цих генів нормалізували за експресією бета-актину, причому рівень експресії генів *PLK1*, *RB1*, *RBL1* та *TP53* у контролі був прийнятим за 100%

RB1 та RBL1 є негативними регуляторами клітинного циклу, процесів проліферації і виживання клітин, активуючи апоптоз, причому проявляють вони свій вплив через взаємодію з іншими транскрипційними факторами і регуляторними протеїнами [2,3,8,13,15]. Слід зазначити, що протеїн TP53 має багато інших функцій, він координує перебіг різноманітних процесів у клітинах шляхом регуляції експресії генів, відповідальних не лише за апоптоз та зупинку клітинного циклу [13].

Таким чином, результати даної роботи вказують на те, що експресія генів *VEGF*, *E2F8*, *COL6A1*, *IGFBP2*, *PLK1*, *RB1*, *RBL1* та *TP53*, які відіграють важливу роль у регуляції процесів проліферації та апоптозу, може бути причетною до росту гліом у дітей, і деякі із них можуть бути мішенями для розробки нових підходів до пригнічення росту цих злоякісних пухлин, що заслуговує на подальше всебічне вивчення.

Висновки

1. Встановлено, що рівень експресії генів *VEGF*, *E2F8*, *COL6A1*, *IGFBP2* та *PLK1* збільшується у тканині дитячих гліом порівняно з умовно нормальною тканиною, взятою від тих самих пацієнтів, причому більш виразні зміни виявлені для генів *COL6A1*, *VEGF* та *IGFBP2*, що кодують синтез важливих пропроліферативних регуляторних протеїнів міжклітинного матриксу.

2. Показано, що рівень експресії генів *RB1*, *RBL1* та *TP53*, що кодують синтез супресорів росту пухлин, різко знижується у тканині дитячих гліом порівняно з умовно нормальною тканиною, взятою від тих самих пацієнтів.

3. Посилення експресії пропроліферативних та пригнічення антипроліферативних генів у тканині дитячих гліом можуть бути причетні до росту цих злоякісних пухлин у дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Anti-angiogenic treatment for high-grade gliomas: current concepts and limitations / P. De Bonis, G. Marziani, V. Vico [et al.] // *Expert. Rev. Neurother.* — 2013. — Vol. 13, № 11. — P. 1263—1270.
2. Bakker W. J. HIF proteins connect the RB-E2F factors to angiogenesis / W. J. Bakker, B. G. Weijts, B. Westendorp, A. de Bruin // *Transcription.* — 2013. — Vol. 4, № 2. — P. 62—66.
3. Centrosomal protein 55 (Cep55) stability is negatively regulated by p53 protein through Polo-like kinase 1 (Plk1) / Y. C. Chang, C. H. Wu, T. C. Yen, P. Ouyang // *J. Biol. Chem.* — 2012. — Vol. 287, № 6. — P. 4376—4385.
4. Cyclin D1 is a selective modifier of androgen-dependent signaling and androgen receptor function / C. E. Comstock, M. A. Augello, M. J. Schiewer [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2011. — Vol. 286, № 10. — P. 8117—8127.
5. Diaz A. K. The genetic signatures of pediatric high-grade glioma: no longer a one-act play / A. K. Diaz, S. J. Baker // *Semin. Radiat. Oncol.* — 2014. — Vol. 24, № 4. — P. 240—247.
6. E2F8 contributes to human hepatocellular carcinoma via regulating cell proliferation / Q. Deng, Q. Wang, W. Y. Zong [et al.] // *Cancer Res.* — 2010. — Vol. 70, № 2. — P. 782—791.
7. Expression microarray meta-analysis identifies genes associated with Ras/MAPK and related pathways in progression of muscle-invasive bladder transition cell carcinoma / J. A. Ewald, T. M. Downs, J. P. Cetnar, W. A. Riche // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8, № 2. — P. e55414.
8. Golubovskaya V. M. Targeting the p53 pathway / V. M. Golubovskaya, W. G. Cance // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* — 2013. — Vol. 22, № 4. — P. 747—764.
9. Hsieh D. IGFBP2 promotes glioma tumor stem cell expansion and survival / A. Hsieh, B. Stea, R. Ellsworth // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2010. — Vol. 397, № 2. — P. 367—372.
10. Identification of COL6A1 as a differentially expressed gene in human astrocytomas / A. Fujita, J. R. Sato, F. Festa [et al.] // *Genet. Mol. Res.* — 2008. — Vol. 7, № 2. — P. 371—378.
11. Kachaner D. Plk1-dependent phosphorylation of optineurin provides a negative feedback mechanism for mitotic progression / D. Kachaner, J. Filipe, E. Laplantine // *Mol. Cell.* — 2012. — Vol. 45, № 4. — P. 553—566.
12. Kinome-wide Functional Screen Identifies Role of PLK1 in Hormone-Independent, ER-Positive Breast Cancer / N. E. Bhola, V. M. Jansen, S. Bafna [et al.] // *Cancer Res.* — 2015. — Vol. 75, № 2. — P. 405—414.
13. Mills K. D. Tumor suppression: putting p53 in context / K. D. Mills // *Cell Cycle.* — 2013. — Vol. 12, № 22. — P. 3461—3462.
14. Oxidized phospholipids stimulate angiogenesis via induction of VEGF, IL-8, COX-2 and ADAMTS-1 metalloprotease, implicating a novel role for lipid oxidation in progression and destabilization of atherosclerotic lesions / V. N. Bochkov, M. Philippova, O. Oskolkova [et al.] // *Circ. Res.* — 2006. — Vol. 99, № 8. — P. 900—908.
15. p53 Suppresses E2F1-dependent PLK1 expression upon DNA damage by forming p53-E2F1-DNA complex / Z. Zhou, J. X. Cao, S. Y. Li [et al.] // *Exp. Cell Res.* — 2013. — Vol. 319, № 20. — P. 3104—3115.
16. PLK1 phosphorylates PAX3-FOXO1, the inhibition of which triggers regression of alveolar rhabdomyosarcoma / V. Thalhhammer, L. A. Lopez-Garcia, D. Herrero-Martin [et al.] // *Cancer Res.* — 2015. — Vol. 75, № 1. — P. 98—110.

Експресія генів *VEGF*, *E2F8*, *COL5A1*, *IGFBP2*, *PLK1*, *RB1*, *RBL1* і *TP53* в гліомах дітей

Д.А. Минченко

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев, Украина;

Институт биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины, Киев, Украина

Цель: изучить в глиомах детей особенности экспрессии генов, которые ответственны за нарушение процессов пролиферации в злокачественных опухолях.

Пациенты и методы. Исследования проведены на ткани глиом четырех детей в возрасте от 5 до 8 лет и условно нормальной ткани, прилегающей к опухоли и удаленной вместе с ней во время операции. Из ткани глиомы и условно нормальной ткани, послужившей контролем, выделяли РНК и методом количественной полимеразной цепной реакции определяли уровень экспрессии генов *VEGF*, *E2F8*, *COL6A1*, *IGFBP2*, *PLK1*, *RB1*, *RBL1* и *TP53*.

Результаты. Установлено, что уровень экспрессии генов *VEGF*, *E2F8*, *COL6A1*, *IGFBP2* и *PLK1* увеличивается, а генов *RB1*, *RBL1* и *TP53* — снижается в ткани глиомы по сравнению с условно нормальной тканью. Более выраженные изменения были показаны для генов *COL6A1*, *VEGF* и *IGFBP2*, которые кодируют синтез важных регуляторных протеинов межклеточного матрикса.

Выводы. Усиление экспрессии пропролиферативных и угнетение антипролиферативных генов в ткани детских гліом могут быть причастными к росту этих злокачественных опухолей у детей.

Ключевые слова: гліома, діти, експресія генів, *VEGF*, *E2F8*, *COL6A1*, *IGFBP2*, *PLK1*, *TP53*.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):126-129; doi 10.15574/SP.2015.65.126

Expression of VEGF, E2F8, COL5A1, IGFBP2, PLK1, RB1, RBL1 and TP53 genes in pediatric glioma

D.O. Minchenko

Department of Pediatrics №1, National O.O. Bohomolets Medical University, Kyiv 01601, Ukraine;

Department of Molecular Biology, Palladin Institute of Biochemistry National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine;

Objective: The goal of this study was to study in pediatric glioma the peculiarity of the expression of genes related to dysregulation of proliferation processes in malignant tumors.

Materials and Methods: The glioma tissue from 4 children with age from 5 to 8 years as well as corresponding non-malignant tissue counterparts were used in this study. RNA was isolated from glioma tissue and corresponding non-malignant tissue counterparts (control) and VEGF, E2F8, COL6A1, IGFBP2, PLK1, RB1, RBL1, and TP53 gene expressions were studied by quantitative polymerase chain reaction.

Results: It was shown that the expression level of VEGF, E2F8, COL6A1, IGFBP2, and PLK genes is increased, but RB1, RBL1, and TP53 genes significantly decreased as compared to corresponding non-malignant tissue counterparts. More significant changes were demonstrated for COL6A1, VEGF, and IGFBP2 genes, which encoded the important regulatory proteins of extracellular matrix.

Conclusions: The obesity affects the expression of the subset of genes related to the control of glycolysis in blood cells, but insulin resistance in obesity is associated only with changes in the expression level of ENO1 and ENO2 genes, which possibly contribute to the development of insulin resistance as well as glucose intolerance.

Key words: glioma, children, gene expression, VEGF, E2F8, COL6A1, IGFBP2, PLK1, TP53.

Сведения об авторах:

Минченко Дмитрий Александрович — к.мед.н., доц. каф. педиатрии № 1 НМУ им. А.А. Богомольца.

Адреса: г. Киев, ул. Михаила Коцюбинского, 8-а; тел. (044) 465-17-89.

Статья поступила в редакцию 22.01.2015 г.

НОВОСТИ

**Продукты с высоким содержанием витамина А
опасны для беременных женщин**

Ученые из Университета Лунда изучали процесс того, как ретиноевая кислота влияла на процесс развития кровяных клеток из стволовых клеток человека. Данная кислота входит в состав витаминов группы А.

Исследователи в лабораторных условиях подвергали клетки воздействию конкретных сигнальных молекул. Специалисты заметили, что высокие уровни ретиноевой кислоты уменьшали количество формируемых

клеток крови. Снижение уровня ретиноевой кислоты увеличивало число кровяных клеток на 300%.

О вредном воздействии ретиноевой кислоты на процесс развития клеток крови уже говорилось ранее. Однако тогда исследование проводилось на животной модели. Эксперимент с использованием человеческих стволовых клеток в подобном исследовании был проведен впервые.

Источник: med-expert.com.ua

УДК 616-053.31:575.183+618.3-06(477.63)+(477.71)

М.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй, С.А. Журавльова, Т.В. Шутенко

Визначення загальної частоти носійства мутації 35delG гена конексину-26 серед новонароджених Дніпропетровської та Запорізької областей

ОКЗ «Міжобласний центр медичної генетики і пренатальної діагностики» м. Кривий Ріг, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):130-134; doi 10.15574/SP.2015.65.130

Мета: визначити популяційну частоту носійства мутації 35delG гена GJB2 серед новонароджених Дніпропетровської та Запорізької областей.

Пацієнти і методи. Для проведення молекулярно-генетичного дослідження було відібрано 193 соматично здорових новонароджених. Матеріалом для дослідження слугували сухі плями крові. Виділення ДНК проводилося наборами Pure-Link genomic DNA Kits (Invitrogene, CША), Diatom DNA Prep 100 («Ізоген», Росія) та NeoPrep DNA Magnet («Неоген», Україна). Для визначення мутації 35delG GJB2 використовувалася тест-система фірми «Неоген», заснована на проведенні алельспецифічної реакції у двох незалежних пробірках. У якості контрольного гена використовувався ген α -1-антитрипсину. Детекція продуктів ампліфікації проводилася з використанням 2% агарозного гелю.

Результати. Носійство мутації 35delG гена GJB2 (гетерозиготний стан) виявлено у 4,1% новонароджених. Це свідчить про те, що серед новонароджених двох областей носієм даної мутації є кожен 23–25 (враховуючи можливу помилку вибіркової долі 0,24%). Частота патологічного генотипу 35delG/35delG серед новонароджених повинна складати 1:1923.

Висновки. Необхідно впровадити обстеження подружніх пар на носійство мутації 35delG GJB2 при плануванні вагітності для попередження народження дітей зі спадковими формами порушення слуху та проведення пренатальної діагностики з метоючасної корекції слуху у разі збереження вагітності.

Ключові слова: нейросенсорна глухота, конексин-26, новонароджені.

Вступ

За даними ВОЗ (2014), понад 5% населення світу — 360 млн осіб (328 млн дорослих і 32 млн дітей) — страждають від інвалідизуючої втрати слуху [5]. Вважається, що приблизно 50–60% усіх цих випадків обумовлено спадковими причинами [1,19]. Слід зазначити, що генетичні форми порушення слуху зустрічаються частіше, ніж інші види вродженої спадкової патології, такі як фенілкетонурія, гіпотиреоз та муковісцидоз. Однак, на відміну від вищезазначених хвороб, вроджена приглухуватість/глухота не вважаються тяжким захворюванням, оскільки діти здебільшого соматично здорові. Водночас тяжка втрата слуху обумовлює грубе порушення мовного, психоемоційного та соціального розвитку дитини, і результативність терапії залежить від раннього виявлення змін слуху.

Прорив в галузі молекулярно-генетичних знань про функціонування органу слуху виводить на якісно новий рівень підходи до встановлення причин глухоти і розробку ефективних способів лікування, а також відкриває нові шляхи профілактики спадкових порушень слуху. Тому основною задачею ВОЗ в цьому питанні є допомога у розробці програм первинних заходів з охорони органу слуху, інтегрованих у системи первинної медико-санітарної допомоги [5]. Однією із можливостей профілактики поширення порушень слуху є розробка ефективних програм пренатального та неонатального скринінгу.

Коротка характеристика спадкових причин вроджених порушень слуху

У клінічній практиці велике значення має медико-генетичне консультування (при вроджених порушеннях слуху у тому числі), це тому що спадкові захворювання етіологічно пов'язані з різноманітними типами мутацій (генними, геномними, хромосомними).

Синдромальні порушення слуху

Описано понад 400 генетичних синдромів, що включають втрату слуху. Синдромальні порушення слуху становлять до 30% домовленнєвої глухоти, але їх внесок по відношенню до всіх випадків глухоти відносно невеликий, що

відображає прояви та діагностику постмовленнєвої втрати слуху [9].

Несиндромальні порушення слуху

Близько 70% спадкової глухоти є несиндромальною. За механізмом успадкування розрізняють наступні типи: аутосомно-рецесивні (78%), аутосомно-домінантні (20%), Х-зчеплені (1%), мітохондріальні (1%) [4,8,12].

Натепер відомо понад 100 генів, мутації у яких відповідають за порушення слуху. Різноманітні генні локуси, що відповідають за глухоту, визначаються як DFN (deafness — глухота). Локуси генів, що успадковуються аутосомно-домінантно, визначаються як DFNA, аутосомно-рецесивно — DFNB, Х-зчеплено — DFN [14].

Родинні дослідження аутосомно-домінантної несиндромальної втрати слуху засвідчують, що мутації в одному гені не відповідають за більшість випадків даного захворювання. Однак зазначено, що аудіопрофіль може бути різноманітним і прогнозованим. Наприклад, мутації в гені VFS1 виявлені у 75% сімей, у яких успадковується аутосомно-домінантне несиндромальне пошкодження слуху, яке первинно пошкоджує область низьких частот, в той час як «спаровування» мутацій призводить до пошкодження у нападків і високих частот [9,21].

Аутосомно-рецесивні форми зазвичай більш важкі, ніж інші, і майже всі спричиняють нейросенсорну глухоту. Список генів, мутації у яких відповідають за розвиток рецесивної глухоти, поповнюється дуже швидко, але результатами численних досліджень показано, що мутації гена GJB2 відповідають за понад 50% випадків усієї несиндромальної рецесивної патології слуху в багатьох популяціях [9,21].

Х-зчеплене несиндромальне пошкодження слуху. Пошкодження гена DFNB3, що картований на Xq21.1, характеризується кондуктивно-сенсоневральною втратою слуху. Інші Х-зчеплені несиндромальні форми втрати слуху включають глибоку прелінгвальну втрату слуху, пов'язану з генними локусами DFNB2, DFNB4, DFNB6, що проявляється у віці від 5 до 7 років двобічною, високочастотною, прогресуючою

чою, тяжкою глухотою. Глухота, пов'язана з локусами DFNB5, DFNB7, DFNB8, достатньо не описана [9,21].

Мітохондріальні несиндромальні пошкодження слуху

Деякі мутації мітохондріальної ДНК викликають несиндромальну втрату слуху. Описана гомоплазматична мутація в nt1555 (A-G транзиція) у мітохондріальному гені MTRNR1 в двох сім'ях. Ця сама мутація була виявлена у людей з аміноглікозид-індукованим ототоксичним пошкодженням слуху. У двох інших сім'ях з успадкованою по материнській лінії несиндромальною втратою слуху були ідентифіковані гетероплазмія по A-G транзиції в nt7445 у гені MTTT1. Пенетрантність гена цієї форми втрати слуху, що викликається цими мітохондріальними мутаціями, була дуже низькою, що свідчить про існування неідентифікованих генетичних факторів, або факторів середовища, які грають роль у прогресуючому пошкодженні слуху [9,21].

Більшість випадків генетичної глухоти є наслідком мутацій, що охоплюють один ген. Водночас ідентифікуються випадки, при яких втрата слуху є наслідком мутацій у двох незалежних генах. Серед подружніх пар глухих людей, що мають у родоводі глухоту в декількох поколіннях, збираються разом мутації у рідкісних генах глухоти всіх типів. Наприклад, причиною значного поширення глухоти від мутацій у гені GJB2 вважають введення 400 років тому в західних країнах мови жестів. Лінгвістична гомогамія, що настала внаслідок цього, коли вибір подружніх пар був заснований на способах спілкування, сприяла виникненню таких шлюбів і подвоєнню частоти глухоти по GJB2 [9,21].

Мутації гена конексину-26 (GJB2) — основна причина спадкової глухоти

Найбільш важливий локус для несиндромальної ауто-сомно-рецесивної глухоти (DFNB1) вперше був знайдений на хромосомі 13q11 шляхом аналізу зчеплення в двох великих близькоспоріднених туніських сім'ях з домовленевою виразною глухотою. Наступні вивчення зчеплення в новозеландсько-австралійській та італійсько-іспанській родині з глухотою показали, що цей локус є головним внеском у домовленевою глухоту. Мутації в гені GJB2, що кодує білок щільових з'єднань конексину-26, який був картований на 13q11-q12, потім були ідентифіковані в трьох споріднених родині з Пакистані з виразною глухотою, генетично зчепленою з 13q11. Ген GJB2 був першим DFNB1 геном, який ідентифікували у 1997 році [20].

Натепер відомо понад 100 різноманітних мутацій в гені GJB2, більшість з яких мають етнічну специфічність. Найбільш розповсюдженими з них є рецесивні мутації: делеції — 35delG, 167delT, 235delC і заміни — R143W, W24X [3].

У той час як ген GJB2 вважають головним геном, що відповідає за несиндромальну рецесивну глухоту в багатьох популяціях, існують деякі протиріччя відносно ролі GJB2 в домінантній глухоті [22]. Деякі мутації гена GJB2 у гетерозиготному стані, що знаходяться на ділянці, яка кодує певний домен білка (перший позаклітинний домен), як встановлено, сегрегують з ауто-сомно-домінантною втратою слуху в деяких родині з різними фенотипами, з початком у пізньому дитячому віці, від слабкої до виразної прогресуючої втрати слуху.

Встановлений ефект засновника для мутації 35delG у населення Близького Сходу, Європи і Північної Америки (вік мутації оцінюється $\approx 10\,000$ років). Ефект засновника також виявлений для мутації 235delC у популяціях Східної та Центральної Азії (Японія, Корея, Китай, Монголія, вік мутації $\approx 11\,500$ років) і W24X — в Індії (вік мутації ≈ 7880 років). Мутація 167delT зареєстрована з високою частотою серед євреїв Ашкеназі [23–25].

Таблиця 1

Частота мутації 35delG гена GJB2 у різних країнах Європи серед хворих на несиндромальну нейросенсорну глухоту [13]

Країна	Частота
Англія	9%
Бельгія	10%
Австрія	19%
Греція	54%
Іспанія	55%
Італія	88%
Європейська частина Росії	48%

Таблиця 2

Частота носійства мутації 35delG у європейських країнах [10, 15–17]

Країна	Частота носійства 35delG GJB2
Північна та Центральна Європа	
Данія	2,1%
Норвегія	0,52%
Естонія	4,4%
Великобританія	1,36%
Німеччина	2%
Бельгія	0,52%
Нідерланди	2,24%
Франція	0,5%
Чехія	2,1%
Словенія	0,54%
Болгарія	0,64%
Угорщина	0,6%
Румунія	0,4%
Південна Європа	
Португалія	2,2%
Іспанія	2,5%
Італія	3,3%
о. Сардинія	3,4%
Мальта	2,8%
Греція	3,0%
Туреччина	2,8%
Російська Федерація	
Північно-Західний регіон	4,7–7,5%

Одна із специфічних мутацій 35delG гена GJB2, що виявляється в популяціях європейської раси, являє собою одну з найчастіших мутацій, що викликають глухоту. Частота носійства 35delG мутації становить 3,5–4,0% у деяких італійських та грецьких субпопуляціях, що призводить до того, що гомозиготність за цією мутацією зустрічається з частотою 1 на 2500 новонароджених у цих етнічних групах [13].

Фенотипові прояви мутації 35delG гена GJB2

Мутація 35delG являє собою делецію гуаніна (G) у положенні 30–35 послідовності гена, що призводить до зміщення рамки читування та утворення передчасного стоп-кодону і синтезу аномального білка конексину-26. Останній являє собою трансмембранний транспортний білок, шість субодиниць якого формують циліндричні міжклітинні щільні контакти між сусідніми клітинами, утворюючи канали для пасивного транспорту молекул та електролітів.

Мутації гена GJB2 викликають патологічні зміни, що призводять до синтезу дефектного білка конексину-26 і, в подальшому, до ускладнення транспорту електролітів, АТФ і глюкози між клітинами. У результаті цих змін відбувається порушення рециркуляції іонів K^+ , яке призводить до загибелі спочатку підтримуючого, а потім волового нейроепітелію спірального органу [18].

Гомозиготне носійство цих мутацій проявляється глибокою двобічною приглухуватістю або повною глухотою, що розвивається в період від 1 до 3 років. Показано, що в 80% випадків — це глухота і IV ступінь приглухуватості, а в 17% випадків — приглухуватість III ступеня, і лише в 3% випадків можливий II ступінь приглухуватості [11].

Дитина з такою патологією не має зовнішніх дефектів слухової системи, тобто мутація клінічно проявляється лише симетричним і незворотнім зниженням слуху. Гетерозиготне носійство 35delG не призводить до зниження слуху.

Мета дослідження: визначити популяційну частоту носійства мутації 35delG гена GJB2 серед новонароджених Дніпропетровської та Запорізької областей.

Матеріал і методи дослідження

Для проведення молекулярно-генетичного дослідження з визначення мутації 35delG GJB2 нами було відібрано 193 соматично здорових новонароджених Дніпропетровської і Запорізької областей (94 хлопчика та 99 дівчаток). Матеріалом для дослідження слугували сухі плями крові, надіслані до ОКЗ «МЦМГ і ПД» для проведення неонатального скринінгу на поширені спадкові хвороби.

Виділення ДНК проводилося наборами PureLink genomic DNA Kits (Invitrogene, США), Diatom DNA Prep 100 («Изоген», Росія) та NeoPrep DNA Magnet («Неоген», Україна).

Для визначення мутації 35delG GJB2 використовувалася тест-система фірми «Неоген», заснована на проведенні алельспецифічної реакції у двох незалежних пробірках. У якості контрольного гена використовувався ген α -1-анти-трипсину. Детекція продуктів ампліфікації проводилася з використанням 2% агарозного гелю (рис. 1).

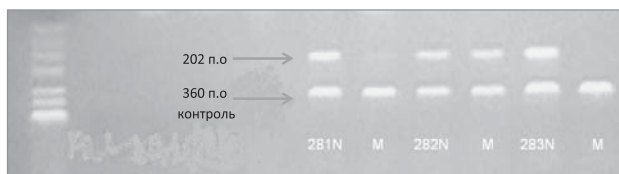


Рис. 1. Електрофореграма детекції мутації 35delG гена GJB2. Продукт ампліфікації контрольного гена на рівні 360 п.н.; продукти ампліфікації нормального та мутантного алелей на рівні 202 п.н.

Кількісна репрезентативність забезпечувалася шляхом розрахунку мінімальної кількості новонароджених Дніпропетровської та Запорізької областей за формулою вибіркового обстеження.

У якості числа генеральної сукупності використано середній п'ятирічний показник кількості народжених осіб за 2009–2013 рр., який становив сумарно у двох областях 53439 осіб (36184 та 17 255).

Формула обґрунтування мінімального обсягу вибірки новонароджених

$$n = \frac{N \cdot z^2 \cdot \omega \cdot (1 - \omega)}{d^2 \cdot N + z^2 \cdot \omega \cdot (1 - \omega)}$$

Фактична вибірка помилка

$$d = z \sqrt{\frac{\omega \cdot (1 - \omega)}{n} \left(1 - \frac{n}{N}\right)}$$

де n — мінімально необхідний обсяг вибірки осіб; N — обсяг генеральної сукупності осіб; z — показник кратності помилки обсягу вибірки (таблицне значення) 1,96; ω — частка досліджуваної ознаки у генеральній сукупності — 0,03; d — помилка вибіркової частки.

Таблиця 3

Частота поширення мутації 35delG гена GJB2 серед новонароджених Дніпропетровської та Запорізької областей (n=193)

N/N	35delG/N	35delG/35delG
95,3% (184/193)	4,1% (8/193)	0,6% (1/193)

За розрахунками, для забезпечення репрезентативності необхідно обстежити 111 новонароджених з відносною помилкою вибіркової долі близько 1%. Величина фактичної вибірки (193 новонароджених) дозволяє зменшити помилку вибіркової долі до 0,24%.

Результати дослідження та їх обговорення

Після проведення молекулярно-генетичних досліджень носійство мутації 35delG гена GJB2 (гетерозиготний стан) виявлено у 8 випадках, що становить близько 4,1% (табл. 3). В одному випадку виявлено гомозиготний статус за даною мутацією, про що було проінформовано батьків та лікаря-генетика.

Результати досліджень свідчать, що серед новонароджених двох областей носієм мутації 35delG гена GJB2 є кожен 23–25 (враховуючи можливу помилку вибіркової долі 0,24%), що перевищує частоту по європейській популяції [2].

Згідно із законом Харді–Вайнберга, при частоті носіїв мутантного алелю 4,1% поширеність генотипу 35delG/35delG не повинна перевищувати 0,036%. Тобто частота патологічного генотипу повинна складати 1:1923 новонароджених. Це означає, що щороку у Дніпропетровській та Запорізькій областях повинно народжуватися близько 27 дітей із нейросенсорною глухотою чи туговухістю, спричиненими лише однією мутацією гена конексину-26 (що перевищує частоту таких спадкових захворювань, як фенілкетонурія (1:5000) та вроджений гіпотиреоз (1:6000)).

Вищу точність досліджень можливо забезпечити лише на більшій вибірці. Також неможливо прорахувати усі можливі відхилення від закону Харді–Вайнберга: наявність випадкового підбору пар без тенденції до одруження з партнерами, подібними або протилежними за генотипом; відсутність притоку алелей; відсутність відтоку алелей, що викликається відбором; рівна здатність до запліднення та виношування вагітності гетеро- та гомозигот; покоління не повинні перекриватися в часі; чисельність популяції повинна бути досить великою [6].

Висновки

Враховуючи високу частоту носійства мутації 35delG гена GJB2 (4,1%±0,24%) в популяції Дніпропетровської та Запорізької областей, вважаємо за доцільне введення скринінгової програми дослідження новонароджених за сухими плямами крові аналогічно до програм неонатального скринінгу на фенілкетонурію, муковісцидоз, адреногенітальний синдром та вроджений гіпотиреоз.

Необхідно впровадити в практику обстеження подружніх пар при плануванні вагітності на рахунок носійства мутації 35delG GJB2 для попередження народження дітей зі спадковими формами порушення слуху та проведення пренатальної діагностики для вчасної корекції слуху в разі збереження вагітності. Адже 80% випадків народження дітей з глухотою спостерігається у родин, де батьки не мають жодних порушень слуху [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ локуса Cx26Aи гена GJB2 у больных наследственной нейросенсорной тугоухостью и глухотой из республики Саха (Якутия) / Барашков Н. А. [и др.] // Якутский мед. журн. — 2006. — № 2 (14). — С. 11—15.
2. База даних за мутаціями конексинів. http://davinci.crg.es/deafness/index.php?seccion=mut_db&db=freq&freq=cx26freq
3. Барашков Н. А. Connexin gene 26 (GJB2) mutations in patients with hereditary non-syndromic sensorineural loss of hearing in the Republic of Sakha (Yakutia) / Н. А. Барашков // Вестник оториноларингол. — 2008. — № 5. — С. 23—28.
4. Блюмина М. Г. Медико-генетическое консультирование семей с нейросенсорной тугоухостью неясной этиологии у обоих супругов / М. Г. Блюмина // Вестн. оториноларингол. — 1987. — № 4. — С. 33—35.
5. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения №300. Февраль 2014 г. [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/ru/>. — Название с экрана.
6. Лильин Е. Т. Медицинская генетика для врачей / Е. Т. Лильин. — М., 1983.
7. Маркова Т. Г. Успехи генетического тестирования и вопросы профилактики наследственных нарушений слуха / Т. Г. Маркова, А. В. Поляков // Вестн. оториноларингол. — 2007. — № 4. — С. 7—10.
8. Наследственные болезни в популяциях человека / под ред. Е. К. Гинтера. — М. : Медицина, 2002. — 268 с.
9. Новые возможности неонатального скрининга: диагностика моногенных причин нейросенсорной глухоты у новорожденных детей с использованием сухих пятен крови / Веропотвелян. Н. П., Погуляй Ю. С., Нетребко Т. А. [и др.] // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. — 2013. — Т. III, № 4(10).
10. Распространение «глухой» мутации 35delG гена GJB2 среди здорового населения Северо-Западного региона России / Журавский С. Г., Иванов С. А., Тараскина А. Е. [и др.] // Мед. академ. журн. — 2009. — Т. 9, № 2.
11. Тавартиладзе Г. А. Генетический скрининг нарушений слуха у новорожденных, сочетанный с аудиологическим скринингом / Г. А. Тавартиладзе // Вестн. отоларингол. — 2010. — № 3. — С. 15—18.
12. Частота мутации 35delG в гене коннексина 26 у детей, страдающих ранней детской нейросенсорной тугоухостью / Некрасова Н. Ю., Шагина И. А., Петрин А. Н., Поляков А. В. // Медицинская генетика. — 2002. — Т. 1, № 6. — С. 290—294.
13. Carrier frequencies of the common GJB2 (connexin-26) 35delG mutation in the Greek-Turkish area: predominance of the mutation in Crete / Nicolas Yanakakis [et al.] // Int. J. Mod. Anthropol. — 2009. — Vol. 2. — P. 12—23.
14. Contribution of GJB2 mutations and Four common DFNB loci in autosomal recessive non-syndromic hearing impairment in Markazi and Qom provinces of Iran / Abdorrahim Sadeghi [et al.] // Iranian Journal of Biotechnology. — 2009. — Vol. 7, № 2.
15. Frequencies of two common mutations (c.35delG and c.167delT) of the connexin 26 gene in different populations of Hungary / Bors A., Andrikovics H., Kalmar L. [et al.] // Int. J. Mol. Med. — 2004. — Vol. 14 (6). — P. 1105—8.
16. Hall A. Prevalence and audiological features in carriers of GJB2 mutations, c.35delG and c.101T>C (p.M34T), in a UK population study Open [Electronic resource] / A. Hall // BMJ. — 2012. — Vol. 2. — Access mode : e001238 doi:10.1136/bmjopen-2012-001238 Ear, nose and throat/otolaryngology
17. High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations and the Genetic Analysis Consortium of GJB2 35delG / Gasparini P. [et al.] // European Journal of Human Genetics. — 2000. — Vol. 8. — P. 19—23.
18. <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/GJB2>
19. Jacobson J. T. Nosology of deafness / J. T. Jacobson // Am. Acad. Audiol. — 1995. — Vol. 6. — P. 15—37.
20. Kelley P. M. Novel Mutations in the Connexin 26 Gene (GJB2) That Cause Autosomal Recessive (DFNB1) Hearing Loss / P. M. Kelley // Am. J. Hum. Genet. — 1998. — Vol. 62. — P. 792—799.
21. Morton N. E. Genetic epidemiology of hearing impairment / N. E. Morton // Ann. NY Acad. Sci. — 1991. — Vol. 630. — P. 16—3.
22. Screening of Connexin 26 in Nonsyndromic Hearing Loss / Danielle Moreira [et al.]. — DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1373783>. ISSN 1809—9777
23. Shahin H., Walsh T., Sobe T. [et al.] // Hum Genet. — 2002. — Vol. 110. — P. 284—289.
24. Van Laer L., Coucke P., Mueller R.F. [et al.] // J. Med. Genet. — 2001. — Vol. 38. — P. 515—518.
25. Yan D., Park H.-J., Ouyang X. M. [et al.] // Hum. Genet. — 2003. — Vol. 114. — P. 44—50.

Определение общей частоты носительства мутации 35delG гена коннексина-26 среди новорожденных Днепропетровской и Запорожской областей

Н.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй, С.А. Журавлева, Т.В. Шутенко

ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог, Украина

Цель: определить популяционную частоту носительства мутации 35delG гена GJB2 среди новорожденных Днепропетровской и Запорожской областей.

Пациенты и методы. Для проведения молекулярно-генетического исследования было отобрано 193 соматически здоровых новорожденных. Материалом для исследования послужили сухие пятна крови. Выделение ДНК проводилось наборами PureLink genomic DNA Kits (Invitrogene, США), Diatom DNA Prep 100 («Изоген», Россия) и NeoPrep DNA Magnet («Неоген», Украина). Для определения мутации 35delG GJB2 использовалась тест-система фирмы «Неоген», основанная на проведении аллельспецифической реакции в двух независимых пробирках. В качестве контрольного гена использовался ген α -1-антитрипсина. Детекция продуктов амплификации проводилась с использованием 2% агарозного геля.

Результаты. Носительство мутации 35delG гена GJB2 (гетерозиготное состояние) выявлено у 4,1% новорожденных. Это свидетельствует о том, что среди новорожденных двух областей носителем данной мутации является каждый 23—25 (учитывая возможную ошибку выборочной доли 0,24%). Частота патологического генотипа 35delG/35delG среди новорожденных должна составлять 1:1923.

Выводы. Необходимо внедрить обследование супружеских пар на носительство мутации 35delG GJB2 при планировании беременности для предупреждения рождения детей с наследственными формами нарушения слуха и проведения пренатальной диагностики с целью своевременной коррекции слуха в случае сохранения беременности.

Ключевые слова: нейросенсорная глухота, коннексин-26, новорожденные.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2015.1(65):130-134; doi 10.15574/SP.2015.65.130

Determination of total carrier frequency of mutation of 35delG gene in the connexin-26 gene among newborns of Dnipropetrovsk and Zaporizhzhia regions

N.P. Veropotvelyan, Yu.S.Pogulyai, S.A. Zhuravleva, T.V. Shutenko

RKI «Interregional Center of Medical Genetics and Prenatal Diagnosis», Kryvyi Rig, Ukraine

Objective: To determine the population of the carrier frequency of mutation of 35delG gene GJB2 among newborns of Dnipropetrovsk and Zaporizhzhia regions.

Patients and methods. For molecular and genetic study were selected 193 somatically healthy newborns. The materials for the study were dry blood stains. DNA purification was done by PureLink genomic DNA Kits (Invitrogene, USA), Diatom DNA Prep 100 («Izogen», Russia) and NeoPrep DNA Magnet («Neogene», Ukraine). For determination of mutation 35delG gene GJB2 was used test system produced by «Neogen», based on conduction of allele-specific reactions in two separate tubes. Gene α -1-antitrypsin was used as the reference gene. Detection of amplification products was performed with the use of 2% agarose gel.

Results. Carrier of mutation of 35delG gene GJB2 (heterozygous state) was found in 4.1% of newborns. This indicates that among newborns of two regions carrier of this mutation are every 23-25 (taking into account possible error sample proportion of 0.24%). The frequency of abnormal genotype 35delG /35delG among newborns should be 1: 1923.

Conclusions. It is necessary to introduce examination of couples with the aim of indication of carrier mutation 35delG GJB2 at pregnancy planning to prevent the birth of children with inherited forms of hearing impairment and also prenatal diagnosis for timely correction of hearing in case of maintenance of pregnancy.

Key words: sensorineural deafness, connexin-26, newborns.

Сведения об авторах:

Веропотвелян Николай Петрович — к.мед.н., главный врач ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики». Адрес: г. Кривой Рог, пл. Визволення, 3А; тел. (0564) 92-49-30; e-mail: genetika@ukrpost.ua.

Погуляй Ю.С. — ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики».

Адрес: г. Кривой Рог, пл. Визволення, 3А; тел. (0564) 92-49-30; e-mail: genetika@ukrpost.ua.

Журавльова С.А. — ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики».

Адрес: г. Кривой Рог, пл. Визволення, 3А; тел. (0564) 92-49-30; e-mail: genetika@ukrpost.ua.

Шутенко Т.В. — ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики».

Адрес: г. Кривой Рог, пл. Визволення, 3А; тел. (0564) 92-49-30; e-mail: genetika@ukrpost.ua.

Статья поступила в редакцию 22.01.2015 г.

НОВОСТИ

Создан «умный» одноразовый шприц

Одноразовые шприцы пришли на смену старым моделям несколько десятков лет назад, и они стали особенно ценны на пике распространения эпидемии ВИЧ/СПИД, что позволило существенно снизить масштаб этой болезни.

Однако в последние годы среди наркоманов и других социально неблагополучных людей распространилась практика многократного использования одноразовых шприцов. Это стало новым толчком для распространения эпидемии ВИЧ/СПИД. Марк Коска изобрел «умный» шприц, который сразу же ломается, если в него повторно пытаются набрать жидкость.

Данная идея посетила художника после прочтения им в газете статьи о практике повторного использования одноразовых шприцов. Устройство Коски под названием Lifesaver Syringe уже используется в десятках развивающихся стран, где оно помогло спасти многочисленные жизни. Недавно шприц получил поддержку со стороны Всемирной организации здравоохранения.

Согласно принятому решению ВОЗ, к 2020 году все страны мира должны будут перейти на эти «умные» шприцы. Поэтому производителям медоборудования необходимо как можно скорее наладить свое производство.

Недавно проведенное при участии ВОЗ исследование показало, что в 2010 году до 1,7 млн человек были инфицированы гепатитом В, 315 тысяч заболели гепатитом С, а около 33 800 стали жертвами ВИЧ-инфекции посредством повторного использования одноразовых шприцов.

Именно этим ценно изобретение британского художника, который потратил на создание своего одноразового шприца почти 30 лет. Марк рассказывает о том, что за последние 10 лет он побывал в 64 развивающихся странах, где увидел, как его шприц используется в реальности, пишет Medikforum.ru.

Источник: med-expert.com.ua

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

21-23 квітня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

21

МЕДИЧНА ВИСТАВКА



«ТамMED»

ЗДОРОВ'Я ТА ДОВГОЛІТТЯ

ЗА ПІДТРИМКИ:

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації

ОРГАНІЗАТОРИ НАУКОВИХ ЗАХОДІВ:

- Українська Асоціація сімейної медицини
- Асоціація медичних сестер України
- Львівський Національний медичний університет імені Данила Галицького
- Асоціації сімейних лікарів Львівщини
- Львівський міський дитячий алергологічний центр
- Львівська обласна асоціація медичних сестер
- Українське лікарське товариство у Львові
- Львівський обласний центр здоров'я

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:

Генеральний інформаційний партнер:

Головний інформаційний спонсор:

Інформаційні партнери:



ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

Гал-ЕКСПО®
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

тел.: (032) 2971369, 2970628
www.galexpo.com.ua

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ:

- Лікувальне та діагностичне обладнання
- Лабораторна техніка та медицина
- Санітарно-гігієнічне обладнання
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями
- Засоби надання невідкладної допомоги
- Фармацевтичні препарати
- Інформаційно-телекомунікаційні технології
- Сучасна клініка та послуги
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції
- Медичний туризм
- Біологічно активні добавки, фітопродукти та лікувальна косметика

В РАМКАХ ФОРУМУ:

- 21.04** Науково-практична конференція
«Проблемні питання педіатричної допомоги в практиці сімейного лікаря в умовах реформування охорони здоров'я»
- 22.04** Науково-практична конференція
«Стандартизація роботи медичних сестер закладів охорони здоров'я»
- 23.04** Науково-практична конференція
«Профілактика лікування та реабілітація в практиці сімейного лікаря»

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ Правила подачи материала для публикации:

- 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 дальнейшего развития в данном направлении; список литературы, рефераты на русском, украинском и английском языках.
- Материал должен сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором он был выполнен, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности в открытой печати.
- На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, **фамилия, имя и отчество (полностью)**, почтовый адрес, номера телефонов (служебный, домашний) автора, с которым редакция будет общаться.
- Авторский текстовый оригинал должен состоять из двух экземпляров на украинском или русском языке:
 - текста (объем оригинальных статей, в том числе рисунков, литературы, рефератов, не более 8 страниц, обзоров литературы, лекций, проблемных статей — не более 12 страниц, кратких сообщений, рецензий — не более 7 страниц);
 - списка литературы (если в статье есть ссылки, не более 20 литературных источников, в обзорах — не более 50),
 - таблиц;
 - рисунков (не более 4) и подписей к ним.
- К статье прилагаются рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме 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. Резюме является независимым от статьи источником информации. Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Резюме является кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должно отражать основное содержание статьи, следовать логике изложения материала и описания результатов в статье с приведением конкретных данных.
- Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом. Для остальных статей (обзор, лекции, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.
 - Статьи набираются на компьютере в программе Word и подаются распечатанными с CD-диском (дискеты приниматься не будут). Текст реферата следует набирать шрифтом 12 пунктов с межстрочным интервалом — 1,5, придерживаясь таких размеров полей: верхний и нижний — 20 мм, левый — 25 мм, правый — 10 мм. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel и в виде отдельных файлов и вместе с текстовым файлом подаются на диск.
 - На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, город в скобках, название статьи, название учреждения, где работают авторы.
 - Список литературы подается сразу же за текстом. Авторы упоминаются по алфавиту — сначала работы отечественных авторов, а также иностранных, опубликованных на русском или украинском языках, далее иностранных авторов, а также отечественных, опубликованных на иностранных языках. Все источники должны быть пронумерованы и иметь не более 5–7-летнюю давность.
 - Ссылки в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы. В библиографическом описании книги нужно указать фамилии и инициалы авторов, ее название (если четыре и более авторов — название книги, а потом за косой чертой инициалы и фамилии всех авторов или, если более четырех, трех авторов и слова «и др.»), город, издательство, год издания, общее количество страниц; статьи — фамилии и инициалы авторов, название периодического издания (журнала, сборника научных работ), год, номер (том, выпуск) и страницы (начальная и последняя); автореферата диссертации — фамилия и инициалы автора, название автореферата, далее с заглавной буквы после двоеточия указывают, на соискание какой степени защищается диссертация и в какой отрасли науки, когда и где защищалась (в каком научном учреждении), город и год издания, общее количество страниц. Сокращения слов и их соединений приводят согласно с ГСТУ 3582 97 «Сокращения слов в украинском языке в библиографическом описании. Общие требования и правила».
 - Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания их. В подписи к рисунку приводят его название, пояснение всех условных обозначений (цифр, букв, кривых 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.
 - Обозначения разных мер, единицы физических величин, результаты клинических и лабораторных исследований следует приводить согласно Международной системы единиц (СИ), медицинские термины согласно Международной анатомической и Международной гистологической номенклатурам, названия заболеваний по Международной классификации заболеваний 10-го пересмотра, лекарственные средства по Государственной Фармакопее (X, XI). Названия фирм и аппаратов необходимо подавать в оригинальной транскрипции.
 - Сокращения в тексте слов, имен, терминов (кроме общеизвестных) не допускается. Аббревиатура расшифровывается после первого упоминания и остается неизменной во всем тексте.
 - Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) полагается на авторов. Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.
 - Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статей может осуществляться без объяснения его причины и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

Редакционный совет



від **45** кг¹



від **15** кг²



від **5** до **15** кг³



Регістраційне посвідчення МОЗУ № UA/7234/02/01 від 21.07.2010 р. до 21.07.2015 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^{2, 3, 5, 6}

Азимед®, таблетки^{1, 5}

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: хронічна мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешіха, імпетиго, вторинні підерматози;
- Інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений уретрит/цервіцит;
- Інфекції шлунка та дванадцятипалої кишки, спричинені *Helicobacter pylori*, у складі комплексної терапії.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних антибіотиків; через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків; дана лікарська форма не призначена для лікування дітей з масою тіла до 45 кг.

Побічні реакції. Свербіж, висипання на шкірі; нудота, діарея; головний біль (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування препарату)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 по 20 мл дітям від 5 кг до 15 кг

⁴ Оцінка взаємозамінності Азімеда — біоеквівалентність доказана!

І. А. Зупанець, д. мед. н., професор; Н. П. Безугля, 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 препарату Азимед®, таблетки.

⁶ Інформація надана в скороченому вигляді. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату Азимед®, порошок для оральної суспензії.

Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сагаганського, 139)

* Міжнародне непатентоване найменування: Azithromycin

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ

Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників.

Азимед®, порошок для оральної суспензії^{2, 3, 6}

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, кантанова 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.

Протипоказання. 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 (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування препарату)⁶.

Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д/оральної суспензії:

- Для отримання 25 мл однорідної суспензії необхідно додати 11 мл дистильованої води у флакон з 400 мг азитроміцину.

Застосовують дітям з масою тіла більше 5 кг до 15 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 води у флакон з 1200 мг азитроміцину.

Застосовують дітям з масою тіла більше 15 кг.

До складу Корпорації «Артериум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артериум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей



МЕРАЛІС®

перший в Україні деконгестант нового покоління на основі морської води¹

- Синергія моря та ліків⁷
- Швидкий ефект²
- Тривалий ефект²
- Нормалізація фізіологічного стану оболонки носової порожнини^{3,4,5,6}
- **Без консервантів**⁷



«Ядран - Галенська Лабораторія д. д.», Хорватія. Представництво в Україні: Київ, вул. Інститутська, 28, блок Е. Тел. (044) 377-54-16. E-mail: jadran@jgl.com.ua. www.jadran.com.ua
Засоби, що застосовуються при захворюваннях порожнини носа. Симптоміметики, прості препарати. Код АТС R01A A07. РП МОЗ України №UA/12207/01/02 від 15.06.2012.

Показання для застосування: симптоматичне лікування закладеності носа при застуді, сінній гарячці, алергічних ринітах, синуситах. Побічні ефекти: короткострокове печіння або відчуття сухості слизової оболонки носа, реактивна гіперемія після закінчення дії лікарського препарату. З приводу більш детальної інформації щодо препарату Мераліс® дивіться інструкцію для медичного застосування. Інформація про лікарські засоби для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1 - Дані Державного реєстру лікарських препаратів на 01.09.2012 р. (<http://www.drz.kiev.ua/>). 2 - Eccles R et al. Am J Rhin 2008, 22: (491-496). 3 - Manestar et al Postoperativnanje gasiluzni senosa s prišlom Aqua Maris, Morski lječovi tiscinitelj u Hrvatskoj, 2000, p. 127-131. 4 - Рязанцев С.В., Морская вода в ринологии, Новости оториноларингологии и логопатологии, 2002, стр.1-4. 5 - Киселев А.С., Ткачук И.В., Спрей Aquamaris в лечении патологии носа и околоносовых пазух. Материалы XVI съезда оториноларингологов РФ - СПб.:РИА-АМИ, 2001, стр. 598-601. 6 - Markov Glavaš D., Fabijanic I., Dijagnostika i terapija rinitis adijece dobi, interni podatci JGL-a. 7 - Матеріали SmpS