

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

ISSN 1992-5913

научно-практический журнал

1(49)2013

Подписной индекс 09850

**Ирригационная терапия
в комплексном лечении
острого ринита**
стр. 34

**Ишемические инсульты
у детей**
стр. 66

**Особенности терапии
системной формы
ювенильного
идиопатического артрита**
стр. 84

**Терапия хронических
запоров у детей**
стр. 112

**Лечение ротавирусной
инфекции у детей**
стр. 129

*Надійний
оверіг
печінки!*



УкрЛів® —
сучасний гепатопротектор
комплексної дії

- Холеретична дія
- Цитопротекторна дія

Виробник: ТОВ «Кусум Фарм»
Україна, м. Суми, тел.: 0444 495 82 88. www.kusumpharm.com

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.
УКРЛІВ® Р.П. МОЗ України № UA/11750/02/01 від 11.10.11. Склад. Діюча речовина: урсодіоксикольова кислота; 5 мл суспензії містить урсодіоксикольової кислоти 250 мг; суспензії оральної. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовують при захворюваннях печінки та жовчаних шляхів. Засоби, що застосовують у разі біліарної патології. Показання. Симптоматичне лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенсованого цирозу печінки. Протипокладання. Планована чутливість до будь-якої реакції, що входить до складу лікарського засобу. Побічні реакції. Порушення з боку шлунково-кишкового тракту, порушення з боку печінки та жовчного міхура, реакції гіперчутливості. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Віброцил 

НІЖНА ДІЯ: Зберігає природні захисні функції миготливого епітелію слизової оболонки носа:

- помірна судинозвужувальна дія
- не викликає гіперемію
- безпечний за рівнем pH і осмолярності

ПІТРИЙНИЙ ЕФЕКТ:

- судинозвужувальний
- протинабряковий
- протиалергічний

Ніжне звільнення від нежитю!

- Краплі назальні з 1-го місяця життя*
- Спрей назальний з 6 років
- Гель назальний з 6 років

* Після консультації лікаря.

Реклама лікарського засобу. Рекомендовано ознайомитися з інструкцією для застосування та проконсультуватися з лікарем перед застосуванням лікарського засобу. Зберігати у недоступному для дітей місці. Віброцил, краплі назальні, 15 мл (Р.П. № UA/4564/01/01 від 19.01.2011). Віброцил, спреї назальні, 10 мл (Р.П. № UA/4564/02/01 від 19.01.2011). Віброцил, гелі назальні, 12 г (Р.П. № UA/4564/03/01 від 19.01.2011). Діючі речовини: Фенілефрין, диметиндену малеат. Виробник усіх препаратів — «Норвіст Консьюмер Хелс С.А.», Швеція.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ
ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я



Цефутил

Затримати та знешкодити!

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФУТИЛ®

Склад: 1 таблетка містить цефуроксиму асетилу еквівалентно 125, 250 або 500 мг цефуроксиму. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: антибактеріальні засоби для системного застосування, цефалоспорины другого покоління. Код АТС J01D C02. Показання: інфекції, спричинені чутливими до цефуроксиму мікроорганізмами: інфекції ЛОР-органів: середній отит, синусит, тонзиліт і фарингіт; інфекції дихальних шляхів: пневмонія, гострий бронхіт та загострення хронічного бронхіту; інфекції нирок і сечовивідних шляхів: пієлонефрит, цистит та уретрит; інфекції шкіри та м'яких тканин: фурункульоз, піодермія та імпетиго, рання стадія хвороби Лайма та наступне попередження пізніх проявів хвороби у дорослих та дітей старше 12 років; гострий неускладнений гонококовий уретрит та цеврицит, гоносея. Цефутил® ефективний у послідовному лікуванні пневмонії та загострень хронічного бронхіту після попереднього парентерального застосування цефуроксиму натрію. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, до антибіотиків цефалоспоринового або пеніцилінового ряду. Спосіб застосування та дози: застосовують внутрішньо дорослим і дітям старше 3 років. Препарат приймають після їди. Звичайно дорослим призначають по 250 мг 2 рази на добу. При інфекції сечовивідних шляхів – по 125 мг 2 рази на добу. При інфекції дихальних шляхів середнього ступеня тяжкості (бронхіти) – по 250 мг 2 рази на добу; при більш тяжких інфекціях дихальних шляхів або підозрі на пневмонію – по 500 мг 2 рази на добу. При пієлонефриті – по 250 мг 2 рази на добу. При неускладненій гонорей – одноразово 1 г препарату. При хворобі Лайма у дорослих та дітей віком від 12 років – по 500 мг 2 рази на добу протягом 20 днів. При більшості інфекцій дітям призначають по 125 мг 2 рази на добу (максимальна добова доза становить 250 мг). При середньому отиті або більш тяжких інфекціях дітям віком від 3 років – по 250 мг 2 рази на добу (максимальна добова доза становить 500 мг). Середня тривалість лікування визначається тяжкістю інфекції та станом хворого. Максимальна добова доза Цефутил® для пацієнтів літнього віку та хворих з порушенням функції нирок, у тому числі хворих, які знаходяться на гемодіалізі, становить 1 г. Побічні реакції: зрідка – пропасниця; були зареєстровані випадки мультиформної еритеми, синдрому Стивенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу та реакції гіперчутливості, що включають в себе шкірний висип, кропив'янку, свербіж, медикаментозну гарячку, поодинокі випадки анафілаксії; сироваткова хвороба; у невеликій кількості пацієнтів виникають гастроентерологічні розлади, такі як діарея, нудота та блювання; при тяжкій діарей слід брати до уваги, що це може бути спричинений антибіотиками псевдомембранозний коліт; головний біль, запаморочення; у пацієнтів із захворюваннями печінки може спостерігатись тимчасове зростання рівня печінкових трансамінз у сироватці та сироваткового білірубину, жовтяниця, гепатит; еозиніфілія, лейкопенія, нейтропенія, зниження гемоглобіну, тромбоцитопенія позитивний тест Кумбса, гемолітична анемія, кандидоз.

Р.н.: №UA/8893/01/01, №UA/8893/01/02, №UA/8893/01/03.

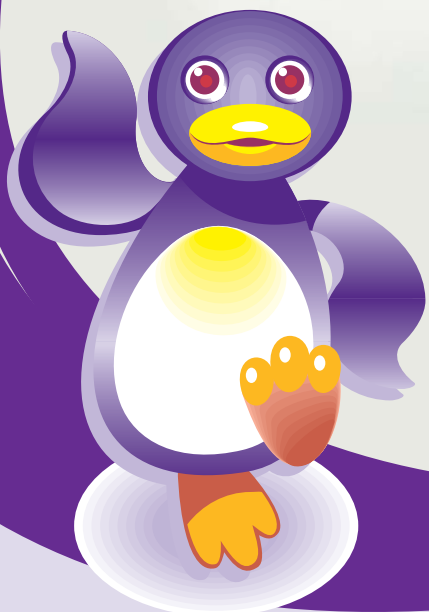
**МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

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, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Цефодокс

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

Ін'єкції вже в минулому



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

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: 5 мл суспензії містять цефподоксим (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг; 1 таблетка містить цефподоксим (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 -лактамні 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, пеніцилін, 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 дві 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, рецидив 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, еозинфілія, гіперчутливість, анафілактичні реакції, зневоднення, подагра, периферійний набряк, збільшення маси тіла, міальгія, 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, злушчування, сухість шкіри, випадання волосся, везикульозні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стивенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, гематурія, інфекції сечових шляхів, метрорагія, дисурія, часті сечовиділення, протурія, вагінальний кандидоз, застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцебиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія, порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах, дискомфорт, втомиваність, астения, 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, білірубину, сечовини і креатиніну, псевдопозитивна 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. №UA/4152/01/01, №UA/4152/02/01, №UA/4152/01/02, №UA/4152/02/02

 **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, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

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 МЗ Украины

Главный научный консультант — Антипкин Ю.Г.,

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

Заместители главного редактора

Марушко Т.В., доктор мед. наук, профессор кафедры педиатрии №2 НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины;

Волосовец А.П. — 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 Моисеенко Р.А.

канд. мед. наук, доцент НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Директор департамента материнства, детства и санаторного обеспечения МЗ Украины

Абатуров А.Е.	Горбатьок О.М.	Каладзе Н.Н.	Мартынюк В.Ю.	Пагава К.И. (Грузия)	Усонис В. (Литва)
Багдасарова И.В.	Горленко Л. М.	Калужная Л.Д.	Марцинковский И.А.	Пархоменко Л.К.	Чернышова Л.И.
Багмат Л.Ф.	Губертус фон Фосс (Германия)	Квашнина Л.В.	Марушко Ю.В.	Прохоров Е.В.	Шадрин О.Г.
Безруков Л.А.	Денисова М.Ф.	Клименко Т.М.	Мизерницкий Ю.Л. (Россия)	Рыков С.А.	Шамсиев Ф.С. (Узбекистан)
Бекетова Г.В.	Донская С.Б.	Климинюк Г.И.	Нагорная Н.В.	Сеймивский Д.А.	Шейман Б.С.
Белогорцева О.И.	Дука Е.Д.	Козлов Р.С. (Россия)	Няньковский С.Л.	Сенаторова А.С.	Шишко Г.А. (Беларусь)
Беш Л.В.	Емец И.Н.	Козьярин И. П.	Овчаренко Л.С.	Смийан А. И.	Шунык Е.Е.
Богачельников И.В.	Ершова И.Б.	Коржинский Ю.С.	Орлов Ю.А.	Сокур П.П.	Юрцева А.П.
Буряк В.Н.	Зелинская Н.Б.	Коровина Н.А. (Россия)	Осидак Л.В. (Россия)	Терещенко В. В.	Юлиш Е.И.
Георгиянц М.А.	Иванов Д.Д.	Косаковский А.Л.	Охотникова Е.Н.	Токарчук Н.И.	
Геппе Н.А. (Россия)		Крамарев С.А.		Тяжкая А.В.	
Гойда Н.Г.		Левицкий А.Ф.		Уманец Т.Р.	

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель редакционного совета Слабкий Г.А.

Аряев Н.Л.	Голубчиков М.В.	Дудина Е.А.	Коренев Н.М.	Проданчук Н.Г.
Бибешко В.Г.	Гордиенко С.М.	Дыкан И.Н.	Майданник В.Г.	Семиноженко В.П.
Бережнов С.П.	Горovenko Н.Г.	Залесская В.В.	Осташко С.И.	Смийан И.С.
Венцовский Б.М.	Гнатейко О.З.	Козьякин В.И.	Подольский В.В.	Янковский Д.С.

ЗАСНОВНИКИ ТА ВИДАВЦІ

МИНИСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ МОЗ УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ СТРАТЕГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ МОЗ УКРАЇНИ
БАХТІЯРОВА Д.О.

ВИДАВНИЦТВО «ЕКСПЕРТ»

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

Рекомендовано вченою радою Українського інституту стратегічних досліджень МОЗ України Протокол № 2 від 21.02.2013 р.

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

Адреса для листування: Україна, 04210, м.Київ-210, а/я 32, ТОВ «Експерт ЛТД», «Современная педиатрия»

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

<http://medexpert.org.ua/>

Свідectво 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 25.02.2013 р.

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

Загальний наклад 10 000 прим.

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

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

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

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, 2013

© Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України, 2013

© Бахтиярова Д.О., 2013

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

Внимание! Подписаться на журнал «Современная педиатрия»

Вы можете во всех отделениях связи Украины

Подписной индекс 09850

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 — Bereznoi V.V.,
*Doctor of Medical Science, Professor, Head of Pediatrics Department № 2
P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine*

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

Marushko T.V. — Doctor of Medical Sciences, Professor of Pediatrics Department № 2
P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine;

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 **Scherbatiykh V.S.**

EDITORIAL BOARD

Chairman of Editorial Board Moiseenko R.A.
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the P.L. Shupik National Medical Academy
of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine,
Director of Maternity, Childhood and Sanatorium Service Department of the Ministry of Health of Ukraine

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

EDITORIAL COMMITTEE

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

Aryayev M.L.	Golubchikov M.V.	Dudina E.A.	Korenev N.M.	Prodanchuk M.G.
Bebeshko V.G.	Gordienko S.M.	Dykan I.M.	Maidannik V.G.	Seminozhchenko V.P.
Berezhnov S.P.	Gorovenko N.G.	Zalesskaya V.V.	Ostashko S.I.	Smiyan I.S.
Ventskovs'kyi B.M.	Gnateyko O.Z.	Kozhyavkin V.I.	Podolskiy V.V.	Yankovskiy D.S.

FOUNDERS AND PUBLISHERS

THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
P.L. SHUPIK NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION
UKRAINIAN INSTITUTE OF STRATEGIC STUDIES, MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
BAKHTIYAROVA D.O.
«EXPERT LTD» PUBLISHING HOUSE

Published with the scientific support of the Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, National Academy of Medical Science of Ukraine
Recommended by the Academic Council of the Ukrainian Institute of Strategic Studies, the Ministry of Health of Ukraine, Protocol № 2 from 21.02.2013 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: Kiev-210, POB 32, 04210, Ukraine, LLC «Expert Ltd», «Modern Pediatrics»

E-mail: pediatr@med-expert.com.ua
<http://medexpert.org.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 25.02.2013 y.

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

Total circulation is 10,000 copies.

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, 2013
© Ukrainian Institute of Strategic Studies, Ministry of Health of Ukraine, 2013
© Bakhtiyarova D.O., 2013

**«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**

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ
Научно-практический педиатрический журнал
СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ
Науково-практичний педіатричний журнал

MODERN PEDIATRICS
Scientific and Practical Journal

1(49)/2013

СОДЕРЖАНИЕ

ЮБИЛЕЙ

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

**ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ЗДОРОВ'Я УЧНІВ
ПОЧАТКОВОЇ ТА ОСНОВНОЇ ШКОЛИ**

Р.О. Моїсєєнко, Г.М. Даниленко, Л.І. Пономарьова

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТАКТИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ПРОБИОТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА
У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ**

*С.А. Мокия-Сербина, Н.В. Василенко,
Т.В. Литвинова, В.А. Вирина*

**АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ ТА БРОНХІАЛЬНА АСТМА ПИЛКОВОЇ
ЕТИОЛОГІЇ У ДІТЕЙ: РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ
КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ**

*С.М. Недельська, Д.О. Ярцева, В.І. Мазур,
І.В. Солодова, Т.Г. Бессікало, Т.В. Тарасевич*

**ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ
И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

**ПРЕПАРАТЫ ОТ КАШЛЯ
В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА**

С.О. Ключников

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИРРИГАЦИОННОЙ
ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ОСТРОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ**

*В.В. Бережной, В.Г. Козачук, И.И. Рубан, Н.П. Гляделова,
А.И. Кирнос, В.В. Корнева, В.А. Королева, М. Лищинская*

**РЕКУРРЕНТНЫЕ ИНФЕКЦИИ РЕСПИРАТОРНОГО
ТРАКТА У ДЕТЕЙ И ИХ ИММУНОПРОФИЛАКТИКА
В СВЕТЕ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ
ОБ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ
ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Е.Н. Охотникова, С.Н. Руденко, Е.Н. Коломиец

**ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ
«БРОНХО-ВАКСОМ» У КОМПЛЕКСНОМУ
ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ, ЩО ЧАСТО ХВОРІЮТЬ**

Ю.В. Шевчук

CONTENTS

JUBILEE

CURRENT THEME

**THE FEATURES OF HEALTH DYNAMICS
OF PUPILS OF THE PRIMARY AND MIDDLE SCHOOL**

R.A. Moiseenko, G.N. Danilenko, L.I. Ponomareva

ALLERGOLOGY

**DIFFERENTIATED TACTICS OF USE
OF PROBIOTICS IN THE TREATMENT
OF ATOPIC DERMATITIS IN INFANTS**

*S.A. Mokiya-Serbina, N.V. Vasilenko,
T.V. Litvinova, V.A. Virina*

**ALLERGIC RHINITIS AND BRONCHIAL ASTHMA
OF POLLEN ETIOLOGY IN CHILDREN: A RETROSPECTIVE STUDY
OF THE CLINICAL COURSE**

*S.N. Nedelskaya, D.A. Yartseva, V.I. Mazur,
I.V. Solodova, T.G. Bessikalo, T.V. Tarasevich*

**THE UPPER AND LOWER
RESPIRATORY TRACT DISEASES**

**COUGH MEDICATIONS IN OUTPATIENT
PEDIATRIC PRACTICE**

S.O. Kluchnikov

**ESTIMATION OF EFFICIENCY
OF IRRIGATION THERAPY IN THE COMPLEX
TREATMENT OF ACUTE RHINITIS IN CHILDREN**

*V.V. Berezhnoi, V.G. Kozachuk, I.I. Ruban, N.P. Glyadelova,
A.I. Kirnos, V.V. Korneva, V.A. Koroleva, M. Lischinskaya*

**RECURRENT RESPIRATORY TRACT INFECTIONS
IN CHILDREN AND THEIR IMMUNOPROPHYLAXIS
IN THE TERMS OF THE MODERN IDEAS ABOUT
THE IMMUNOMODULATORY ACTIVITY
OF IMMUNOTROPIC PREPARATIONS**

E.N. Okhotnikova, S.N. Rudenko, E. Kolomiets

**EXPERIENCE OF THE USE OF «BRONCHO-VAXOM»
IN THE COMPLEX TREATMENT
OF THE FREQUENTLY ILL CHILDREN**

Yu.V. Shevchuk

Гербіон® 2 ВИДИ КАШЛЮ РІШЕННЯ



ЗАСПОКОЇТЬ СУХИЙ КАШЕЛЬ

Сироп Гербіон Подорожник:

- водний екстракт листя подорожника
- водний екстракт квітів мальви
- вітамін С



НОВИНКА



ПОЛЕГШИТЬ ВІДХАРКУВАННЯ

Новий сироп Гербіон Плющ:

- екстракт листя плюща

Сироп Гербіон Первоцвіт:

- водний екстракт кореня первоцвіту
- водний екстракт чебрецю
- левоментол

Реклама лікарського засобу. РП МОЗ України №UA/3751/01/01 від 07.10.2010 р.;
РП МОЗ України №UA/9748/01/01 від 29.10.2010 р.; РП МОЗ України №UA/12176/01/01 від 11.05.2012 р.

ТОВ «КРКА УКРАЇНА»

01015, м. Київ, а/с 42
вул. Старонаводницька, 13, оф. 127, ПС 42
тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67
e-mail: Info.ua@krka.biz

www.krka.ua



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

**СУЧАСНА ТАКТИКА ПРИ ГОСТРОМУ
СЕРЕДНЬОМУ ОТИТІ У ДІТЕЙ**

А.Л. Косаковський, Ф.Б. Юрочко

**ТЕРАПИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ
ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЦЕФТРИАКСОНА У ДЕТЕЙ
С ПАТОЛОГИЕЙ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА**

*Л.С. Овчаренко, А.А. Вертегел, Т.Г. Андриенко,
Н.В. Жихарева, И.В. Самохин*

НЕВРОЛОГИЯ

**ІШЕМІЧНІ ІНСУЛЬТИ У ДІТЕЙ:
МОЖЛИВІ ПРИЧИНИ ТА ПРОВОКУЮЧІ ФАКТОРИ**

*Н.О. Смутьська, Н.Г. Горovenko,
І.С. Зозуля, З.І. Россоха, Н.О. Пічкур*

КАРДИОРЕВМАТОЛОГИЯ

**КОНЦЕНТРАЦІЯ МЕТОТРЕКСАТУ
У СІРОВАТЦІ КРОВІ ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ
РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ, ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМУ ТА
ПІДШКІРНОМУ ВВЕДЕННІ ПРЕПАРАТУ**

В.В. Бережний, Т.В. Марушко

**ВИРАЗНІСТЬ ГІПОКСИЧНИХ ЗМІН МІОКАРДА
НОВОНАРОДЖЕНИХ З ТРАНСПОЗИЦІЄЮ МАГІСТРАЛЬНИХ
СУДИН ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ ПАЦІЄНТА ПІД ЧАС ОПЕРАЦІЇ
АРТЕРІАЛЬНОГО ПЕРЕКЛЮЧЕННЯ**

*Г.М. Воробйова, О.М. Федевич,
О.С. Ступіна, І.М. Ємець*

**ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ
СИСТЕМНОЇ ФОРМИ ЮВЕНІЛЬНОГО
ІДІОПАТИЧНОГО АРТРИТУ**

В.В. Бережний, Т.В. Марушко

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ КРОНА У ДЕТЕЙ**

*М.Ф. Денисова, Н.В. Чернега, Н.Н. Музыка,
М.Б. Дыба, Т.Д. Задорожная, Т.Н. Арчакова*

**МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ
В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

О.К. Нетребенко

**ОПТИМІЗАЦІЯ ХАРЧУВАННЯ
ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ**

В.К. Козакевич, Е.Б. Козакевич

**ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ
І ЛІКУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ
ТРАВНОЇ СИСТЕМИ У ШКОЛЯРІВ**

*С.Л. Няньковський, О.Р. Садова, В.А. Іванців, М.С. Яцула,
А.В. Возняк, І.В. Пасечнюк, Л.В. Ющик*

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ТЕРАПИИ
ХРОНИЧЕСКИХ ЗАПОРОВ У ДЕТЕЙ**

*В.В. Корнева, Ю.А. Кожара,
В.Г. Козачук, Е.А. Боярская, М.А. Капичина*

**55 MODERN MANAGEMENT DURING
THE ACUTE OTITIS MEDIA IN CHILDREN**

A.L. Kosakovskiy, F.B. Yurochko

**60 THERAPY OF HEPATOTOXIC LEVEL MANIFESTATIONS
DURING THE USE OF CEFTRIAXONE IN CHILDREN
WITH RESPIRATORY TRACT PATHOLOGIES**

*L.S. Ovcharenko, A.A. Vertegel,
T.G. Andrienko, N.V. Zhikhareva, I.V. Samokhin*

NEUROLOGY

**66 ISCHEMIC STROKE IN CHILDHOOD: RISK FACTORS AND POSSI-
BLE REASONS**

*N.O. Smulskaya, N. G. Gorovenko,
I.S. Zozulia, Z. I. Rossokha, N.O. Pichkur*

CARDIORHEUMATOLOGY

**72 CONCENTRATION OF METHOTREXATE
IN BLOOD SERUM IN CHILDREN WITH JUVENILE
RHEUMATOID ARTHRITIS AT ORAL AND SUBCUTANEOUS
ADMINISTRATION WAY OF PREPARATION**

V.V. Berezhnoi, T.V. Marushko

**78 HYPOXIC ALTERATIONS OF MYOCARDIAL
STRUCTURE IN NEONATES WITH TRANSPOSITION
OF THE GREAT ARTERIES, ACCORDING
TO TIMING OF ARTERIAL SWITCH OPERATION**

*G. Vorobiova, O. Fedevych,
A Stupina, I. Yemets*

**84 FEACHERS OF TREATMENT
OF SYSTEMIC FORMS OF JUVENILE
IDIOPATHIC ARTHRITIS**

V.V. Gentle, T.V. Marushko

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

**90 CLINICAL PECULIARITIES AND EFFICACY
OF THE PATHOGENETIC THERAPY OF PEDIATRIC
PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE**

*M.F. Denisova, N.V. Chernega, N.N. Muzyka,
M.B. Dyba, T.D. Zadorozhna, T.N. Archakova*

**96 METABOLIC PROGRAMMING
IN THE ANTENATAL PERIOD**

O.K. Netrebenko

**102 OPTIMIZATION
OF EARLY INFANT NUTRITION**

V.K. Kozakevych, E.B. Kozakevych

**106 APPROACHES TO THE DIAGNOSIS
AND TREATMENT OF FUNCTIONAL DISORDERS
OF THE DIGESTIVE SYSTEM IN PUPILS**

*S.L. Nyankovskiy, O.R. Sadova, V.A. Ivantsiv,
M.S. Yatsula, A.V. Vozniak, I.V. Pasechnyuk, L.V. Yuschik*

**112 MODERN APPROACHES IN THE TREATMENT
OF CHRONIC CONSTIPATION IN CHILDREN**

*V.V. Korneva, Yu.A. Kozhara, V.G. Kozachuk,
E.A. Boyarskaya, M.A. Kapichina*

РИБОМУНІЛ



надійний^{1,2} та безпечний³ захист



Pierre Fabre
Médicament

EUROMEDEX

1. Bellanti, BioDrugs, 2003, 17, 5, 355-367
2. J.Bousquet, A.Fiocchi, Pediatr.Drugs.2006, Vol.8(4), p.235-243
3. D.Oliveri, Allergy and Asthma Proceed, 2009, V.30, №4, P.533-536

Представництво «Євромедекс Франс»,
м. Київ, вул. Грушевського, 28/2, НП 43,
тел./факс: (044) 359-0-356

Склад: діючі речовини: рибосомні фракції, мембранна фракція; 1 таблетка містить рибосомні фракції (титровані до 70 % РНК рибосоми *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* групи А і *Haemophilus influenzae* у співвідношенні 35 : 30 : 30 : 5) – 0,250 мг, мембранна фракція (протеоглікани *Klebsiella pneumoniae*) – 0,375 мг; **Лікарська форма.** Таблетки. **Клінічні характеристики. Показання.** Профілактика рецидивуючих інфекцій ЛОР-органів у дітей. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до препарату або одного з його компонентів в анамнезі. Аутоімунні захворювання. **Побічні реакції.** Нижче наведено інформацію щодо небажаних ефектів, отриману при постмаркетингових дослідженнях. **Загальні розлади:** у поодиноких випадках – різке підвищення температури тіла ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) недовзі після початку лікування. **Дерматологічні порушення:** у поодиноких випадках – реакції гіперчутливості (кропив'янка, ангіоневротичний набряк), еритема, екзема, судинна пурпура, вузликова еритема. **З боку шлунково-кишкового тракту:** у поодиноких випадках – нудота, блювання, діарея, біль у животі. **З боку дихальної системи і ЛОР-органів:** у поодиноких випадках – ринофарингіт, синусит, ларингіт, бронхіт, кашель, астматичні напади. **Інші:** у поодиноких випадках – транзиторна гіперсалівація на початку лікування. **Діти.** Препарат призначають для лікування дітей віком старше 2 років. **Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка.** Рибомуніл стимулює деякі гуморальні і клітинні компоненти імунної системи (виявляє неспецифічну і специфічну імунну стимуляцію), а саме: посилює фагоцитоз (стимулює фагоцитарну активність поліморфноядерних нейтрофілів і макрофагів); стимулює Т-лімфоцити; стимулює продукування сироваткових і секреторних імуноглобулінів (IgA 11S). **Виробник.** П'єр Фабр Медикамент Продакшн/ Pierre Fabre Medicament Production. **РП в Україні № UA /6246/01/01 від 03.02.2012.** Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування.

**СУЧАСНІ ДАНІ ЩОДО ТРИВАЛОСТІ ТЕРАПІЇ
АНТИСЕКРЕТОРНИМИ ПРЕПАРАТАМИ КИСЛОТОЗАЛЕЖНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**
Ю.В. Марушко

**ОСОБЛИВОСТІ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ПРИ СУПУТНІЙ
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ
З ПРИРОДЖЕНИМИ АНОМАЛІЯМИ ТОВСТОЇ КИШКИ**
Г.Б. Боднар

**СІМЕЙНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ
ТА РЕЗИСТЕНТНОСТІ У ФОРМУВАННІ ПАТОЛОГІЇ
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ДІТЕЙ**
О.З. Гнатейко, О.Л. Личковська, І.Ю. Кулачковська, В.Д. Семен, Х.В. Богатирьова

РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ

**ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ
РОТАВИРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ**
*О.Є. Абатуров, Ю.Ю. Степанова,
О.Л. Кривуша, О.М. Герасименко*

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РОТАВИРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ
У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З ЦИТОМЕГАЛІЄЮ
ТА ПІДХОДИ ДО ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ**
*О.В. Усачова, Т.М. Пахольчук, Є.А. Сіліна,
Т.Б. Матвеева, О.В. Шульга, В.В. Печугина,
І.В. Берестова, А.В. Штіблер, В.А. Турлюн*

**ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕБНОГО ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ
РАННЕГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ РОТАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИЕЙ, НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ**
*Н.В. Рымаренко, С.В. Усова,
С.Т. Чветко, С.П. Романенко, Е.М. Соболева*

НЕФРОЛОГИЯ

**ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ,
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ,
В УСЛОВИЯХ КУРОРТА**
Н.Н. Каладзе, Е.И. Слободян

**МАРКЕРЫ АПОПТОЗА
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ
ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ**
*Н.Н. Тарадий, И.В. Багдасарова,
Я.П. Мандзюк, Р.В. Багдасарова,
В.С. Терещенко, Я.М. Распопа*

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

**СТАН СЕРОТОНІНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ
ІЗ ДИФУЗНИМ НЕТОКСИЧНИМ ЗОБОМ ТА ЙОГО
ВПЛИВ НА ФОРМУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ
ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ**
М.Є. Маменко, О.А. Бугаєнко, Т.В. Буднік

**ДЕФІЦИТ МІКРОНУТРИЄНТІВ
(ЙОДУ ТА ЗАЛІЗА)
У ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ**
Н.А. Бєлих

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

ИСТОРИЯ ДЕТСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

**118 CURRENT DATA ON THE DURATION
OF THERAPY ANTISECRETORY DRUGS
ACID DISEASES IN CHILDREN (REVIEW OF LITERATURE)**
Y. Marushko

**123 THE FEATURES OF PAIN SYNDROME DURING
THE ASSOCIATED GASTRODUODENAL PATHOLOGY
IN CHILDREN WITH CONGENITAL ANOMALIES OF COLON**
G.B. Bodnar

**125 FAMILY RISK-FACTORS AND RESISTANCE-FACTORS
IN THE FORMATION OF GASTRODUODENAL
PATHOLOGY IN CHILDREN**
*O.Z. Hnateyko, O.L. Lychkovska,
I.Ju. Kulachkovska, W.D. Semen, Kh.V. Bohatyryova*

ROTAVIRUS INFECTION IN CHILDREN

**129 APPROACHES TO THE TREATMENT
OF ROTAVIRUS INFECTION IN CHILDREN**
*A.E. Abaturor, Yu.Yu. Stepanova,
O.L. Krivusha, O.M. Gerasimenko*

**134 FEATURES OF ROTAVIRUS INFECTION COURSE
IN INFANTS WITH CYTOMEGALOVIRUS
AND THE WAY OF PATHOGENIC THERAPY**
*E.V. Usachova, T.M. Paholchuk, E.A. Silina,
T.B. Matveeva, O. V. Shulga, V.V. Pechugina,
I.V. Berestovaya, A.V. Shtibler, V.A. Turlyun*

**139 THE FEATURES OF CLINICAL NUTRITION
IN INFANTS WITH ROTAVIRUS INFECTION
ON THE INPATIENT STAGE**
*N.V. Rymarenko, S.V. Usova, S.T. Chvetko,
S.P. Romanenko, E.M. Soboleva*

NEPHROLOGY

**142 IMMUNOREHABILITATION
OF CHILDREN WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS
IN THE RESORT CONDITIONS**
N.N. Kaladze, E.I. Slobodyan

**150 APOPTOSIS MARKERS DURING
THE CHRONIC PYELONEPHRITIS
IN CHILDREN**
*N.N. Taradiy, I.V. Bagdasarova,
Ya.P. Mandzyuk, R.V. Bagdasarova,
V.S. Tereschenko, Ya.M. Raspopa*

ENDOCRINOLOGY

**158 SEROTONERGIC SYSTEM STATE IN CHILDREN
WITH DIFFUSE NONTOKSIC GOITER
AND ITS INFLUENCE ON FORMATION
OF FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS**
M.E. Mamenko, O.A. Bugaenko, T.V. Budnik

**163 MICRONUTRIENT DEFICIENCY
(IODINE AND IRON)
IN INFANTS**
N.A. Belykh

HISTORY OF MEDICINE

168 HISTORY OF PEDIATRIC DENTISTRY



«Я ще не можу побачити, тебе, але вже можу захистити»

Під час вагітності лише ви можете забезпечити вашого малюка поживними речовинами, які необхідні для його здоров'я та правильного розвитку.

Молочна суміш Nestlé® «Мама і Я» — це додаткове молочне харчування для вагітних і матерів, що годують грудьми

- **Біфідо- і лактобактерії** допомагають у формуванні здорової флори кишківника та сприяють зміцненню імунної системи дитини у майбутньому.
- **Омега-3 жирні кислоти** – важливий будівельний матеріал для формування мозку та зорового апарату дитини.
- **Фолієва кислота** сприяє правильному розвитку нервової системи плоду.
- **Вітаміни та мінеральні речовини** є необхідними для забезпечення підвищеної потреби вашого організму. Вони сприяють здоровому росту та розвитку вашої дитини.



*Любов і захист
з першого дня* 

Шукайте харчування «Мама і Я» для вагітних та жінок, що годують грудьми, в аптеках та дитячих спеціалізованих магазинах у відділі дитячого харчування!

Харчування «Мама і Я» не призначене для харчування немовлят і дітей.
Важлива примітка: Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує винятково грудне вигодовування в перші 6 місяців життя дитини і, за можливості, якомога довше. Компанія Nestlé® повністю підтримує цю рекомендацію, а також наступне введення прикорму при продовженні грудного вигодовування у відповідності з рекомендаціями лікарів і органів з охорони здоров'я.
Дізнайтеся більше на www.nestlebaby.com.ua та за телефоном 8-800-500-604 (дзвінки зі стаціонарних телефонів України безкоштовні).
Питання і побажання направляти за адресою: ТОВ «Нестле Україна» а/с 125, Київ, 04070, E-mail: info@ua.nestle.com

Nestlé
Рости Здоровим
з Перших Днів



*Дорогой
Вячеслав Владимирович!*

*Примите наши самые
искренние и сердечные
поздравления с Вашим
75-летием!*

Вы посвятили себя детям, а значит — будущему нашей страны... Вся ваша энергия, ваша неординарность, ваш талант направлены на сохранение детского здоровья — самой большой ценности общества. Своей сердечностью, добротой, мудростью Вы смогли объединить силы многих специалистов на благо украинской педиатрии; своим вдохновением и любовью к профессии Вы увлекали и вдохновляли нас, превознося ее Величество Педиатрию на небывалую высоту. Вы являетесь учителем и примером самоотверженного служения своей профессии для целого поколения украинских врачей.

Дорогой Вячеслав Владимирович, от всей души хотим пожелать Вам сил, здоровья и долголетия. Пусть преумножатся Ваши силы, а Ваша принципиальность и честность, помноженные на огромную любовь и преданность своему делу, будут и в дальнейшем для всех нас критерием профессионализма и человечности. Дальнейших успехов Вам в Вашей такой нелегкой и такой благородной и нужной миссии: сохранению здоровья наших детей — будущего нашей страны.

И пусть хранит Вас Господь.

*Редакция журнала «Современная педиатрия»,
Издательство «Эксперт»,
Группа компаний «МЕДЭКСПЕРТ»*

Вельмишановний В'ЯЧЕСЛАВЕ ВОЛОДИМИРОВИЧУ!

Щиро вітаємо Вас із ювілеєм та зичимо міцного здоров'я, довгих років життя, подальших успіхів у справі збереження здоров'я дітей, нових досягнень у науковій та професійній діяльності.

Нехай Ваша енергія, любов до маленьких пацієнтів та мудрість осяють оточуючих ще довгі роки. Ваші учні безмежно вдячні за можливість вчитися та переймати безцінний досвід вчителя на благо дітей України.

*Колектив Національної медичної академії
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,
співробітники кафедри та лікарі МДКЛ №1 м. Києва,
лікарі-слухачі*



В'ячеслав Володимирович Бережний народився 18 лютого 1938 року у с. Сміле Роменського району Сумської області. У 1962 р. закінчив педіатричний факультет Київського медичного інституту ім. акад. О.О. Богомольця.

Свою трудову діяльність В'ячеслав Володимирович розпочав у 1962 р. лікарем-педіатром та районним педіатром Хорольської центральної районної лікарні Полтавської області. З 1966 по 1969 рр. навчався в аспірантурі кафедри факультетської педіатрії Київського медичного інституту ім. акад. О.О. Богомольця. У 1969 р. захистив кандидатську дисертацію, науковим керівником якої був один із корифеїв вітчизняної педіатрії доктор медичних наук, професор Прокопій Микитович Гудзенко. З 1969 р. по 1989 р. В'ячеслав Володимирович працює асистентом, доцентом та професором кафедри

факультетської педіатрії Київського медичного інституту ім. О.О. Богомольця.

У 1982 р. В.В. Бережний успішно захистив докторську дисертацію. Упродовж 7 років був заступником декана педіатричного факультету Київського медичного інституту ім. О.О. Богомольця.

З 1989 р. і дотепер працює на посаді професора кафедри педіатрії №2, а з 1991 р. — завідувача кафедри педіатрії №2 Київського інституту удосконалення лікарів (нині Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика).

Професор В.В. Бережний проводить велику роботу з удосконалення знань лікарів-педіатрів, лікарів загальної практики — сімейної медицини, інтернів на циклах передатестаційної підготовки, тематичного удосконалення, спеціалізації, впровадження нових методів діагностики та лікування дітей.

В.В. Бережний має вищу кваліфікаційну категорію зі спеціальностей «Педіатрія» та «Дитяча кардіоревматологія». Постійно консультує хворих дітей у МДКЛ №1 м. Києва.

Професор В.В. Бережний є автором 476 наукових праць, серед яких 12 монографій і навчально-методичних посібників, 13 методичних рекомендацій, 18 винаходів та деклараційних патентів на корисну модель. У 1999 р. був виданий підручник за редакцією чл.-кор. НАМН України, проф. В.М. Сідельникова та проф. В.В. Бережного «Дитячі хвороби» для лікарів і студентів. У 2013 р. за редакцією проф. В.В. Бережного поданий до друку національний підручник «Педіатрія» у 2-х томах для лікарів післядипломного навчання. Під керівництвом професора В.В. Бережного виконано 9 кандидатських та 2 докторські дисертації. Нині готуються до захисту 2 кандидатські та 1 докторська дисертації.

Упродовж 20 років проф. В.В. Бережний є членом спеціалізованої вченої ради Д.26.003.04 при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця. Протягом 8 років був також членом експертної ради Вищої атестаційної комісії України.

З 1989 р. по 2013 р. проф. В.В. Бережний є головним педіатром МОЗ України. За цей час В'ячеслав Володимирович зробив значний внесок у розвиток системи охорони здоров'я дітей та підлітків, зниження малюкової смертності в Україні — одного із важливих державних соціально-економічних показників, розробку нормативно-правової бази. За його безпосередньої участі розроблено та впроваджено в практику нормативні акти та накази МОЗ України щодо медичної допомоги дітям в стаціонарах та амбулаторній практиці, в будинках дитини, в дитячих санаторіях МОЗ України. Під його керівництвом вперше в незалежній Україні здійснено розробку та впровадження в практику медичних стандартів та клінічних протоколів лікування дітей з різною патологією.

За 23 роки роботи головним педіатром МОЗ України В'ячеслав Володимирович проявив себе як вправний організатор охорони здоров'я. Він зробив вагомий внесок у розвиток спеціалізованої медичної допомоги дітям (клінічна імунологія, неонатологія, дитяча гематологія, дитяча нефрологія, гастроентерологія, пульмонологія, кардіоревматологія, дитяча неврологія та ін.). Професор В.В. Бережний всебічно сприяв розвитку організації в дитячих лікарнях відділень гемодіалізу, становленню дитячої кардіохірургії, функціональної діагностики. Брав активну участь у розробці нормативних документів та навчально-методичних матеріалів з питань викладання педіатрії лікарям загальної практики — сімейної медицини. Як завідувач опорної кафедри за спеціальністю «Педіатрія» очолював робочу групу з перегляду та оновлення навчальних планів та програм, атестаційних тестових комп'ютерних програм

до циклів спеціалізації (інтернатура), передатестаційного та спеціалізації (тривалість 3 та 5 місяців) за фахом «Педіатрія».

Професор В.В. Бережний був одним з ініціаторів оздоровлення дітей, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, в першу чергу онкогематологічних хворих в республіці Куба. Брав активну участь у комісії з ліквідації медичних наслідків аварії на ЧАЕС, лікуванні постраждалих дітей в Чернівцях (алопеція), в деяких регіонах Полтавської, Львівської та Миколаївської областей. Активно брав участь у роботі контрольно-експертної комісії МОЗ України з розгляду скарг від населення та летальних випадків серед дітей.

Професор В.В. Бережний був учасником міжнародних педіатричних конгресів (Амстердам, Каїр, Афіни, Мельбурн). Плідно співпрацював із міжнародним Дитячим фондом ООН/ЮНІСЕФ за галузевими програмами МОЗ України, департаментом державного санітарно-епідеміологічного нагляду, департаментом кадрової політики, освіти і науки МОЗ України, державною акредитацією закладів охорони здоров'я.

Професор В.В. Бережний є головним редактором науково-практичного журналу «Сучасна педіатрія» та членом редакційних рад 10 інших журналів.

Професор В.В. Бережний організовував та постійно проводив всеукраїнські науково-практичні конференції, наукові симпозиуми з міжнародною участю для лікарів-педіатрів в НМАПО імені П.Л. Шупика, де ґрунтовно висвітлювались актуальні питання сучасної педіатрії, імунопрофілактики. З ініціативи професора В.В. Бережного та за його безпосередньої участі проводяться національні цикли семінарів «Головні аспекти імунізації, профілактики та лікування інфекційних хвороб у дітей» для лікарів-педіатрів та лікарів загальної практики — сімейної медицини.

У 1998 р. указом Президента України В'ячеславу Володимировичу присвоєно почесне звання «Заслужений лікар України». В.В. Бережний нагороджений почесними грамотами Верховної Ради України, Кабінету Міністрів України, МОЗ України, Головного управління охорони здоров'я та медичного забезпечення Київської міської державної адміністрації, грамотами Київського міського голови. За вагомий внесок в охорону здоров'я дітей проф. В.В. Бережний нагороджений найвищою нагородою Національної академії медичних наук України — медаллю імені академіка М.Д. Стражеска «За заслуги в охороні здоров'я». За рейтингом журналу «Фокус» у 2009 р. він був віднесений до 50 видатних лікарів України. Із рук президента НАН України Б.Є. Патона отримав диплом Міжнародного академічного рейтингу популярності «Золота Фортуна» за 2011 рік. Нагороджений медаллю «20 років Незалежності України».

ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ЗДОРОВ'Я УЧНІВ ПОЧАТКОВОЇ ТА ОСНОВНОЇ ШКОЛИ

Р.О. Моїсєєнко, Г.М. Даниленко, Л.І. Пономарьова

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН», м. Харків, Україна

Мета дослідження: визначення статево-вікових особливостей динаміки патологічної ураженості та фізичного розвитку учнів початкової та основної школи на підставі лонгітудинального дослідження.

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходилося 223 учня гімназії (112 хлопчиків і 111 дівчат) у динаміці їх навчання з першого по дев'ятий клас. Стан здоров'я школярів вивчався за результатами поглибленого медичного огляду фахівців — педіатр, отоларинголог, ендокринолог, психоневролог, окуліст, психолог. В роботі був використаний комплексний метод вивчення стану здоров'я. Визначалася гармонійність фізичного розвитку школярів.

Результати. За даними комплексних медичних оглядів під час навчання виявлено значне погіршення здоров'я учнів із підвищенням загальної патологічної ураженості (ПУ). На початку дослідження (в першому класі) провідною патологією були розлади психіки та поведінки, захворювання органів дихання, патологія кістково-м'язової системи, хвороби системи кровообігу та ендокринної системи. За час навчання в молодшій школі відбувалися значні структурні зміни, та наприкінці найбільш поширеними стали хвороби органів дихання, на друге місце виходили ендокринопатії, на третє — розлади психіки та поведінки, четверту позицію займали хвороби ока та його придаткового апарату. При переході до основної школи набувала актуальності патологія ендокринної системи, яка на цьому етапі посідала перше рангове місце, розлади психіки та поведінки переходили на другу позицію, хвороби дихання — на третю, кістково-м'язової системи — на четверту. У динаміці розподілу школярів за групами здоров'я виявлені наступні гендерні відмінності. У початковій школі та на початку навчання в основній школі (п'ятий-сьомий класи) друга група здоров'я частіше реєструвалася серед дівчат, ніж серед хлопців, а третя — у хлопців, в старших класах (восьмий-дев'ятий класи) спостерігалася зворотна картина.

Висновки. Динаміка показників патологічної ураженості, гармонійності фізичного розвитку, груп здоров'я серед школярів за час навчання в початковій та основній школі має хвилюподібний характер, із негативними тенденціями у перші три роки навчання, наприкінці п'ятого класу та на початку навчання у шостому класі, у восьмому класі та наприкінці дев'ятого класу, що відображає критичні періоди формування здоров'я учнів, які пов'язані з адаптацією дитини до умов навчання та процесами її росту та розвитку.

Ключові слова: здоров'я, школярі, патологічна ураженість, фізичний розвиток.

Вступ

Погіршення здоров'я школярів, що набуло сталої тенденції в Україні, є результатом комплексного впливу різних за своїм походженням чинників: обтяженої спадковості, соціально-економічних негараздів, екологічних факторів, освітніх і медико-організаційних проблем [1,2]. Характерними рисами негативних тенденцій у динаміці здоров'я дитячого населення залишаються ріст чисельності дітей з хронічною патологією і морфофункціональними відхиленнями, висока гостра захворюваність [3,4].

Важливим соціально детермінуючим чинником формування здоров'я дітей впродовж багатьох років є навчальний заклад [5–7]. Результати наукових досліджень свідчать про стійкі тенденції до погіршення здоров'я школярів: хронічні захворювання діагностуються у 40–45% школярів, а серед відносно здорових дві третини складають діти з різними морфофункціональними порушеннями [8–10].

Серед пріоритетних напрямів педіатричної науки особливе місце відводиться удосконаленню основ медичного забезпечення дітей, створенню системи безперервного контролю за їхнім розвитком, дослідженню вікових і типологічних реакцій адаптації у дітей і попередженню їх порушень.

Мета дослідження: визначення статево-вікових особливостей динаміки патологічної ураженості та фізичного розвитку учнів початкової та основної школи на підставі лонгітудинального дослідження.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходилося 223 учня гімназії (112 хлопчиків і 111 дівчат) у динаміці їх навчання з першого по дев'ятий клас. Стан здоров'я школярів вивчався за результатами поглибленого медичного огляду фахівців ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України» (педіатр, отоларинголог, ендокринолог, психоневролог, окуліст, психолог). В роботі був використаний комплексний метод вивчення стану здоров'я, що дозволяє виявити поширеність захворювань, морфологічних порушень і функціональних відхилень. Визначалася гармонійність фізичного розвитку школярів.

Результати дослідження та їх обговорення

За даними комплексних медичних оглядів під час навчання з першого по третій клас виявлено значне погіршення здоров'я учнів із підвищенням загальної патологічної ураженості (ПУ) від 2308,2% до 2613,5% в першому класі, до 2636,4% — у другому, 2860,5% — в третьому, переважно за рахунок хлопчиків, у яких показники збільшилися від 2329,4% до 2967,0% порівняно з дівчатами, у яких коливання складали від 2283,8% до 2740,7% ($p < 0,05$) (рис. 1). Етап завершення навчання в молодшій школі характеризувався стабілізацією процесів адаптації, що проявлялося позитивною динамікою в стані здоров'я учнів четвертих класів — зменшенням загальної ПУ від 2860,5% до 2715,2% протягом навчального року і поліпшенням показників

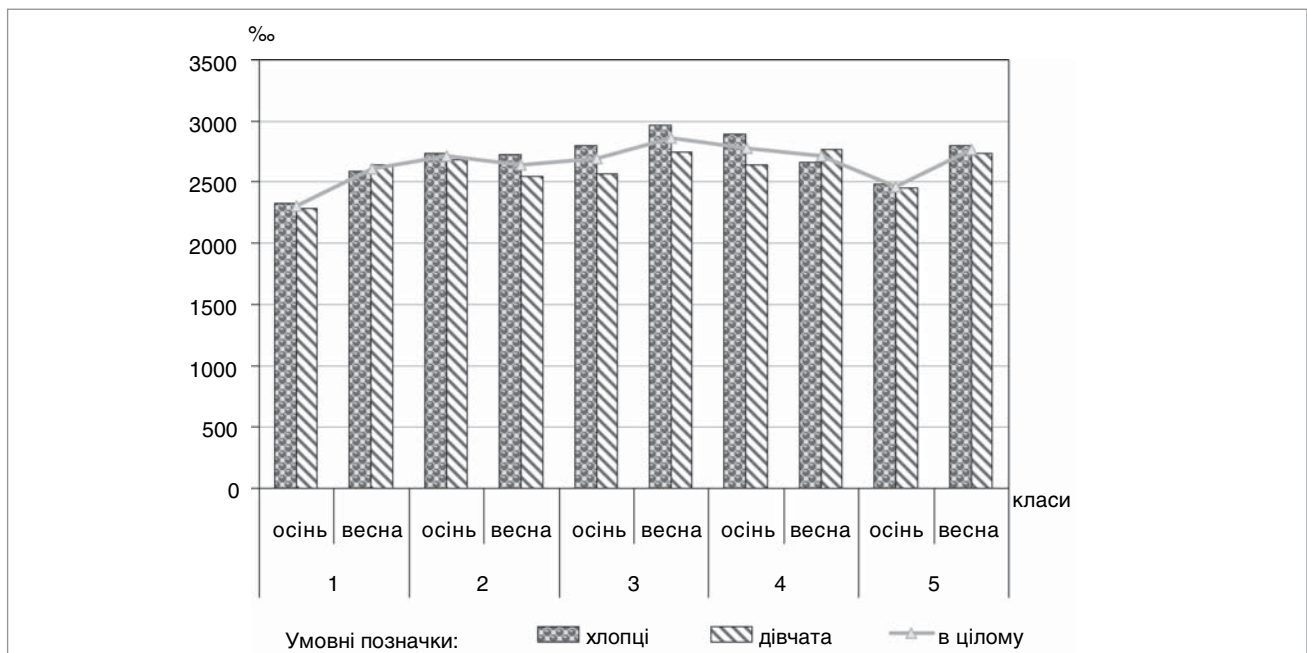


Рис. 1. Динаміка загальної патологічної ураженості серед учнів молодшої школи

(до 2464,3‰) за період літнього відпочинку, що також було найбільш виразним серед хлопців.

При динамічному спостереженні за станом здоров'я учнів гімназії в процесі навчання в основній школі (з п'ятого по дев'ятий клас) відзначено зростання загальної ПУ на перехідному етапі від початкової до основної школи: за час навчання в п'ятому класі показники збільшилися до 2766,4‰ серед учнів обох статей ($p < 0,05$) і набули максимальних значень на початку навчання у шостому класі — 2900,0‰ серед хлопчиків та 2880,6‰ серед дівчат. Надалі відзначена динаміка зниження рівня ПУ до закінчення навчання у сьомому класі, що було характерним для учнів обох статей. У восьмому класі рівень ПУ дещо підвищувався, як серед хлопців, так і серед дівчат, але показники

дівчат протягом всього навчального року були вищими (2777,8‰ та 2596,2‰ серед дівчат проти 2631,6‰ та 2333,3‰ серед хлопців). Протягом навчання у дев'ятому класі рівень ПУ дівчат зростав, а серед хлопців — майже не змінювався (рис. 2).

Деякі відмінності залежно від статі та віку мала також структура захворювань. На початку дослідження (в першому класі) провідною патологією були розлади психіки та поведінки, друге рангове місце посідали захворювання органів дихання, третє — патологія кістково-м'язової системи, далі, відповідно, хвороби системи кровообігу та ендокринної системи. За час навчання в молодшій школі відбувалися значні структурні зміни, та наприкінці найбільш поширеними стали хвороби органів дихання, на

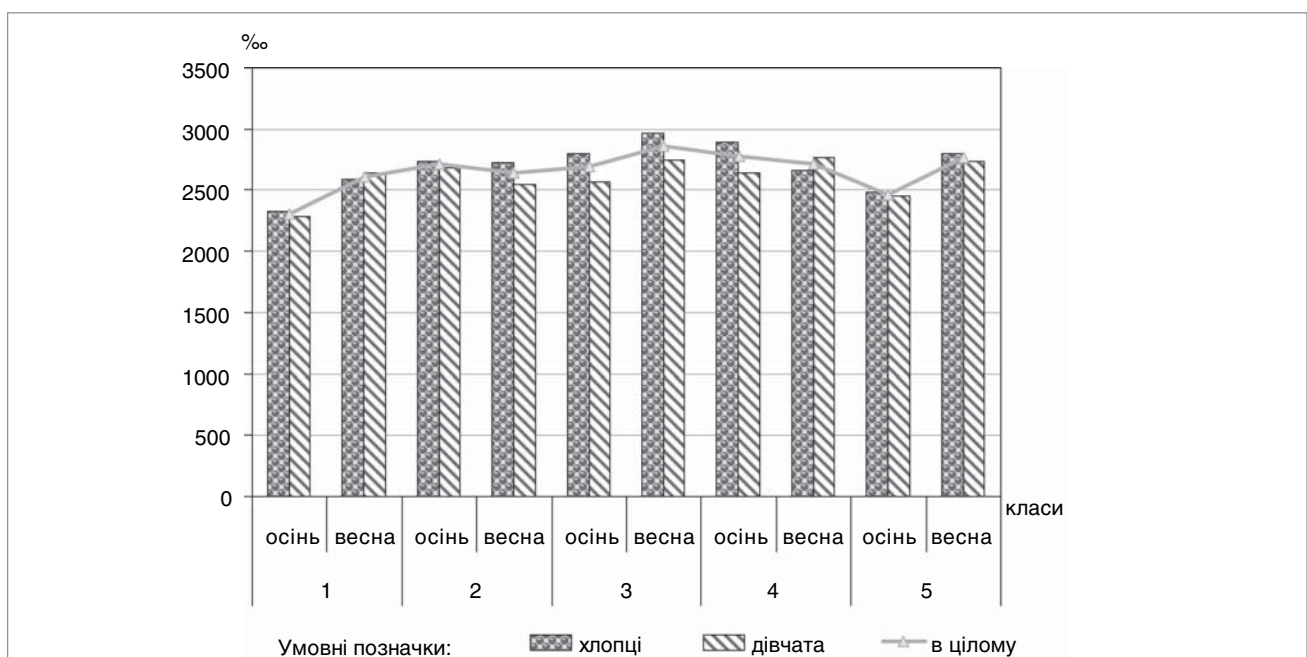


Рис. 2. Динаміка загальної патологічної ураженості у школярів основної школи

друге місце виходили ендокринопатії, на третє — розлади психіки та поведінки, четверту позицію займали хвороби ока та його придаткового апарату. Подальші зміни відбувалися при переході до основної школи. Набувала актуальності патологія ендокринної системи, яка на цьому етапі посідала перше рангове місце, розлади психіки та поведінки переходили на другу позицію, хвороби дихання — на третю, кістково-м'язової системи — на четверту.

На початку навчання в основній школі та на перехідному етапі в структурі захворювань за основними позиціями не виявлено відмінностей залежно від статі, але далі в ранговому списку була різниця. Привертає увагу, що хвороби ока та органів травлення в цей період спостереження знаходилися на більш високих рангових місцях у дівчат, а кістково-м'язової та ендокринної системи — у хлопчиків.

Структуру захворювань хлопців восьмого класу формують хвороби органів дихання, ендокринної системи, хвороби ока та його придаткового апарату, кістково-м'язової системи, розлади психіки та поведінки. Перші п'ять рангових місць у структурі захворювань дівчат займали: розлади психіки та поведінки, хвороби ока та його придаткового апарату, кістково-м'язової системи, ендокринна патологія та хвороби органів дихання.

Кількість захворювань ендокринної системи з першого до п'ятого класу щорічно збільшувалася від 283,0% до 686,1%, маючи найбільш виразну динаміку серед дівчаток (від 324,3% до 779,4%) проти показників хлопчиків, які коливались від 247,1% до 594,2% ($p < 0,001$).

Виразне зростання невротичних і поведінкових розладів відзначалось з першого по третій клас (від 415,1% до 703,5%, $p < 0,05$), з поліпшенням стану здоров'я наприкінці четвертого — на початку п'ятого класу (до 314,3%). Кількість нервових хвороб з першого до п'ятого класу зросла від 88,1% до 189,8% та достовірно частіше реєструвалась серед хлопчиків ($p < 0,05$).

Поширеність хвороб ока і його придаткового апарату мала негативну динаміку майже за весь час навчання в молодшій школі та підвищувалася від 270,4% до 436,7% ($p < 0,05$) із стабілізацією показників наприкінці п'ятого класу (416,1%). Ця патологія частіше зустрічалась серед дівчат. Достатньо високий рівень серед школярів (особливо у хлопчиків) мала поширеність захворювань органів дихання, коливаючись від 389,9% у першому класі до 506,3% у четвертому ($p < 0,05$). Патологія травлення на початку першого класу складала 195,0%, зростаючи до четвертого класу до 312,9% ($p < 0,05$) та маючи позитивну динаміку в п'ятому класі (до 189,8%).

Протягом всього періоду навчання в основній школі найбільшу поширеність серед школярів мали хвороби ендокринної системи, із зменшенням показників серед хлопців від 561,6% на початку п'ятого класу до 288,5% наприкінці дев'ятого класу та серед дівчат від 522,2% до 230,8% відповідно. Поширеність захворювань органів дихання коливались від 479,5% до 423,1% серед хлопців та від 447,8% до 369,2% серед дівчат; кістково-м'язової системи від 369,9% до 307,7% серед хлопців та від 298,5% до 400,0% серед дівчат; розлади психіки та поведінки від 328,8% до 326,9% серед хлопців та від 298,5% до 646,2% серед дівчат; ока та його придаткового апарату від 301,4% до 365,4% серед хлопців та від 403,0% до 538,5% серед дівчат; захворювань нервової системи від 191,8% до 96,2% серед хлопців та від 89,6% до 92,3% серед дівчат; хвороби органів травлення від 164,4% на початку п'ятого класу до 115,4% наприкінці дев'ятого класу серед хлопців та від 268,7% до 215,4 % відповідно серед дівчат.

Серед захворювань ендокринної системи найчастіше виявлялися дифузний зоб, затримка темпів зросту та ожиріння. Найбільш частими захворюваннями органів дихання були хронічний тонзиліт, гіпертрофія піднебінних мигдаликів та викривлення носової перетинки. Серед хвороб ока і придаткового апарату найчастішою патологією були спазм акомодатії, міопія, гіперметропія. Розлади психіки і поведінки представлені неврастенією, емоційно-лабільними розладами, синдромами вегетативної недостатності та лікворної гіпертензії, девіантною поведінкою. Серед хвороб кістково-м'язової системи частішими були функціональне ослаблення стоп та порушення постави. Серед хвороб органів травлення частіше реєструвалися дискінезія жовчовивідних шляхів та функціональні розлади шлунка.

Одним з найважливіших показників, що характеризують стан дитячої популяції, є фізичний розвиток (ФР). Оцінка динаміки гармонійності фізичного розвитку учнів молодшої школи показала зниження питомої ваги учнів із гармонійним розвитком протягом навчання. На початку навчання гармонійно розвинутих дівчат було 74,3%, хлопців — 70,9%. Далі показники гармонійності дівчат зменшувалися до 58,0% наприкінці першого класу та 60,3% наприкінці четвертого класу, на відміну від хлопців, де показники коливались від 70,9% до 71,3% із максимальним зниженням до 60,5% на початку четвертого класу. Але на етапі переходу до основної школи кількість дівчат із гармонійним розвитком зросла до 70,2% наприкінці п'ятого класу ($p < 0,05$), а хлопців — значно зменшувалась до 42,1% ($p < 0,001$).

Оцінюючи динаміку гармонійності ФР учнів протягом навчання в основній школі встановлено, що дівчата мали більш гармонійний розвиток, ніж хлопці ($p < 0,05 - 0,001$). Кількість гармонійно розвинутих дівчат коливалась від 72,3% до 76,1%, із мінімальними піками у восьмому класі (65,2% напочатку та 66,7% наприкінці року). Питома вага гармонійно розвинутих хлопців на початку навчання в основній школі становила 58,3%. За час навчання в п'ятому та шостому класах вона знижувалась, досягаючи мінімального значення наприкінці шостого класу — 35,1%. Під час навчання в сьомому класі ситуація покращувалась, і на початку восьмого класу виявлено максимальне зростання кількості гармонійно розвинутих хлопців до 57,9%.

Дисгармонійність фізичного розвитку була обумовлена в основному порушеннями маси тіла. Кількість хлопчиків із дефіцитом маси тіла (ДМТ) зменшувалась за час навчання в молодшій школі від 10,2% до 3,8%, а дівчат — збільшувалась від 12,9% до 17,6% ($p < 0,05$). На початку навчання в основній школі ДМТ був найбільш характерним для хлопців з найбільшим відсотком наприкінці шостого класу (32,4%), а з кінця сьомого класу став частішим серед дівчат з максимальною кількістю на початку восьмого класу (19,6%).

Надмірна маса тіла (НМТ) та надлишок маси тіла (ВДМТ) за весь час навчання частішими були серед хлопців, і її частка постійно збільшувалась від 13,9% до 18,8% з першого по четвертий клас та від 19,4% до 32,4% з п'ятого по дев'ятий клас, на відміну від дівчат, де показники коливались від 11,4% до 14,7% в молодшій школі та від 10,6% до 8,7% в основній школі ($p < 0,05$). Збільшення кількості юнаків із НМТ віддзеркалює недоліки у фізичному навантаженні підлітків, характері їхнього режиму дня та харчування, що обов'язково потребує негайного корегування для запобігання погіршення стану здоров'я.

На підставі оцінки рівня та гармонійності фізичного розвитку, функціонального стану основних систем організму, наявності або відсутності хронічної патології визначена група здоров'я школярів. Аналіз динаміки спостереження за учнями в процесі навчання в молодшій школі показав зменшення кількості школярів із I групою здоров'я (здорові) від 11,3% на початку першого класу до 4,4% наприкінці молодшої школи ($p < 0,05$).

Особливе профілактичне значення має виділення II групи здоров'я, оскільки функціональні можливості дітей і підлітків, віднесених до цієї групи, знижені, і за відсутності медичного контролю, адекватних коректувальних і лікувально-оздоровчих заходів у них існує високий ризик формування хронічної патології. Чисельність II групи здоров'я (функціональні відхилення) в молодшій школі знижувалася від 48,4% до 44,3%, за рахунок чого збільшувалася кількість учнів із III групою здоров'я (хронічні захворювання) від 40,3% до 50,6%. Негативні тенденції продовжувалися при переході в основну школу: питома вага школярів, що мали III групу здоров'я в п'ятому класі, складала 55,5%, що значно перевищувало чисельність II групи (40,1%) ($p < 0,05$). Це також підтверджує напруженість адаптаційних процесів під час навчання у молодшій школі та при переході до основної.

Проведений аналіз динаміки змін груп здоров'я учнів у процесі навчання в основній школі показав коливання кількості школярів із I групою здоров'я (здорові) від 7,1% на початку п'ятого класу до 9,4% наприкінці дев'ятого класу, із піками зниження показників наприкінці п'ятого (2,9%), на початку шостого і сьомого класів (3,6%).

Чисельність II групи здоров'я (функціональні відхилення) нерівномірно коливалась від 42,9% до 38,5%, маючи мінімальні значення на початку шостого класу (37,2%) та наприкінці восьмого класу (36,9%).

Більш чисельною за весь період спостереження була III група здоров'я (хронічні захворювання), питома вага якої коливалась від 49,3% в п'ятому класі до 50,4% у дев'ятому, із піками її зростання на початку шостого, наприкінці восьмого та дев'ятого класів.

У динаміці розподілу школярів за групами здоров'я виявлені наступні гендерні відмінності. У початковій школі та на початку навчання в основній школі (п'яти-сьомі класи) друга група здоров'я частіше реєструвалася серед дівчат, ніж серед хлопців, а третя — у хлопців, в старших класах (восьмі-дев'яті класи) визначалася зворотна картина.

Висновки

Аналіз результатів лонгітудинального дослідження, проведеного серед учнів загальноосвітньої школи, показав, що динаміка показників патологічної ураженості, гармонійності фізичного розвитку, груп здоров'я серед школярів за час навчання в початковій та основній школі має хвилюподібний характер із негативними тенденціями у перші три роки навчання, наприкінці п'ятого класу та на початку навчання у шостому класі, у восьмому класі та наприкінці дев'ятого класу, що відображає критичні періоди формування здоров'я учнів, які пов'язані з адаптацією дитини до умов навчання та процесами її зросту та розвитку.

ЛІТЕРАТУРА

- Нагорная А. М. Современное состояние здоровья подростков и молодежи Украины и мероприятия по его сохранению и укреплению / А. М. Нагорная, Т. С. Груздева, Т. К. Кульчицкая // Лікар. справа. — 1998. — № 7. — С. 177—178.
- Моисеенко Р. О. Організація медичної допомоги дітям і підліткам в Україні. Проблеми реформування / Р. О. Моисеенко // Актуальні проблеми організації медичного забезпечення дітей і підлітків: матеріали наук.-практ. конф. — Х., 2002. — С. 13—17.
- Баранов А. А. Проблемы роста и развития здорового ребенка: теоретические и научно-практические проблемы / А. А. Баранов // Рос. педиатрич. журн. — 1999. — № 2. — С. 4—6.
- Лапин Ю. Е. Государственная политика в области охраны здоровья детей / Ю. Е. Лапин // Здравоохран. Рос. Федерации. — 2010. — № 1. — С. 14—19.
- Стельмахівська В. П. Основні закономірності формування стану здоров'я учнівської молоді та шляхи його оптимізації на етапах реформування освіти в Україні / В. П. Стельмахівська, Д. Л. Лебедев // Гігієнічні та соціально-психологічні аспекти моніторингу здоров'я школярів : матеріали наук.-практ. конф. — Х., 2006. — С. 179—181.
- Гігієнічні проблеми збереження здоров'я дітей в сучасних умовах реформування освіти в Україні / А. М. Сердюк, Н. С. Польша, Г. М. Єременко [та ін.] // Гігієна населених місць : зб. — К., 2004. — Вип. 43. — С. 402—406.
- Коренев М. М. Медико-соціальні проблеми формування здоров'я школярів та стратегія їх вирішення / М. М. Коренев, Г. М. Даниленко // Гігієнічні та соціально-психологічні аспекти моніторингу здоров'я школярів : матеріали наук.-практ. конф. — Х., 2006. — С. 3—7.
- Короткова М. О. Проблемы и перспективы укрепления здоровья школьников на муниципальном уровне / М. О. Короткова, В. И. Чирков, Г. М. Насыбуллина // Гигиена и санитария. — 2007. — № 3. — С. 53—55.
- Усанова Е. П. Здоровье школьников: проблемы и пути решения / Е. П. Усанова // Рос. педиатрич. журн. — 1999. — № 6. — С. 32—34.
- Шпангенберг С. Воздействие факторов учебной среды и обучения на состояние здоровья учеников / С. Шпангенберг, Б. Боева // Гигиена и санитария. — 2003. — № 5. — С. 50—53.
- Пономарьова Л. І. Основні тенденції стану здоров'я дітей в процесі навчання у сучасній школі / Л. І. Пономарьова // Моніторинг здоров'я школярів: міжсекторальна взаємодія лікарів, педагогів, психологів: матеріали наук.-практ. конф. — Х., 2009. — С. 88—91.

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ЗДОРОВЬЯ УЧАЩИХСЯ НАЧАЛЬНОЙ И ОСНОВНОЙ ШКОЛЫ

Р.А. Моисеенко, Г.Н. Даниленко, Л.И. Пономарева

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

Цель исследования: определение половозрастных особенностей динамики патологической пораженности и физического развития учеников начальной и основной школы на основании лонгитудинального исследования.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 223 ученика гимназии (112 мальчиков и 111 девочек) в динамике их учебы с первого по девятый класс. Состояние здоровья школьников изучалось по результатам углубленного медицинского осмотра специалистов — педиатр, отоларинголог, эндокринолог, психоневролог, окулист, психолог. В работе использован комплексный метод изучения состояния здоровья. Определяли гармоничность физического развития школьников.

Результаты. По данным комплексных медицинских осмотров за время обучения установлено значительное ухудшение здоровья учеников с повышением общей патологической пораженности (ПП). В начале исследования (в первом классе) ведущей патологией были расстройства психики и поведения, заболевания органов дыхания, патология костно-мышечной системы, болезни системы кровообращения и эндокринной системы. За

время обучения в младшей школе происходили значительные структурные изменения, и наиболее распространенными стали болезни органов дыхания, на второе место выходили эндокринопатии, на третье — расстройства психики и поведения, четвертую позицию заняли болезни глаза и его придаткового аппарата. При переходе в основную школу приобретала актуальность патология эндокринной системы, которая на этом этапе заняла первое ранговое место, расстройства психики и поведения переходили на вторую позицию, болезни органов дыхания — на третью, костно-мышечной системы — на четвертую. В динамике распределения школьников по группам здоровья обнаружены следующие гендерные отличия. В начальной школе и в начале обучения в основной школе (пятый-седьмой классы) вторая группа здоровья чаще регистрировалась среди девочек, чем среди мальчиков, а третья — у мальчиков, в старших классах (восьмой-девятый классы) наблюдалась обратная картина.

Выводы. Динамика показателей патологической пораженности, гармоничности физического развития, групп здоровья среди школьников за время обучения в начальной и основной школе носит волнообразный характер, с негативными тенденциями в первые три года обучения, в конце пятого класса и в начале обучения в шестом классе, в восьмом классе и в конце девятого класса, что отражает критические периоды формирования здоровья учеников, связанные с адаптацией ребенка к условиям обучения и процессами его роста и развития.

Ключевые слова: здоровье, школьники, патологическая пораженность, физическое развитие.

THE FEATURES OF HEALTH DYNAMICS OF PUPILS OF THE PRIMARY AND MIDDLE SCHOOL

R.A. Moiseenko, G.N. Danilenko, L.I. Ponomareva

SU «Institute of Child and Adolescent Health NAMS» Kharkiv, Ukraine

Purpose of the study: To determine the age and gender features of dynamics of pathological attack and physical development of pupil of the primary and middle school on the base of longitudinal study.

Patients and methods. The 223 of pupils of the upper secondary school (112 boys and 111 girls) in the dynamics of learning from the first to the ninth classes were under observation. The health status of pupils is studied by the results of the in-depth medical examination of such experts as pediatrician, otolaryngologist, endocrinologist, neuropsychiatrist, ophthalmologist and psychologist. In the work paper the comprehensive method of health examination is used. The harmonious physical development of pupils is determined.

Results. According to the comprehensive medical examinations during the study the significant decline in health of pupils with improved overall pathological prevalence (PP) is found. At the beginning of the study (first class) the main pathologies were mental and behavioral disorders, diseases of the respiratory system, the pathology of the musculoskeletal system, diseases of the circulatory system and the endocrine system. During the study in the primary school there were significant structural changes and the most common were respiratory diseases, the second place went to endocrinopathy in third-mental disorder and behavior and the fourth position took up eye diseases and its appendage apparatus. During the pass into middle school becomes urgent pathology of the endocrine system which at this stage has won first place ranking, mental and behavioral disorders at a second position, respiratory diseases — at the third and the musculoskeletal system — the fourth. In the dynamics of the distribution of students by groups of health the following gender differences were found. In the primary school and at the beginning of study in the middle school (fifth and seventh classes), the second group of health often registered among the girls than the boys, and the third — the opposite situation were observed in boys of senior classes (eighth to ninth classes).

Conclusions. Dynamics of pathological prevalence data, harmonious physical development, groups of health among pupils during the study in the primary and middle school has the wave-like nature with a negative trend in the first three years of study at the end of the fifth class and at the beginning of the study in the sixth class, in the eighth class and at the end of ninth class, reflecting the critical periods of the formation of the health of pupils associated with the child's adaptation to the conditions of learning and the process of growth and development.

Key words: health, pupils, pathological prevalence, physical development.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТАКТИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОБИОТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

С.А. Мокия-Сербина*, Н.В. Василенко*, Т.В. Литвинова*, В.А. Вирина**

*ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины», ФПО, г. Кривой Рог

**КУ «Криворожская городская клиническая больница №8» Днепропетровского областного Совета, г. Кривой Рог

Цель: изучение эффективности препарата «Энтерожермина» при atopическом дерматите (АД) у детей первого года жизни с дисбиозом кишечника II–III степени, сопровождающимся активным ростом условно-патогенной флоры (УПФ) и рецидивирующим течением кожного аллергического процесса.

Пациенты и методы. Под наблюдением находилось 13 детей первого года жизни с дисбиозом кишечника II–III степени со среднетяжелым и тяжелым течением АД. Комплекс обследований включал: общеклинические исследования; оценку тяжести АД по шкале EASI; копрологические исследования; микробиологические исследования кала. Препарат «Энтерожермина» назначали по 1 флакону 1 раз в день на протяжении 1 месяца. Длительность наблюдения составляла 5–6 месяцев. Исследования проводились в динамике: до начала лечения, через 2 и 4 недели от начала лечения.

Результаты. У всех детей микробный пейзаж кишечника характеризовался снижением количества бифидо- и лактофлоры и увеличением УПФ. Среди УПФ преобладали стафилококки; у 6 детей выявлены микробные ассоциации: стафилококки и грибы рода *Candida*, стафилококки и клебсиелла. Анализ клинических симптомов в динамике показал значительное улучшение состояния детей к 14 дню лечения: уменьшение интенсивности гиперемии и экссудации, отека, зуда, улучшение сна.

Выводы. Энтерожермина является эффективным и важным компонентом комплексной терапии детей первого года жизни со стойкими клиническими проявлениями среднетяжелого и тяжелого АД, сопровождающегося функциональными расстройствами и дисбиотическими нарушениями желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, кишечный микробиоценоз, пробиотики *Bacillus clausii*, Энтерожермина.

Введение

По данным отечественных и зарубежных авторов, распространенность пищевой аллергии варьирует от 0,5% до 7,5% от всей детской популяции. Основным клиническим проявлением пищевой аллергии у детей является atopический дерматит (АД) [1]. Atopический дерматит, как наиболее раннее проявление atopии, служит входными воротами для развития других IgE-опосредованных состояний [2]. В связи с этим, несомненно, актуальным является совершенствование методов лечения АД.

Для новорожденных и детей раннего возраста характерно преобладание Th2, что является фактором риска развития atopии. Известно, что в становлении иммунитета в постнатальном периоде определяющую роль играет адекватная кишечная микробиота. Отсутствие нормальной микрофлоры нарушает выработку Th1-ответа, снижает продукцию IFN-γ и иммуноглобулинов, одновременно активируя Th2-ответ, стимулирует продукцию IgE, IgG, IL-4, участвующих в реализации аллергического воспаления [3]. Установлено прямую корреляцию уровня IgE в сыворотке крови у детей с тяжелым АД с количеством *E. coli* в кале, что подтверждает этиологическую роль нарушения кишечной микробиоты в развитии atopии [4].

Проведенные в последние годы исследования показали, что именно грудное молоко является источником бифидумбактерий и лактобацилл, которые определяются у 70% детей, необходимых для развития кишечника и созревания иммунного ответа.

Видовое соотношение различных компонентов нормальной микрофлоры кишечника изменяется с возрастом ребенка. Так, если у новорожденных превалирует бифидобактерии вида *bifidum* и лактофлора, то с возрастом процентное содержание молочнокислых бактерий падает, а среди бифидумбактерий обнаруживаются бифидобактерии видов *longum*, *breve*, *adolescentis* [5]. При этом у

детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании, преобладают бифидобактерии и лактобациллы, в то время как у детей на искусственном вскармливании флора гетерогенна и представлена в значительной мере аэробами и условно-патогенными анаэробами [6].

Известно, что нарушения состава кишечной микрофлоры, особенно в периоде первоначальной микробной колонизации, может явиться фактором, запускающим каскад реакций, ведущих к формированию аллергических заболеваний в детском возрасте и, в первую очередь, пищевой аллергии [7].

Изменения состава кишечного биоценоза у детей, страдающих пищевой аллергией, указывают на высокую частоту (до 96%) выявления у этой категории больных различных дисбиотических отклонений [7]. Эти нарушения кишечного микробиоценоза рассматриваются как изменения вторичного характера, возникающие на фоне имеющегося аллергического и воспалительного процесса в кишечнике, нарушения процессов пищеварения и иммунных сдвигов [8].

В настоящее время предполагается и активно изучается возможность применения лекарственных препаратов, содержащих бактерии и их компоненты, для поддержания Th1-иммунитета и профилактики аллергии. Кандидатами для этого исследования являются пробиотики, приводящие к ранней иммунной модификации. Как известно, действие пробиотиков штаммоспецифично [9]. Экспериментальные исследования, проведенные A. Hart с соавт. [9], показали, что введение пробиотиков бифидумбактерий и лактобацилл повышало продукцию IL-10 и снижало IL-12, то есть способствовало выработке пищевой толерантности и подавлению иммунного ответа. При этом наиболее активными в выработке IL-10 были *B. longum*, *B. brevis*, *B. infantis*, все штаммы лактобацилл снижали выработку IL-12. Установлено также, что *Lactobacillus rhamnosus*

обладает способностью индуцировать сопололяцию Th3, которая синтезирует трансформирующий фактор роста (TGF β), препятствующий развитию атопии [10].

Положительные эффекты пробиотиков при пищевой аллергии сводятся к следующему:

- нормализация кишечного микробиоценоза;
- восстановление нормальной проницаемости кишечного барьера;
- улучшение иммунной барьерной функции кишечника;
- снижение уровня провоспалительных цитокинов;
- уменьшение воспалительных явлений со стороны слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Точные механизмы иммунных взаимодействий в настоящее время интенсивно изучаются. Большое значение имеет адаптация и плотный контакт пробиотиков со слизистой оболочкой кишечника. Возможная транслокация пробиотика ведет к взаимодействию его с клетками иммунной системы. В результате этого взаимодействия «наивные» Т-клетки дифференцируются в Th1 под действием интерферона IL-2 и IL-12, при этом дифференцировка Th2 снижается. В результате снижается секреция IgE и повышается секреция IgA, что ведет к редукции аллергического ответа [11].

Согласно литературным данным, введение пробиотиков детям первого года жизни влечет за собой стабильную длительную колонизацию этими бактериями, в то время как у детей старшего возраста использование пробиотиков дает транзитный временный эффект.

Терапия, направленная на коррекцию дисбиотических нарушений, должна проводиться по определенным показаниям, со строго индивидуальным подбором препаратов и контролем их переносимости.

В фазу обострения основного заболевания, когда больной нуждается в активном лечении, направленном на достижение ремиссии, от терапии пробиотиками необходимо воздержаться. В подостром периоде коррекцию дисбиотических нарушений целесообразно проводить дифференцированно, в зависимости от имеющихся изменений.

При подавлении защитной флоры целесообразно назначение пробиотиков. В качестве пробиотических бактерий необходимо использовать специально отобранные штаммы бифидо- и лактобактерий. Это должны быть экологически чистые штаммы, устойчивые к действию ферментов желудочно-кишечного тракта, способные довольно длительное время персистировать в кишечнике, обладающие хорошими адгезирующими свойствами и способностью к репродукции в просвете кишечника.

При повышенном росте условно-патогенной флоры показано применение препаратов, содержащих лактобактерии. Успех в лечении нарушений кишечного микробиоценоза, сопровождающихся упорным ростом условно-патогенной флоры, зависит от того, насколько эффективно будут элиминированы патогенные бактерии из кишечника. С физиологической точки зрения более эффективно применение препаратов, содержащих спорообразующие бактерии, обладающих высокой антагонистической активностью, но не относящихся к представителям нормальной микрофлоры ребенка. К таким спорообразующим бактериям относится пробиотический штамм *Bacillus clausii*, обладающий свойствами угнетать рост патогенных бактерий *S. aureus*, *C. difficile*, *E. faecium*, адено- и ротавирусов. Их антагонистическое влияние на патогенные бактерии осуществляется под воздействием дипикалиновой кислоты спор. Бактерии рода *Bacillus* синтезируют также суб-

тилизин и каталазу и тем самым активируют рост *Lactobacillus*.

Пробиотическое действие бацилл начинается уже при первом контакте их с эпителиоцитами желудочно-кишечного тракта ребенка с последующим воздействием протеолитических ферментов, каталазы, дипикалиновой кислоты на слизистую оболочку кишечника, что способствует стимуляции обменных и пищеварительных процессов. В нижних отделах кишечника споры и вегетативные формы пробиотических штаммов *Bacillus* стимулируют иммуннокомпетентные клетки кишечника и макрофаги, усиливая продукцию интерферонов и цитокинов. *Bacillus clausii* оказывает иммуномодулирующее воздействие на функционирование иммунной системы, способствует выработке пищевой толерантности. Иммуномодулирующий эффект достигается путем активации иммунного ответа, опосредованного Th1-типа при снижении активности Th2-типа [12].

К препаратам апатогенных представителей спорообразующих бактерий *Bacillus clausii* относится энтэрогермин Энтэрожермина («Санофи-Авентис», Франция).

Иммуномодулирующие свойства и высокий профиль безопасности *Bacillus clausii* показаны в исследовании G. Ciprandi и соавт. [13]. Назначение Энтэрожермина по 2 флакона в сутки в течение 4 недель у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями, страдающими аллергией, сопровождалось достоверным снижением уровня IL-4 и увеличением LFN- α и IL-12, трансформирующего фактора роста (TGF- β) и IL-10.

Все свои преимущества как пробиотика *Bacillus clausii* сохраняет, персистируя в организме, не более 1 месяца и поэтому относится к группе самоэлиминирующихся антагонистов.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности препарата «Энтэрожермина» при атопическом дерматите у детей первого года жизни с дисбиозом кишечника II–III степени, сопровождающимся активным ростом условно-патогенной флоры и рецидивирующим течением кожного аллергического процесса.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 13 детей со среднетяжелым и тяжелым течением АД. Критериями включения пациентов в исследование были:

- возраст от 1 до 12 месяцев;
- наличие диспептического синдрома в виде неустойчивого стула со слизью и зеленью, вздутия, кишечных колик;
- наличие при бактериологическом исследовании кала представителей УПФ $\geq 10^5$;
- отсутствие лечебного эффекта от 2–3 курсов пробиотикотерапии препаратами, содержащими бифидо- и лактофлору.

Все дети, участвовавшие в исследовании, родились естественным путем. На грудном вскармливании находилось 3 детей, на искусственном — 10.

Комплекс обследований включал:

- общеклинические исследования;
- оценку тяжести АД по шкале EASI (индекс EASI выше 48 баллов отвечал тяжелой степени, индекс 24–48 — среднетяжелой, ниже 24 — легкой степени тяжести обострения АД);
- копрологические исследования;
- микробиологические исследования кала.

Препарат Энтэрожермина назначали по 1 флакону 1 раз в день на протяжении 1 месяца. Длительность наблюдения составляла 5–6 месяцев.

Исследования проводились в динамике: до начала лечения, через 2 и 4 недели от начала лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех детей, несмотря на повторную пробиотикотерапию, микробный пейзаж кишечника характеризовался снижением количества бифидо- и лактофлоры и увеличением УПФ.

Среди УПФ преобладали стафилококки, у 6 детей выявлена ассоциация нескольких видов микроорганизмов: стафилококки и грибы рода *Candida*, стафилококки и клебсиеллы [3].

На фоне проводимого лечения препаратом Энтерожермина отмечена положительная клиническая динамика. Со 2 недели лечения у 7 (53,8%) детей выявлено уменьшение частоты и интенсивности абдоминального синдрома, к концу 4 недели лечения нормализация количества испражнений, их консистенции, показателей копрограммы наблюдалось у 11 (86,5%) детей. По-видимому, такая положительная динамика связана со способностью препарата улучшать пищеварение за счет продукции амилазы, липазы и целлюлазы.

При бактериологическом исследовании фекалий после проводимого курса лечения Энтерожермина норма-

лизацию микробиоценоза кишечника установлено у 8 (61,5%) детей, у 5 (38,5%) — достоверное увеличение бифидо- и лактофлоры, при этом у 3 (23,0%) детей с нормализацией содержания стафилококка и *Candida* и 2 (15,5%) — при повышенном содержании клебсиелл, что потребовало дальнейшей коррекции микробиоценоза кишечника (рис. 1).

Анализ клинических симптомов на фоне проводимого лечения показал значительно улучшение состояния детей к 14 дню лечения: уменьшилась интенсивность гиперемии, экссудации, отека, зуд, улучшился сон (рис. 2). При этом регрессия симптомов была более активной на коже лица, чем в других местах.

Отмечалось достоверное снижение индекса EASI, особенно у детей с тяжелым обострением (рис. 3).

Случаев нежелательных явлений и побочных действий препарата не зарегистрировано.

Таким образом, пробиотик-энтеросептик Энтерожермина эффективно купирует симптомы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта и АД, обладает выраженной атогонистической активностью по отношению к стафилококку и его ассоциации с *Candida*, что сопровождается, в свою очередь, восстановлением или улучшением микробиоценоза кишечника у 84,5% детей со

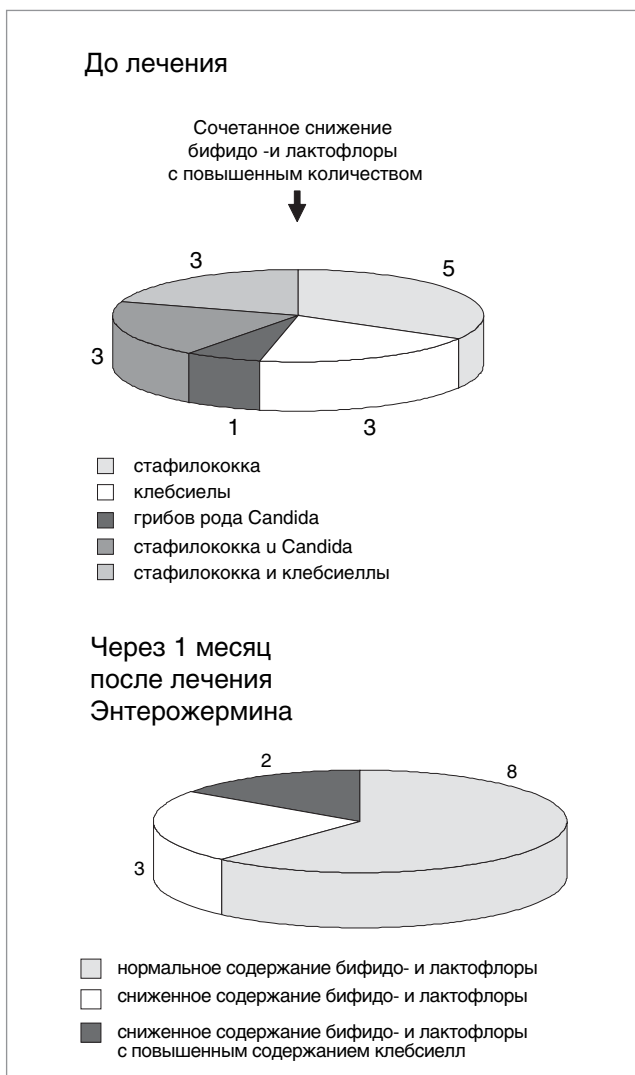


Рис. 1. Состояние микробиоценоза кишечника у детей со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита

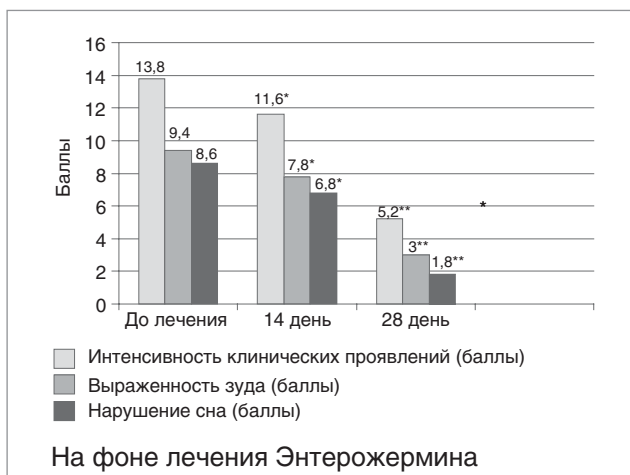


Рис. 2. Динамика клинических симптомов у детей со среднетяжелым и тяжелым обострением атопического дерматита на фоне лечения препаратом Энтерожермина

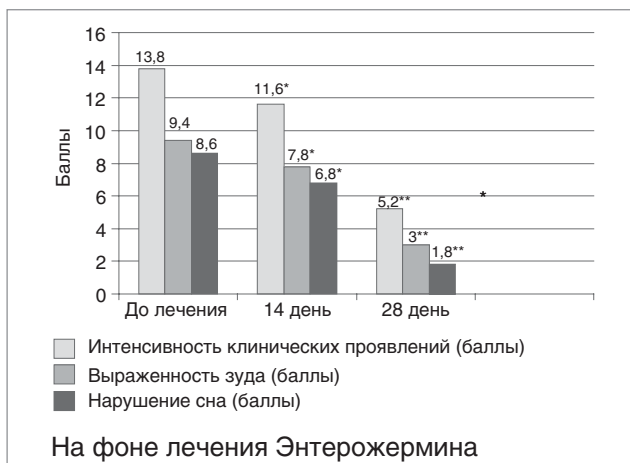


Рис. 3. Динамика показателя индекса EASI у детей со среднетяжелым и тяжелым обострением атопического дерматита на фоне лечения препаратом Энтерожермина

Подвійний удар по дисбактеріозу



Капсули¹:

Дорослим по 2–3 капсули на добу
Дітям від 5 років по 1–2 капсули на добу

Суспензія²:

Дітям від 28 днів життя по 1 флакону 1–2 рази на добу
Дорослим по 1 флакону 2–3 рази на добу

ЕНТЕРОЖЕРМІНА — СУЧАСНИЙ ПРОБІОТИК-БІОЕНТЕРОСЕПТИК подвійної дії, що очищує від патогенної та відновлює нормальну мікрофлору кишечника^{1,2}

- ✓ Швидко усуває діарею у пацієнтів з кишковим дисбактеріозом³
- ✓ Має протимікробну та імуномодулюючу дію⁴
- ✓ Можна застосовувати одночасно з антибіотиками^{1,2}

¹Інструкція для медичного застосування препарату Ентерожерміна капсули.
Наказ МОЗ України № 596 від 16.09.2011. Р.П. МОЗ України № UA/4234/02/01 від 16.09.2011.

²Інструкція для медичного застосування препарату Ентерожерміна суспензія для перорального застосування.
Наказ МОЗ України № 632 від 03.10.2011. Р.П. МОЗ України № UA/4234/01/01 від 01.09.2010.

³Адаптовано Арцезе А. Пробиотическая активность *Bacillus clausii* при диарее у детей // Современная педиатрия. — 2008. — № 4 (21). — С. 166–169.

⁴Звягінцева Т.Д., Сергієнко О.І., Чернобай А.І., Шаргород І.І., Гаманенко Я.К. ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ДИСБАКТЕРІОЗУ // Методичні рекомендації. — Харків. — 2012.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Інформація подана скорочено.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.

Зберігати в недоступному для дітей місці. Реклама лікарського засобу.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, вул. Жилиняська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua



SANOFI

среднетяжелым и тяжелым течением АД и активным ростом грамположительный УПФ. При этом препарат не оказывает элиминирующего влияния на клебсиеллы. Отсутствие нормализации защитной микрофлоры кишечника после окончания курса лечения пробиотиком Энтерожермина потребовало дальнейшей коррекции микробиоценоза кишечника. При этом были использованы штаммы пробиотиков, которые наиболее активно способствуют выработке пищевой толерантности и подавлению аллергического воспаления. Дети в течение 1 месяца получали «Бифиформ Детский» (*Lactobacillus rhamnosus* GG-109КОЭ, *Bifidobacterium lactis* BB-12-109КОЕ, по 2 порошка 2 раза в сутки).

Последующее наблюдение за 12 детьми в течение 5–6 месяцев показало, что у 7 (58,3) из них была достигнута полная ремиссия, у 4 (33,3%) отмечено по одному эпизоду легкого обострения, у 1 (8,4%) — средней степени тяжести.

Результаты наших исследований косвенно подтверждают способность биоэнтросептика Энтерожермина восстанавливать иммунологические процессы, смещенные в сторону Th2, увеличивая выработку TGF- β и IL10, что способствует уменьшению воспалительных аллергических реакций на коже и слизистых и выработке пищевой толерантности.

Выводы

Нарушения микробиоценоза кишечника имеет большое значение в формировании АД у детей первого года

жизни и оказывает существенное влияние на тяжесть его течения и исход. Оптимальным выходом из создавшейся ситуации может быть дифференцированное назначение современных пробиотиков, в отношении которых проводились сравнительные клинические и фармакокинетические исследования.

Вопросы назначения пробиотиков должны решаться индивидуально, в зависимости от возраста ребенка, особенностей клинической и микробиологической картины заболевания и механизма действия штаммов пробиотиков, входящих в состав биотерапевтических препаратов.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что биоэнтросептик Энтерожермина является эффективным и важным компонентом комплексной терапии детей первого года жизни со стойкими клиническими проявлениями среднетяжелого и тяжелого АД, сопровождающегося функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта на фоне активного роста грамположительный УПФ.

Активная тактика ведения таких больных с назначением препарата Энтерожермина с последующей, при необходимости, коррекцией содержания защитной микрофлоры препаратами пробиотиков, содержащих бифидо- и лактобактерии, способствующих выработке пищевой толерантности и подавлению иммунного ответа, позволяет не только купировать симптомы заболевания, но и обеспечить длительную ремиссию кожного атопического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей / А. А. Баранов, О. А. Субботина, И. И. Балаболкин. — М. : Династия, 2002.
2. Hanifin J. M. Atopiform dermatitis: Do we need another confusing name for atopic dermatitis? / J. M. Hanifin // Br. Dermatol. — 2002. — Vol. 147. — P. 430–432.
3. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction / Sudo N., Sawamura S., Tanaka K. [et al.] // J. Immunol. — 1997. — Vol. 159. — P. 1739–1745.
4. Ri microbiota composition and development of atopic manifestation in infancy: the COALA birth cohort study / Penders J., Thijs C., van der Brandt [et al.] // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 661–667.
5. Ткаченко Е. И. Дисбиоз кишечника : [рук-во по диагностике и лечению] / Е. И. Ткаченко, А. Н. Суворов. — СПб. : «ООО «Изд-во «Спец. лит.»», 2007.
6. Walker W. A. Role of nutrients and bacterial colonization in development on intestinal host defense / W. A. Walker // J. Pediatr Gastroenterol. Nutr. — 2000. — Vol. 30 (2). — P. 2–7.
7. Макарова С. Г. Состояние кишечного микробиоценоза у детей с атопическим дерматитом в зависимости от особенностей клинической картины и формы заболевания / С. Г. Макарова, Т. Э. Боровик, К. С. Ладодо // Педиатрия. — 1997. — № 2. — P. 19–24.
8. Макарова С. Г. Дисбиоз кишечника у детей с пищевой аллергией: патогенетические аспекты и современные методы коррекции / С. Г. Макарова, Т. Э. Боровик // Вопр. совр. педиатрии. — 2008. — № 7(2). — С. 82–91.
9. Modulation of human dendritic cell phenotype and function, by probiotic bacteria / Hart A. L., Lammers K., Brigiti P. [et al.] // Gut. — 2004. — Vol. 53. — C. 1602–1609.
10. Probiotics in the management of atopic eczema / Isolauri E., Arvola T., Sutas V. [et al.] // Clin Exp. Allergy. — 2000. — Vol. 30 (11). — C. 1604–1610.
11. Rautava S. Probiotics during pregnancy and breast feeding Confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant / S. Rautava, M. Kalliomaki, E. Isolauri J. Allergy. Clin. Immunol. — 2002. — Vol. 109. — C. 119–123.
12. Elson C. O. Under standing Immune — Microbial homeostatis in testine / C. O. Elson, V. Cond // Immunol Res. — 2002. — Vol. 26. — C. 87–94.
13. Cytobines evaluation in nasal lavage of allergic children after bacillus clausii administration: A. pilot studi / Ciprandi G., Tosca M. A., Milance M. [et al.] // Pediatr. Allergy. Immunol. — 2004. — Vol. 15. — C. 148–151.
14. Hanifin J. M. Atopiform dermatitis: Do we need another confusing name for atopic dermatitis? / J. M. Hanifin // Br. J. Dermatol. — 2002. — Vol. 147. — P. 430–432.
15. Factors regulating the effect of IL-4 on intestinal epithelial barrier function / Di Leo V., Vang P., Berin M. C., Perdue M. N. // Inf. Arch. Allergy. Immunol. — 2002. — Vol. 129. — P. 219–227.
16. Определение содержания цитокинов в смывах со стенок полости носа у детей — аллергиков после применения *Bacillus clausii*: экспериментальное исследование / Ципради Г., Тоска М. А., Миланезе М. [и др.] // Здоров'я України. — 2008. — № 10.
17. Lamm M. E. Current concepts in mucosal immunity. How epithelial transport of Ig A antibodies relates to host defense / M. E. Lamm // Am. J. Physiol. — 1998. — Vol. 274. — P. 614–617.
18. Ogden N. S. Probiotics: a complementary approach in the treatment and Prevention of pediatric atopic disease / N. S. Ogden, L. Bielory // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. — 2005. — Vol. 5. — P. 179–18.

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ТАКТИКА ВИКОРИСТАННЯ ПРОБІОТИКІВ У ЛІКУВАННІ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ

С.А. Мокія-Сербіна*, Н.В. Василенко*, Т.В. Литвинова*, В.А. Вірина**

*ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Україна

**КЗ «Криворізька міська клінічна лікарня №8», Україна

Мета: вивчення ефективності препарату «Ентерожерміна» при atopічному дерматиті (АД) у дітей першого року життя з дисбіозом кишечника II-III ступеня, що супроводжується активним ростом умовно-патогенної флори (УПФ) та рецидивним перебігом шкірного алергічного процесу.

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходилося 13 дітей першого року життя з дисбіозом кишечника II-III ступеня із середньоважким і важким перебігом АД. Комплекс обстеження включав: загальноклінічні дослідження; оцінку важкості АД за шкалою EASI; копрологічні дослідження; мікробіологічні дослідження калу. Препарат «Ентерожерміна» призначали по 1 флакону 1 раз на день протягом 1 місяця. Тривалість спостереження становила 5-6 місяців. Дослідження проводились у динаміці: до початку лікування, через 2 і 4 тижні від початку лікування.

Результати. У всіх дітей мікробний пейзаж кишечника характеризувався зниженням кількості біфідо- і лактофлори та збільшенням УПФ. Серед УПФ переважали стафілококи; у 6 дітей виявлено мікробні асоціації: стафілококи і гриби роду *Candida*, стафілококи і клебсієла. Аналіз клінічних симптомів в динаміці показав значне покращання стану дітей до 14 дня лікування: зменшення інтенсивності гіперемії та ексудації, набряку, свербежу, покращання сну.

Висновки. Ентерожерміна є ефективним та важливим компонентом комплексної терапії дітей першого року життя зі стійкими клінічними проявами середньоважкого і важкого АД, що супроводжується функціональними розладами та дисбіотичними порушеннями шлунково-кишкового тракту.

Ключові слова: діти, atopічний дерматит, кишковий мікробіоценоз, пробіотики *Bacillus clausii*, Ентерожерміна.

DIFFERENTIATED TACTICS OF USE OF PROBIOTICS IN THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN INFANTS

S.A. Mokiya-Serbina *, N.V. Vasilenko, * T.V. Litvinova *, V.A. Virina **

* SU «Dnepropetrovsk Medical Academy MoH» Ukraine

** KU «Kryvyi Rih City Clinical Hospital № 8», Ukraine

Purpose: To study the effectiveness of the «Enterogermina» preparation during the atopic dermatitis (AD) in infants with intestinal dysbiosis of the II-III degree, accompanied by a strong growth of opportunistic pathogen flora (OPF) and relapsing course of dermato-allergic process.

Patients and methods. A total of 13 infants with intestinal dysbiosis of the II-III degree with moderate to severe atopic dermatitis were under observation. A complex of study is included: general clinic examination, evaluation of atopic dermatitis severity by EASI; coprological examinations; microbiological examinations of feces. The administration of «Enterogermina» preparation was 1 bottle per day during 1 month. The duration of follow-up was 5-6 months. The studies were conducted in the dynamics: before the administration of a treatment, after 2 and 4 weeks from the beginning of the treatment.

Results. The microbial landscape of the intestine in all children is characterized by decreased of a number of bifidobacteria and lactoflora and increased opportunistic pathogen flora. Among the opportunistic pathogen flora the prevalent was staphylococci; in 6 children were found microbial associations: staphylococci and fungi of the genus *Candida*, *Staphylococcus* and *Klebsiella*. Clinical symptoms analyses in the dynamics had shown a significant improvement in the children on the 14th day of the treatment: intensity reduction of congestion and exudation, swelling, itching, sleep improvement.

Conclusions. Enterogermina is an effective and important component of the complex treatment of children of the first year of life with persistent clinical signs of moderate and severe atopic dermatitis, accompanied by functional disorders and dysbiotic disorders of the gastrointestinal tract.

Key words: children, atopic dermatitis, digestive microbiocenosis, probiotics *Bacillus clausii*, Enterogermina.

АЛЕРГІЧНИЙ РИНІТ ТА БРОНХІАЛЬНА АСТМА ПИЛКОВОЇ ЕТІОЛОГІЇ У ДІТЕЙ: РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ

С.М. Недельська, Д.О. Ярцева, В.І. Мазур, І.В. Солодова, Т.Г. Бессікало, Т.В. Тарасевич

Запорізький державний медичний університет

Мета дослідження: вивчення перебігу пилкової алергії на когорті дітей, госпіталізованих до алергологічного відділення КУ «Запорізька міська багатопрофільна дитяча лікарня № 5» з відповідними симптомами.

Пацієнти і методи. Дизайн дослідження передбачав аналіз архівних історій хвороб дітей, госпіталізованих до відділення з респіраторними симптомами у серпні-вересні 2004–2009 рр. Для аналізу відібрано 859 історій хвороб дітей віком від 5 до 18 років.

Результати. Показано, що у Запорізькому регіоні спостерігається «помолодшання» пилкової алергії; доведено, що ізольована пилкова астма — патологія, яка зустрічається у 3,4% пацієнтів, у інших астму супроводжує алергічний риніт (АР). Виділено основні фактори перинатального, алергологічного анамнезу та умов проживання, що призводять до погіршення перебігу пилкового риніту з формуванням у пацієнтів бронхіальної астми (БА). При цьому математичною моделлю доведено, що у 75% з цих пацієнтів астма дебютує протягом 5-ти років. Одним із найбільш суттєвих прогностичних факторів є відсутність адекватної своєчасної протизапальної терапії риніту. Наведено власний алгоритм використання фармпрепаратів для контролю симптомів риніту.

Висновки. Пацієнти з пилковим АР дуже швидко формують БА, особливо якщо дебют АР відбувся до 8-річного віку. Причому у чверті з цих хворих маніфестація астми відбувається впродовж першого року після дебюту пилкового риніту. Однією з основних причин такого швидкого приєднання астми слід вважати не тільки фактори генетичної схильності та умови проживання хворого, але і відсутність адекватної терапії АР. Використання сучасних засобів фармако-терапії пилкового риніту у поєднанні із алергенспецифічною імунотерапією дозволить запобігти обтяженню перебігу полінозу та приєднання БА.

Ключові слова: поліноз, діти, фактори ризику, прогнозування.

Вступ

Алергічний риніт (АР) пилкової етіології у структурі алергічних захворювань (АЗ) посідає вагомe місце. За даними ARIA 2009 р., поширеність цієї патології в деяких країнах Європи складає 40% у загальній структурі АЗ. У Росії, залежно від географічного розташування місцевості, поширеність полінозу становить від 14% до 37,7% [1–7]. У дослідженнях, проведених О.Л. Ласицею в Україні (2004), встановлено поширеність АР серед дітей м. Києва на рівні 5,5%, і, як показують епідеміологічні дослідження, ця цифра мінімум втричі нижча за реальну [8–10]. Така сумна статистика обумовлена, передусім, погіршенням екологічної ситуації у світі останніми роками, оскільки доведено, що алергенні рослини набувають ще більшої алергенності в умовах екологічного дисбалансу. Рядом досліджень доведена здатність пилку акумулювати на своїй поверхні важкі метали, що вірогідно сприяє змінам його генетичної інформації [11]. Особливу актуальність ця проблема має для регіонів з високим рівнем індустріального розвитку. За даними Р.М. Альошиної (2006), 40% території України вважається екологічно забрудненою. Чималий внесок належить Запорізькому регіону та м. Запоріжжя, промислова інфраструктура якого налічує понад 150 підприємств енергетичної, металургійної, машинобудівної, хімічної та радіаційної промисловості, викиди від яких складають майже 92% загальної кількості забруднюючих речовин міста. Їх гранично допустимі концентрації перевищені в декілька разів [12, 13]. Саме тому Запоріжжя добре відоме всім алергологам нашої країни як місто з великою поширеністю пилкової алергії. У вересні 2004 р. протягом 7 днів до лікарень міста було госпіталізовано понад 1500 дітей, третина яких — з нападами ядухи та важкими бронхообструктивними синдромами на тлі вже існуючого риніту/ринокон'юнктивіту. Це спонукало нас до більш детального вивчення причин цього явища.

Відомо, що реакція організму людини на пилок може клінічно проявлятися у вигляді ураження різних систем організму: це респіраторні симптоми (алергічний риніт, бронхіальна астма), шкірні (атопічний дерматит, кропив'янка), неврологічні (цефалгія, синдром Мен'єра, пилкова інтоксикація), ураження шлунково-кишкового, уrogenітального трактів, очей та оболонки серця [14]. Найбільш частими проявами є симптоми з боку респіраторних шляхів, дуже рідко зустрічаються шкірні прояви і зовсім як казуїстичні випадки — інші форми. Ринокон'юнктивіт, за даними різних дослідників, зустрічається у 50–100% хворих з алергією на пилок [5,12,15–18]. Друге місце посідає бронхіальна астма (БА), яка реєструється у 33–68,8% дітей із алергічним сезонним ринокон'юнктивітом (АСРК) [5,19,20]. Ізольована пилкова астма, за даними В.А. Адо, датованими 1991 р., зафіксована тільки у 4% пацієнтів. У літературі ми не зустрічали пізніших аналогічних досліджень. У більшості випадків пилкова сенситизація зумовлює сезонні загострення на тлі цілорічних форм із максимумом у сезон цвітіння бур'янів (87,9%) [7,14].

Не так давно вчені вважали, що для достатньої продукції протипилкових антитіл потрібно від 8 до 15 сезонів палінації, сьогодні симптоми полінозу виникають у 2–3-річних дітей [15,17,21–23]. Маніфестація полінозу частіше припадає на вік 5–6 років, при цьому порядок дебюту симптомів може бути різним: АР — потім БА, БА — потім АР або вони виникають разом. За даними літератури, 96,4% пилкової астми має легкий та середньої важкості перебіг [7,24–26].

Окремою проблемою є те, що своєчасність виявлення хворих на пилкову алергію складає до 10% у разі ураження верхніх дихальних шляхів та до 25% у разі наявності симптомів БА. За даними О.М. Сафронової та С.М. Недельської (1986), у 86% хворих на поліноз діагноз

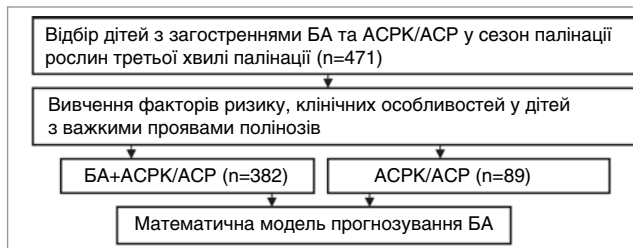


Рис.1. Дизайн дослідження

був встановлений через 3 роки від початку захворювання. І.В. Гогунська (2009) свідчить, що 60% дорослих пацієнтів звертаються за спеціалізованою допомогою через 10 та більше років, тому навіть за наявності сучасних методів діагностики у 53% пацієнтів діагноз встановлюють через 3 роки та пізніше [1,16,25,27,28]. Це пов'язане з низькою прихильністю пацієнтів до лікування, що призводить до обтяження клінічної картини і пояснює високу частоту пилкової БА, яка зареєстрована у 13,7–66,7% дітей з полінозом [5,7,17,29,30,31].

Матеріал і методи дослідження

Співробітниками кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету було проведено роботу з вивчення перебігу пилкової алергії на когорті дітей, госпіталізованих до алергологічного відділення КУ «Запорізька міська багатопрофільна дитяча лікарня № 5» з відповідними симптомами. Дизайн дослідження передбачав аналіз архівних історій хвороб дітей, госпіталізованих до відділення з респіраторними симптомами у серпні-вересні 2004–2009 рр. (рис.1).

Для аналізу відібрано 859 історій хвороб дітей віком від 5 до 18 років. Серед них 388 пацієнти виявилися госпіталізованими повторно, тому після виключення цих випадків залишилася 471 історія хвороби дітей, які були включені у дослідження. Як показано на рис.1, історії було поділено на 2 групи: 382 історії хвороб дітей з проявами пилкової БА (БА+АСРК/АСР) та 89 — з ізольованим алергічним сезонним ринокон'юнктивітом/алергічним сезонним ринітом (АСРК/АСР).

Серед історій хвороб, які вилучено з обробки, 56 (14,43%) пацієнтів були госпіталізовані щорічно у сезон пилкування рослин літньо-осінньої хвилі палінації протягом 6-ти років. Причиною щорічного надходження до стаціонару у переважній більшості (89,3%) була відсутність адекватної терапії, або повна її відсутність, оскільки пацієнти не дотримувалися рекомендацій, не лікувалися і, як наслідок, щорічно потрапляли до лікарні. Тільки 6 (10,7%) дітей перебували під спостереженням алерголога та отримували рекомендоване лікування, і їх госпіталізації до лікарні були пов'язані з особливостями перебігу захворювання. У 48 пацієнтів із тих, що не лікувались, хоча б один раз зареєстровано важкий напад задухи, з приводу якого дитина була госпіталізована до відділення реанімації та інтенсивної терапії.

Інші 332 (85,57%) пацієнти були госпіталізовані до лікарні двічі у різні роки. Причинами повторних госпіталізацій серед них в 75,3% випадків було погіршення перебігу полінозу у вигляді приєднання БА, а у 24,7% — алергічного кон'юнктивіту.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз клінічного перебігу захворювання 471 госпіталізованого пацієнта з полінозами, спричиненими пилком рослин літньо-осінньої хвилі палінації, показав, що серед них хлопчиків було 336 (71,34%), а дівчаток — 135 (28,66%), що повторює загальну статеву структуру будь-якого алергічного захворювання (табл. 1).

Серед госпіталізованих дітей з полінозом переважна більшість випадків (31,42%) припадає на вік 11–14 років (табл. 2).

У всьому світі спостерігається «помолодження» АЗ [32]. Аналіз даних, отриманих відносно нашого регіону, показав, що якщо в 2004 р. середній вік дітей з полінозом до пилку рослин третьої хвилі палінації дорівнював $11,46 \pm 3,89$ у разі наявності БА та $11,45 \pm 3,88$ при АСРК/АСР (табл. 1), то у 2009 р. він становив $10,56 \pm 4,42$ та $10,63 \pm 4,24$ відповідно ($p < 0,05$). За нашими даними, на кінець 2009 р. кількість дітей до 6 років, госпіталізованих до алергологічного відділення, становив 17,41% (табл. 2).

Таблиця 1

Середній вік обстежених дітей у групах спостереження

Клінічна характеристика	група 1	група 2
Вік, М±m	11,35±4,17	11,26±4,24
Середній вік в 2004 р., М±m	11,46±3,89	11,45±3,88
Середній вік в 2009 р., М±m	10,56±4,42	10,63±4,24
Стать (хлопчики/дівчата) (абс., %)	278 (72,77%) /104 (27,23%)	58 (65,17%) /31 (34,83%)

Таблиця 2

Розподіл госпіталізованих дітей з полінозом за віком (n=471)

Вік	Кількість дітей (абс., %)
до 6 років	82 (17,41%)
7–10 років	105 (22,29%)
11–14 років	148 (31,42%)
15–18 років	136 (28,87%)

Таблиця 3

Варіанти дебюту та строки виникнення важких проявів полінозу у дітей

Ознака	група 1	група 2
БА виникла першою	25,83%	0%
Кількість років перед виникненням симптомів АР, М±m	4,13±2,79	-
АСРК/АСР виник першим	31,13%	100%
Кількість років перед виникненням симптомів БА, М±m	1,45±2,46	-
БА та АСРК/АСР виникли разом	43,05%	0%

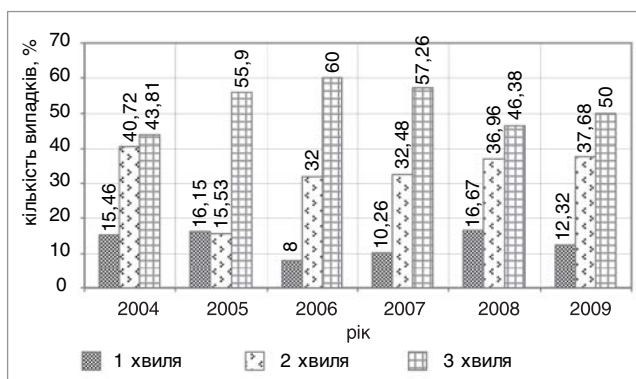


Рис. 2. Кількість загострень полінозу залежно від паттерну цвітіння рослин-провокаторів

У структурі пилкової астми переважали легкі (48,41%) та середньої важкості варіанти перебігу (51,59%). Причому у 48 дітей (12,57%) із середньоважким перебігом БА хоча б один раз у житті зареєстровано важкий напад задухи з лікуванням у відділенні інтенсивної терапії. Ізольована пилкова астма зустрічалася в 3,4% клінічних ситуацій, що збігається з даними інших дослідників [12,14].

Серед усіх дітей з полінозом майже у половини (49,04%) реєструвались прояви кон'юнктивіту. Але достовірно частіше (до 60%) кон'юнктивіт спостерігався у дітей 1-ї групи ($p < 0,05$). Наші дані збігаються з дослідженням С.А. Riedi (2010), яке з'ясувало, що поєднане ураження слизової оболонки бронхів, носа та очей зустрічається вдвічі рідше, ніж комбінація АР та алергічного кон'юнктивіту (АК) [33].

Аналіз варіантів дебюту та термінів маніфестації полінозу у дітей групи спостереження виявив, що майже у половини дітей (43,05%) початок полінозу супроводжувався одночасним ураженням нижніх та верхніх відділів респіраторного тракту (табл. 3).

У 25,83% пацієнтів захворювання стартувало з клінічних симптомів астми, а у 31,13% — з ізольованого АСРК/АСР. У пацієнтів 1-ї групи прояви АСРК/АСР приєдналися в середньому через $4,13 \pm 2,79$ року після виникнення симптомів астми. Формування АР у дітей 2-ї групи припадало на середній вік 8 років, що на 3 роки пізніше, ніж у дітей 1-ї групи ($p < 0,05$). Тобто чим раніше починався АР рослинного походження, тим важчий клінічний перебіг він мав.

Аналіз кількості випадків госпіталізації показав, що у Запорізькому регіоні протягом 2004–2009 рр. кількість важких загострень полінозу була відносно стабільною, складаючи від 117 до 194 випадків щорічно. На рис. 2 наведено розподіл загострень полінозу залежно від періоду їх реєстрації (квітень–травень, червень–липень або серпень–

вересень, що відповідає 1-й, 2-й та 3-й хвилям палінації (згідно календаря цвітіння рослин нашого регіону) [34].

Як видно з рис. 2, протягом 2004–2009 рр. максимальна кількість загострень спостерігається саме у третю хвилю палінації, яка характеризується цвітінням переважно бур'янів (амброзія, полин, лобода).

Таким чином, найбільш часті та важкі симптоми полінозу розвиваються при квітненні рослин третьої хвилі палінації, що спонукало нас до вивчення факторів ризику погіршення перебігу полінозу.

Реалізація atopічного генотипу перебігає при сполученні базових факторів (генетичних) із зовнішньосередовищними [21,32,35]. Загальновідомими ризик-факторами розвитку алергічних захворювань вважаються патологія вагітності, недоношеність, медикаментозний вплив у періоді новонародженості, відсутність грудного вигодовування. В подальшому на спровокованому фоні відбувається реалізація atopічного маршу. Імунна відповідь на пилки, як фактор сенситизації, та розвиток алергічного захворювання, зумовленого ним, має ті самі фактори ризику, що алергічні захворювання взагалі. Але у деяких дітей поліноз перебігає з формуванням астми, а у деяких залишається на етапі ринокон'юнктивіту. Для дослідження чинників, що сприяють розвитку пилкової астми у дітей з АСРК/АСР, було проведено аналіз факторів перинатального анамнезу і житлових умов дітей групи спостереження (табл. 4).

Як видно з даних, наведених у табл. 4, патологічний перебіг вагітності у вигляді гестозу був суттєвим фактором ризику розвитку пилкової астми у дитини ($p < 0,05$, $OR = 1,15$). В анамнезі дітей, які в подальшому сформували БА, достовірно частіше зустрічалася патологія респіраторної системи в неонатальному віці з лікуванням у відділенні реанімації або інтенсивної терапії ($p < 0,05$, $OR = 1,16$). Ці діти або повністю перебували на штучному вигодовуванні, або отримували грудне молоко менше 6-ти місяців ($p < 0,05$ між групами), але цей фактор не впливав на формування астми у дітей з ринокон'юнктивітом ($OR = 1,02$). Часті гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) у ранньому віці також підвищували ризик формування БА у дітей з АСРК/АСР ($p < 0,05$, $OR = 1,17$). Щодо проявів алергії в цей період (харчової та/або медикаментозної), то їх частота в обох групах була майже однаковою і не є фактором ризику формування пилкової астми у дітей з АР до рослин третьої хвилі палінації ($p > 0,05$).

Оскільки умови проживання дітей займають досить важке місце у процесі формування астми та виникненні загострень полінозу, було вивчено роль побутових факторів (табл. 5).

Згідно отриманих даних, БА частіше ($p < 0,05$, $OR = 1,25$) формувалася у дітей з АСРК/АСР, житло яких знаходилося нижче 6 поверху (5 поверх та нижче при проживанні у

Таблиця 4

Найбільш вагомі фактори перинатального та алергологічного анамнезу у дітей з алергією до рослин третьої хвилі палінації

Фактор ризику	1 група, %	2 група, %	OR
Загроза переривання вагітності	30,8	21,4*	1,09
Прояви гестозу	28,0	14,3*	1,15
Патологія респіраторної системи на 1-му місяці життя	18,7	8,2*	1,15
Лікування у ВПН/АІТ	17,2	7,1*	1,16
Грудне вигодовування менше 6 місяців	71,6	65,8*	1,02
Часті ГРЗ на 1-му році життя	32,1	15,0*	1,17
Ускладнення ГРЗ	91,5	86,1	1,1
Алергічні реакції на 1-му році життя, усього	68,1	59,2	1,08

Примітка: * — $p < 0,05$ між групами, OR — відношення шансів.

Таблиця 5

Питома вага житлових умов у дітей з полінозом до рослин літньо-осінньої хвилі палінації

Фактор ризику	група 1, %	група 2, %	OR
Будинок приватний	17,79	10,67	1,1
Вік житла більше 10 років	96,81	95,71	1,07
Проживання нижче 6 поверху	78,91	56,76*	1,25
Відсутність у дитини окремої кімнати	17,57	17,19	0,93
Килимові покриття	65,12	61,19	1,03
Домашні тварини	19,05	28,95	0,87
Наявність ознак вологості у житлі	12,28	4,55	1,15
Вологе прибирання рідше 1 разу на тиждень	55,14	52,78	1,02
Наявність рослин у житлі	50,54	68,97*	0,88
у тому числі квітучих	19,63	24,24	0,84

Примітка: * — $p < 0,05$ між групами.

Таблиця 6

Прогностичні фактори розвитку БА у дітей з пилковим ринокон'юнктивітом

Прогностичний фактор	Коефіцієнт регресії	Стандартна похибка	Критерій Стьюдента	Відносний ризик	Статистика Вальда	Ймовірність похибки
Проживання нижче 6 поверху (z1)	0,63	0,25	2,52	1,87	6,38	0,01
Звернення до алерголога пізніше, ніж через 2 роки після появи перших симптомів АР (z2)	1,02	0,32	3,16	2,78	9,99	0,001

багатоповерховому будинку та проживання в приватному будинку). Інші житлові умови суттєво не впливали на розвиток у цих дітей поленової астми. Деякі вчені досліджували концентрацію пилку залежно від висоти вимірювання над рівнем моря. Виявилось, що максимальна кількість пилку реєструється на висоті не вище за 20–30 м [36–40].

Аналіз клінічного перебігу полінозу показав, що початок АСР у дітей з пилковою астмою припадає на вік 5–8 років, що приблизно на 3 роки раніше, ніж у дітей без БА ($p < 0,05$). Тому ранній дебют АСРК/АСР, спричиненого рослинами третьої хвилі палінації, слід розглядати як ризик-фактор формування пилкової астми.

У клінічній епідеміології взаємодія декількох причин розглядається з двох позицій: коли наслідком сумісного впливу факторів є або підсилення ефекту, що спостерігається (в математичному моделюванні визначений як синергізм), або його зменшення (антагонізм) [41]. Вплив чинників визначається як синергістичний, коли сума OR (відношення шансів) кожного з факторів, включених до аналізу, менше OR їх поєднаного впливу. У роботі було досліджено взаємозв'язки варіантів поєднання двох

основних факторів ризику, отриманих при попередніх розрахунках (всі можливі комбінації поєднання). Результати сумісного впливу найбільш вагомими факторів ризику (ФР) відображено на рис. 3.

Деякі фактори у разі їх поєднання підвищували ризик розвитку пилкової астми у дітей з АСРК/АСР у 6 разів. А саме, якщо дитина народилася від вагітності з проявами гестозу і після народження лікувалась у відділенні реанімації або патології новонароджених з приводу важкого захворювання респіраторного тракту, то ризик формування астми в цьому випадку зростає в 7 разів (OR=6,9 проти 2,3 OR1+OR2). Якщо дитина з АСРК/АСР народилася від патологічної вагітності, перенесла захворювання респіраторних шляхів в неонатальному періоді, лікувалась з цього приводу у вищевказаних відділеннях і в подальшому зростала у вологому приміщенні та нижче за 6 поверх, ризик розвитку пилкової астми підвищувався в 5 разів (OR=5,2 проти 2,4).

Поєднання ролі інфекцій з чинниками патологічного перебігу вагітності та неонатального періоду дитини нами було розцінено як антагоністичне. У разі поєднання цих факторів ризик розвитку пилкової астми нижчий в 6 разів (OR=0,32 проти 2,32) [69].

Таким чином, для визначення дійсно значущих факторів ризику необхідно проведення комплексної оцінки їх впливу.

Наступним етапом роботи (враховуючи попередні дані про більш швидкий розвиток астми у дітей з раннім дебютом АР) було математичне моделювання ситуації з використанням аналізу Каплана–Мейєра та регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса [42].

Окрім факторів ризику до аналізу було включено такий фактор, як звернення до алерголога пізніше, ніж через 2 роки від дебюту АСРК/АСР. Виявилось, що не всі з перерахованих факторів суттєво впливають на формування БА, тобто мають значення для прогнозу. Було залишено найбільш значущі фактори для побудови рівняння регресії (табл. 6).

Модель, яку ми отримали, мала високу статистичну значущість ($\chi^2=16,0138$, $p=0,00033$), а рівняння регресії в цьому випадку виглядає наступним чином:

$$h(t) = \exp(0,63 \cdot z1 + 1,02 \cdot z2).$$

Тобто, якщо у дитини немає жодного з прогностичних факторів, то $h(t)$ («hazard» — ризик) дорівнює 1,0 (exp

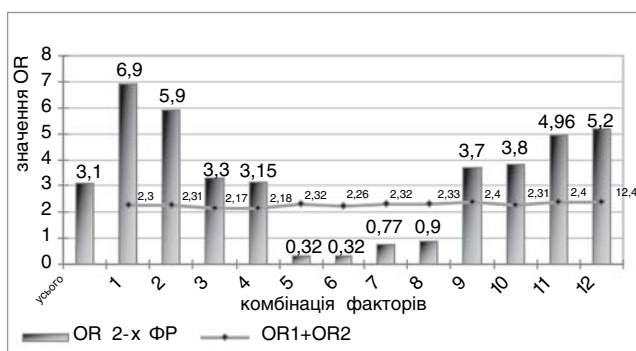


Рис. 3. Результати аналізу статистичної взаємодії основних ризик-факторів формування пилкової астми у дітей з пилковим ринокон'юнктивітом:

Поєднання факторів: 1 — прояви гестозу+респіраторні симптоми на 1-му місяці життя, 2 — гестоз+лікування в АІТ/ВІПН, 3 — респіраторна патологія неонатального періоду+відсутність грудного вигодовування, 4 — лікування в АІТ/ВІПН+відсутність грудного вигодовування, 5 — часті ГРЗ+гестоз, 6 — часті ГРЗ+загроза переривання, 7 — часті ГРЗ+респіраторна патологія в неонатальному періоді, 8 — часті ГРЗ+лікування в АІТ/ВІПН, 9 — хвороба на 1-му місяці життя+розташування житла нижче 6 поверху, 10 — житло нижче 6 поверху+недоношеність, 11 — розташування житла нижче 6 поверху+лікування в АІТ/ВІПН, 12 — розташування житла нижче 6 поверху+вологе житло.

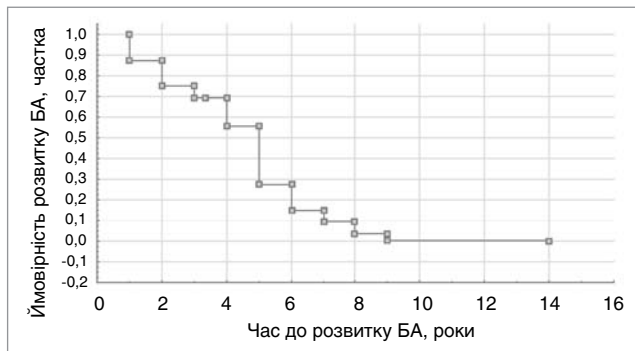


Рис. 4. Вірогідність розвитку БА у дітей з пилковим АСРК/АСР через певні проміжки часу за наявності прогностичних факторів.

0=1). За наявності обох факторів прогнозу ризик вищий у 5 разів.

Графічне зображення вірогідності розвитку БА у дітей з пилковим АСРК/АСР за наявності описаних прогностичних факторів наведено на рис. 4. Вірогідність розвитку БА протягом першого року захворювання складає 88–100%, через 2 роки – 75–88%, через 3 – 69–75%, через 4 – 55–69%, через 5 – 28–55% (рис. 4).

Результатами аналізу Каплана–Мейєра підтверджено, що у 25% хворих на пилковий АСРК/АСР формування БА відбулося протягом першого року захворювання, у 50% – через 2 роки, 75% дітей – через 5 років.

Отримані дані свідчать про необхідність диспансерного обліку та лікування дітей, що страждають на пилко-

вий риніт, особливу увагу приділяючи пацієнтам із поєднанням прогностичних факторів.

На нашу думку, той обсяг медикаментозної терапії, що існує сьогодні для лікування АР та БА, цілком достатній для досягнення контролю над захворюваннями. І майстерність лікаря полягає не тільки у призначенні адекватної терапії, але і у досягненні комплайєнсу з хворим, оскільки, як доводять наведені вище дані, тільки своєчасно отримуване лікування здатне запобігти погіршенню перебігу пилкової алергії.

Ми використовуємо для лікування АР пилкової етіології розроблений нами алгоритм лікування цих хворих (рис. 5). Власний клінічний досвід та рекомендації вітчизняних і міжнародних протоколів з лікування АР і БА свідчать про вкрай низьку ефективність препаратів кромогліцевої кислоти. А тому, враховуючи особливості алергічних реакцій на пилок, вважаємо недоцільним використання кромонів. У випадку полінозу призначення цих препаратів тільки продовжує термін персистенції алергічного запалення, оскільки початок їх дії припадає на 6–7 день лікування, максимум дії – на 14-й день, кратність прийому – 4 рази на добу, що суттєво знижує комплаєнс. Препаратами першої лінії слід вважати топічні (назальні) глюкокортикостероїди, до яких у випадку їх неефективності впродовж 4–5 діб додають системні антигістамінні препарати. Якщо пацієнт вже має БА, до базисної протизапальної терапії (навіть за відсутності клінічних проявів загострення астми на момент загострення риніту), має сенс додавати антагоністи лейкотрієнових рецепторів.

Звичайно, сучасну алергологію неможливо уявити без алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ). Переваги

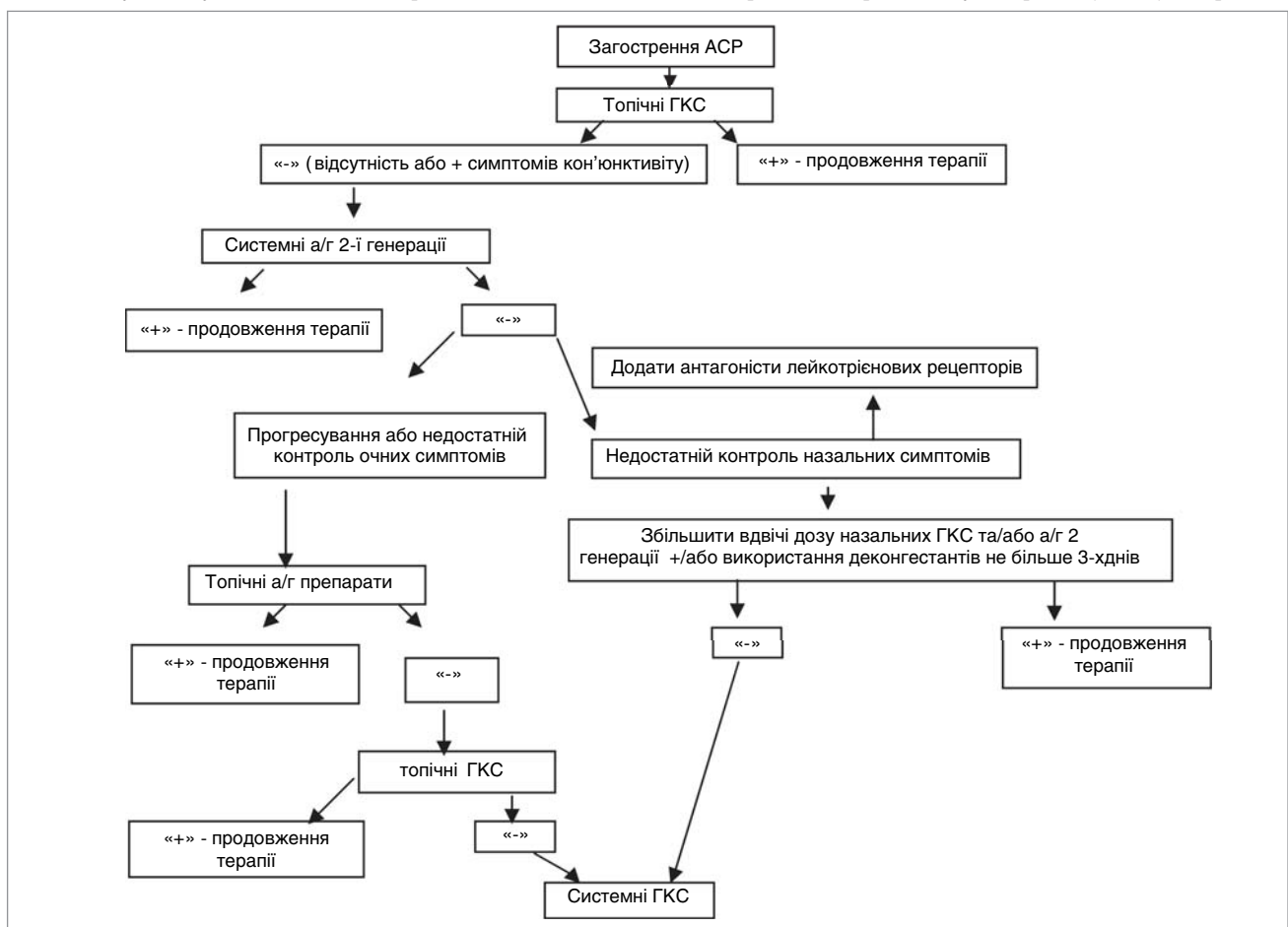


Рис. 5. Алгоритм призначення фармакотерапевтичних засобів при середньоважкому/важкому пилковому ринокон'юнктивіті

цього методу лікування відомі давно, а такий вплив на перебіг АЗ не має жоден із фармакотерапевтичних засобів. Поряд із використанням сучасних фармакологічних препаратів, кожному із своїх пацієнтів ми наполегливо пропонуємо лікування за допомогою АСІТ.

Висновки

Пацієнти з пилковим АР дуже швидко формують БА, особливо якщо дебют АР відбувся до 8-річного віку. При

цьому у чверті з цих хворих маніфестація астми відбувається впродовж першого року після дебюту пилкового риніту. Однією з основних причин такого швидкого приєднання астми слід вважати не тільки фактори генетичної схильності та умови проживання хворого, але і відсутність адекватної терапії АР. Використання сучасних засобів фармакотерапії пилкового риніту у поєднанні із алергенспецифічною імунотерапією дозволить запобігти обтяженню перебігу полінозу та приєднання БА.

ЛІТЕРАТУРА

- Бержец В. М. Клинико-этиологические особенности аллергических заболеваний у детей и подростков Тульской области / В. М. Бержец, С. В. Хлгатын, Ж. М. Злобина // Аллергол. и иммунол. — 2005. — Т. 6, № 2. — С. 165.
- Горячкина Л. А. Распространенность аллергических заболеваний среди взрослого населения Удмурдской республики / Л. А. Горячкина, Н. Г. Астафьева, Е. В. Яковлева // Аллергология. — 2005. — № 1. — С. 17—20.
- Ковзел Е. Ф. Эпидемиология аллергических заболеваний в Северо-западном регионе Российской Федерации / Е. Ф. Ковзел, А. В. Богова // Аллергол. и иммунол. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 50.
- Манжос М. В. Особенности течения поллиноза и аэропаллинологическая характеристика в г. Пензе / М. В. Манжос, Д. В. Рыжкин, Т. М. Желтикова // Аллергология. — 2004. — № 2. — С. 29—33.
- Умаров Д. С. Распространенность поллиноза у детей школьного возраста в г. Душанбе / Д. С. Умаров, М. А. Гафарова // Аллергология. — 2006. — № 2. — С. 29—32.
- Хакбердыев М. М. Эпидемиология и этиология аллергических заболеваний у детей в условиях крупного города / М. М. Хакбердыев, И. Р. Юлдашев, К. Ш. Дашкеров // Аллергол. и иммунол. — 2002. — Т. 3, № 2. — С. 303—304.
- Щербина О. Л. Клинико-этиологические особенности аллергопатологии во Владимире по данным городского аллерго-иммунологического отделения / О. Л. Щербина, О. Г. Петрякова, Е. Г. Рыжова // Аллергол. и иммунол. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 51.
- Ласица О. Л. Аллергология дитячого віку : учебник / О. Л. Ласица, Т. С. Ласица, С. М. Недельська. — К. : Книга плюс, 2004. — 368 с.
- Недельська С. М. Епідеміологія та фактори ризику бронхіальної астми у дітей — мешканців м. Запоріжжя / С. М. Недельська // Астма та алергія. — 2005. — № 2—4. — С. 64—68.
- Risk factors for allergic rhinitis in Costa Rican children with asthma / Bunyavanich S., Soto-Quiros M. E., Avila L. [et al.] // Allergy. — 2010. — Vol. 65, issue 2. — P. 256—263.
- Дзюба О. Ф. Изучение пыльцы из поверхностных проб для оценки качества окружающей среды [Электронный ресурс] / О. Ф. Дзюба // Нефтегазовая геология. Теория и практика. — 2006. — № 1. — Режим доступа : <http://www.ngtr.ru>. — Название с экрана.
- Альошина Р. М. Пыльцевая аллергия: клинико-аллергологическая диагностика и специфическая иммунотерапия / Р. М. Альошина // Кліні. імунол., алергол., інфектол. — 2006. — № 2. — С. 4—9.
- Екосистема великого промислового міста України та діти першого року життя / Лук'янова О. М., Резніченко Ю. Г., Антипкін Ю. Г. [та ін.]. — Запоріжжя : Дике поле, 2005. — 221 с.
- Княжеская Н. П. Поллиноз / Н. П. Княжеская, М. О. Потапова, И. В. Яковенко // Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. — 2005. — № 1. — С. 2—4.
- Беляева С. Н. Поллиноз к кипарису на ЮБК / С. Н. Беляева, М. И. Говорун // Иммунопатол. Аллергол. Инфектол. — 2008. — № 3. — С. 39—43.
- Allergic conjunctivitis in Portugal: a cross-sectional survey of clinical characteristics and quality of-life / Delgado L., Palmares J., Cidade M. [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2010. — Vol. 125. — P. 31.
- Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2009 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen) // Allergy — 2008. — Vol. 63, Suppl. 86. — P. 8—160.
- Sih T. Allergic rhinitis in the child and associated comorbidities / T. Sih, O. Mion // Pediatr. Allergy Immunol. — 2010. — Vol. 21. — P. E107—E113.
- Балаболкин И. И. Аллергические риниты у детей / И. И. Балаболкин // Аллергология. — 2000. — № 3. — С. 34—38.
- Черняк Б. А. Аллергические риниты в Восточной Сибири: распространенность, этиологическая характеристика и взаимосвязь с бронхиальной астмой в разных возрастных группах / Б. А. Черняк, С. В. Тяренкова, С. Н. Буйнова // Аллергология. — 2002. — № 2. — С. 3—9.
- Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы / Балаболкин И. И., Смирнов И. Е., Булгакова В. А. [и др.] // Иммунопатол. Аллергол. Инфектол. — 2006. — № 1. — С. 26—35.
- Gennaro D'Amato. Allergic pollen and Urban Air Pollution in the Mediaterranean Area [Electronic resource] / Gennaro D'Amato. — 2009. — Access mode : <http://eaaci.net/sections-a-igs/ig-on-aerobiology-a-pollution/education/664-allergic-pollen-and-urban-air-pollution-in-the-mediterranean-area>. — Title from a screen.
- Wark P. A. Asthma exacerbation-3: pathogenesis / Wark P. A., Gibson P. G. // Thorax. — 2006. — Vol. 61. — P. 909—915.
- Бездетко Т. В. Пути оптимизации лечения бронхиальной астмы / Т. В. Бездетко, Т. Ю. Хімич, Е. В. Авдєєва // Астма та алергія. — 2009. — № 1—2. — С. 51—54.
- Гогунська І. В. Полівалентна сенсibilізація до побутових алергенів: алергічний риніт та бронхіальна астма / І. В. Гогунська // Астма та алергія. — 2009. — № 1—2. — С. 98—99.
- Садовничая Л. Т. Клинико-иммунологическая характеристика пыльцевой бронхиальной астмы у детей / Л. Т. Садовничая, И. А. Никитина // Аллергол. и иммунол. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 88.
- Пухлик Б. М. Лікарям загальної практики: діагностика алергічних захворювань / Б. М. Пухлик // Кліні. імунол., алергол., інфектол. — 2006. — № 1. — С. 85—88.
- Пухлик Б. М. Специфические методы лечения аллергических заболеваний / Б. М. Пухлик // Кліні. імунол., алергол., інфектол. — 2006. — № 3. — С. 85—88.
- Гатупов Р. Р. Поллиноз как возможная причина инвалидности населения / Р. Р. Гатупов // Аллергол. и иммунол. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 56.
- Петрова Т. И. Распространенность бронхиальной астмы у школьников г. Чебоксары / Т. И. Петрова, В. Б. Гервазиева, С. Л. Кожевникова // Аллергол. — 2004. — № 4. — С. 35—38.
- Agache I. Asthma risk factors and phenotypes in children and in adults with seasonal allergic rhinitis / I. Agache, C. Ciobanu // J. All. Clin. Immunol. — 2010. — Vol. 125. — P. 2.
- GINA (Global strategy for asthma management and prevention) [Electronic resource]. — 2011 Update. Access mode : <http://www.ginaasthma.org>. — Title from a screen.
- Riedi C. A. Prevalence of allergic conjunctivitis: a missed opportunity? / C. A. Riedi, N. A. Rosario // Allergy. — 2010. — Vol. 65. — P. 131—132.
- Пилковий календар Запоріжжя / Приходько О. Б., Стеблюк М. В., Ємець Т. І. [та ін.] // Запоріж. мед. журн. — 2010. — Т. 12, № 1. — С. 19—22.
- Factors responsible for differences between asymptomatic subjects and patients presenting an IgE sensitisation to allergens. A GA2LEN project / Bousquet J., Anto J. M., Bachert C. [et al.] // Allergy. — 2006. — Vol. 61. — P. 671—680.

36. Залиская О. Н. Фармакоэкономика: теоретические и практические направления исследований [Электронный документ] / О. Н. Залиская, Б. Л. Парновский. — Режим доступа : <http://www.provi-sor.com.ua/archive/2000/N13/pharmec.php>. — Заглавие с экрана.
37. Aylor D. E. Quantifying aerial dispersal of pollen in relation to outcrossing in maize [Electronic resource] / D. E. Aylor, M. T. Boehm, E. J. Shields. — Access mode : <http://ams.confex.com/ams/pdfpapers/78425.pdf>. — Title from a screen.
38. IL-13 gene polymorphisms modify the effects of exposure to tobacco smoke on persistent wheeze and asthma in childhood, a longitudinal study / Sadeghnejad A., Karmaus W., Arshad S. H. [et al.] // Resp. Research. — 2008. — Vol. 9. — P. 2.
39. Mouse models to unravel the role of inhaled pollutants on allergic sensitisation and airway inflammation / Maes T., Provoost S., Lanckacker E. [et al.] // Resp. research. — 2010. — Vol. 11, issue 7. — P. 9116—9118.
40. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One / Asher M., Stewart A., Mallol J. [et al.] // Resp. Research. — 2010. — Vol. 11, issue 8. — doi: 10.1186/1465—9921—11—8.
41. Флетчер Р. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. — М. : Медиа Сфера, 1998. — 352 с.
42. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / Л. Ю. Реброва. — М. : Медиа-сфера, 2006. — 305 с.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА ПЫЛЬЦЕВОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

С.Н. Недельская, Д.А. Ярцева, В.И. Мазур, И.В. Солодова, Т.Г. Бессикало, Т.В. Тарасевич

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Цель исследования: изучение течения пыльцевой аллергии на когорте детей, госпитализированных в аллергологическое отделение КУ «Запорожская городская многопрофильная детская больница № 5» с соответствующими симптомами.

Пациенты и методы. Дизайн исследования предполагал анализ архивных историй болезней детей, госпитализированных в отделение с респираторными симптомами в августе-сентябре 2004–2009 гг. Для анализа отобрано 859 историй болезней детей в возрасте от 5 до 18 лет.

Результаты. Показано, что и в Запорожском регионе наблюдается «омоложение» пыльцевой аллергии; доказано, что изолированная пыльцевая астма — патология, которая встречается у 3,4% пациентов с поллинозом, а у остальных астма сочетается с аллергическим ринитом (АР). Выделены основные факторы перинатального, аллергологического анамнеза и условий проживания, приводящих к ухудшению течения пыльцевого ринита и формирования у пациентов бронхиальной астмы (БА). При этом на основании математического моделирования доказано, что у 75% пациентов астма дебютирует в течение 5-ти лет. Наиболее существенным прогностическим фактором выступает отсутствие адекватной и своевременной противовоспалительной терапии ринита. Приведен собственный алгоритм использования фармпрепаратов для контроля симптомов ринита.

Заключение. Пациенты с пыльцевым АР очень быстро формируют БА, особенно если дебют АР произошел до 8-летнего возраста. Причем у четверти этих больных манифестация астмы происходит в течение первого года после дебюта пыльцевого ринита. Одной из основных причин такого быстрого присоединения астмы следует считать не только факторы генетической склонности и условия проживания больного, но и отсутствие адекватной терапии АР. Использование современных средств фармакотерапии пыльцевого ринита в сочетании с аллергенспецифической иммунотерапией позволит предотвратить утяжеление течения поллиноза и присоединение БА.

Ключевые слова: поллиноз, дети, факторы риска, прогнозирование.

ALLERGIC RHINITIS AND BRONCHIAL ASTHMA OF POLLEN ETIOLOGY IN CHILDREN: A RETROSPECTIVE STUDY OF THE CLINICAL COURSE

S.N. Nedelskaya, D.A. Yartseva, V.I. Mazur, I.V. Solodova, T.G. Bessikalo, T.V. Tarasevich

Zaporozhye State Medical University, Ukraine

Objective: to study the course of pollen allergy on the cohort of children who were admitted to the hospital to the allergological department of KD «Zaporizhzhya City Multidisciplinary Children's Hospital № 5» with the relevant symptoms.

Patients and methods. The study design involves the analysis of children's disease archival histories admitted to the hospital to the department with respiratory symptoms in August-September 2004-2009yy. The 859 histories of children's diseases aged from 5 to 18 years were selected for the analysis.

Results. It is shown, that in the Zaporizhzhya region the «rejuvenation» of pollen allergy is observed; it is proved that isolated pollen asthma - a pathology that occurs in 3.4% of patients with pollen fever and for the rest asthma combined with allergic rhinitis. Main factors of perinatal, allergic history and living conditions, leading to a worsening of rhinitis and pollen formation in patients with bronchial asthma were marked. At the same time on the basis of mathematical modeling were demonstrated that in 75% of patient's asthma is debuted during 5 years. The most important prognostic factor is the lack of adequate and timely anti-inflammatory treatment of rhinitis. Own algorithm of the using of pharmaceutical preparations for the control of rhinitis symptoms is given.

Conclusion. Patients with pollen allergic rhinitis have a very quickly forming of bronchial asthma, especially if the debut of allergic rhinitis occurred before the age of 8. Moreover, in a quarter of these patients asthma manifestation takes place in the first year after the debut of the pollen rhinitis. One of the main reasons for the rapid accession of asthma should be considered not only the factors of genetic predisposition and living condition of the patient, but also the lack of adequate treatment of allergic rhinitis. The use of modern pharmaceutical preparation against the pollen rhinitis in combination with allergen specific immunotherapy will allow preventing heavier course of pollen fever and asthma connection.

Key words: pollen fever, children, risk factors, prognosis.

ПРЕПАРАТЫ ОТ КАШЛЯ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Проф. С.О. Ключников*

Российский государственный медицинский университет

По данным ВОЗ, ежегодно острыми респираторными вирусными инфекциями болеет каждый третий житель планеты. В России регистрируется 27,3–41,2 млн. случаев ОРВИ. Например, по данным за период с января по август 2010 г. в России зарегистрировано 18 186 278 случаев ОРВИ, при этом среди детей — 12 219 811 случаев. В США число заболевших гриппом составляет около 30 млн. человек в год.

Уже исходя из приведенной статистики становится очевидным, что участковым врачам, в том числе педиатрам, прежде всего приходится решать вопросы лечения и профилактики именно данной группы заболеваний. Значимым с практических позиций является риск развития различных осложнений ОРВИ. К их числу в первую очередь необходимо отнести:

- пневмонию и синусит, развитие которых, например, при риновирусной инфекции наблюдается до 85% случаев;
- стенозирующий ларинготрахеит;
- средний отит;
- обострение бронхиальной астмы;
- пиелонефрит.

Сложность ситуации усугубляется еще и многочисленностью возбудителей (более 300 вирусов), что исключает возможность создания и реализации специфической иммунопрофилактики всей группы ОРВИ и обуславливает неполноценность специфического иммунитета к возбудителям респираторных инфекций, способствуя многократному развитию заболеваний одной и той же этиологии. При этом постоянная антигенная изменчивость вирусов гриппа создает и возможность несоответствия штаммового состава гриппозных вакцин реально циркулирующим вирусам.

Данные обстоятельства вынуждают врачей применять весь арсенал средств симптоматической терапии. И, действительно, что же мы сегодня лечим при ОРВИ? Как правило, это три «состояния»: лихорадка, насморк и кашель. Не секрет, что количество лекарственных и нелекарственных средств, которые в невероятных объемах применяются на практике, исчисляется сотнями. Некоторые аспекты этой проблемы мы уже обсуждали [1,2]. Например, на основании анализа записей в амбулаторных картах было показано, что по частоте назначений самыми востребованными являются 3 группы препаратов — антибиотики, антигистаминные препараты и иммуномодулирующие средства. Результаты проведенного нами анализа записей в амбулаторных картах показали, что из общего числа детей первого года жизни каждому пятому из них (20,5%) назначались антибактериальные препараты. К 3-летнему возрасту число детей, получающих антибиотики, увеличивается до 28% и достигает уже 79,2% к 7 годам. При этом среднее число курсов антибактериальных препаратов варьировало от 2,0 до 3,2 на одного ребенка.

Достаточно сложным представляется и вопрос о назначении антигистаминных препаратов. По данным проведенного анализа, число детей первого года жизни, в лечении которых использовались эти средства, составило 40,9%, к трем годам — 56% и достигает 70,8% к семи годам. В среднем число курсов антигистаминных препаратов варьировало от 1,6 до 3,2 на одного ребенка. При этом не представляется возможным найти каких-либо иных обоснований для назначения антигистаминных препаратов, кроме как лечение ОРВИ. Так, у детей в возрасте от 1 года до 3 лет хлорпирамин назначался в 61% случаев, клемастин — в 26%, в группе детей до 7 лет хлорпирамин назначался уже в 100% случаев, а клемастин — только в 19%. В то же время именно для данной группы ЛС достаточно хорошо известны негативные эффекты, возникающие при их применении у детей, в частности сонливость, чувство усталости, сухость во рту, тошнота, запоры, возможны также повышение аппетита и увеличение массы тела [3,4].

Особого внимания заслуживает обнаруженный нами факт популярности разнообразных иммуномодулирующих средств, превышающей таковую у антибиотиков и антигистаминных препаратов. Безусловно, вызывает определенные сомнения целесообразность столь широкого применения иммуномодулирующих средств, особенно у детей первого года жизни — 47,7%. Необходимо подчеркнуть, что дети первого года жизни имеют незрелую, только формирующуюся иммунную систему, которая испытывает колоссальную антигенную нагрузку, и при этом в каждом втором случае подвергаются дополнительно активной «модуляции». Анализ медицинской документации наводит на мысль, что педиатры назначают данные препараты вообще без каких-либо обоснований, «на всякий случай», или, что значительно чаще, для лечения острых проявлений ОРВИ. Достаточно детально изученные особенности реакций иммунной системы на антигенную, в частности, вирусную агрессию, свидетельствуют, как минимум, о неэффективности модуляции или стимуляции организма иммуностропными средствами в острый период респираторного заболевания, поскольку ощутимые изменения ответа могут выявляться только к 14–21-му дню от начала воздействия.

К 3-летнему возрасту число детей, получивших иммуномодулирующие препараты, увеличивается до 64% и достигает к 7 годам 66,7%. При этом среднее число курсов иммуномодулирующих препаратов варьировало в анализируемых группах от 1,3 до 3,0 на одного ребенка.

Обсуждая вопросы лекарственной «нагрузки» необходимо принимать во внимание и многочисленные факты использования для лечения детей гомеопатических средств и фитопрепаратов, суммарно отмеченные в амбулаторных картах у 46,5% детей (т.е. практически у

*Опубликовано: РМЖ. — 2011. — Т.19, №2.

каждого второго ребенка). Здесь уместно напомнить, что сегодня отсутствуют не только убедительные данные доказательной медицины об эффективности большинства из этих средств, но практически не изучены вопросы взаимовлияния и взаимодействия столь принципиально отличных друг от друга категорий препаратов. При этом активно тиражируемая «безопасность» гомеопатических средств способствует бесконтрольности их использования даже при развитии острых заболеваний у детей.

В 2010 году мы провели работу, итогом которой стал анализ применяемых лекарственных препаратов у детей при развитии кашля. Все использовавшиеся препараты были разделены самими родителями на основные и дополнительные. В результате выявлено, что в 80% случаев, когда среди клинических проявлений ОРВИ отмечался кашель, применялись противокашлевые и/или муколитические (или секретолитики) средства. Во второй по частоте назначений группе оказалась гипотермические препараты и иммуномодуляторы — по 53%. Следующими по частоте применения были антибактериальные препараты — 50%, что лишний раз подтверждает чрезмерное увлечение педиатрами именно этими ЛС, хотя многократно заявлялось о нецелесообразности использования антибиотиков при лечении неосложненных форм ОРВИ.

Интересная информация получена при анализе так называемой «дополнительной» группы. Оказалось, что к их числу родители относят антигистаминные средства — 53%, препараты для коррекции дисбиотических нарушений — 50% (точно такое же количество случаев, как и при приеме антибиотиков), витаминно-минеральные комплексы — 40% и снова иммуномодуляторы — 29%. Невольно возникает вопрос: какие и сколько же суммарно получает ребенок из числа основных и дополнительных препаратов при лечении кашля? Оказалось, что даже чаще, чем все вместе взятые противокашлевые и муколитические средства при кашле у детей используются иммуномодуляторы в 82% случаев.

Такое положение дел свидетельствует о необходимости не только совершенствования педиатрической амбулаторной службы, но и принципиального улучшения знаний и использования врачами новейших достижений медицинской науки.

Напомним, что если при продуктивном кашле целесообразно использование муколитиков и отхаркивающих препаратов, то при лечении ребенка с сухим кашлем требуется иной подход. При повышенной чувствительности дыхательных путей кашель теряет свою защитную функцию и не только не способствует выздоровлению, но и приводит к развитию осложнений. При сухом, интенсивном, мучительном кашле, нарушающем качество жизни пациента, показано симптоматическое лечение, то есть назначение противокашлевых средств. Выбор такового средства должен проводиться индивидуально с учетом механизма действия, противокашлевой активности препарата, риска возникновения побочных эффектов, наличия сопутствующей патологии и возможных противопоказаний.

Противокашлевые препараты отличаются по локализации своего действия — периферической или центральной. Чтобы снять приступ сухого раздражающего кашля, необходимо воздействовать на кашлевой центр, который находится в продолговатом мозге. Наркотические противокашлевые препараты обладают выраженным противокашлевым эффектом, но имеют низкий

профиль безопасности, т.к. характеризуются серьезными побочными явлениями: вызывают привыкание, угнетают дыхательный центр и могут уменьшать дыхательный объем. Негативными эффектами опиатов являются также возможность замедления моторики кишечника и возникновения запоров, сонливость, нарушение когнитивных функций. С учетом перечисленных эффектов наркотические препараты центрального действия крайне редко применяются у детей. Ненаркотические противокашлевые препараты центрального действия лишены указанных побочных эффектов, при этом эффективность современных средств из этой группы не уступает наркотическим препаратам.

К противокашлевым лекарственным средствам центрального действия относят наркотические (кодеин, кодтерпин и др.) и ненаркотические препараты (бутамира цитрат (Синекод), окселадин, глауцин декстрометорфан и др.). Ненаркотические противокашлевые лекарственные средства не уступают по эффективности кодеин-содержащим препаратам и при этом не оказывают угнетающего влияния на дыхательный центр, не вызывают привыкания. Среди ненаркотических противокашлевых препаратов следует выделить бутамират (Синекод).

Установлено, кроме того, что Синекод обладает отхаркивающим, умеренным бронходилатирующим и противовоспалительным действием, улучшает показатели спирометрии, снижая сопротивление дыхательных путей, а также насыщение крови кислородом. После приема внутрь бутамират быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, при этом его максимальная концентрация в плазме достигается примерно через 1,5 часа. При повторном назначении препарата концентрация в крови остается линейной, то есть не происходит накопления активного вещества. Кроме того, стоит отметить такое немаловажное свойство Синекода, нехарактерное для наркотических противокашлевых средств, как быстрое наступление максимального эффекта препарата: по данным нескольких клинических исследований уже через 2 часа после однократного применения Синекода наступает максимальный противокашлевый эффект, и полностью подавляется сухой кашель у 75–86% пациентов [6]. Кроме того, стоит отметить, что длительный прием препарата Синекод не влияет на функцию внешнего дыхания, а при хронических воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей может значительно улучшать спирометрические показатели [7].

Среди хорошо известных свойств данного препарата наряду с высокой клинической эффективностью важно отметить безопасность применения. Именно данная характеристика препарата — «безопасность» была убедительно доказана при использовании у детей, начиная с 2-месячного возраста.

Среди редких побочных проявлений, которые не превышают 1%, были отмечены: со стороны центральной нервной системы — головокружение, проходящее после снижения дозы препарата; со стороны желудочно-кишечного тракта — тошнота и диарея; аллергические реакции: возможны кожная сыпь и зуд.

К показаниям по применению препарата Синекода относятся: сухой кашель, коклюш, подавление кашля при хирургических вмешательствах и бронхоскопии, подавление кашля в пред- и послеоперационном периоде.

Для педиатров важное значение имеет удобная форма выпуска препарата. Так Синекод выпускается

для детей в виде капель для приема внутрь и в виде сиропа [8]. Режим дозирования Синекода зависит от возраста ребенка. При этом Синекод в виде раствора-капель назначают: детям от 2 мес до 1 года — по 10 кап 4 раза в сутки; детям от 1 года до 3 лет — по 15 кап 4 раза в сутки; детям 3 лет и старше — по 25 кап 4 раза в сутки. При использовании Синекода в виде сиропа рекоменду-

ют следующие дозировки: детям 3–6 лет — по 5 мл 3 раза в сутки; детям 6–12 лет — по 10 мл 3 раза в сутки; детям 12 лет и старше — по 15 мл 3 раза в сутки. Препарат назначают перед едой. Особо следует подчеркнуть, что при соблюдении рекомендуемых режимов дозирования Синекод характеризуется хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ключников С.О., Барсукова М.В., Суюндукова А.С., Дубович Е.Г. «Лекарственная нагрузка» у детей в амбулаторных условиях. Матер. объединенного форума детских врачей, г. Орел. Вестник РГМУ. 2008. №4(63). С. 182.
2. Ключников С.О., Барсукова М.В., Кантимирова Е.Л., Нечаева Н.Л. Часто болеющие дети. Лекции по педиатрии. Иммунология. 2010. Том 9. РГМУ. С. 127–144.
3. Малахов А.Б., Волков И.К., Малахова-Капанадзе МА. Антигистаминные препараты и их место в терапии аллергических заболеваний. Справочник поликлинического врача, 2007, № 1.
4. Пампура А.Н., Кожевников С.А. Антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний у детей. Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. 2008, №1. С. 7–12.
5. Козлов И.Г. Ренессанс иммуностимулирующей терапии. Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. 2008, №2. С. 4–13.
6. Materazzi F., Capao P., D'Urso B., Visco A. Note terapeutiche sul butamirato citrato. Gazz. med. ital. 1984. 143, 4. 229–232.
7. Santos A., Nacpil N. (1994) Comparative clinical evaluation of the antitussive activity of butamirato citrate versus dextromethorphan. Manila (Philippines): Lung Center of the Philippines.
8. Государственный реестр лекарственных средств. — М.: МЗ РФ, 2010.

НОВОСТИ

Провідні фахівці Міністерства охорони здоров'я України обговорили у Львові проблемні питання профілактики та лікування інфекційних і соматичних захворювань у дітей

26 лютого, у приміщенні палацу культури ім. Гната Хоткевича відбувся семінар «Проблемні питання профілактики та лікування інфекційних і соматичних захворювань у дітей» за участю провідних фахівців Міністерства охорони здоров'я України, — інформує прес-служба Департаменту охорони здоров'я Львівської обласної адміністрації.

Захід проводився за підтримки Міністерства охорони здоров'я та групи компаній «Мед-Експерт» в рамках Європейського тижня імунізації.

У семінарі взяли участь заступник директора Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги, начальник управління охорони материнства, дитинства та санаторного забезпечення МОЗ України Олена Терещенко, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії №2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені ім. П. Л. Шупика В'ячеслав Бережний, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, головний позаштатний дитячий інфекціоніст МОЗ України Сергій Крамарьов та ін.

Під час семінару фахівці МОЗ зосередили увагу учасників на питаннях удосконалення організаційної роботи з питань імунізації та профілактики інфекційних хвороб у дітей. Зокрема, заступник дирек-

тора Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги, начальник управління охорони материнства, дитинства та санаторного забезпечення МОЗ України О. Терещенко у своєму виступі зазначила, що 2,5 млн. осіб у світі помирають від захворювань, яких можна уникнути шляхом вакцинації. Також, звернула увагу на важливість безпеки пацієнта та лікаря під час проведення вакцинації.

Про стан інфекційної захворюваності дітей в Україні та актуальні питання вакцинопрофілактики розповів завідувач кафедри педіатрії №2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені ім. П. Л. Шупика В. Бережний.

С. Крамарьов головний позаштатний дитячий інфекціоніст МОЗ України висвітлював основні підходи до вакцинопрофілактики інвазивних інфекцій у дітей — менінгококової та пневмококової.

У семінарі лікарі могли брати участь як очно, так і заочно, оскільки відбувалась інтерактивна трансляція семінару в мережі Інтернет. Трансляція проводилась через портал державного центру телемедицини МОЗ України www.esemi.org.

Наприкінці семінару, усі зареєстровані учасники, в т.ч. учасники трансляції, отримали сертифікати. Така форма підвищення кваліфікації високо оцінюється практикуючими лікарями, адже навчальні семінари дають змогу отримати необхідні практичні знання та покращити якість надання медичної допомоги.

Источник: <http://medexpert.org.ua>

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИРРИГАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ

В.В. Бережной, В.Г. Козачук, И.И. Рубан, Н.П. Гляделова, А.И. Кирнос, В.В. Корнева, В.А. Королева, М. Лищинская

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина
Городская детская клиническая больница №1, г. Киев, Украина

Цель: изучить клиническую эффективность и безопасность гипертонического раствора Квикс в комплексной терапии острого ринита у детей.

Пациенты и методы. Под наблюдением за период 2011–2012 гг. находилось 62 ребенка в возрасте от 1 года до 15 лет с острым ринитом на фоне острой респираторно-вирусной инфекции. В 1-ю группу были включены 22 (35,48%) пациента, которые на фоне этиопатогенетической терапии (противовирусные, противовоспалительные препараты, муколитики, жаропонижающие средства) получали препарат Квикс. 20 (32,26%) больных 2-й группы получали на фоне традиционного лечения Квикс и местные деконгестанты (альфа-2-адреномиметик). В 3-ю группу входили 20 (32,26%) детей, которые принимали базисную терапию и местные деконгестанты (альфа-2-адреномиметик).

Критериями эффективности терапии являлись достоверное уменьшение симптомов, продолжительности заболевания и применения местных деконгестантов, динамика риноскопической картины. Оценку каждого симптома проводили с помощью 3-балльной шкалы: 0 — признак отсутствует, 1 — легко выражен, 2 — умеренно выражен, 3 — сильно выражен.

Результаты. При первичном осмотре состояние средней степени тяжести было у 33 (53,2%) детей, легкой степени — у 29 (46,77%). Ирригационная терапия препаратом Квикс, как моно-, так и в сочетании с назальными деконгестантами, способствовала быстрому купированию клинических симптомов острого ринита. Применение гипертонического раствора Квикс позволило уменьшить использование сосудосуживающих средств и тем самым предупредить развитие осложнений. Не отмечено побочных явлений, связанных с применением спрея Квикс, все пациенты хорошо переносили препарат.

Выводы. Высокая терапевтическая эффективность, безопасность и удобство применения позволяют рекомендовать гипертонический раствор Квикс для широкого применения в педиатрической практике.

Ключевые слова: дети, острый ринит, ирригационная терапия, Квикс®.

Введение

Острые респираторные заболевания являются наиболее распространенной патологией у детей и взрослых и занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости населения [1].

В Украине каждый год острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ) болеют до 10 млн человек, более половины из которых составляют дети. Большинство детей в течение года переносят от 3 до 7 эпизодов ОРВИ, причем заболеваемость выше у детей до 4 лет [2,3,4].

Причинами широкого распространения острых респираторных заболеваний, включая грипп, являются:

- высокая контагиозность;
- полиэтиологичность вирусов, вызывающих респираторные заболевания, и строгая избирательность противогриппозных вакцин;
- полиморфизм возбудителей, определяющих ежегодный сезонный подъем заболеваемости ОРВИ;
- снижение общего иммунитета;
- урбанизация (высокая плотность населения в городах, особенно в мегаполисах) [5].

Всего известно около 300 возбудителей ОРВИ, более 200 из них — вирусы. Ведущую этиологическую роль в формировании ОРВИ у детей раннего возраста играют респираторно-синтициальный вирус (РС-вирус), адено-

вирус, коронаровирус, миксовирус гриппа, миксовирус парагриппа, энтеровирус. При этом в последние годы отмечено, что инфицированность слизистой оболочки носоглотки у часто болеющих детей обусловлена смешанной флорой (37%), в 15% — микоплазмами, в 9% — хламидиями и в 5% — грибами рода *Candida* [6].

Большинство возбудителей тропны к верхним дыхательным путям, в частности к полости носа, носоглотке и придаточным пазухам [7]. Слизистая оболочка верхнего отдела дыхательных путей — основной физиологический барьер и фильтр, защищающий органы дыхания и весь организм от воздействий различных факторов внешней среды. Она обладает мощным защитным потенциалом, что препятствует развитию патологии верхних отделов респираторного тракта, постоянно контактирующих с неблагоприятными факторами окружающей среды. Обеспечение барьерной функции верхних дыхательных путей зависит, прежде всего, от состояния мукоцилиарной системы. При несостоятельности защитного барьера слизистой оболочки вирус проникает в клетку, и происходит освобождение его нуклеиновых кислот от белковой оболочки. В клетке происходит созревание зрелых вирионов, которые выходят одновременно с гибелью клетки. В дальнейшем присоединяется бактериальная флора. Целостность слизистой оболочки нарушается, что увеличивает

ее проницаемость для вирусов [8]. Заболевания верхних дыхательных путей инфекционно-воспалительной этиологии способствуют угнетению активности мукоцилиарного транспорта, застою слизи и повышению риска вторичной бактериальной контаминации.

Самым частым клиническим симптомом ОРВИ является острый ринит (ОР), при котором развиваются гиперсекреция и отек слизистой оболочки полости носа; вследствие отека уменьшается просвет носовых ходов, затрудняются носовое дыхание и дренаж параназальных синусов. Для острого инфекционного ринита характерно внезапное начало, двустороннее проявление клинических признаков, сухость, жжение слизистой, заложенность и отек слизистой оболочки носовых ходов, затруднение носового дыхания, ринорея, наличие корочек на слизистой носовых ходов, чихание.

У детей грудного и раннего возраста носовые ходы узкие, толстая слизистая оболочка полости носа с большим количеством соединительнотканной клетчатки, обильная васкуляризация в подслизистом слое, относительно короткая и широкая носоглотка, вытянутая в сагиттальном направлении, объем ротоглотки мал, при этом язык короткий, широкий, толстый [9]. Поэтому даже небольшой отек слизистой оболочки приводит к затруднению носового дыхания, нарушению сосания, сна, общему беспокойству. В детском возрасте высокий риск развития серьезных осложнений [10].

Из-за отека слизистой оболочки носа нарушается адекватный дренаж параназальных синусов, а отек слизистой в области глоточного устья слуховой трубы может приводить к снижению аэрации среднего уха. Все это создает предпосылки для активации условно-патогенной бактериальной флоры и повышает риск развития осложнений (синусит, евстахиит, средний отит).

Клинически в течении ОР выделяют три стадии, последовательно переходящие одна в другую: сухая стадия (раздражения); стадия серозных выделений; стадия слизисто-гнойных выделений (разрешения) [2,3,6,8].

Стадия сухого раздражения слизистой оболочки продолжается от нескольких часов до 2-х дней. Заболевание начинается остро с общего ухудшения состояния больного: повышается температура тела, появляется головная боль, отмечается ощущение жжения, щекотания и царапания в носовой полости, изменяется тембр голоса (закрытая гнусавость), понижается обоняние, постепенно нарушается носовое дыхание. В этой стадии происходит инвазия и репликация вируса в эпителии слизистых носовых ходов. При риноскопическом исследовании определяется гиперемия слизистой оболочки, сужение носовых ходов, обычно при отсутствии выделений.

Стадия серозных выделений длится 2–3 дня. В этот период появляется обильное количество серозно-слизистого секрета за счет жидкости, пропотевающей из сосудов, и усиления функции бокаловидных клеток и слизистых желез. Риноскопически определяется гиперемия слизистой оболочки, выражен отек носовых раковин (за счет вазодилатации, отека стромы, переполнения венозной кровью пещеристых сплетений), который суживает просвет общего носового хода, а иногда полностью его obturрует, что ведет к нарушению носового дыхания. Характерно слезотечение за счет раздражения чувствительных рефлексогенных зон слизистой оболочки полости носа, а также чихание. Отек слизистой оболочки полости носа приводит к нарушению дренажа придаточных пазух носа и среднего уха, что создает благоприятные условия для активации условно-патогенной флоры и развития бактериальных осложнений.

Третья стадия (слизисто-гнойных выделений) наступает на 4–5-й день от начала заболевания. В этот период изменяется характер отделяемого из полости носа — оно становится мутным, затем желтоватым и зеленоватым. Это обусловлено наличием в отделяемом лейкоцитов, эпителиальных клеток и муцина. Риноскопически определяется уменьшение гиперемии слизистой оболочки полости носа и отека носовых раковин (особенно нижних); с каждым днем количество слизисто-гнойных выделений уменьшается до полного исчезновения.

Морфологические изменения при ОР проявляются десквамацией эпителиальных клеток, ультраструктурными изменениями поверхности реснитчатых клеток и самих ресничек, повреждением мукоцилиарной транспортной системы, активацией эндогенной микробной флоры.

В среднем продолжительность ОР составляет 1–2 недели, что зависит от вирулентности микробной флоры, реактивности детского организма, состояния полости носа и носоглотки.

В настоящее время общепринятой является точка зрения, что ринит и синусит, как правило, протекают одновременно, так как слизистая оболочка полости носа и околоносовых пазух в сочетании с глоточной миндалиной представляют собой единую функциональную систему. Установлена корреляция выраженности воспаления в околоносовых пазухах и носовой полости [11].

Лечение ОРВИ состоит из этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии. Поскольку подавляющее большинство ОРВИ имеют вирусную природу, они не требуют проведения системной антибактериальной терапии. В большинстве случаев назначаются противовирусные препараты, действие которых основано на подавлении репликации вирусов.

К патогенетическим средствам терапии ОРВИ относятся противовоспалительные препараты, подавляющие инфекционное и неинфекционное воспаление.

Симптоматическая терапия направлена на ликвидацию симптомов ОРВИ: лихорадки, кашля, насморка. Современный подход к лечению острых форм ринита предполагает назначение топических деконгестантов и ирригационно-элиминационной терапии. Основными принципами выбора препарата для лечения ОР является то, что препарат не должен наносить морфологическое или функциональное повреждение слизистой оболочке даже при длительном применении, не иметь никаких системных эффектов, нарушать активность реснитчатого эпителия.

По существующей классификации все адrenomиметики принято разделять на системные (которые не применяются в педиатрии) и топические — короткого, среднего и длительного действия.

К назальным деконгестантам относятся: α -1-адrenomиметики (фенилэдрин (эпинефрин), виброцил, назол-беби); α -2-адrenomиметики (оксиметазолин, ксилометазолин, галазолин, нафазолин (нафтизин), називин, отривин, ноксспрей, инданазоламин); α -1 + α -2-адrenomиметики (псевдоэфедрин, фенилпропаноламин); α + β адrenomиметики (адреналина гидрохлорид). Применение топических деконгестантов позволяет воздействовать непосредственно на слизистую оболочку носа, сужая расположенные в ней кровеносные сосуды и тем самым устраняя образование слизи, гиперемии и отека тканей, что приводит к уменьшению выраженности симптомов ринита и заложенности носа, а также восстановлению проходимости носовых ходов и евстахиевой трубы [12].

В отечественных протоколах по лечению гриппа и других ОРВИ при заложенности носа у детей до 6 меся-

цев рекомендовано увлажнять слизистую оболочку носа физиологическим раствором натрия хлорида, а сосудосуживающие назальные капли можно назначать только детям старше 6 месяцев, но применять их не дольше 3 дней. При строгом соблюдении режима дозирования, способов применения и продолжительности использования побочные и нежелательные явления встречаются редко.

Следует отметить, что практически все вещества, попавшие на слизистую оболочку носа, сразу же всасываются и через несколько минут оказываются в кровеносном русле, поэтому они способны оказывать системное неблагоприятное действие. Повышенному поступлению местных деконгестантов в системный кровоток также способствует травматизация слизистой оболочки, нередко возникающая из-за дефектов проводимого туалета носовых ходов (повреждение при промывании и/или закапывании кончиком пипетки или груши).

Общая структура отравлений, по данным отделения токсикологии НДСБ «ОХМАДЕТ» за 2000–2006 гг.: назальные деконгестанты, клофелин, диазолин, поливитамины, транквилизаторы, парацетамол, нимесулид. Симптомы отравления назальными деконгестантами у детей чаще проявляются рефлекторной брадикардией, гипертензионным синдромом, аритмией, потливостью, тошнотой, сужением/расширением зрачков, гипотермией, нарушением периферического кровообращения, в тяжелых случаях — судорогами и комой [13]. При длительном применении большинства деконгестантов среднего и длительного действия сопровождаются снижением терапевтического эффекта, могут вызывать синдром рикошета, медикаментозный ринит (*rhinitis medicamentosa*) и необратимый атрофический ринит (*rhinitis sicca*).

Многочисленные зарубежные и отечественные клинические исследования показали благоприятный эффект ирригационно-элиминационной терапии в лечении вирусных поражений носоглотки и околоносовых пазух. Элиминационная терапия представляет собой промывание полости носа, приводящее к многократному разбавлению действующих на слизистую оболочку факторов (вирусов, бактерий, аллергенов и др.), механическому ее очищению. Ирригационная терапия — лечебный эффект от соляного раствора. Солевые растворы созданы на основе океанической или морской воды. Считается, что морская вода способствует поддержанию нормального физиологического состояния слизистой оболочки, разжижению слизи и нормализации ее выработки в бокаловидных клетках. Микроэлементы, входящие в состав морской воды, улучшают функцию мерцательного эпителия, усиливают устойчивость слизистой оболочки полости носа к бактериям и вирусам, способствуют смыванию микроорганизмов, пыли и аллергенов из полости носа, уменьшают воспалительный процесс и оказывают увлажняющее действие [14].

Положительный клинический эффект ирригационной терапии обусловлен: улучшением мукоцилиарного транспорта; механическим удалением густой слизи; уменьшением биологически активных продуктов воспаления (гистамин, лейкотриены, эозинофильный катионный протеин и др.) и отека слизистой оболочки [15]. Это может способствовать восстановлению физиологического функционирования носовой полости и позволяет избежать осложнений (отит, синусит), а также перехода процесса на нижний отдел дыхательных путей (трахеит, бронхит, пневмония).

В настоящее время ирригационная терапия является неотъемлемой частью терапии заболеваний носа и около-

носовых пазух с доказанной терапевтической эффективностью, что отражено в таких международных согласительных документах, как EPOS (Европейские стандарты лечения острых и полипозных синуситов), 2007, и ARIA (Европейские стандарты лечения аллергического ринита и астмы), 2008 [16].

На отечественном фармакологическом рынке солевые препараты для ирригационной терапии представлены гипотоническими, изотоническими и гипертоническими растворами.

Проведенное М.Р. Богомилским и Т.И. Гаращенко открытое контролируемое проспективное рандомизированное клиничко-эпидемиологическое исследование показало, что использование препаратов, содержащих натуральную соль морской воды, с элиминационной целью позволило достоверно снизить заболеваемость детей в эпидемический и межэпидемический периоды [17].

Большое значение для профилактики и подавления микробного воспаления слизистой оболочки имеет прямое бактерицидное действие гипертонического раствора. Оценке эффективности ирригационной терапии гипертоническими растворами посвящено много работ. Большинство исследователей, работы которых включены в EPOS, показывают достоверное преимущество гипертонических растворов перед изотоническими. Преимущества гипертонических растворов обоснованы механизмом их действия: они способны облегчать носовое дыхание посредством осмотического эффекта, в то время как изотонические солевые растворы просто очищают и увлажняют слизистую оболочку. Противоотечное и муколитическое действие реализуется за счет выпота тканевой жидкости в носовую секрет согласно осмотическому градиенту. Так, исследования А. Talbot и соавт. показали, что буферный (рН 7,6) 3% раствор хлорида натрия способен стимулировать мукоцилиарный транспорт. В группе здоровых добровольцев, промывавших полость носа гипертоническим буферным раствором, время транспорта сахараина уменьшилось в среднем на 3,1 мин, в то время как у лиц, использовавших для промывания изотонический буферный раствор, оно практически не изменилось [18].

О. Michel утверждает, что применение ирригационной терапии в лечении острого риносинусита или при обострении хронического риносинусита у детей приводит к ограничению потребления антибактериальных препаратов и в ряде случаев дает возможность отказаться от использования назальных деконгестантов. По мнению автора, физиологический и слабый гипертонический (3–5%) раствор натрия хлорида одинаково эффективны [11].

Исследования Д.А. Тулунова и соавт. показали, что гипертонический раствор соли успешно подавляет бактериальные патогены на слизистой оболочке, предотвращая рецидивы аденоидита у детей [19].

D. Shoseyov и соавт. доказали, что применение гипертонического раствора приводило к улучшению по всем оценочным признакам (кашель, выделения из носа, постназальное затекание и рентгенологические данные), в то время как использование изотонического раствора влияло только на постназальное затекание [20].

Некоторые ученые считают, что при возникновении острого ринита возможно использование гипертонического раствора натрия хлорида (3,8%) в течение 3–5 дней до 5 раз в сутки [11].

На украинском фармакологическом рынке назальный гипертонический раствор представлен спреем «Квикс» (Берлин-Хеми АГ/Менарини Груп, Германия). Квикс® содержит натуральную морскую воду Атлантического океа-

Таблица 1

Характеристика пациентов

Группа исследования	Возраст			
	1–3 лет	4–6 лет	7–10 лет	11–15 лет
1 группа	3	9	7	3
2 группа	3	10	5	3
3 группа	2	10	5	3

Таблица 2

Распределение больных по степени тяжести ОРВИ (%)

Группа исследования	Степень тяжести ОРВИ		
	легкая	средняя	тяжелая
1 группа	10 (16,2%)	12 (19,35%)	-
2 группа	12 (19,35%)	8 (12,90%)	-
3 группа	7 (11,29%)	13 (20,97%)	-
Итого	29 (46,77%)	33 (53,23%)	

на, доведенную до концентрации 2,6% (эквивалентно 26 граммам sodium chloride/литр) Спрей содержит комбинацию минералов и микроэлементов Атлантического океана, включая йод, хлор, кальций, натрий, магний, бром, медь, серебро, марганец, золото. Микроэлементы, входящие в его состав, улучшают мукоцилиарный транспорт и способствуют нормализации реологических свойств секрета. Он выпускается в форме дозированного спрея, имеет микродисперсионное распыление, не травмирующее слизистую носа. При таком распылении охватывается сразу большая площадь слизистой оболочки носа в отличие от капель и струи.

Благодаря антибактериальному фильтру, который встроен в насос наконечника, и механизму автоматической закупорки, исключается бактериальная контаминация раствора в течение всего периода использования спрея после вскрытия флакона (до шести месяцев после первого использования). Важно подчеркнуть, что Квикс® не содержит консервантов. В отличие от сосудосуживающих средств, Квикс® не имеет противопоказаний, за исключением аллергической реакции на морскую воду, не вызывает привыкания и может использоваться длительно. Согласно инструкции, он предназначен для уменьшения заложенности носа, очищения носовой полости и околоносовых пазух, увлажнения слизистой оболочки носа. Квикс® рекомендуется к применению с 6 месяцев у детей, а также взрослых, включая периоды беременности и кормления грудью у женщин.

Цель исследования: изучить клиническую эффективность и безопасность гипертонического раствора Квикс в комплексной терапии ОР у детей.

Материал и методы исследования

Клиническое исследование проведено на базе инфекционного отделения (для лечения ОРВИ и их осложнений), отоларингологического отделения ГДКБ №1 г. Киева и амбулаторного лечения на кафедре педиатрии №2 НМАПО им. П.Л. Шупика.

Под нашим наблюдением за период 2011–2012 гг. находилось 62 ребенка в возрасте от 1 года до 15 лет с ОР на фоне ОРВИ. Средний возраст больных — $6,5 \pm 3,1$ года. Диагноз верифицирован на основании данных анамнеза, жалоб больного ребенка (или его родителей), субъективных и объективных симптомов, данных риноскопического обследования. Все дети осмотрены педиатром и отоларингологом.

В исследование не включались пациенты с наличием хронической патологии и врожденных пороков верхних дыхательных путей.

В ходе лечения дети были распределены на 3 клинические группы (табл. 1).

В 1-ю группу были включены 22 (35,48%) пациента с ОР, которым на фоне этиопатогенетической терапии (противовирусные, противовоспалительные препараты, муколитики, по необходимости жаропонижающие средства) рекомендовали гипертонический раствор Квикс. Согласно инструкции, спрей Квикс применяли по 1–3 орошению носовых ходов 2–3 раза в день.

20 (32,26%) детей 2-й группы получали на фоне традиционного лечения гипертонический раствор Квикс и местные деконгестанты (альфа-2-адреномиметик).

В 3-ю группу входили 20 (32,26%) пациентов, которые принимали базисную терапию и местные деконгестанты (альфа-2-адреномиметик).

Критериями эффективности терапии являлось достоверное уменьшение симптомов (чихание, сухость слизистых, нарушения носового дыхания и обоняния, ринорея), в том числе сокращение сроков продолжительности заболевания и применения местных деконгестантов, динамика риноскопической картины (отечность слизистых, гиперемия слизистых, отделяемое из носа). Оценку каждого симптома проводили с помощью 3-балльной шкалы: 0 — признак отсутствует, 1 — легко выражен, 2 — умеренно выражен, 3 — сильно выражен.

Контроль эффективности терапии осуществлялся ежедневно на протяжении всего курса лечения. Эффект от проведенной терапии оценивали как отличный, хороший, удовлетворительный и без эффекта. Безопасность проводимого лечения оценивалась по частоте возникновения побочных эффектов.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерных программ общепринятыми методами. Полученные данные статистически обработаны с помощью пакета прикладных программ Statistic for Windows, Release 5.5, с использованием общепринятых методов вариационной статистики — вычисление средней арифметической величины (M), средней ошибки (m), среднеквадратического отклонения (SD). Достоверность различий оценивали по t -критерию Стьюдента при известном числе наблюдений (n). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При первичном осмотре состояние средней степени тяжести было у 33 (53,2%) детей, легкой степени — у 29 (46,77%).

Распределение больных по степени тяжести заболевания представлено в табл. 2.

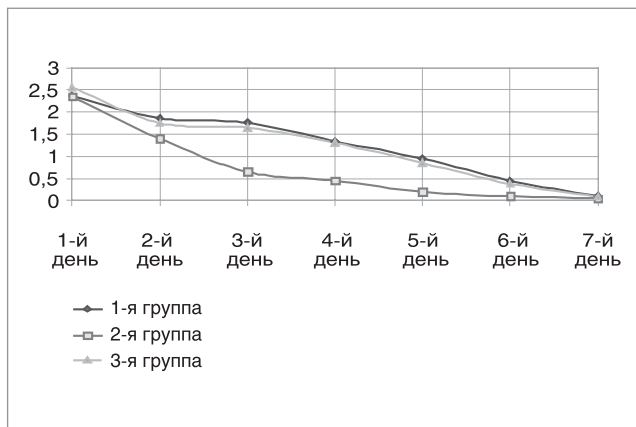


Рис. 1. Динамика выраженности затрудненного носового дыхания в сравниваемых группах

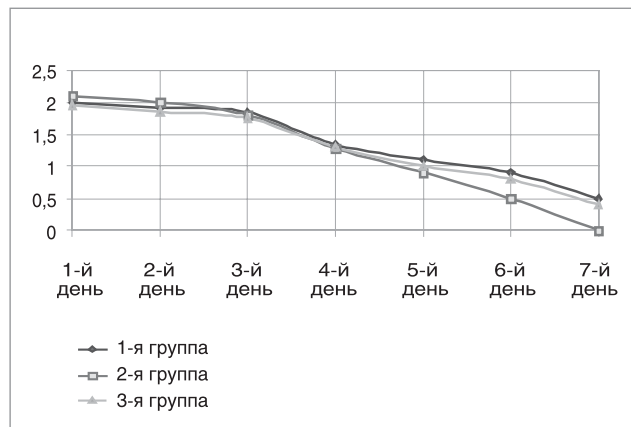


Рис. 3. Динамика выраженности ринореи в сравниваемых группах

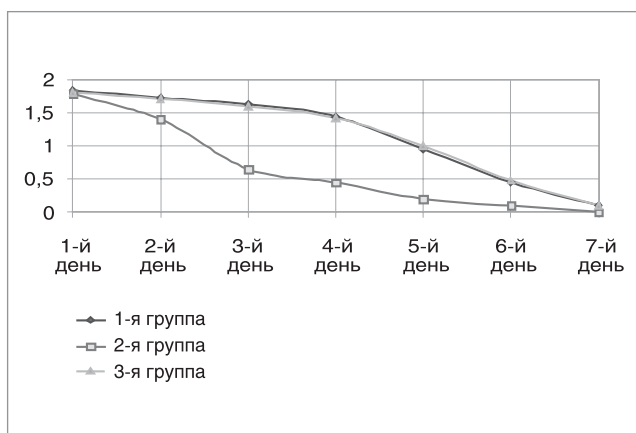


Рис. 2. Динамика выраженности обоняния в сравниваемых группах

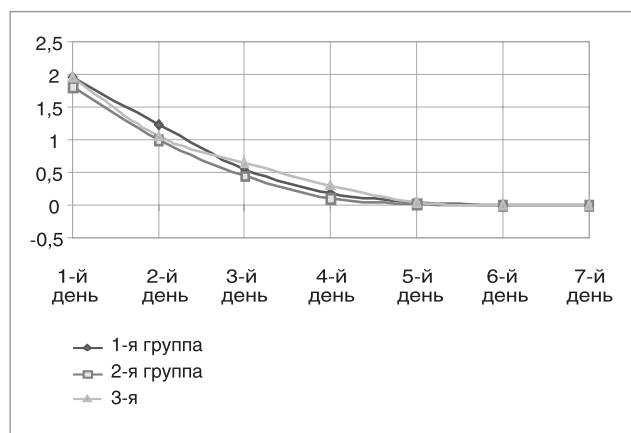


Рис. 4. Динамика выраженности чихания в сравниваемых группах

На момент включения в исследование у детей отмечали затруднение носового дыхания ($2,45 \pm 0,08$ балла), ринорею ($2,09 \pm 0,06$ балла) чихание ($1,9 \pm 0,07$ балла), нарушение обоняния ($1,8 \pm 0,07$). Также у 45 (72,58%) пациентов наблюдалось повышение температуры тела, потливость. Беспокойство было у 52 (83,87%) малышей, нарушение сна — у трети больных. До начала лечения при риноскопическом обследовании у пациентов выявлено гиперемия слизистых носовых ходов ($2,29 \pm 0,08$ балла), отечность слизистых ($2,34 \pm 0,07$ балла), отделяемое из носа ($2,08 \pm 0,05$ балла).

На момент включения в исследование не установлено статистически значимых различий между средними

значениями всех учетных признаков в сравниваемых группах.

Следует отметить, что положительный эффект наблюдался через $14,68 \pm 1,17$ мин после применения гипертонического раствора Квикс, через $13,0 \pm 1,12$ мин — сосудосуживающих капель, $10,75 \pm 0,85$ мин — ирригационной терапии и местных деконгестантов.

При сравнительном анализе динамики выраженности клинических симптомов в ходе лечения отмечали достоверное улучшение во всех группах. Однако во 2-й группе, где больные получали гипертонический раствор и сосудосуживающий препарат, раньше нормализовалось носовое

Таблица 3

Динамика средней оценки показателей риноскопической картины в сравниваемых группах

День наблюдения	1-я группа			2-я группа			3-я группа		
	гиперемия	отечность	отделяемое из носа	гиперемия	отечность	отделяемое из носа	гиперемия	отечность	отделяемое из носа
1	$2,23 \pm 0,15$	$2,32 \pm 0,12$	$2,05 \pm 0,1$	$2,25 \pm 0,14$	$2,38 \pm 0,08$	$2,14 \pm 0,12$	$2,3 \pm 0,16$	$2,35 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,11$
2	$1,7 \pm 0,12$	$1,86 \pm 0,13$	$1,95 \pm 0,12$	$1,68 \pm 0,12$	$1,2 \pm 0,15$	$1,9 \pm 0,11$	$1,6 \pm 0,13$	$1,78 \pm 0,11$	$1,9 \pm 0,11$
3	$1,55 \pm 0,11$	$1,66 \pm 0,12^*$	$1,82 \pm 0,13$	$1,52 \pm 0,15$	$0,64 \pm 0,13^*$	$1,79 \pm 0,12$	$1,54 \pm 0,13$	$1,65 \pm 0,11^*$	$1,80 \pm 0,12$
4	$1,09 \pm 0,11$	$1,14 \pm 0,12$	$1,32 \pm 0,11$	$0,95 \pm 0,15$	$0,59 \pm 0,12$	$1,28 \pm 0,12$	$1,0 \pm 0,11$	$1,24 \pm 0,13$	$1,30 \pm 0,13$
5	$0,59 \pm 0,13$	$0,73 \pm 0,13$	$1,25 \pm 0,15$	$0,5 \pm 0,11$	$0,3 \pm 0,13$	$1,10 \pm 0,12$	$0,6 \pm 0,12$	$0,78 \pm 0,13$	$1,20 \pm 0,12$
6	$0,36 \pm 0,11$	$0,43 \pm 0,11$	$0,8 \pm 0,11$	$0,35 \pm 0,12$	$0,1 \pm 0,07$	$0,6 \pm 0,12$	$0,35 \pm 0,13$	$0,45 \pm 0,12$	$0,7 \pm 0,11$
7	$0,27 \pm 0,09$	$0,1 \pm 0,05$	$0,4 \pm 0,10$	$0,25 \pm 0,1$	$0,04 \pm 0,05$	$0,2 \pm 0,11$	$0,22 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,08$	$0,38 \pm 0,11$

Примечание: статистически достоверное различие в сравниваемых группах ($p < 0,05$).

КВІКС®

Гіпертонічний назальний спрей
з водою Атлантичного океану



Сила океану перемагає нежить!

- **Ефективно зменшує набряк носових ходів та усуває закладеність носа**
- **Активно очищує носову порожнину та навколоносові пазухи**
- **Зволожує слизову оболонку носа**

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ
ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Представництво в Україні: 02098, Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

Реклама медичного виробу. Перед застосуванням медичного виробу проконсультуйтеся з лікарем та обов'язково ознайомтеся з інструкцією для застосування. Повна інформація про вироб медичного призначення міститься в інструкції для застосування. Свідоцтво про державну реєстрацію № 9965/2012 від 03.12.2012 до 03.12.2015



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

вое дыхание и обоняние ($p < 0,05$) (рис. 1, 2). Так, среднее значение во 2 группе симптома затруднения носового дыхания составило на 3 сутки $0,65 \pm 0,13$ балла, в то время как в первой — $1,76 \pm 0,15$ и третьей — $1,65 \pm 0,11$ ($p < 0,05$).

Степень нарушения обоняния на 3 сутки во второй группе в среднем составляла $0,62 \pm 0,10$ балла против $1,63 \pm 0,13$ у пациентов, получавших гипертонический раствор Квикс, и $1,59 \pm 0,12$ у пациентов, получавших деконгестанты, что имело статистически достоверное различие ($p < 0,05$).

Следует отметить, что нормализация носового дыхания у детей сопровождалась улучшением общего состояния, сна и аппетита.

Такие клинические симптомы, как ринорея и чихание, регрессировали с одинаковой частотой во всех исследуемых группах (рис. 3, 4).

При анализе риноскопического исследования учитывались наличие, выраженность отека и гиперемии слизистой, количество и характер секрета в полости носа. В результате мониторинга риноскопической картины у больных всех групп отмечена положительная динамика уже в первые 3 дня наблюдения (табл. 3).

Средняя оценка гиперемии слизистой оболочки у детей 1-й группы на 3-й день наблюдения составила $1,55 \pm 0,11$ балла против $1,52 \pm 0,15$ во 2-й группе и $1,54 \pm 0,13$ в 3-й группе ($p > 0,05$), количество отделяемого из носовых ходов — $1,79 \pm 0,12$ против $1,82 \pm 0,13$ и $1,80 \pm 0,12$ соответственно ($p > 0,05$).

Статистически достоверная ($p < 0,05$) разница наблюдалась в динамике отека носовых раковин у детей, получавших гипертонический раствор Квикс и назальные

деконгестанты ($0,64 \pm 0,13$), с пациентами 1-й ($1,66 \pm 0,12$) и 3-й группы ($1,65 \pm 0,11$).

Важно отметить, что, начиная с 3-х суток лечения, большинство детей (14 пациентов), получавших в комплексном лечении ирригационную терапию гипертоническим раствором Квикс® и деконгестанты, полностью отказывались от применения сосудосуживающих капель.

В течение всего периода наблюдений не было зафиксировано осложнений, не отмечено побочных явлений, связанных с применением спрея Квикс. Переносимость оценивалась большинством больных (39 детей) как «хорошая» и «очень хорошая».

Выводы

1. Ирригационная терапия гипертоническим раствором Квикс, как моно-, так и в сочетании с назальными деконгестантами, способствует быстрому купированию у детей клинических симптомов ОР, возникшего на фоне ОРВИ.

2. Гипертонический раствор Квикс® позволяет уменьшить или исключить использование сосудосуживающих средств, тем самым предупредить развитие осложнений.

3. Спрей Квикс® не обладает системным действием, не вызывает привыкания и может использоваться длительно у детей разных возрастных групп.

4. Высокая терапевтическая эффективность, безопасность и удобство применения позволяют рекомендовать гипертонический раствор Квикс для широкого применения в педиатрии, отоларингологии и семейной медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей / Знаменская А. А., Фомина В. Л., Учайкин В. Ф. [и др.] // Лечащий врач. — 2011. — № 1. — С. 13–20.
2. Волосовец А. П. Острый инфекционный ринит у детей: вопросы профилактики и лечения / А. П. Волосовец, С. П. Кривоустов // Здоров'я України. (Педіатрія. Акушерство. Гінекологія). — 2010. — № 1. — С. 22–23.
3. Кривоустов С. П. Острые риниты у детей / С. П. Кривоустов // Дитячий лікар. — 2009. — № 1. — С. 15–18.
4. Крамарев С. А. Лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей / С. А. Крамарев // Доктор. — 2006. — № 1. — С. 40–41.
5. Лыткина И. Н. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения / И. Н. Лыткина, Н. А. Малышев // Лечащий врач. — 2010. — № 10. — С. 66–69.
6. Карпова Е. П. Современные аспекты терапии и профилактики заболеваний верхних отделов дыхательных путей и уха у детей / Е. П. Карпова, М. П. Божатова // Мед. совет. — 2008. — № 7–8.
7. Ершов Ф. И. Возможен ли контроль острых респираторных заболеваний у детей? / Ф. И. Ершов, Т. И. Гаращенко // Рос. ринол. — 1999. — № 2. — С. 20–28.
8. Карпова Е. П. Ринит в детском возрасте / Е. П. Карпова // Лечащий врач. — 2010. — № 1. — С. 34–39.
9. Радциг Е. Ю. Возрастные особенности течения и лечения ринита у детей грудного и раннего возраста / Е. Ю. Радциг // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 4. — С. 96–101.
10. Современные возможности иммунопрофилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей / Коровина Н. А., Заплатников А. Л., Леписева И. В. [и др.] // Педиатрич. фармакол. — 2008. — Т. 5, № 1. — С. 21–25.
11. Бизунков А. Б. Современный взгляд на лечебные возможности назальной ирригации / А. Б. Бизунков // Клин. иммунол. Аллергол. Инфектол. — 2011. — № 3. — С. 45–50.
12. Морозова С. В. Использование топических деконгестантов в лечении ринита / С. В. Морозова // Практика педиатра. — 2010, декабрь. — С. 24–29.
13. Пухлик С. М. Назальные деконгестанты — за и против / С. М. Пухлик // Здоров'я України. — 2009. — № 9/1 — С. 32–33.
14. Карпова Е. П. Ирригационная терапия аллергического ринита у детей / Е. П. Карпова, М. В. Соколова // Вестн. оториноларингол. — 2007. — № 5. — С. 54–56.
15. Tomooka Lance T. Clinical study and literature review of nasal irrigation / Tomooka Lance T. // The Laryngoscope. — 2000. — Vol. 110. — P. 1189–93.
16. Карпова Е. П. Ирригационная терапия гипертоническим раствором в педиатрической ринологии / Е. П. Карпова, Д. А. Тулунов // Consilium medicum // Педиатрия. — 2009. — № 3. — С. 28–31.
17. Богомилский М. Р. Сезонная ирригационная терапия как метод профилактики респираторных заболеваний в условиях мегаполиса у детей школьного возраста с патологией ЛОР-органов / М. Р. Богомилский, Т. И. Гаращенко // Рос. оториноларингол. — 2007. — № 5. — С. 47–9.
18. Talbot A. R. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution / A. R. Talbot, T. M. Herr, D. S. Parsons // Laryngoscope. — 1997. — Vol. 107 (4). — P. 500–3.
19. Тулунов Д. А. Новый взгляд на профилактику и лечение хронического аденоидита у детей / Д. А. Тулунов, Е. П. Карпова, Е. А. Воропаева // Вестн. оториноларингол. — 2011. — № 1. — С. 66–9.
20. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis / Shoseyov D., Bibi H., Shai P. [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 1998. — Vol. 101 (5). — P. 602–5.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ІРИГАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО РИНИТУ У ДІТЕЙ

В.В. Бережний, В.Г. Козачук, І.І. Рубан, Н.П. Гляделова, А.І. Кірнос, В.В. Корнєва, В.А. Корольова, М.Р. Ліщинська

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

Міська дитяча клінічна лікарня №1, м. Київ, Україна

Мета: вивчити клінічну ефективність і безпечність гіпертонічного розчину Квікс у комплексній терапії гострого риніту у дітей.

Пацієнти і методи. Під спостереженням за період 2011–2012 рр. знаходились 62 дитини віком від 1 до 15 років з гострим ринітом на тлі гострої респіраторно-вірусної інфекції. У 1-у групу було включено 22 (35,48%) дітей, які на тлі етіопатогенетичної терапії (протівірусні, протизапальні препарати, муколітики, жарознижувальні засоби) отримували препарат Квікс. 20 (32,26%) хворих 2-ї групи отримували на тлі традиційного лікування Квікс і місцеві деконгестанти (альфа-2-адреноміметик). У 3-ю групу входили 20 (32,26%) пацієнтів, які застосовували базисну терапію і місцеві деконгестанти (альфа-2-адреноміметик).

Критеріями ефективності терапії були достовірне зменшення симптомів, тривалості захворювання і застосування місцевих деконгестантів, динаміка риноскопичної картини. Оцінку кожного симптому проводили за допомогою 3-бальної шкали: 0 — відсутність ознаки, 1 — мало виразна, 2 — помірно виразна, 3 — дуже виразна.

Результати. При первинному огляді стан захворювання середньої важкості виявлено у 33 (53,2%) дітей, легкий ступінь — у 29 (46,77%). Іригаційна терапія препаратом Квікс, як моно-, так і в поєднанні з назальними деконгестантами, сприяла швидкому купіруванню клінічних симптомів гострого риніту. Застосування гіпертонічного розчину Квікс дозволило зменшити застосування судинозвужувальних засобів і таким чином попередити розвиток ускладнень. Не виявлено побічної дії, пов'язаної із застосуванням спрею Квікс, усі пацієнти добре переносили препарат.

Висновки. Висока терапевтична ефективність, безпечність і зручність застосування дозволяють рекомендувати гіпертонічний розчин Квікс для широкого використання у педіатричній практиці.

Ключові слова: діти, гострий риніт, іригаційна терапія, Квікс®.

ESTIMATION OF EFFICIENCY OF IRRIGATION THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF ACUTE RHINITIS IN CHILDREN

V.V. Berezhnoi, V.G. Kozachuk, I.I. Ruban, N.P. Glyadelova, A.I. Kirnos, V.V. Korneva, V.A. Koroleva, M. Lischinskaya

P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

City Children's Clinical Hospital № 1, Kyiv, Ukraine

Purpose: To investigate the clinical efficacy and safety of a hypertonic solution Kviks® in the treatment of acute rhinitis in children.

Patients and methods. The 62 children aged from 1 year to 15 years with acute rhinitis in the setting of the acute respiratory viral infection for the period 2011–2012 were under observation. In the first group were included 22 children (35.48%) who are in the setting of the etiopathogenic therapy (antiviral, anti-inflammatory drugs, mucolytics, antipyretics) received Kviks®. The 20 patients (32.26%) of the 2nd group in the setting of the traditional treatment received Kviks® and local decongestants (alpha-2-adrenoceptor agonist). To the 3rd -group were included 20 (32.26%) of patients who had received standard treatment, and local decongestants (alpha-2-agonists).

The criteria for the effectiveness of therapy were significant reduction of symptoms, duration of the illness and the use of local decongestants, dynamics of rhinoscopic picture. Estimation of each symptom was performed using a 3-point scale: 0 — no sign, 1 — easily expressed, 2 — moderate, 3 — pronounced.

Results. At the initial examination condition was moderate in 33 (53.2%) children, mild — in 29 (46.77%). Irrigation therapy with Kviks®, both mono- and in combination with nasal decongestants contributed to the rapid relief of clinical symptoms of acute rhinitis. The use of hypertonic saline Kviks® allow reducing the use of vasoconstrictor agents and thus prevent the development of complications. There were no side effects associated with the use of Kviks® spray, all patients had good tolerance of preparation.

Conclusions. The high therapeutic efficacy, safety and usability allow recommending Kviks® hypertonic solution for widespread application in pediatric practice.

Key words: children, acute rhinitis, irrigation therapy, Kviks.

РЕКУРРЕНТНЫЕ ИНФЕКЦИИ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ И ИХ ИММУНОПРОФИЛАКТИКА В СВЕТЕ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОБ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Е.Н. Охотникова¹, С.Н. Руденко¹, Е.Н. Коломиец²

¹Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев

²Представительство Евромедекс Франс

Статья посвящена проблеме частой заболеваемости детей острыми респираторными инфекциями (ОРИ). Показано, что в настоящее время имеются все возможности для эффективного предупреждения повторных ОРИ у детей. Данные многочисленных исследований доказывают профилактическую эффективность бактериальных иммуномодуляторов, подобранных с учетом особенностей рекуррентных ОРИ и возраста ребенка. Дана характеристика современным иммуноотропным препаратам. Подчеркивается, что иммунопрофилактика — это только одно из многочисленных звеньев в системе оздоровления детей с повторными ОРИ. Не меньшее значение имеют нормализация режима дня и отдыха, адекватное питание, рациональная терапия ОРИ и обострений хронических инфекций органов дыхания, лечение сопутствующих заболеваний, санация хронических очагов инфекции, закаливание, лечебная физкультура и занятия спортом, санаторное оздоровление. При этом все лечебно-профилактические мероприятия должны иметь комплексный характер, а их реализация — быть планомерной и последовательной.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, дети, профилактика, бактериальный иммуномодулятор.

Введение

Респираторная инфекционная заболеваемость была и остается одной из наиболее актуальных проблем педиатрии в различных регионах мира [3,5,6,8]. Конец XX века ознаменовался значительным ростом инфекционной патологии, причиной которой послужили ухудшение экологической обстановки, широкое и бесконтрольное применение антибактериальных препаратов и непосредственно обусловленный этим высокий уровень устойчивости к ним микробов. Большую роль в повышении частоты респираторных инфекций, особенно у детей раннего возраста, играет интенсификация иммунопрофилактики детских инфекций и самостоятельная эволюция микроорганизмов в связи с чрезвычайно частым использованием антибиотиков, повлекшим изменение свойств самих возбудителей респираторных инфекций [12,23].

Инфекции верхних и нижних дыхательных путей обычно протекают в легкой форме и проходят самостоятельно, но могут осложняться развитием отита, синусита и бронхолегочных инфекций с частой их повторяемостью и даже хронизацией процесса, что традиционно является поводом для назначения антибиотиков. Вместе с тем давно известно, что антибиотики неэффективны при вирусных и часто резистентны при бактериальных инфекциях. Более того, многие из них вызывают ряд серьезных побочных реакций — гепато-, нефро- и ототоксические эффекты, аллергические и дисбиотические проявления [23].

По данным ВОЗ, как в развивающихся, так и в экономически развитых странах, в первые 3 года жизни дети переносят в среднем по 6–8 острых респираторных инфекций (ОРИ) за год, а в городах — до 7–10. С учетом не только тяжелых, но и малосимптомных инфекций, до начала посещения школы общее число перенесенных ребенком ОРИ близко к 50. Дети, посещающие ясли и детские сады, в первые 1–2 года болеют особенно часто, но затем частота заболеваемости ОРИ у них снижается, а «домашние» дети за первые 7 лет жизни переносят на 10–15% меньше ОРИ, чем «организованные», но чаще болеют в первых классах школы [30]. Однако у части детей с более высокой заболеваемостью ОРИ их частота с

возрастом не уменьшается, а, следовательно, они остаются восприимчивы к инфекциям в течение более длительного периода времени [12,25]. Таким образом, критерии рецидивирования ОРИ по частоте эпизодов за год не являются универсальными.

В западных странах более 25% детей в свой первый год жизни и 18% детей в возрасте от 1 до 4 лет страдают повторными ОРИ [30]. ЛОР-инфекции, варьирующие от ринофарингита до острого среднего отита, — самая частая патология у детей от 6 месяцев до 6 лет. Их повторные эпизоды являются причиной не только высокой заболеваемости, но и частых пропусков детей в школе или их родителей на работе, что представляет серьезную экономическую проблему для общества [30]. В случае их повторения развивается хронизация очага инфекции, и возникают сложности их лечения [12].

На протяжении последних 25 лет наиболее часто обсуждаются различные аспекты патогенеза, особенностей течения и диагностики повторных ОРИ у детей, которых в отечественной педиатрической практике было принято называть часто болеющими (ЧБД) [1,2,17]. Концепция ЧБД сформировалась в СССР в 80-х годах прошлого столетия [1], согласно которой к ЧБД относят детей с частыми ОРИ вследствие **транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма и не имеющих стойких органических нарушений в них**. Важно подчеркнуть, что, в соответствии с этой концепцией, частота ОРИ за один год зависит от возраста ребенка. Она выше у детей первых лет жизни (в первый год — 4 и более, от 1 года до 3 лет — 6 и более, в возрасте 4–5 лет — 5 и более и старше 5 лет — 4 и более). Это обусловлено особенностями иммунной функции и анатомо-функциональных характеристик органов дыхания и послужило основанием для разработки критериев включения детей в группу часто болеющих. К сожалению, на практике возрастные аспекты частоты ОРИ не всегда учитываются, и в группу ЧБД нередко включают всех детей, имеющих более 3 эпизодов ОРИ в течение 1 года, независимо от возраста и причин, вызвавших их высокую частоту.

Детские врачи стран Западной Европы в отношении часто болеющих респираторными инфекциями детей упо-

требляют термин «рецидивирующие респираторные инфекции» (РРИ) или «рекуррентные (возвратные, повторные) респираторные инфекции». Отечественные педиатры более склонны относить термин «рецидив» к хронической патологии, чем к повторным эпизодам острых заболеваний. Среди западноевропейских педиатров нет единого мнения об однозначном определении РРИ. Так, в случае среднего отита критерием рецидивирования является 3 эпизода ОРИ в течение 6 месяцев или 4 эпизода за 12 месяцев [30]. В свою очередь, инфекционный ринит считается рецидивирующим при более 5 эпизодах в течение 12 месяцев, а фарингит или тонзиллит — при более 3 эпизодах за год. Предлагалось даже использование метода клинической оценки в баллах суммы таких параметров, как характер эпизода ОРИ, его длительность, количество посещений врача, объем терапии и пропуски в посещении пациентом детского учреждения [40]. Ребенок, набравший более 30 баллов за 6 месяцев (что соответствовало 5 легким эпизодам инфекций верхних дыхательных путей или 3 более тяжелым инфекциям нижних дыхательных путей и пропускам детского учреждения), считался часто болеющим (имеющим РРИ). Однако этот метод не нашел своего применения. Необходимо больше доказательных данных для четкого определения термина «рецидивирующий» [30].

С учетом вышеизложенного сама концепция ЧБД уже давно подвергается критике [3]. К сожалению, несмотря на хорошо известный факт о значительной гетерогенности больных этой группы, до сих пор сохраняется порочная практика все случаи частых респираторных инфекций в детском возрасте рассматривать только с позиций общности клинической симптоматики, без серьезного анализа всей совокупности индивидуальных клинико-анамнестических данных и поиска конкретных причин их повторяемости.

В настоящее время общепризнанным является постулат о том, что ЧБД — не нозологическая форма и не диагноз, а группа диспансерного наблюдения, в которую включают детей с более высоким, чем у сверстников, уровнем заболеваемости ОРИ. При этом в группу ЧБД следует относить только тех детей, у которых повторные ОРИ возникают из-за временных и исправимых отклонений в механизмах защиты организма. Такой подход позволяет избежать диагностических ошибок в тех случаях, когда под «маской» ЧБД протекают такие патологические состояния, как аллергические заболевания органов дыхания (аллергический ринит, бронхиальная астма и др.), рецидивирующие и хронические заболевания носоглотки, пороки развития бронхолегочной системы и ЛОР-органов, первичные иммунодефициты, мукоцилиарная недостаточность, различные ферментопатии (дефицит α 1-антитрипсина), гастроэзофагеальный рефлюкс, цитопении и др. [16,23].

Поскольку здоровье — это не отсутствие болезней, а способность переносить их без стойких последствий, важно, чтобы дети не болели тяжелыми формами респираторных инфекций, переносили бы их редко и легко. Более частые ОРИ у детей не связаны с первичным иммунодефицитом, для которого характерны тяжелые бактериальные инфекции. Высокая заболеваемость ОРИ у детей может быть обусловлена несколькими факторами, прежде всего снижением барьерной функции слизистой оболочки дыхательных путей, что облегчает проникновение патогенов, чаще вирусов, в организм. Причина этого — воздействие загрязнителей воздуха (продуктов горения дров и газа), формальдегида из синтетических покрытий, промышлен-

ных окислов углерода и азота, а больше всего — табачного дыма, способствующих учащению ОРИ. К сожалению, в настоящее время мало кто из родителей уделяет внимание закаливанию своих детей, а у незакаленного ребенка холод снижает защитную функцию слизистой оболочки носа. Затруднение носового дыхания за счет гиперплазии аденоидной ткани также создает благоприятные условия для развития ОРИ. При дыхании через рот воздух увлажняется недостаточно, слизистая оболочка бронхов подсушивается и ее способность к очищению снижается. Увеличенные и часто воспаляющиеся аденоидная ткань и миндалины сами становятся источником инфекции [22].

Все это продолжает вызывать серьезную тревогу у различных детских врачей. Частые ОРИ во многих случаях снижают качество жизни ребенка и его семьи, вызывая беспокойство родителей за его здоровье, обуславливают пропуски в посещениях детского коллектива и временную нетрудоспособность родителей, что составляет социально-экономический аспект проблемы повторных ОРИ.

В последние десятилетия особое внимание ученых привлечено к изучению этиологии ОРИ, их патогенеза, особенностей иммунитета у детей и вопросов их реабилитации. Хотя этиологию ОРИ нередко установить не удается, их основной причиной в настоящее время являются вирусы. К наиболее часто выявляемым возбудителям относятся респираторно-синциальный вирус, аденовирус, вирусы парагриппа, гриппа и новые недавно открытые вирусы — метапневмовирус, коронавирусы, бокавирус, полиомавирус, а также бактерии — *Streptococcus (Str.) pneumoniae*, *Haemophilus (H.) influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella (K.) pneumoniae* и *Str. pyogenes* [31,42].

С точки зрения механизмов иммунных нарушений при повторных ОРИ, наибольший интерес вызывают особенности иммунного ответа детей первых лет жизни и нарушения цитокинового профиля в регуляции равновесия между Т-хелперами 1-го (Th1-) и 2-го (Th2-) типов лимфоцитов. Обсуждается физиологическая целесообразность повышенной восприимчивости детей первых лет жизни к респираторным возбудителям и адекватность иммунного ответа при этом, дискутируется роль герпесвирусов и других инфекций в формировании частой респираторной заболеваемости [7,9,14,19].

Известно, что одним из главных механизмов межклеточного взаимодействия иммунных клеток является продукция ими цитокинов, способных направлять иммунные реакции по тому или иному пути. В дальнейшем было подтверждено, что Th1/Th2-баланс играет важную роль в регуляции иммунного ответа [24]. Th1-клетки в основном специализируются на продукции гамма-интерферона (γ -ИФН), интерлейкина-12 (ИЛ-12), ИЛ-2 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), а Th2-клетки продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13 [46]. Th1-лимфоциты потенцируют развитие клеточного иммунного ответа, направленного против внутриклеточных патогенов (вирусов и др.) и онкогенно трансформированных клеток посредством запуска цитотоксических реакций, а также стимулируют продукцию IgM- и IgG-антител В-лимфоцитами. Th2-клетки усиливают развитие гуморального иммунного ответа против внеклеточных патогенов (в т.ч. бактерий) и многоклеточных паразитов [22].

Таким образом, определяющим механизмом иммунного ответа, способного удалить тот или иной антиген, является дифференцировка Th0-клеток. Стимуляция Th0-клеток высокими и низкими дозами антигена приводит к их дифференцировке в Th1-клетки, а средними дозами —

к дифференцировке в Th2-лимфоциты. Крайне важными являются также и взаимодействия с антиген-представляющими клетками и костимуляторные сигналы. Так, при контакте CD28 Т-клетки с CD80 (B7-1) В-лимфоцита преимущественно реализуется Th1-тип иммунного ответа, а при контакте CD28 Т-клетки и CD86 (B7-2) дендритной клетки или макрофага — Th2-тип. Безусловно, важную роль играет и микроокружение органов, в которых происходит дифференцировка Th-клеток. Так, микроокружение лимфоузлов способствует развитию Th1-типа иммунного ответа, а микроокружение слизистых оболочек — к развитию Th2-типа [24]. Однако, безусловно, центральную роль в регуляции Th1/Th2-баланса играет цитокиновый профиль. Так, ИЛ-12, продуцируемый антиген-презентирующими клетками после их активации липополисахаридами или вирусными нуклеиновыми кислотами, стимулирует образование Th1-клеток, повышает синтез γ -IFN, подавляющего образование Th2-клеток [24]. Кроме того, сам γ -IFN, синтезируемый на данной стадии, вероятно, естественными (натуральными) киллерами (NK-клетками), способен дифференцировать Th0 в Th1-клетки. При недостаточной продукции ИЛ-12 дифференцировка идет в сторону Th2-клеток, а продукт Th2-клеток — ИЛ-10, — в свою очередь, угнетает образование Th1-клеток. Следовательно, имеет место взаимный антагонизм Th1 и Th2. Дифференцировка в сторону Th2-пути происходит и под влиянием ИЛ-4, продуцируемого тучными клетками, и трансформирующего фактора роста бета (ТФР- β), вырабатываемого клетками микроокружения слизистых оболочек [30].

Иммунный ответ по Th2-типу типичен для аллергической (атопической) патологии. При индукции иммунного ответа аллергеном формируются клоны Th2-лимфоцитов, а туберкулином — клоны Th1-клеток [24]. В патогенезе аллергических болезней, в частности атопической бронхиальной астмы, основную роль играет ИЛ-4, переключающий синтез иммуноглобулинов на IgE, а также ИЛ-5, ответственный за привлечение в очаг воспаления (хемотаксис) эозинофилов, поддерживающих хроническое воспаление дыхательных путей [24].

У плода преобладает Th2-тип иммунного ответа, поэтому аллергическая сенсибилизация может иметь место уже в период внутриутробного развития. Дисбаланс между Th1- и Th2-продукцией, наблюдаемый в раннем детстве, может сохраняться длительно. Поэтому считается, что самые первые месяцы жизни имеют решающее значение в плане развития аллергии. У детей раннего возраста воздействие различных вредных факторов окружающей среды (различная концентрация аллергенов в городе и селе, социальный статус семьи и др.), способных изменить баланс цитокинов в направлении Th2-клеток, определяет беспрецедентный рост во всем мире аллергических заболеваний [24].

Для объяснения эпидемии аллергической патологии была предложена так называемая «гигиеническая гипотеза», получившая в последнее время широкое распространение [24]. Согласно этой гипотезе, современный образ жизни в больших мегаполисах создает условия для низкого уровня контактов с различными микробными антигенами, следствием чего является нарушение нормального баланса между симбиотной и патогенной микрофлорой. В то же время у лиц, проживающих в условиях меньшей урбанизации и чаще встречающихся с различными антигенами, формируется нормальный тип ответа на инфекционные агенты. В целом, согласно «гигиенической» гипотезе, редкие контакты с антигенами в детстве формируют Th2-

ответ, предрасполагающий к развитию атопии, а более частые контакты с антигенами — Th1-тип ответа, т.е. нормальный иммунный ответ на инфекционные агенты [24].

В настоящее время «гигиеническая» гипотеза является одним из основных объяснений роста частоты аллергических заболеваний. Как уже было упомянуто выше, ранний и частый контакт с различными микробными антигенами, в особенности с вирусами и липополисахаридами клеточной стенки бактерий, приводит к индукции синтеза ИЛ-12 и γ -ИФН дендритными и NK-клетками на уровне неспецифического иммунного ответа, что, в свою очередь, формирует Th1-тип реагирования. Возможно, что в реализации данного механизма важную роль играют распознающие TLR-рецепторы, расположенные как на поверхности, так и внутри клеток, посредством которых вирусы и бактерии способны активировать дендритные и NK-клетки [46].

Таким образом, согласно данной гипотезе, развитие Th2-ответа обусловлено недостаточной стимуляцией иммунных клеток компонентами микробов. Возможно, это связано с наследственно детерминированной низкой продукцией ИЛ-12 вследствие генетически обусловленного низкого уровня экспрессии рецептора CD14, комплекс которого с компонентами микробных мембран (липополисахаридов и др.) распознается антиген-презентирующими клетками и стимулирует продукцию ИЛ-12 [30]. Кроме того, недавно появилась гипотеза об альтернативном пути запуска Th2-ответа, опосредованного TLR или еще неизвестными Th2-активирующими рецепторами [46].

С позиций «гигиенической» гипотезы очень перспективным представляется использование микробных продуктов для профилактики и лечения аллергической патологии.

Факторы риска развития у детей повторных ОРИ. В соответствии с критериями ВОЗ, основными факторами риска для частых ОРИ являются: недостаточное питание, низкая масса тела ребенка при рождении, недостаточное грудное и искусственное вскармливание, загрязнение воздуха, низкий социально-экономический уровень семьи, иммунодефицит и не проведенные вакцинации детских инфекций, атопия и пассивное курение [12,30]. Российские педиатры [11,16,22] к факторам риска относят также эндогенные (морфо-функциональная незрелость в связи с генетическими и функциональными (лимфатическая конституция) особенностями ребенка, неблагоприятное антенатальное развитие (перинатальные нарушения), сопутствующая патология (болезни органов пищеварения, аллергия, вегетативная дисфункция) и экзогенные (стрессы, полипрагмазия, изменение свойств многих возбудителей, ранняя социализация ребенка - раннее поступление в детское дошкольное учреждение (что весьма спорно) факторы.

Устранение воздействия факторов риска. Поскольку повторные ОРИ являются полиэтиологичными заболеваниями, эффективные мероприятия должны осуществляться на нескольких уровнях. Большое значение придается бытовым элиминационным мерам (частое мытье рук, устранение пассивного курения). Необходимо образование родителей и детей в отношении разумного участия в общественной жизни, что очень важно для детей. Риск реинфекции должен оцениваться с учетом наличия у ребенка условий (аденоидной гиперплазии, хронических очагов инфекции), способствующих развитию осложнений [12].

Лечение. В большинстве случаев при частых эпизодах ОРИ назначаются повторные курсы антибиотиков, хотя они неэффективны в отношении вирусных инфекций [18]. Но и при бактериальных процессах повторные курсы антибиотикотерапии не полностью решают проблему, так

как не предотвращают развитие рецидивов и часто формируют антибиотикорезистентность к штаммам бактерий [26,43,49], что у детей является одним из настораживающих факторов.

В связи с многочисленностью причин и провоцирующих факторов для успешной борьбы с частыми ОРИ у детей необходима комплексная реабилитация на всех этапах наблюдения ребенка (семья, организованный коллектив, поликлиника, санаторий) [17,23], которая включает:

- нормализацию режима дня;
- рациональное питание;
- коррекцию вегетативных нарушений;
- закаливание;
- массаж;
- лечебную физкультуру;
- фитотерапию, дезинтоксикационную терапию (при необходимости);
- санацию очагов хронической инфекции;
- лечение коморбидных (сопутствующих) заболеваний;
- борьбу с полипрагмазией;
- иммуотропную терапию.

Из всех научных изысканий, посвященных вопросам реабилитации детей с частыми ОРИ, особое место занимают исследования, изучающие возможность их эффективной и безопасной иммунопрофилактики. При этом нет сомнений в том, что наиболее результативным методом иммунопрофилактики является вакцинация [17,15]. Однако, к сожалению, возможности активной специфической иммунизации против респираторных инфекций ограничены. Так, в настоящее время вакцинация возможна лишь против гриппа, пневмококковой и гемофильной (типа В) инфекций.

Учитывая ограниченный спектр вакцин против респираторных инфекций, для предупреждения этих заболеваний, особенно у детей с частыми ОРИ, широко используются средства неспецифической иммунопрофилактики. Наиболее высок интерес педиатров и родителей к иммуномодуляторам. Это связано с тем, что имеющиеся особенности иммунитета у детей раннего и дошкольного возраста (3-й период — второй год жизни и 4-й период — с 3 по 5 год жизни — это критические периоды становления иммунитета) характеризуются сохранением первичного характера иммунного ответа (синтезом преимущественно IgM-содержащих специфических антител с коротким периодом жизни, не оставляющим стойкого иммунитета) на многие антигены и началом активного формирования структур местного иммунитета, например лимфоэпителиальной ткани глоточного кольца [8,9,10,17,16,18]. При этом, несмотря на преимущественно первичный иммунный ответ, в В-лимфоцитах уже осуществляется переключение изотипа IgM на IgG. Однако синтез антител IgG2- и IgG4-изотипов еще запаздывает, чем объясняют повышенную чувствительность детей этого возраста к *Str. pneumoniae*, *H. influenzae* и другим инкапсулированным возбудителям и склонность к повторным инфекциям. Среди причин повышенной заболеваемости детей раннего возраста также дискутируется роль превалирования хелперной направленности вектора иммунного ответа и преобладание активности Th1-лимфоцитов над Th2-клетками. При этом высказывается предположение о том, что переносимые в этот период ОРИ в онтогенетическом отношении имеют физиологическое значение для созревания иммунитета (своеобразная «тренировка» иммунитета), так как способствуют нормализации соотношения Th1/Th2 и переориентации первичного иммунного ответа на вторичный. Учитывая то, что указанные процессы обусловлены эффектами определен-

ных цитокинов, продуцируемых в ответ на инфекцию, становятся понятными ожидания исследователей от использования различных иммуностимуляторов.

Среди **препаратов интерферона** выделяют природные (I поколения — интерферон человеческий лейкоцитарный, лейкоинтерферон) и рекомбинантные (II генерации — Виферон, Гриппферон). В последние годы природные препараты используются все реже, так как предпочтение из-за более высокой эффективности и безопасности имеют их рекомбинантные аналоги. К индукторам интерферона относятся такие синтетические соединения, как тилорон (Амиксин), производные фенилтиометилиндола-3-карбоновой (Арбидол) и акридонуксусной (Циклоферон) кислот. Кроме того, индуктором эндогенного интерферона является Анаферон, содержащий сверхмалые дозы аффинно-очищенных антител к γ -ИФН. При выборе конкретного препарата необходимо обращать внимание не только на его фармакологическую активность, но и на возрастные ограничения. Так, Анаферон разрешен к применению начиная с 6-месячного возраста, Арбидол можно назначать детям старше 2 лет, в то время как использование Циклоферона разрешено с 4 лет, а Амиксина — только с 8 лет [10].

Растительные экстракты. Чаще всего используются препараты эхинацеи — жидкий экстракт корней *Echinacea purpurea* [36]. Активный компонент препаратов эхинацеи неизвестен, поэтому их стандартизация пока проблематична, что объясняет противоречивые результаты исследований их эффективности. Хотя препараты эхинацеи часто назначают представители народной медицины [29], нет данных по их эффективности в профилактике РРИ [12]. Сообщалось об эффективности комбинации эхинацеи, прополиса и аскорбиновой кислоты в плане уменьшения частоты инфекций верхних дыхательных путей, длительности клинической симптоматики и сроков продолжительности болезни (в днях, $p < 0,001$) у 430 детей с РРИ [12]. В то же время результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в Институте здоровья детей Вашингтонского университета (США) у 407 детей с ОРИ в возрасте 2–11 лет, показали отсутствие достоверных различий в эффективности эхинацеи в сравнении с плацебо, как по тяжести симптомов, так и по длительности эпизодов ОРИ и лихорадки [47]. Кроме того, отмечено существенное ($p = 0,008$) увеличение (в 2,6 раза) побочных реакций в виде сыпи на фоне приема эхинацеи в сравнении с плацебо, из чего сделан вывод об отсутствии эффекта и плохом профиле безопасности препаратов эхинацеи.

Пидотимод — синтетический препарат иммуностимулирующего действия. Механизм действия пидотимода заключается в частичном замещении или усилении функций тимуса, что индуцирует созревание Т-лимфоцитов и приобретение ими полной иммунокомпетентности. Его эффективность была оценена у 53 мальчиков и 48 девочек в возрасте 2–13 лет с РРИ в анамнезе. В рамках двойного слепого исследования эффективности орального применения пидотимода в течение 60-дневного периода и фазы наблюдения такой же длительности отмечено значительное уменьшение числа ОРИ и повышение CD25+ Т-клеток у детей группы лечения по сравнению с детьми плацебо-группы [31]. Показаниями к назначению пидотимода являются стимуляция установленного снижения клеточного иммунитета на фоне инфекций дыхательных или мочевыводящих путей, что требует проведения иммунологического исследования перед его применением.

Бактериальные экстракты представляют собой лизаты бактерий или их поверхностных белков, поражающих

Таблица 1

Эффективность наиболее часто применяемых бактериальных иммуномодуляторов [29]

Состав	Иммуностимулирующий эффект	Вакцинальный эффект
Бактериальные лизаты	+	+
Рибосомы + мембранные фракции	+++	+++

верхние и нижние дыхательные пути и/или мочеполовой тракт. При их применении у добровольцев наблюдалось повышение уровня γ -ИФН, IgA и ИЛ-2 в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, а также повышение концентрации общего сывороточного IgG и снижение содержания IgE, что сопровождалось синтезом специфических антител к антигенам, входящим в состав лизата [24]. Однако эти исследования, в основном, оценивали эффект лизатов на частоту респираторных инфекций, но не на развитие и течение атопических заболеваний [39]. Существует несколько препаратов для профилактики РРИ верхних и нижних дыхательных путей. Препаратами первого поколения были бактериальные лизаты наиболее частых возбудителей РРИ в виде неселективных иммуногенных компонентов. Их вторая генерация содержала рибосомы цитоплазмы клеток и селективные протеогликаны бактериальных мембран, действующие как фактор созревания дендритных клеток [12].

Бактериальные иммуностимуляторы (иммуномодуляторы) как класс были разработаны в 1970-х гг. и постепенно внедрены в мир фармакопии в течение 1980-х гг. Препараты первого поколения — это высокоочищенные бактериальные лизаты из цельных бактерий (Бронхомунал, Бронховаксом, Имудон, ИРС-19). Более поздние продукты разработаны на основе бактериальных экстрактов, из которых отобраны те компоненты бактерий, которые имеют наибольшую иммуногенность, например мембранные протеогликаны (Ликопид, Биостим) или рибосомы (Рибомунил) [37]. Эти препараты, в зависимости от «точки приложения», обладают топическим (Имудон, ИРС-19) или сочетанным (Рибомунил, Бронховаксом, Ликопид и др.) действием. Учитывая то, что бактериальные лизаты и рибосомальные иммуномодуляторы не только активируют факторы неспецифической защиты (макрофаги, интерферон и др.), но и формируют специфический, преимущественно местный, иммунитет слизистых оболочек, их называют мукосальными вакцинами [14,15,16].

Бактериальные иммуномодуляторы не используют в лечении острых эпизодов респираторных инфекций или обострений хронических инфекционных заболеваний. Они не обладают противовирусным и антимикробным действием, а лишь обеспечивают иммунную защиту, благодаря которой снижается их частота и тяжесть, необходимость антибиотикотерапии и, соответственно, риск развития резистентности микробов к антибиотикам и побочных реакций на них [25].

Производные липополисахаридов. Молекула *monophosphoryl lipid A*, полученная из липополисахарида *Salmonella minnesota R595*, исследовалась в плане антиаллергической активности. В экспериментах на животных было показано, что *monophosphoryl lipid A* менее токсична, чем липополисахарид, а по адъювантным способностям сопоставима с ним [22]. Клинические исследования по изучению эффекта вакцины, содержащей пылевые аллергены и *monophosphoryl lipid A*, у больных поллинозом дали определенные положительные результаты [24].

Бактериальные рибосомы, стимулированные мембранными фракциями (протеогликанами). Наличие у бактериальных рибосом свойств вакцины было открыто более 50 лет назад. Бактериальные антигены образуются в

рибосомах. Антигены, синтезируемые в них, не только идентичны поверхностным антигенам, но и обладают выраженной иммуногенностью [11], причем рибосомальные фракции более иммуногенны, чем лизаты цельных бактерий. Так, введение 1 мкг фракций рибосом микобактерий туберкулеза вызывает такой же специфический иммунитет против вирулентных штаммов данного возбудителя, как и введение 1 мг противотуберкулезной аттенуированной живой вакцины [24,30].

Особое место среди препаратов данной группы занимает препарат Рибомунил® — единственный рибосомально-протеогликановый иммуностимулятор последнего поколения, зарегистрированный в настоящее время в 60 странах мира (включая европейские страны) для профилактики рецидивирующих ЛОР- и бронхолегочных инфекций у детей и взрослых [30], а в Украине — только для профилактики ЛОР-инфекций у детей. Сравнительная характеристика эффективности некоторых наиболее часто применяемых бактериальных иммуномодуляторов представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, только Рибомунил обладает выраженным, как иммуностимулирующим, так и вакцинальным действием, что убедительно подтверждено данными 19 плацебо-контролируемых клинических исследований.

Механизм действия Рибомунила. Рибомунил («Pierre Fabre Medicaments», Франция) активирует и врожденный, и приобретенный иммунитет, состоит из фракций рибосом бактерий, вызывающих частые ОРИ, — *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* (β -гемолитический стрептококк группы А) и *H. influenzae* — вместе с мембранной фракцией *K. pneumoniae*, иммуногенные свойства которых давно подтверждены [24,30].

Вакцинальный эффект Рибомунила обеспечивается высокоочищенными рибосомами 4 бактериальных штаммов, входящих в его состав, вызывающими синтез гуморальных и секреторных специфических антител против них [35]. Пероральный прием препарата вызывает появление клонов В-лимфоцитов, продуцирующих специфические антитела в периферической крови. Кроме того, появляются специфические секреторные s-IgA-антитела в миндалинах и слюне, определяющие стойкий местный иммунитет к данным возбудителям [11,35,48]. Секреторные IgA уменьшают прилипание внутриклеточного патогена *Str. pneumoniae* к слизистой ротоглотки, что значительно усиливает местную защиту. Следовательно, физиологическое (оральное) поступление Рибомунила одновременно обеспечивает развитие и специфического системного, и местного иммунного ответа. Преимуществом Рибомунила является также и то, что при естественном поступлении рибосомы, как и пищевые ингредиенты, контактируют с пейеровыми бляшками кишечника, что вызывает более полный иммунный ответ, в отличие от местно действующих иммунотропных препаратов. Пейеровы бляшки расположены по всей длине кишечника, где содержится до 80% иммунокомпетентных клеток (В-лимфоцитов, вырабатывающих около 80% всех иммуноглобулинов организма человека). Кроме того, в кишечнике находятся специализированные М-клетки, которые распознают, захватывают антигены и передают с помощью цитокинов информацию о них дендритным клеткам. Пейеровы бляшки и М-клетки кишечника тем самым отвечают за выработку специфиче-

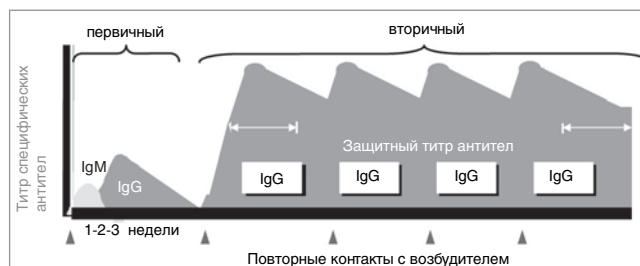


Рис. 1. Гуморальный иммунный ответ (продукция специфических антител) на Т-зависимые антигены (первичный и вторичный): иммунная защита против антигенов обеспечивается формированием клеток иммунной памяти и длительным сохранением протективных уровней специфических IgG-антител

ского иммунного ответа. Благодаря уникальному взаимодействию лимфоидных и эпителиальных клеток кишечника происходит продукция секреторных иммуноглобулинов (В-лимфоциты синтезируют J-цепь, а бокаловидные клетки — секреторный компонент). Именно секреторные иммуноглобулины являются первой линией защиты от всех микроорганизмов.

Применение Рибомунила по определенной схеме (первые 3 недели первого месяца), прилагаемой к инструкции к препарату, является первичной вакцинацией. Однако с течением времени уровень специфических антибактериальных антител снижается, и для обеспечения постоянного защитного их титра необходимо периодическое, но меньшее по продолжительности (первые 4 дня первой недели в течение последующих 2 или 5 месяцев), применение препарата, представляющее не что иное, как ревакцинальный (бустер) эффект (рис. 1). Аналогичный принцип используется и в иммунопрофилактике детских инфекций. 6-месячный курс приема Рибомунила более эффективен в сравнении с 3-месячным [28]. Применение курсовой 6-месячной иммунотерапии Рибомунилом можно повторять ежегодно — 1 раз в году. Оптимальным сезоном года для ее начала является конец лета — начало осени (август-сентябрь). Рибомунил, как и все другие иммуностимуляторы, с учетом его иммуностимулирующих свойств нецелесообразно использовать для лечения респираторных инфекций в остром периоде болезни и обострений хронических инфекций. В случае развития у ребенка ОРИ на фоне применения Рибомунила целесообразно отсрочить следующий его прием на 2–3–4 недели, в зависимости от тяжести ОРИ. При наложении очередной вакцинации детских инфекций применение препарата откладывается на 1 неделю.

Есть веские основания назначать Рибомунил и при плановой подготовке детей к посещению детского коллектива для снижения частоты респираторной заболеваемости. Согласно рекомендациям российских педиатров [16], доказана эффективность применения 6-месячного курса Рибомунила с началом за 2–4 недели до планового поступления ребенка в детское дошкольное учреждение.

Стимуляция неспецифического (врожденного) иммунитета, в том числе и противовирусного. В качестве адьюванта в данной рибосомальной вакцине используются протеогликаны клеточной мембраны *K. pneumoniae*, обладающие выраженной способностью к активации фагоцитирующих и антиген-презентирующих клеток (дендритных клеток и макрофагов), NK-клеток и индукцией синтеза цитокинов (ИЛ-12, ИЛ-6, ИЛ-1, γ -ИФН, ФНО- α) и противовирусного интерферона [11,27]. Кроме того, мембранные фракции *K. pneumoniae* действуют как фактор

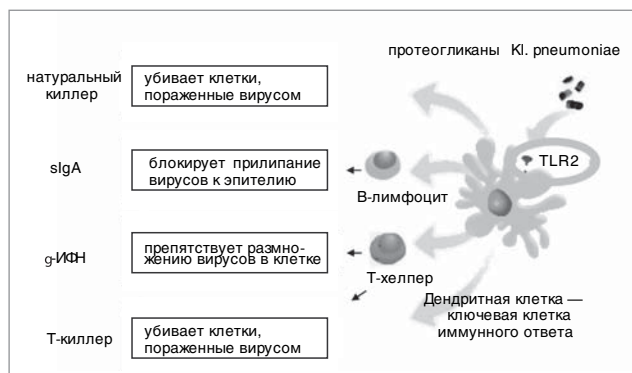


Рис. 2. Созревание и активация через TLR-рецептор дендритных клеток под влиянием протеогликанов *Kl. pneumoniae* и антиген-презентирующая функция дендритных клеток в отношении В-лимфоцитов и Т-хелперов в индукции противовирусного иммунного ответа

созревания дендритных клеток, что является особенностью Рибомунила [41]. Этот двойной механизм действует синергично на уровне слизистой оболочки респираторного тракта [44,45]. Таким образом, в результате уникального сочетания эта рибосомальная вакцина имеет двойной механизм действия, что позволяет эффективно использовать ее для профилактики и бактериальных, и вирусных инфекций [30]. Схема противовирусного эффекта Рибомунила за счет протеогликанов *Kl. pneumoniae* приведена на рисунке 2. Все перечисленное подтверждает эффективность Рибомунила в предупреждении повторных инфекций или суперинфекций респираторного тракта.

Исследование по изучению влияния бактериальных ДНК и их синтетических олигонуклеотидных аналогов ISS-ODN, Monophosphoryl Lipid A, БЦЖ и Рибомунила на фенотипическое и функциональное созревание дендритных клеток, выделенных из культуры моноцитов человека, подтвердило эту способность всех перечисленных препаратов. Однако наибольший стимулирующий эффект (особенно по индукции синтеза цитокинов) был отмечен у Рибомунила [24].

Иммуномодулирующий эффект Рибомунила в сочетании с γ -ИФН состоит в усилении синтеза ИЛ-12 и ослаблении синтеза ИЛ-10 [24]. В связи с тем, что препарат стимулирует синтез ИЛ-12, γ -ИФН, ФНО- α , а также способен индуцировать Th1-тип иммунного ответа, появились основания для его использования у больных с аллергической патологией.

При исследовании эффективности Рибомунила у 13 больных с пыльцевой аллергией в сезон цветения значимых растений у 4 из них отмечено значительное уменьшение выраженности симптомов аллергии, у 3 больных — незначительное. Отмечено достоверное увеличение уровня γ -ИФН и ИЛ-12, а также снижение уровня ИЛ-4 в плазме. Более того, наиболее значимое увеличение уровня γ -ИФН наблюдалось при улучшении клинической симптоматики [34]. Результаты проспективного (12 месяцев) наблюдения 70 детей с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения, в комплексную терапию которым был добавлен Рибомунил, показали, что лечение этим препаратом было эффективным у 93,3% детей. Клинический эффект заключался в уменьшении числа эпизодов ОРВИ и приступов бронхиальной астмы с 8–12 до 0–1 за 6 месяцев, сокращении продолжительности ОРВИ в 3 раза, улучшении показателей функции внешнего дыхания — ОФВ1 и ПСВ на 35–40%. При

исследовании иммунологических показателей у этих детей отмечено повышение уровня γ -ИФН и снижение уровня ИЛ-4 [24], что приводит к гармонизации Th1/Th2-баланса.

Таким образом, препарат Рибомунил улучшает состояние больных с бронхиальной астмой за счет стимуляции специфического иммунитета в отношении основных возбудителей бактериальных инфекций респираторного тракта и стимуляции неспецифической резистентности организма против ОРВИ, а также индукции иммуномодулирующего эффекта, связанного с переключением Th2-типа иммунного ответа, характерного для аллергических реакций, на Th1-тип. Вызывают интерес результаты исследования эффективности Рибомунила у 133 детей в возрасте 4–15 лет со среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом вне ОРИ, которые не получали системных и топических стероидов, H1-антигистаминных препаратов и антибиотиков. Рибомунил назначался по стандартной схеме в течение 20 недель, что привело к снижению общей суммы баллов, оценивающей поражение кожи (индекс SCORAD) на 66% [33].

Такой подход в профилактике и лечении может быть эффективен у больных с другими аллергическими болезнями и является чрезвычайно перспективным, но еще требует доказательного подтверждения. При инфекционно-индуцированной бронхиальной астме и персистирующем (круглогодичном) аллергическом рините 6-месячный курс Рибомунила целесообразно назначать в конце августа — начале сентября, перед периодом сезонного повышения заболеваемости ОРИ, а при аллерген-индуцированной астме — в индивидуально значимый период, при поллинозе — перед началом цветения причинно-значимых растений (за 2–4 недели до начала пыления), то есть в весенне-летний период. При атопическом дерматите Рибомунил логично применять с сентября, так как обострение заболевания в основном отмечается в холодное время года.

Исследование эффективности и безопасности применения Рибомунила у детей в возрасте 1–4 лет. Последнее двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [30] в этом направлении проведено у 64 детей данного возраста с повторными ОРИ. Через 6 месяцев применения препарата среднее количество эпизодов ОРИ составило 3,39 на фоне Рибомунила и 5,56 у детей группы плацебо (снижение на 39% по сравнению с плацебо, $p < 0,001$), а среднее количество курсов антибиотиков — 1,32 в группе Рибомунила и 3,29 в плацебо-группе (сокращение на 60% по сравнению с плацебо, $p < 0,001$). Другие параметры — количество визитов к врачу ($p < 0,01$) и количество дней пребывания родителей на больничном листе — также были лучше в группе детей, получавших Рибомунил. Отмечена его хорошая переносимость. Вместе с тем в странах Западной Европы применение иммуностимуляторов у детей в возрасте до 2 лет было запрещено, в связи с чем у детей Рибомунил может назначаться только с 2-летнего возраста, о чем указано в инструкции к препарату.

Безопасность и переносимость. Клиническая переносимость и безопасность Рибомунила оценены как хорошие [4,27]. Побочные реакции, развивающиеся на фоне его приема, очень редки и соответствуют по частоте и тяжести эффектам плацебо. В 12 исследованиях по изучению безопасности препарата с участием 1215 детей [30] процент детей, имеющих побочные явления, даже был выше у детей группы плацебо (3,2%), чем у детей, леченных Рибомунилом (1,6%). Побочные эффекты, указанные в инструкции к препарату, включают редкие случаи легких ЛОР-симптомов, повышение температуры тела, кожные симптомы и

тошноту. Эти данные свидетельствуют о том, что Рибомунил хорошо переносится детьми и имеет побочные эффекты, сходные с плацебо. Следует подчеркнуть, что хорошая клиническая переносимость и высокий профиль безопасности препарата обеспечивается 21 стадией очистки фракций рибосом. Кроме того, в состав Рибомунила не входят липополисахариды, являющиеся эндотоксинами, а потому и причиной пирогенных (лихорадка) и общетоксических реакций. Доказано также распознавание рибосом препарата М-клетками пейеровых бляшек кишечника и более легкое захватывание ими, что соответствует физиологическому захвату микроорганизма М-клетками и обеспечивает более выраженную и более длительную защиту. Препарат содержит только высокоочищенные протеогликаны *Kl. pneumoniae*, защищающие рибосомы от переваривания их ферментами пищеварительного тракта и к тому же стимулирующие дендритные клетки.

Рибомунил применяется уже более 30 лет (30 млн человек!), в течение которых не было зарегистрировано ни одного отдаленного побочного эффекта, о чем свидетельствуют данные опубликованного в 2009 году Международного фармаконадзора на основании 24-часового мониторинга, в 60 странах мира. [4].

По данным проведенного нами исследования [5,6,7] установлено, что важнейшим терапевтическим эффектом Рибомунила было достоверное снижение более чем в 4 раза частоты ОРИ и тенденция к сокращению средней продолжительности их эпизодов. Значительное улучшение наблюдалось у 78,7% больных, а 13,3% из общего числа детей на протяжении года совсем не болели ОРИ. На фоне применения Рибомунила количество курсов антибиотикотерапии за год в среднем снизилось почти в 5 раз, а число пропущенных дней в детском коллективе достоверно сократилось в 3,5 раза. Существенно изменился характер течения инфекционно-респираторных эпизодов: отмечено достоверное увеличение в 6,7 раза количества детей с легкой формой болезни за счет значительного уменьшения (более чем в 2 раза) количества детей со среднетяжелой формой и меньше (1,5 раза) — пациентов с тяжелым течением ОРИ. Особо следует подчеркнуть, что препарат всеми детьми хорошо переносился, серьезных нежелательных реакций и побочных явлений при его применении не отмечено.

В тех случаях, когда, несмотря на проводимые профилактические мероприятия, у ребенка все же развивается очередной эпизод ОРИ, очень важно придерживаться принципов рациональной терапии. Лечение детей при этом состоит из режимных мероприятий, адекватной диеты, этиотропной и симптоматической терапии. Особо следует отметить недопустимость шаблонного использования антибиотиков. **Применение антибактериальной терапии возможно лишь в тех случаях, когда для этого имеются достаточные основания** (ангина, обострение хронического тонзиллита, гнойный отит, пневмония и др.). В противном случае широкое и бесконтрольное применение антибиотиков не только способствует селекции резистентных штаммов микроорганизмов, но и приводит к серьезным дисбиотическим нарушениям у ребенка [15,16,17].

Пока что не существует стандартов лечения детей с частыми повторными ОРИ. Антибиотики используются слишком часто и вызывают развитие резистентности. Применение иммуномодуляторов, таких как Рибомунил, является логичным терапевтическим подходом к решению этого вопроса, поскольку обладает минимальным риском развития побочных эффектов и доказанной клинической эффективностью (с благоприятным коэффициентом риск/эффект).

Терапевтические и социально-экономические выгоды применения препарата с целью иммунопрофилактики у детей с рекуррентными ОРИ приводят к прямой и непрямой экономии в затратах на здравоохранение, а также улучшают качество жизни больных [30]. Ряд фармако-экономических исследований из нескольких европейских стран показал, что рибосомальная иммунотерапия имеет прямые экономические преимущества в зависимости от типа повторных ОРИ [12].

Однако, несмотря на то, что частые ОРИ являются серьезной проблемой, никакой специфической терапии на данный момент не рекомендуется. В этом контексте соотношение коэффициента риск/польза у детей с повторными ОРИ свидетельствует в пользу назначения иммуномодуляторов, как с социально-экономической точки зрения, так и с точки зрения улучшения качества жизни [12].

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что в настоящее время имеются все возможности для эффективного предупреждения повторных ОРИ у детей. Основой

всей профилактической работы, направленной на их реабилитацию, является выяснение причин и провоцирующих факторов рекуррентных ОРИ и их устранение. Данные многочисленных исследований убедительно свидетельствуют о высокой профилактической эффективности бактериальных иммуномодуляторов, подобранных с учетом конкретных особенностей рекуррентных ОРИ и возраста ребенка. Необходимо еще раз отметить, что иммунопрофилактика — это, несомненно, важное, но только одно из многочисленных звеньев в системе оздоровления детей с повторными ОРИ. Не меньшее значение имеют нормализация режима дня и отдыха, адекватное питание, рациональная терапия ОРИ и обострений хронических инфекций органов дыхания, лечение сопутствующих заболеваний, санация хронических очагов инфекции, закаливание, лечебная физкультура и занятия спортом, санаторное оздоровление. При этом все лечебно-профилактические мероприятия должны иметь комплексный характер, а их реализация — быть планомерной и последовательной.

ЛИТЕРАТУРА

- Альбицкий В. Ю. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления / В. Ю. Альбицкий, А. А. Баранов. — Саратов, 1986.
- Альбицкий В. Ю. Часто болеющие дети / В. Ю. Альбицкий, А. А. Баранов, И. А. Камаев. — Н. Новгород, 2003.
- Аряев Н. Л. О необходимости пересмотра концепции часто болеющих детей / Н. Л. Аряев // Журн. АМН України. — 2005. — Т. 11, № 3. — С. 571—582.
- Безопасность и переносимость рибосомального иммуномодулятора у взрослых и детей / D. Olivieri, A. Flocchi, F. Pregliasco [et al.] // Совр. педиатрия. — 2010. — № 4 (32). — С. 1—3.
- : актуальность применения, клиническая и эпидемиологическая эффективность использования у детей Украины / Бережной В. В., Охотникова Е. Н., Коломиец Е. Н. Рибомунил // Совр. педиатрия. — 2007. — № 3 (16). — С. 48—52.
- Иммунопрофилактика рибомунилом рекуррентных респираторных инфекций у детей первых 5 лет жизни / Бережной В. В., Охотникова Е. Н., Коломиец Е. Н., Гайдучик Г. А. // Совр. педиатрия. — 2008. — № 5 (22). — С. 56—60.
- Иммунопрофилактика рибомунилом рекуррентных респираторных инфекций у детей первых 5 лет жизни / В. В. Бережной, Е. Н. Охотникова, Е. Н. Коломиец, Г. А. Гайдучик // Дитячий лікар. — 2010. — № 4 (6). — С. 1—5.
- Боковой А. Г. Роль герпесвирусных инфекций в формировании контингента часто болеющих детей / А. Г. Боковой // Детские инфекции. — 2007. — № 3. — С. 3—7.
- Вельтищев Ю. Е. Становление и развитие иммунной системы у детей, иммунная недостаточность. Иммунодиатезы / Ю. Е. Вельтищев // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 1998. — № 21. — Прил.: Лекция для врачей.
- Профилактика и лечение хронического тонзиллита у часто и длительно болеющих детей / Т. И. Гаращенко, В. Г. Володарская // Детские инфекции. — 2007. — № 1. — С. 56—60.
- Заплатников А. Л. Рибомунил: механизмы действия и клинико-иммунологическая эффективность. Опыт применения рибомунилу в Российской педиатрической практике / А. Л. Заплатников — М., 2002. — С. 21—24.
- Иммуномодуляция респираторных инфекций у детей рибосом-содержащими препаратами / A. Flocchi, L. Terracciano, A. Martelli, L. Bernardo [et al.] // Allergy Asthma Proc. — 2009. — Vol. 30. — P. 21—31.
- Иммунореабилитация детей — жителей крупного промышленного города, страдающих заболеваниями респираторного тракта / Ю. Г. Резниченко, В. И. Бессикало, Н. Ю. Резниченко [и др.] // Совр. педиатрия. — 2016 — № 1 (10). — С. 1—3.
- Карпова Е. П. Иммунопрофилактика обострений хронического аденита у детей / Е. П. Карпова // Совр. педиатрия. — 2009. — № 5 (27). — С. 35—36.
- Клевцова М. Н. Лечение очагов хронической инфекции ЛОР-органов и бронхореспираторного тракта / М. Н. Клевцова // Совр. педиатрия. — 2004. — № 4 (5). — С. 61—64.
- Коровина Н. А. Первичная иммунопрофилактика рекуррентных респираторных инфекций у детей, посещающих дошкольные учреждения / Н. А. Коровина, А. Л. Заплатников // Вопр. практич. педиатрии. — 2007. — Т. 2, № 6. — С. 74—79.
- Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей, проживающих в мегаполисах / Л. С. Намазова, В. В. Ботвиньева, Р. М. Торшхоева [и др.] // Детские инфекции. — 2007. — № 2. — С. 49—52.
- Литвинова Т. В. Профілактика респіраторних захворювань у дітей, хворих на бронхіальну астму, що одержують базисну терапію : автореф. дис. ... к.мед.н. / Т. В. Литвинова, — Дніпропетровськ, 2006. — 21 с.
- Машин С. А. Клинико-лабораторные особенности течения и прогнозирования острой Эбштейн-Бар-вирусной инфекции у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... к.мед.н. / С. А. Машин. — Иваново, 2012. — 20 с.
- Клинико-иммунологическая эффективность рибомунилу при персистенции респираторных вирусов у детей с бронхиальной астмой / С. А. Мокія-Сербина, Т. В. Литвинова, Л. И. Пономарева, В. А. Медведева // Совр. педиатрия. — 2010. — № 2 (30). — С. 131—135.
- Новиков П. Д. Иммунокоррекция и иммунореабилитация рибомунилом детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями / П. Д. Новиков, В. И. Новикова // Иммунопатол., алергол., инфектол. — 2001. — № 2. — С. 8—14.
- Орлова С. Н. Влияние рибосомального комплекса на состояние респираторной системы у детей, страдающих рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом / С. Н. Орлова, А. И. Рывкин, Н. С. Побединская // Вопр. совр. педиатрии. — 2010. — Т. 9, № 5. — С. 40—45.
- Охотникова О. М. Особливості перебігу бронхіальної астми у дітей при застосуванні імуноактивного препарату рибомунілу / О. М. Охотникова // Совр. педиатрия. — 2006. — № 3 (12). — С. 108—112.
- Хаитов М. Р. Препараты микробного происхождения в модуляции иммунного ответа при аллергических заболеваниях / М. Р. Хаитов // Вопр. совр. педиатрии. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 76—80.
- Черников В. В. Коррекция иммунного статуса у детей с часто рецидивирующими респираторными инфекциями с помощью комплексной пероральной вакцины / В. В. Черников // Вопр. совр. педиатрии. — 2011. — Т. 10, № 3. — С. 26—30.

26. Alrins R. L. Gram positive resistance: pathogens, implications, and treatment options: insights from the society of infectious diseases pharmacists / R. L. Alrins, K. K. Haase // *Pharmacotherapy*. — 2005. — Vol. 25 (7). — P. 1001—1010.
27. Bellanti J. A. Ribosomal immunostimulation: a review evaluating its clinical relevance in prevention of upper and lower respiratory tract infections in children and adults / J. A. Bellanti, D. Olivieri, E. Serrano // *BioDrugs*. — 2003. — Vol. 17. — P. 355—367.
28. Bellanti J. A. Bacterial vaccines and the innate immune system: A journey of rediscovery for the allergist-immunologist and all health care providers / J. A. Bellanti, D. Olivieri, E. Serrano // *Allergy and Asthma Proceedings*. — 2009. — Vol. 30, Suppl. 1. — P. 1—4.
29. Binz H., Perruchet A.M. // *J. Immunologie medicale*. — 1990. — Vol. 7, № 3. — С. 1—4.
30. Bousquet J. Профилактика рецидивирующих респираторных инфекций у детей с использованием рибосомального иммунотерапевтического препарата / J. Bousquet, A. Flocchi // *Совр. педиатрия*. — 2009. — № 2 (24). — С. 50—57.
31. Brook I. Bacteriology of adenoids and tonsils in children with recurrent adenotonsillitis / I. Brook, K. Shak // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* — 2001. — Vol. 110. — P. 844—848.
32. Carr R. R. Complementary and alternative medicine for upper-respiratory-tract infection in children / R. R. Carr, M. C. Nahata // *Am. J. Health Syst. Pharm.* — 2006. — Vol. 63. — P. 33—39.
33. Effects of Oral Bacterial Immunotherapy in Children Atopic Eczema/Dermatitis Syndrome / L. Brunetti, R. Francavilla, R. Tesse [et al.] // *Biodrugs*. — 2005. — № 19 (6). — P. 393—399.
34. Investigation of clinical efficacy and influence of ribosomal immunotherapy on plasma levels of cytokines IL-4, IL-5, IL-12, IFN- γ , and total IgE in grass-pollen allergy patients during pollenseason / J. Bystron, Z. Hermanova, J. Szotkowska, D. Pazderova // *Allergy*. — 2002. — Vol. 57, Supple 73. — P. 66.
35. Kolopp-Sarda M. N. Kinetics of specific salivary IgA responses in man after oral challenge by ribosomal immunostimulant / M. N. Kolopp-Sarda, M. C. Bene, J. M. Allaire // *Int. J. Immunopharmacol.* — 1997. — Vol. 19 (3). — P. 181—186.
36. Kligler B. Echinacea / B. Kligler // *Am. Fam. Physician*. — 2003. — Vol. 68. — P. 67—77.
37. Leder K. Respiratory illness during winter a cohort study of urban children from temperate Australia / K. Leder // *J. Paediatr. Child. Health*. — 2005. — Vol. 41. — P. 125—129.
38. Mallia P. Respiratory viruses: do they protect from or induce asthma? / P. Mallia, S. L. Johnston // *Allergy*. — 2002. — Vol. 57. — P. 1118—1129.
39. Microbial products in allergy prevention and therapy / P. M. Marticardi, B. Bjorksten, S. Bonini [et al.] // *Allergy*. — 2003. — Vol. 58. — P. 461—471.
40. De Martino M. An bambino con infezioni respiratorie ricorrenti / M. De Martino, A. Vierucci // *Immunol. Pediatr.* — 1981. — Vol. 1. — P. 76—79.
41. Maturation of dendritic cells by bacterial immunomodulators / R. Spisek, J. Brazova, D. Rozkova [et al.] // *Vaccine*. — 2004. — Vol. 22. — P. 2761—2768.
42. Microbiology of otitis media in the Paris, France, area from 1987 to 1997 / P. Gehanno, B. Barry, B. Bingen [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2001. — Vol. 20. — P. 570—573.
43. Peterson L. R. Squeezing the antibiotic balloon: the impact of antimicrobial classes on emerging resistance / L. R. Peterson [Text] // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2005. — Vol. 11. — P. 4—16.
44. Portales P. Immunostimulants revisited: Focus on the pharmacology of ImmuCytal / P. Portales, J. Clot // *BioDrugs*. — 2006. — Vol. 20. — P. 81—84.
45. Portales P. Новый взгляд на иммуномодуляторы: фокус на фармакологию Рибомунила / P. Portales, J. Clot // *Совр. педиатрия*. — 2009. — № 6 (28). — С. 1—4.
46. Romagnani S. Immunologic influences on allergy and the TH1/TH2 balance / S. Romagnani // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113. — P. 395—400.
47. Taylor J. A. Efficacy and safety of echinacea in treating upper respiratory tract infections in children: a randomized controlled trial / J. A. Taylor // *JAMA*. — 2003. — № 290. — P. 2824—2830.
48. Translocation of ribosomal immunostimulant through an in vitro reconstituted digestive barrier containing M. lilce cells / E. Caliot, C. Libon, S. Kernels [et al.] // *Scand. J. Immunol.* — 2000. — Vol. 52 (6). — P. 588—594.
49. Vancomycin tolerance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Mississippi during 1999—2001 // L. M. Gillis, H. D. White, A. Whitehurst [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* — 2005. — Vol. 330 (2). — P. 65—68.

РЕКУРЕНТНІ ІНФЕКЦІЇ РЕСПІРАТОРНОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ ТА ЇХ ІМУНОПРОФІЛАКТИКА У СВІТЛІ СУЧАСНИХ УЯВЛЕНЬ ПРО ІМУНОМОДУЛЮЮЧУ АКТИВНІСТЬ ІМУНОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ

О.М. Охотнікова¹, С.М. Руденко¹, О.М. Коломієць²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна

²Представництво Євромедекс Франс

Стаття присвячена проблемі частішої захворюваності дітей гострими респіраторними інфекціями (ГРІ). Показано, що наразі є усі можливості для ефективного попередження повторення ГРІ у дітей. Дані численних досліджень доводять профілактичну ефективність бактеріальних імуномодуляторів, підібраних з урахуванням особливостей рекурентних ГРІ та віку дитини. Надано характеристику сучасних імунотропних препаратів. Наголошується, що імунопрофілактика — це лише одна з численних ланок у системі оздоровлення дітей з повторюваними ГРІ. Не менше значення мають нормалізація режиму дня і відпочинку, адекватне харчування, раціональна терапія ГРІ та загострень хронічних інфекцій органів дихання, лікування супутніх захворювань, санація хронічних вогнищ інфекції, загартовування, лікувальна фізкультура та заняття спортом, санаторне оздоровлення. При цьому усе лікувально-профілактичні заходи повинні бути комплексними, а їх реалізація — плановою та послідовною.

Ключові слова: гострі респіраторні інфекції, діти, профілактика, бактеріальний імуномодулятор.

RECURRENT RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN AND THEIR IMMUNOPROPHYLAXIS IN THE TERMS OF THE MODERN IDEAS ABOUT THE IMMUNOMODULATORY ACTIVITY OF IMMUNOTROPIC PREPARATIONS

Е.Н. Okhotnikova¹, S.N. Rudenko¹, E. Kolomiets²

¹P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education the Ministry of Health of Ukraine, Kiev, Ukraine

²Euromedex France representative office

The article deals with the problem of frequent incidence of children with acute respiratory infections (ARI). It is shown that at the present time there are opportunities to effectively prevent repeated ARI in children. Data from numerous studies improved the preventative effect of bacterial immunomodulators chosen according to the features of recurrent acute respiratory infections and the age of the child. The characteristic to the modern immunotropic preparations is shown. Emphasizes that immunoprophylaxis is just a one of the many links in the system health of children with recurrent acute respiratory infections. Equally important are the normalization of the daily regimen and rest, adequate nutrition, rational therapy of ARI and acute respiratory exacerbations of chronic respiratory infections, treatment of opportunistic diseases, rehabilitation of chronic focal points of infections, hardening, physical therapy and sports, spa recreation. At the same time all treatments and preventive measures must be comprehensive and their implementation to be systematic and consistent.

Key words: acute respiratory infections, children, prevention, bacterial immunomodulator.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ «БРОНХО-ВАКСОМ» У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ, ЩО ЧАСТО ХВОРІЮТЬ

Ю.В. Шевчук

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

Мета: вивчення стану дітей, що часто і тривало хворіють, та оцінка ефективності препарату «Бронхо-Ваксом» у їх лікуванні.

Пацієнти і методи. Під спостереженням у ЛОР-відділенні знаходилося 39 дітей віком від 2-х до 12 років. У переважній більшості пацієнтів діагностовано хронічну патологію або морфофункціональні особливості носової та ротоглотки, носової порожнини; у всіх дітей спостерігалися ознаки запалення глотки різного ступеня; у переважній більшості дітей діагностувались аденоїдні вегетації або гострий чи хронічний аденоїдити. Протягом попереднього року спостереження діти перенесли в середньому $6,54 \pm 1,8$ епізоди гострих інфекцій, що супроводжувались призначенням системної антибактеріальної терапії від 2 до 5 разів. У комплексну терапію захворювання хворим основної групи (20 (52%) дітей) було включено препарат «Бронхо-Ваксом» по 1 таблетці натще протягом 10 діб. Надалі прийом препарату повторювали двічі за перервами 20 діб (впродовж трьох місяців 10-денними курсами). Групу контролю склали 19 (48%) осіб, які отримували стандартне лікування.

Результати. Після закінчення реабілітаційного курсу через 3 місяці результати дослідження мазків з носоглотки свідчили про більш виразну динаміку в групі дітей, що отримували «Бронхо-Ваксом», у яких зафіксовано зменшення у 2 рази кількості лейкоцитів та частоти виявлення кокової флори. Включення препарату «Бронхо-Ваксом» у схему реабілітаційних заходів у ДЧХ підвищило ефективність лікування, прискорило процес санації верхніх дихальних шляхів. Позитивні зміни мікрофлори носоглотки зберігалися і після закінчення прийому препарату.

Висновки. Зручність застосування, відсутність побічних ефектів, терапевтична ефективність та доступність препарату «Бронхо-Ваксом» дозволяють рекомендувати його для широкого застосування у комплексній терапії дітей, які часто та тривало хворіють.

Ключові слова: Бронхо-Ваксом, гострі респіраторні захворювання, імуномодулятор, діти, що часто хворіють.

Вступ

Порушення імунного статусу, як правило, супроводжується збільшенням частоти виникнення запальних процесів в організмі з переважним ураженням верхніх дихальних шляхів. У дитячому віці імунологічна реактивність є неповноцінною, що пов'язано з наявністю виразного імунодефіциту дозрівання [13]. Це призводить до неадекватної відповіді організму на потрапляння інфекції (антигенів) на слизову оболонку верхніх дихальних шляхів. У результаті виникають часті та довготривалі гострі респіраторні інфекції (ГРІ), утворюються хронічні запальні захворювання у верхніх дихальних шляхах, які переходять на суміжні ділянки (середнє вухо, нижні дихальні шляхи) [5,6,8,11].

Часті захворювання дітей на ГРІ є важливою медичною проблемою. Крім того, вони мають значні соціальні та економічні наслідки, котрі впливають на якість життя не тільки хворих дітей, але й на членів дитячого колективу, батьків, оточуючих. Залежно від віку, епідеміологічних показників, соціального стану, місця проживання, до групи дітей, які часто і тривало хворіють (ДЧХ), відносять, за даними різних авторів, від 15% до 50% відсотків популяції дитячого населення. На долю ДЧХ припадає до 75% всіх ГРІ [9,10,12].

У результаті контакту з мікроорганізмами (антигенами) під час інфекційного захворювання утворюється тимчасовий або постійний імунітет [3]. Важливим моментом, котрий дозволяє виробити імунітет до безпосереднього контакту зі збудником, є імунопрофілактика, до якої, зокрема, належить активна імунізація. Активна імунізація являє собою введення антигену в організм для стимуляції імунної відповіді і виникнення імунітету. Повторна імунізація призводить до підсилення імунної відповіді та підвищення стійкості до мікроорганізму [1,2]. Залежно

від типу антигену активна імунізація дозволяє сформувати тимчасовий або постійний імунітет [6].

В якості імуномодулятора для комплексного лікування дітей з частими та довготривалими ГРІ, що, як правило, супроводжувались призначенням системної антибактеріальної терапії, нами був обраний препарат мікробного походження «Бронхо-Ваксом» (фармацевтична компанія «ОМ PHARMA», Швейцарія).

Імуномодулятор «Бронхо-Ваксом» є медичним препаратом, отриманим з ліофінізованих екстрактів бактерій, що дозволяє найбільш ефективно та безпечно індукувати утворення специфічних антитіл, при цьому не викликаючи алергічних реакцій [7]. До складу препарату «Бронхо-Ваксом» входять ліофінізовані екстракти 8 найбільш поширених патогенних мікроорганізмів, які найчастіше викликають ураження дихальних шляхів: *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus (Streptococcus) pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaena*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria (Branhamella) catarrhalis*. Препарат має подвійну дію — активує фактори неспецифічного і специфічного захисту. Він також стимулює секрецію простагландину Е2 та ІЛ-1 альвеолярними макрофагами, підвищує активність макрофагів проти інфекційних агентів та клітин пухлини, підсилює секрецію аФНО та ІЛ-2, активує природні килери (ЕК-клітини), підсилює синтез ІgА, ІЛ-8. аФНО, нейтрофільно-активуючого фактору [14,15]. Препарат стимулює В-клітини, підвищує рівень ІgА, секреторного ІgА на слизових оболонках, в слині, бронхоальвеолярній рідині, підвищує функціональну і метаболічну активність макрофагів, включаючи альвеолярні [7,14,15,16].

«Бронхо-Ваксом» є препаратом, що забезпечує профілактику та ефективність комплексного лікування пацієнтів з гострими інфекціями верхніх дихальних шляхів та

Таблиця 1

Показники мікрофлори в носоглотці у дітей, що часто хворіють

Мікроорганізм	Основна група (n=20)			Група порівняння (n=19)	
	до лікування	після лікування		до лікування	після лікування
		через 10 діб	через 3 міс		
Staphylococcus aureus	34±6.34	14±6,23	23±6,32	33,8±7,24	30,5±6Ю92
Staphylococcus epidermidis	5±№.42	14±5,56	5±4,25	3,9±2,97	4,6±3,11
Streptococcus pyogenes	10±5,23	2,9±4,23	4,58±2,87	8,93±4,72	8.91±№.34
Streptococcus haemoliticus	30±7,35	3±0,6	5±3,32	30,4±6,53	30,4±6,52
E.colli	4.1±3,12	2,4±2.72	3,2±2,98	4,23±2,87	3,6±1,82
Candida albicans	7±3.55	0	2±0,5	5±4,21	5±4,21

Таблиця 2

Динаміка зниження показників захворюваності на ГРІ протягом 6 місяців

Динаміка показників ГРІ	Основна група (n=20)	Група порівняння (n=19)
	кількість дітей, %	
Зниження частоти епізодів ГРІ	76,2	23,1
Скорочення тривалості захворювання	42,3	22,4
Зменшення важкості перебігу (наявності ускладнень)	85	23
Інтоксикація	42,1	60,5
Лихоманка	23,4	32,7

середнього вуха. Препарат зручний у застосуванні, приймається по 1 таблетці один раз на добу (вранці натще) протягом 10 діб, що є зручним для пацієнтів. Для формування тривалого імунітету рекомендується повторний прийом препарату через 1 та 2 місяці, десятиденними курсами.

Метою дослідження було вивчення стану дітей, що часто і тривало хворіють, та оцінка ефективності препарату «Бронхо-Ваксом» у їх лікуванні.

Матеріал і методи дослідження

Вивчення ефективності препарату «Бронхо-Ваксом» проводилося у ЛОР-відділенні КДКЛ №2. Під нашим спостереженням знаходилося 39 дітей віком від 2-х до 12 років, які хворіли на гострі респіраторні захворювання від 4-х до 9-ти разів за попередній рік. Переважна кількість дітей (34) — організовані. При первинному зверненні до ЛОРа у переважній більшості пацієнтів діагностовано хронічну патологію або морфофункціональні особливості носово- та ротоглотки (аденоїдні вегетації, аденоїдити, гіпертрофія піднебінних мигдаликів), носової порожнини (викривлення перегородки носа, вазомоторний риніт). У всіх дітей були наявні ознаки запалення глотки різного ступеня (гіперемія задньої стінки глотки, піднебінних дужок, розрихленість та зернистість задньої стінки глотки, наявність слизового, слизово-гнійного, рідше гнійного секрету у порожнині носа, як правило, із затіканням в носову та ротоглотку). У переважній більшості дітей діагностувались аденоїдні вегетації або гострий чи хронічний аденоїдити. При цьому майже не спостерігались ознаки гострого тонзиліту. Протягом попереднього року спостереження діти перенесли в середньому $6,54 \pm 1,8$ епізоди гострих інфекцій, що супроводжувались призначенням системної антибактеріальної терапії від 2 до 5 разів.

Поряд з проведенням лікування гострого процесу, котрий за необхідності включав прийом антибіотика, досліджувані пацієнти отримували препарат «Бронхо-Ваксом» по 1 таблетці надше протягом 10 діб [4]. Надалі прийом препарату повторювали двічі з перервами 20 діб (випродовж трьох місяців 10-денними курсами), незважаючи на стан дитини. Дані пацієнти в кількості 20 (52%) дітей склали основну групу. Групою контролю стали 19 (48%) осіб, порівнянних за віком, статтю та характером

захворюваності, котрим проводили лікування гострого процесу з подальшими рекомендаціями щодо режиму, профілактики тощо без застосування «Бронхо-Ваксом».

Результати дослідження та їх обговорення

Після закінчення реабілітаційного курсу через 3 місяці результати дослідження мазків вмісту носоглотки свідчили про більш виразну динаміку в групі дітей, що отримували «Бронхо-Ваксом», у котрих зафіксовано зменшення у 2 рази кількості лейкоцитів в мазках та частоти виявлення кокової флори. Також привертає увагу, що через 6 місяців після курсу реабілітації з використанням препарату «Бронхо-Ваксом» та через 3 місяці після закінчення даної терапії мікрофлора носової частини глотки у дітей мала значні позитивні зміни порівняно з дітьми контрольної групи. При цитологічному дослідженні мазків з носоглотки у дітей, що отримували «Бронхо-Ваксом», не було виявлено більше 20 лейкоцитів в полі зору, тоді як серед ДЧХ групи порівняння такі результати зустрічались у третини (31%), поодинокі лейкоцити (до 5 в полі зору) виявлялись, відповідно, у 35% та 14% дітей. Численна кокова флора виявлена у 43% ДЧХ контрольної групи та лише у 19% пацієнтів основної групи (табл. 1).

Протягом шестимісячного терміну спостереження в обох групах дітей спостерігались поодинокі ГРВІ, загострення хронічної патології не визначалось. Але слід зазначити, що діти, котрі отримували «Бронхо-Ваксом», мали більш легкий перебіг захворювання, тривалість котрого була в 2 рази меншою (табл. 2).

Кращі результати клініко-лабораторних показників запального процесу виявлено у дітей основної групи, у них нормалізувався склад мікрофлори носоглотки (переважна дія на стрептококи). Менш виразними були зміни у дітей контрольної групи.

Висновки

Включення препарату «Бронхо-Ваксом» у схему реабілітаційних заходів у ДЧХ підвищує ефективність лікування, прискорює процес санації верхніх дихальних шляхів. Позитивні зміни мікрофлори носоглотки у ДЧХ зберігаються і після закінчення прийому препарату.

Зручність застосування, відсутність побічних ефектів, терапевтична ефективність та доступність препарату

Бронхо-Ваксом: для запобігання рецидивуючим інфекціям дихальних шляхів

Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus viridans
Staphylococcus aureus
Klebsiella pneumoniae
Klebsiella ozaenae
Moraxella catarrhalis
Haemophilus influenzae

Стійкий до дії
шлункового соку

Абсорбція через
кишкові ворсинки

Для дітей
з 6 місяців і
дорослих

- 1 Ініціація стимуляції неспецифічної імунної системи
- 2 Активація Т і В лімфоцитів
- 3 Циркуляція імунних клітин у крові та лімфі
- 4 Міграція імунних клітин у респіраторний тракт
- 5 Локальна продукція антитіл у респіраторному тракті

■ Прийом Бронхо-Ваксому
■ Перерва



Дозування: по 1 капсулі на день. Капсули приймати натще протягом 10 днів раз на місяць упродовж 3 місяців



Інструкція для застосування (скорочена)

Бронхо-Ваксом Дорослі / Бронхо-Ваксом Діти (Broncho-Vaxom® Adults / Broncho-Vaxom® Children)

ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД: 1 капсула Бронхо-Ваксом Дорослі містить: діюча речовина: 7 мг ліофілізату бактеріальних лізатів Haemophilus influenzae, Diplococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae and ozaenae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes and viridans, Neisseria catarrhalis; допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний прежелатинізований модифікований, магнію стеарат, пропілгалат (Е 310), глутамат, маніт, желатин, індигокармін (Е 132), титану діоксид (Е 171). 1 капсула Бронхо-Ваксом Діти містить: діюча речовина: 3,5 мг ліофілізату бактеріальних лізатів Haemophilus influenzae, Diplococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae and ozaenae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes and viridans, Neisseria catarrhalis; допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний прежелатинізований модифікований, магнію стеарат, пропілгалат (Е 310), глутамат, маніт, желатин, індигокармін (Е 132), титану діоксид (Е 171). **ФОРМА ВИПУСКУ:** капсули. **ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ:** імунотерапія. Запобігання рецидивуючим інфекціям дихальних шляхів та тяжких інфекційних загострень хронічного бронхіту. Супутній засіб при лікуванні гострих респіраторних інфекцій. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ І ДОЗИ:** превентивна терапія/комплексна терапія: по 1 капсулі на день натщесерце протягом 10 днів на місяць, три місяці поспіль. Лікування загострень: по 1 капсулі на день натщесерце, до зникнення симптомів (мінімальний курс – 10 днів). У випадку супутнього призначення з антибіотиками Бронхо-Ваксом рекомендується застосовувати з самого початку лікування. Діти віком від 6 місяців до 12 років: курс терапії не відрізняється від курсу для дорослих. Бронхо-Ваксом Діти містить дозу (3,5 мг), вдвічі меншу від дорослої. Примітка: капсули Бронхо-Ваксом Діти можна відкривати. Якщо дитині важко проковтнути капсулу, її вміст можна розмішати у відповідному напої (фруктовому соці, молоці). **ПРОТИПОКАЗАННЯ:** відома гіперчутливість до інгредієнтів, що входять до складу Бронхо-Ваксому. **ПОБІЧНА ДІЯ:** загальна частота небажаних ефектів при клінічних дослідженнях становить 3–4 %. Побічні явища, про які повідомлялося, класифіковані нижче відповідно до їхньої частоти (часто: 1–10 %; нечасто: 0,1–1 %; рідко: 0,01–0,1 %; дуже рідко: менш як 0,01 %, включаючи окремі випадки). З боку шлунково-кишкового тракту: часто – діарея; нечасто – біль у животі, нудота, блювання. З боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто – висип, кропив'янка. З боку дихальної системи: нечасто – диспное, кашель, астма. З боку нервової системи: часто – головний біль. Загальні розлади: нечасто – стомлюваність; рідко – гарячка, алергічні реакції. У випадку тривалих шлунково-кишкових або дихальних розладів лікування необхідно припинити. При тривалих шкірних реакціях лікування також переривають, тому що ці проявлення можуть носити алергічну природу. Окремі випадки. Дані фармаконадзору демонструють дуже низьку частоту окремих небажаних ефектів (менш, ніж 0,001 %) у популяції, що отримувала лікування Бронхо-Ваксомом. Повідомлялося про окремі випадки реакцій, що носили або німунологічний характер: пурпура з або без тромбоцитопенії, диспное з висипом та спазми у животі, ускладнення алергічних васкулітів, ідіопатична тромбоцитопенія, кропив'янка або генералізована екзантема, набряк Квінке, ангіоневротичний набряк, важка артралгія, загострення синдрому Чарга-Штрауса, тахікардія та відчуття слабкості як чистини синдрому підвищеної чутливості. Один ізольований випадок синдрому Лайелла було відмічено у дитини серед більше ніж 500 мільйонів доз Бронхо-Ваксому, що були призначені дорослим та дітям. Зв'язок з введенням Бронхо-Ваксому вважався можливим, проте вказувалося, що інші причини (такі як інфекція, спричинена мікоплазмою) могли призвести до цього небажаного ефекту. Взагалі частота небажаних ефектів, що спостерігалися, оцінюється як дуже низька з огляду на дуже широке застосування цього продукту у населення. Р. п. № 417/08-300200000 від 26.11.08 р.

«Бронхо-Ваксом» позволяют рекомендовать його для широкого застосування у комплексній терапії дітей, які

часто та тривало хворіють на запальні захворювання дихальних шляхів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Богомилский М. Р. Бактериальный иммунокорректор Бронхомунал П в профилактике патологии ЛОР-органов в группе часто болеющих детей (результаты многоцентрового клинкоиммунологического исследования) / М. Р. Богомилский, Т. И. Гаращенко, Т. П. Маркова // Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста и фармакотерапии болезней ЛОР-органов. — М., 2001. — С. 171—182.
2. Гаращенко Т. И. Результаты многоцелевого исследования по применению препарата ИРС-19 в профилактике ЛОР-заболеваний часто болеющих детей / Т. И. Гаращенко // Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста и фармакотерапии болезней ЛОР-органов. — М., 2001. — С. 195—201.
3. Иммунология инфекционного процесса (руководство для врачей) / под ред. В. И. Покровского, С. П. Гордиенко, В. И. Литвинова. — М.: РАМН, 1994. — 305 с.
4. Караулов А. В. Принципы иммунопрофилактики и иммунотерапии рецидивирующих респираторных заболеваний / А. В. Караулов, С. И. Сокурено, Г. В. Барботин; ММА им. Сеченова, поликлиника МИД РФ. — М., 1999.
5. Иммунокорректирующая терапия часто и длительно болеющих детей: [рук.-во для врачей] / Коровина Н. А., Чебуркин А. В., Заплатников А. А., Захарова И. Н. — М., 1998.
6. Лолор Г. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Лолор, Т. Фишер, Д. Адельман. — М.: Практика, 2000. — 806 с.
7. Маркова Т. П. Профилактика респираторных инфекций / Т. П. Маркова, Д. Г. Чувилов // РМЖ. — 2004. — № 1. — С. 24.
8. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Соя за педиатров России. — М., 2002. — 73 с.
9. Опыт применения иммуномодулятора «Респиброн» в лечении детей с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей / Пухлик С. М., Тагунова И. К., Богданов, К. Г. Андреев А. В. // Ринолгия. — 2012. — № 2. — С. 44—47.
10. Романцов М. Г. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия / М. Г. Романцов, Ф. И. Ершов. — М.: GEOTAR-Media, 2006. — 192 с.
11. Стефани Д. В. Иммунология и иммунопатология детского возраста / Д. В. Стефани, Ю. Е. Вельтишев. — М., 1996.
12. Тарасова И. В. Рецидивирующая респираторная инфекция у детей и понятие «часто болеющие дети» / И. В. Тарасова // Аллергол. и иммунол. в педиатрии. — 2006. — № 2—3. — С. 34.
13. Ярцев М. Н. Иммунная недостаточность, часто болеющие дети и иммунокоррекция / М. Н. Ярцев, К. П. Яковлева // Вопр. совр. педиатрии. — 2005. — Т. 4, № 6. — С. 33—38.
14. Maul J. Stimulation of immunoprotective mechanisms by OM-85 BV / J. Maul // Respiration. — 1994. — № 61 (Supl. 1). — P. 8—15.
15. Characterisation of intracellular signaling transduction and transcription factors involved in Broncho-Vaxom (OM-85 BV) - induced expression of interleukin-8 human pulmonar fibroblast / Roth M., Keul R., Papakonstantinou E. [et al.] // Eur. Respir. Rev. — 1996. — Vol. 6, № 38. — P. 171—175.
16. Zagar S. Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis. A double-blind clinical trial / Zagar S., Lofler-Badzek D., Cvorisces B. J. // Otorhinolaryngol. Relat. Spec. — 1988. — Vol. 50. — P. 397—404.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «БРОНХО-ВАКСОМ» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Ю.В. Шевчук

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

Цель: изучение состояния часто и длительно болеющих детей и оценка эффективности препарата «Бронхо-Ваксом» в их лечении.

Пациенты и методы. Под наблюдением в ЛОР-отделении находились 39 детей в возрасте от 2-х до 12 лет. У большинства пациентов диагностирована хроническая патология или морфофункциональные особенности носо- и ротоглотки, носовой полости; у всех детей были признаки воспаления глотки разной степени; у большинства детей диагностировались аденоидные вегетации, острый или хронический аденоидиты. В течение предыдущего года наблюдения дети перенесли в среднем $6,54 \pm 1,8$ эпизода острых инфекций, сопровождавшихся назначением системной антибактериальной терапии от 2 до 5 раз. В комплексную терапию заболевания больным основной группы (20 (52%) детей) был включен препарат «Бронхо-Ваксом» по 1 таблетке натощак в течение 10 дней. Далее прием препарата повторяли дважды с перерывами 20 дней (в течение трех месяцев 10-дневными курсами). Группу контроля составили 19 (48%) детей, получавших стандартное лечение.

Результаты. После окончания реабилитационного курса через 3 месяца результаты исследования мазков из носоглотки свидетельствовали о более выраженной динамике в группе детей, получавших «Бронхо-Ваксом», у которых зафиксировано уменьшение в 2 раза количества лейкоцитов и частоты выявления кокковой флоры. Включение препарата «Бронхо-Ваксом» в схему реабилитационных мероприятий у ЧБД повысило эффективность лечения, ускорило процесс санации верхних дыхательных путей. Положительные изменения микрофлоры носоглотки сохранялись и после окончания приема препарата.

Выводы. Удобство применения, отсутствие побочных эффектов, терапевтическая эффективность и доступность препарата «Бронхо-Ваксом» позволяют рекомендовать его для широкого применения в комплексной терапии часто и длительно болеющих детей.

Ключевые слова: Бронхо-Ваксом, острые респираторные заболевания, иммуномодулятор, часто болеющие дети.

EXPERIENCE OF THE USE OF «BRONCHO-VAXOM» IN THE COMPLEX TREATMENT OF THE FREQUENTLY ILL CHILDREN

Yu.V. Shevchuk

O.O. Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Purpose: To study the state of frequently and chronically ill children and the evaluation of the «Broncho-Vaxom» preparation in their treatment.

Patients and methods. In the ENT-department the 39 children aged from 2 to 12 years were under observation. The chronic pathology or morphofunctional features of rhino- and oropharynx, nasal cavity was diagnosed in most of patients; all the children had the signs of pharynx inflammation of different degrees, in most of the children were diagnosed adenoid vegetation, acute or chronic adenoiditis. During the previous year of observation children underwent an average $6,54 \pm 1,8$ episode of acute infections accompanied by application of systemic antibiotic therapy from 2 to 5 times. In the complex treatment of diseases for the patients of the main group (20 (52%) of the children) «Broncho-Vaxom» preparation was ordered by 1 tablet on an empty stomach during 10 days. Then the application of the preparation was repeated twice at intervals 20 days (during three months by 10-days course). The control group included 19 (48%) of children who had received standard treatment.

Results. After the end of the rehabilitation course after 3 months the results of the pharyngeal swab examination showed more expressive dynamics in the group of children who had received «Broncho-Vaxom» and marked a decrease of the number of white blood cells and the detection rate of coccal flora in 2 times. The inclusion of the «Broncho-Vaxom» preparation to the scheme of rehabilitation at frequently ill children increased treatment efficiency and accelerate the process of rehabilitation of the upper respiratory tract. Positive changes in the pharyngeal microflora are persisted after the end of treatment.

Conclusions. Usability, no side effects, therapeutic efficacy and availability of the «Broncho-Vaxom» preparation allow recommending it for widespread use in the complex treatment of frequent and prolonged ill children.

Key words: Broncho-Vaxom, acute respiratory diseases, immunomodulator, frequently ill children.

СУЧАСНА ТАКТИКА ПРИ ГОСТРОМУ СЕРЕДНЬОМУ ОТИТІ У ДІТЕЙ

А.Л. Косаковський, Ф.Б. Юрочко

Робоча група МОЗ України щодо протоколів у дитячій оториноларингології

Резюме. Наведено класифікацію та сучасні принципи діагностики і лікування середніх отитів у дітей.

Ключові слова: діти, гострий середній отит, діагностика, лікування.

Гострий середній отит (ГСО) є одним із найчастіших захворювань у дитячому віці та одним із найчастіших показань для призначення антибіотиків. Метою вдосконалення клінічних протоколів є запровадження даних сучасних досліджень у практику та зменшення надмірного використання антибіотиків, яке нині переважає у лікуванні ГСО.

Основою діагностики та вибору лікування залишається клінічний досвід лікаря та індивідуальний підхід до пацієнта. Настанови мають рекомендаційний характер і не можуть бути обов'язковими для виконання. Мета запровадження цих рекомендацій — допомогти практичному лікарю у виборі оптимальної тактики лікування, шляхів профілактики рецидивів і ускладнень та запобігти розвитку хронічного середнього отиту.

Визначення. Гострий гнійний середній отит (шифр за МКХ-10 H66.0), гострий середній отит (шифр за МКХ-10 H65.0) — це запалення слизової оболонки всіх порожнин середнього вуха, але передусім слизової оболонки барабанної порожнини.

Для кращого вибору тактики лікування запроваджено диференціацію середніх отитів: за тривалістю, видом перебігу, тяжкістю перебігу та впевненістю лікаря у діагнозі. Останнє особливо стосується дітей першого року життя (табл. 1).

Елементи етіології

Причиною ГСО є бактеріальна, вірусна або вірусно-бактеріальна інфекція на фоні зниження імунологічної реактивності організму. Найчастіше ГСО виникають як ускладнення гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ), при цьому важливе значення має вид збудника та його вірулентність. Вірусна інфекція має значення на початку захворювання, потім основну роль відіграє бактеріальна флора.

Нерідко причиною середніх отитів є бактеріальні інфекції приносних пазух (синусит), що потребує ретельної діагностики та включення до тактики лікування дитини препаратів проти синуситу.

Найчастіше інфекція проникає в середнє вухо ринотубарним шляхом. Розрізняють також травматичний середній отит, який виник унаслідок травми барабанної перетинки.

Діагностичні критерії ГСО

Для діагнозу ГСО у дитини необхідна обов'язкова наявність усіх 4 діагностичних критеріїв:

1) наявність випоту в середньому вусі — 1 отоскопічний симптом або більше (видимий випіт/рідина, зміни світлового рефлексу, тьмяність барабанної перетинки (БП), випинання БП) або ж тимпанометричні ознаки (наявність випоту, виявленого на імпедансній тимпанометрії);

2) + запалення БП (принаймні середньої важкості або виражене);

3) + 1 або більше специфічних симптомів (отальгія, зниження слуху, перфорація БП);

4) + 1 або більше неспецифічних симптомів (гарячка, дратівливість, зниження апетиту, сонливість, блювання, пронос).

Диференціальна діагностика ГСО

У диференціальній діагностиці ГСО враховують хронічний середній отит, секреторний отит, мірингіт, зовнішній отит, іррадіюючі отальгії (Юрочко, 2011). Також слід врахувати можливість ускладнень ГСО (наприклад, отомієліт, мастоїдит).

Лікування гострих середніх отитів

Враховуючи високу частоту самоодужання при ГСО, слід запроваджувати в клінічну практику тактику уважного спостереження. Ця тактика полягає у призначенні симптоматичного лікування та ретельному моніторингу

Таблиця 1

Класифікація середніх отитів (Pichichero, 2000; American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, 2004; Косяков, 2004)

Критерії диференціації	Термін	Визначення
Тривалість і тип перебігу	Гострий середній отит	Гостра бактеріальна інфекція середнього вуха
	Рецидивний середній отит	Три або більше епізодів ГСО протягом 6 місяців або 4 чи більше епізодів ГСО протягом 12-місячного періоду
	Персистуючий (підгострий) середній отит	Тривалість ознак середнього отиту 1 місяць або більше після 1–2 курсів антимікробного лікування
Тяжкість перебігу	Тяжкий ГСО	Помірна/тяжка отальгія та/або температура понад як 39 С
	Нетяжкий ГСО	Легка отальгія та температура тіла менше 39 С
Впевненість у діагнозі	Певний діагноз ГСО	Обов'язкова наявність одночасно трьох ознак: гострий початок + ознаки наявності секрету в середньому вусі + ознаки запалення в середньому вусі
	Непевний діагноз ГСО	Одночасно всі три ознаки ГСО відсутні, але наявні дві з них (гострий початок + ознаки наявності секрету в середньому вусі + ознаки запалення в середньому вусі)

Таблиця 2

Вибір тактики лікування ГСО у дітей (American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, 2004)

Вік хворого	Певний діагноз ГСО	Непевний діагноз ГСО
Діти до 6 місяців	Антибактеріальна терапія	Антибактеріальна терапія
Вік 6 місяців – 2 роки	Антибактеріальна терапія	Антибактеріальна терапія при тяжкому перебігу Тактика уважного спостереження при нетяжкому перебігу
Вік 2 роки або більше	Антибактеріальна терапія при тяжкому перебігу Тактика уважного спостереження при нетяжкому перебігу	Тактика уважного спостереження

Таблиця 3

Вибір антибіотика при ГСО у дітей (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2003; American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, 2004; Баранов А.А. и др., 2007; МОЗ України, 2005; Pichichero, 2000; Dowell et al., 1999; Юрочко, 2010)

Група	Препарат
Препарат вибору	<ul style="list-style-type: none"> • амоксицилін або • амоксицилін/клавуланат (Аугментин™)
Препарат вибору за наявності факторів резистентності збудників	<ul style="list-style-type: none"> • високодозовий амоксицилін/клавуланат (доза 90 мг/кг/добу за амоксициліновим компонентом – Аугментин™ES)
Препарати другого ряду	<ul style="list-style-type: none"> • високодозовий амоксицилін/клавуланат (доза 90 мг/кг/доба за амоксициліновим компонентом – Аугментин™ES), • цефуроксиму аксетил (30 мг/кг/добу), • цефтріаксон парентеральний (50–100 мг/кг/добу)
Препарати другого ряду, коли пацієнт має тяжкі алергічні реакції на пеніциліни або амоксицилін	<ul style="list-style-type: none"> • азитроміцин 10 мг/кг/добу 1 раз на день, • кларитроміцин 15 мг/кг/добу, дозу поділено на два прийоми на добу

стану пацієнта протягом 1–2 діб. При поліпшенні стану дитини продовжують симптоматичне лікування, за відсутності ефекту або погіршенні стану — призначають антибіотик.

Тактика уважного спостереження є адекватним вибором тільки тоді, коли можна забезпечити контрольні візити чи телефонні дзвінки, а також коли антимікробну терапію можна почати за утримання чи погіршення симптомів.

Рішення про необхідність призначення антибіотиків при ГСО та вибір тактики в дітей приймають з урахуванням віку дитини та впевненості у діагнозі (табл. 2).

Антибіотики

Потребу в призначенні антибіотиків визначають такі фактори: тяжкість ГСО, вік дитини, впевненість у діагнозі ГСО, наявність факторів ризику резистентної інфекції. Антибіотик обирають емпірично, за винятком випадків, коли відомі результати бактеріологічного дослідження

вмісту середнього вуха з визначенням чутливості. Вибір антибіотика наведено у таблиці 3. За наявності факторів резистентності у дитини можна констатувати дуже високу ймовірність резистентної інфекції (тобто викликані стійкими збудниками) середнього вуха (табл. 4).

Тривалість антибіотикотерапії визначають з урахуванням віку дитини та тяжкості перебігу. У дітей віком до 6 років або при тяжкому перебігу ГСО тривалість антибіотикотерапії становить 10 днів, а у дітей віком старше 6 років або при легкому/помірному ГСО — 5–7 днів (American Academy of Pediatrics, 2004; Баранов и др., 2007).

Рецидивний та персистуючий середній отит

При рецидивному або персистуючому середньому отиті обов'язково призначають антибіотик. Препаратом вибору є високодозовий амоксицилін/клавуланат (доза 80–90 мг/кг/добу за амоксициліновим компонентом), а препаратами другого ряду — парентеральний цефтріаксон, кліндаміцин (Pichichero, 2000).

Тривалість антибіотикотерапії становить 10–14 днів. Обов'язково виконують міринготомію.

У курс лікування вводять фізіотерапевтичні заходи (інгаляції розчинів антисептиків та антибіотиків, 5–7 процедур на курс, ендоназальний електрофорез, ультрафонофорез антибіотиків з кортикостероїдами).

За неефективності обраного лікування виконують тимпанопункцію із взяттям вмісту середнього вуха для бактеріологічного дослідження та промивання порожнини середнього вуха антибіотиком із урахуванням чутливості.

Після одужання пацієнта з рецидивним або персистуючим середнім отитом визначають доцільність призначення протирецидивної терапії (наприклад, препаратів із групи бактеріальних лізатів), фізіотерапевтичного ліку-

Таблиця 4

Фактори резистентності, які впливають на обрання препарату вибору (Pichichero et al., 2000; Pichichero 2000; American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, 2004; Easton et al., 2003)

1. Дитина відвідує дитячі заклади.
2. Вік дитини до 2 років.
3. Прийом антибіотика за останні 3 місяці.
4. Неефективне попереднє антимікробне лікування.
5. ГСО під час зимових місяців.
6. Системні хвороби з імунodefіцитами.
7. Вроджені вади розвитку.
8. Рецидивний або персистуючий середній отит

Увага! Важлива інформація про лікарський засіб

АУГМЕНТИН™

Оригінальний амоксицилін/клавуланат

- **Аугментин™** ефективний щодо широкого спектру збудників інфекцій дихальних шляхів, в т.ч. до основних респіраторних патогенів¹:

S.pneumoniae	H.influenzae	M.catarrhalis	S.aureus	Анаероби

- При бактеріальних інфекціях дихальних шляхів **Аугментин™** має високу клінічну ефективність:

Негоспітальна пневмонія ²	Інфекційні загострення ХОЗЛ ³	Рецидивуючий тонзиліт ⁴	Гострий бактеріальний середній отит ⁵	Гострий бактеріальний риносинусит ⁶
93,1%	98,6%	95,7%	90,5%	90–92%

- **Аугментин™** рекомендований як препарат вибору при бактеріальних інфекціях дихальних шляхів^{7,8}

Схеми застосування та дози:

дорослим

таблетки 625 мг або 1000 мг (залежить від тяжкості стану) по 1 таблетці 2 рази на добу на початку прийому їжі



дітям

суспензія 228,5 мг/5 мл 45 мг/кг/добу у 2 прийоми на початку прийому їжі



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Аугментин™:

Форми випуску: порошок для приготування суспензії 228,5 мг/5 мл; порошок для приготування суспензії 642,9 мг/5 мл; таблетки 625 мг, таблетки 1000 мг, порошок для приготування розчину для ін'єкції 500/100 мг, 1000/200 мг. **Активні речовини:** амоксициліну тригідрат, кація клавуланат. **Показання:** лікування бактеріальних інфекцій, які викликані чутливими до Аугментину мікроорганізмами. **Спосіб застосування та дози:** дорослі та діти старше 12 років таблетки 625 мг 2 рази на добу при інфекціях легкого та помірного ступеня тяжкості, таблетки 1000 мг 2 рази на добу при інфекціях з тяжким перебігом. Застосування в дитячому віці: у формі суспензії діти від 2 міс до 12 років 25/3,6 мг/кг/добу в 2 прийоми при інфекціях легкого та помірного ступеня тяжкості, 45 мг/кг/добу в 2 прийоми при інфекціях тяжкого ступеня, 90 мг/кг/добу в 2 прийоми у дітей з груп ризику. **Протипоказання:** підвищена чутливість до бета-лактамів, наявність в анамнезі жовтяниці або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням Аугментину. **Важливість:** категорія В. **Період годування груддю:** Аугментин™ можна за-

стосовувати в період годування груддю. **Можливі побічні реакції:** діарея, нудота, блювання, кандидоз шкіри та слизових оболонок шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, поліморфна ерітема, оборотна лейкопенія та тромбоцитопенія, оборотний агранулоцитоз та гемолітична анемія, збільшення часу кровотечі та протромбінового індексу, ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироваткоподібний синдром, алергічний васкуліт, запаморочення, головний біль, оборотна гіперактивність і конвульсії, антибіотикасоційований коліт, чорний «волосатий» язик, помірна підвищення рівня АСТ та/або АЛТ, гепатити та холестатична жовтяниця, синдром Стивена-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий екзофоліативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, інтерстиціальний нефрит, кристалурія. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** можлива взаємодія з пробенецидом, алопуринолом, естрогенами. **Передозування:** лікування симптоматичне. **Особливості застосування:** не слід призначати при підозрі на інфекційний мононуклеоз. При супутньому прийомі антико-

агулянтів необхідний відповідний моніторинг. Слід з обережністю призначати пацієнтам з дисфункцією печінки. Необхідна корекція дози у пацієнтів з порушенням функції нирок. Застосовувати з обережністю у пацієнтів з фенілкетонурією. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Перед призначенням слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування.**

Р.П. №UA/0987/05/01 від 15.02.10, №UA/0987/04/01 від 18.11.09, №UA/0987/01/01 від 15.02.10, №UA/0987/01/02 від 15.02.10, №UA/0987/02/02 від 07.07.08, №UA/0987/02/01 від 03.11.09.

Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препарату та отримати додаткову інформацію про препарат Ви можете в ТОВ «Глаксосміткліян Фармасьютікалс Україна»: 03038, м. Київ, вул. Лінійна, 17. Тел.: (044) 585-51-85/-86. www.gsk.com.ua

Література: 1. Інструкція з медичного застосування препарату Аугментин™. 2. Paris R, et al. Efficacy and safety of azithromycin 1 g once daily for 3 days in the treatment of community-acquired pneumonia: an open-label randomised comparison with amoxicillin-clavulanate 875/125 mg twice daily for 7 days. J Chemother. 2008 Feb;20(1):77-86. 3. Beghi G. et al. Efficacy and treatability of azithromycin versus amoxicillin-clavulanic acid in acute purulent exacerbation of chronic bronchitis. Journal of chemotherapy 1995;7:146-152. 4. Mahakitt P, et al. Oral clindamycin 300 mg BID compared with oral amoxicillin/clavulanic acid 1 g BID in the outpatient treatment of acute recurrent pharyngotonsillitis caused by group A β-hemolytic streptococci: An international, multicenter, randomized, investigator-blinded, prospective trial in patients between the ages of 12 and 60 years. Clinical therapeutics. 2006 Jan; 28(1):99-109. 5. Hoberman A, et al. Large dosage amoxicillin/clavulanate, compared with azithromycin, for the treatment of bacterial acute otitis media in children. Pediatr Infect Dis J. 2005 Jun;24(6):525-32. 6. Sinus and allergy health partnership (SAHP). Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. Otolaryngology-Head and neck surgery (2004), 130(1): 1-45. 7. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007. 8. Наказ МОЗ України №181 від 24.03.2009. Інформація для лікарів для використання у професійній діяльності.

Таблиця 5

Показання для міринготомії при середньому отиті

Група	Показання
За перебігом	<ul style="list-style-type: none"> • Тривала гарячка і біль у вусі • Безсоння 2 і більше ночей • Загальний стан дитини тяжкий або середньої тяжкості • Бурхливий перебіг ГСО • Рецидивний або персистуючий середній отит
Місцеві	<ul style="list-style-type: none"> • Різке випинання барабанної перетинки • Згладженість завушної складки • Відстовбурчення вушної раковини • Болючість при перкусії соскоподібного відростка
Загальні	<ul style="list-style-type: none"> • Виразні зміни у загальному аналізі крові • Вік дитини до 3 місяців • Неефективність антибіотикотерапії • Системні захворювання дитини, які супроводжуються імунodefіцитами

Таблиця 6

Вибір вушних крапель при середньому отиті

№	Критерій	Вибір
1	Гнійна оторея	Краплі з антибіотиком, що не має ототоксичних властивостей (наприклад, ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин)
2	Виразна отальгія	Комбіновані краплі, які містять місцевий анестетик (наприклад, лідокаїн, бензокаїн)
3	Менш виразна отальгія або її відсутність	Спиртові краплі, які містять місцевий антисептик (наприклад, борна кислота, декаметоксин, холін)
УВАГА! При ГСО не можна призначати комбіновані краплі, які містять кортикостероїд (зокрема дексаметазон)		

вання, за необхідності продування вуха за Політцером, катетеризації слухової труби або пневмомасажу барабанних перетинок (МОЗ України, 2005).

Обмірковують також хірургічне лікування (аденотомія, тонзилотомія, шунтування барабанної порожнини) та санаторно-курортне лікування. За можливості слід тимчасово відмовитися від відвідування дитячих закладів.

Травматичний гострий середній отит

Травматичний гострий середній отит виникає внаслідок безпосередньої травми барабанної перетинки та проникнення в барабанну порожнину інфекції. Призначають антибіотикотерапію протягом 5–10 днів, туалет зовнішнього слухового ходу за правилами антисептики, місцеві антибіотикові краплі, які не містять кортикостероїдів. Слід пам'ятати, що не можна крапати у вухо спиртові краплі.

Міринготомія

Міринготомія (розріз барабанної перетинки) має лікувальну та діагностичну цінність. Забезпечує точну діагностику отиту, кращий результат лікування, запобігає рецидивам та переходу захворювання у персистуючу/хронічну форму. Показання для міринготомії наведено у таблиці 5.

Додаткове лікування середнього отиту

При тяжкому стані дитини призначають внутрішньовенну дезінтоксикаційну терапію. Вибір вушних крапель при ГСО наведено у таблиці 6. При ГСО зазвичай призначають знеболювальні препарати — перорально або рек-

тально нестероїдні протизапальні препарати (парацетамол або ібупрофен). Дітям не можна призначати ацетилсаліцилову кислоту.

У всіх випадках середнього отиту призначають місцеві назальні деконгестанти протягом 7 днів для поліпшення роботи слухової труби, вентиляції порожнини середнього вуха і прискорення одужання пацієнта.

Слід врахувати необхідність та можливість призначення додаткового фізіотерапевтичного лікування: носових інгаляцій препаратів на курс 5–7 процедур, ендоназального або ендаурального електрофорезу, ендаурального ультрафонофорезу та напівспиртових компресів на вухо.

Критерії ефективності лікування

Критеріями ефективності лікування є зникнення усіх симптомів середнього отиту, нормалізація отоскопічної картини та відновлення слухової функції. Утримування секрету в барабанній порожнині після ГСО не є критерієм неефективності лікування, а показанням для спостереження за дитиною. При утримуванні секрету більш як 1 місяць необхідно призначити відповідне лікування.

Профілактика середнього отиту

Профілактика середнього отиту включає своєчасне лікування гострих захворювань дихальних шляхів, загартовування, дотримання гігієни, раціональне харчування, здоровий спосіб життя (зокрема боротьбу з активним і пасивним курінням), підтримання грудного вигодовування.

AGMT/10/UA/05.03.2012/6005

Друкується за сприяння ГлаксоСмітКляйн

Стаття вперше опублікована на сайті видання «Медицина світу» у квітні 2012
<http://msvitu.com/archive/2012/march/article-1.php?noad=1>

ЛІТЕРАТУРА

1. Практические рекомендации по применению антибиотиков у детей в амбулаторной практике / Баранов А. А. [и др.] // Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии : в 2 т. — Смоленск : МАКМАХ, 2007.
2. Косяков С. Я. Лечение острого, затянувшегося и рецидивирующего среднего отита / С. Я. Косяков // Consilium Medicum. — 2004. — Т. 3, № 4.
3. Наказ МОЗ України від 21.04.2005 № 181 [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=3983>. — Назва з екрану.
4. Юрочко Ф. Біль у вусі у дітей : від діагностики до лікування / Ф. Юрочко // Медицина світу. — 2011. — № 2. — [Электронный ресурс] <http://msvitu.com/archive/2011/february/article-3.php>. — Назва з екрану.
5. Юрочко Ф. Рекомендації з усього світу для середнього отиту / Ф. Юрочко // ЖУНГ. — 2010. — № 3.
6. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Clinical practice guideline: Diagnosis and management of acute otitis media // Pediatrics. — 2004. — Vol. 113. — P. 1451—1466.
7. American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians. Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2004; Vol 113:1451—65.
8. Dowell S. F. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance / S. F. Dowell, J. C. Butler, G. S. Giebink // Nurse Pract. — 1999. — Vol. 24 (10 Suppl). — P. 1—9.
9. Easton J. Amoxicillin/Clavulanic Acid A Review of its Use in the Management of Paediatric Patients with Acute Otitis Media / J. Easton, S. Noble, C. M. Perry // Drugs. — 2003. — Vol. 63 (3).
10. Pichichero M. E. Recurrent and persistent otitis media / M. E. Pichichero // Pediatr Infect Dis. J. — 2000. — Vol. 19. — P. 911—16.
11. Controversies in the medical management of persistent and recurrent otitis media / Pichichero M. E., Reiner S. A., Brook I. [et al.] // Ann Otol Rhinol Laryngol. — 2000. — Vol. 109. — P. 2—12.
12. Pichichero M. E. Acute otitis media: Part II. Treatment in an era of increasing antibiotic resistance / M. E. Pichichero // Am. Fam. Phys. — 2000. — Vol. 61. — P. 2410—2416.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of childhood otitis media in primary care. — Royal College of Physicians of Edinburgh. SIGN 66, 2003.

СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА ПРИ ОСТРОМ СРЕДНЕМ ОТИТЕ У ДЕТЕЙ

А.Л. Косаковский, Ф.Б. Юрочко

Робоча група МОЗ України щодо протоколів у дитячій оториноларингології

Резюме. Приведена классификация и современные принципы диагностики и лечения средних отитов у детей.**Ключевые слова:** дети, острый средний отит, диагностика, лечение.

MODERN MANAGEMENT DURING THE ACUTE OTITIS MEDIA IN CHILDREN

A.L. Kosakovskiy, F.B. Yurochko

Working Group of the Ministry of Health of Ukraine regarding protocols in pediatric otolaryngology

Summary. A classification and current principles of diagnosis and treatment of otitis media in children are presented.

НОВОСТИ

Запрет на курение снизил количество преждевременных родов

Запрет на курение в общественных местах, поэтапно введенный в Бельгии с 2006 по 2010 годы, привел к снижению количества преждевременных родов, сообщает ВВС. Это подтверждается результатами исследования, проведенного учеными из бельгийского Института Хассельта (Hasselt University) под руководством доктора Тима Наврота (Tim Nawrot). Работа опубликована в февральском номере The British Medical Journal.

Известно, что курение во время беременности может замедлить рост плода и сократить срок его вынашивания, однако воздействие табачного дыма на беременных до сих пор было мало исследовано.

Наврот и его коллеги решили изучить, каким образом запрет на курение в общественных местах повлиял на количество преждевременных родов. Исследовали проанализировали данные более чем о 600 000 родов в период с 2002 по 2011 годы — до, во время и после вступления в силу запрета на курение в Бельгии.

Поэтапный запрет на курение в Бельгии начали вводить в 2006 году, когда запретили употреблять табачные изделия на рабочем месте. Годом позже, в

2007 году, вступил в силу запрет на курение в ресторанах, а в 2010 году — в барах, подающих еду.

Результаты исследования оказались впечатляющими — выяснилось, что резкое снижение преждевременных родов (до 37 недель беременности) приходится как раз на годы вступления в силу очередного запрета. В 2006 году их количество снизилось на 3,13 процента; в 2007 — на 2,65 процента, а с января 2010 отмечалось ежегодное планомерное уменьшение количества преждевременных родов на 3,5 процента.

Снижение количества преждевременных родов, зафиксированное в исследовании, не связано с другими факторами, такими как вес плода, возраст матери и ее социально-экономическое положение.

«Поскольку запрет на курение в общественных местах вводился в три этапа, мы можем показать последовательное снижение риска преждевременных родов. Наши результаты подтверждают, что запрет на курение в общественных местах приносит пользу даже в столь раннем возрасте», — отмечают авторы работы.

Источник: <http://medexpert.org.ua>

ТЕРАПИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЦЕФТРИАКСОНА У ДЕТЕЙ С ПАТОЛОГИЕЙ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

Л.С. Овчаренко, А.А. Вертегел, Т.Г. Андриенко, Н.В. Жихарева, И.В. Самохин

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Цель: установить эффективность и безопасность применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) у детей с нарушениями гепатобилиарной системы, развившимися на фоне лечения цефтриаксоном.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 50 детей, получавших цефтриаксон по поводу острого бактериального воспалительного процесса органов дыхания (бронхит, внебольничная пневмония), у которых развились нарушения гепатобилиарной системы. В зависимости от метода терапии выявленных расстройств пациенты были случайным образом распределены в 2 группы наблюдения: дети 1-й группы получали препарат УДХК «Укрлив» на протяжении 20 дней в виде суспензии, дети 2-й группы получали только симптоматическую терапию (спазмолитики, сорбенты). Для контроля гепатотоксичности цефтриаксона всем детям проводилось УЗИ гепатобилиарной системы, биохимическое исследование крови.

Результаты. Применение препарата «Укрлив» продемонстрировало высокую клиничко-лабораторную эффективность — уже в течение первых 10 дней приема препарата существенно снижалась как субъективная, так и объективная клиническая симптоматика гепатотоксичности — и хорошую переносимость данного метода терапии. Его использование не оказывало негативного влияния на течение острой инфекционной патологии, в связи с которой дети получали антибактериальный препарат. Монотерапия суспензией «Укрлив» была более эффективной, чем симптоматическое использование нескольких препаратов, что имело фармако-экономическое и медицинское значение, позволяя снизить медикаментозную нагрузку на ребенка.

Выводы. У детей с нарушениями гепатобилиарной системы, развившимися на фоне лечения цефтриаксоном, применение препарата УДХК «Укрлив» показало высокую клиничко-лабораторную эффективность и хорошую переносимость.

Ключевые слова: дети, цефтриаксон, гепатотоксичность, гепатопротектор, урсодезоксихолевая кислота.

Введение

Лекарственное поражение печени включает в себя целый спектр клинических состояний, начиная от легких отклонений биохимических показателей и вплоть до развития острой печеночной недостаточности. В настоящее время считается, что большинство случаев медикаментозного поражения печени возникают в ответ на присутствие гепатотоксических метаболитов лекарственных средств или вследствие развития определенных иммунологических реакций с повреждением печеночных структур.

Одной из наиболее частых причин медикаментозного повреждения печени является применение антибиотиков для лечения самых различных заболеваний [1]. При этом гепатотоксические реакции могут быть ассоциированы с любым антибактериальным средством.

К числу антибактериальных препаратов, у которых гепатотоксические реакции отмечаются в качестве частых нежелательных эффектов, относится цефтриаксон — цефалоспорины третьего поколения, который используется для лечения некоторых инфекций в детском возрасте. При применении данного антибиотика у детей могут отмечаться некоторые побочные эффекты со стороны гепатобилиарной системы, такие как: формирование преципитатов кальциевой соли цефтриаксона в желчном пузыре с соответствующей симптоматикой, обратимый холелитиаз; повышение уровня печеночных ферментов в сыворотке крови (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)); вытеснение билирубина из связи с альбумином сыворотки крови, что может привести к билирубиновому поражению нервной системы [2,3].

По данным A. Soysal et al. (2007), цефтриаксон часто вызывает повышенное образование желчных осадков, вероятность чего усиливается у детей в возрасте старше

12 месяцев, при использовании большой суточной дозы — более 2 г, при применении препарата продолжительностью более пяти дней [4].

В своем наблюдении E. Peker et al. (2009) описали эпизод лекарственноиндуцированного токсического гепатита у пациента, который получал цефтриаксон для лечения острого тонзиллита [5]. По данным S.L. Bickford and A.P. Spencer (2005), использование цефтриаксона ассоциировано с синдромом сгущения желчи и гипербилирубинемией [6].

Существенной практической проблемой является то, что эпизоды гепатотоксичности при использовании цефтриаксона сложно регистрировать из-за того, что не только их клинические формы, но и временные рамки проявлений существенно различаются. Они могут возникать как сразу после начала применения препарата, так и через достаточно продолжительное время (месяцы) после прекращения терапии. Например, описанное выше сгущение желчи с образованием кальциевых конкрементов в желчных путях при применении цефтриаксона проявляется только на 9–11 день от начала лечения [1]. Следовательно, в этих случаях будет страдать и своевременность оказания медицинской помощи.

К сожалению, до настоящего времени пока не определены никакие достоверные факторы риска развития гепатотоксических реакций [1].

При принятии решения о гепатотоксичности препарата S. David and J.P. Hamilton (2010) рекомендуют основываться на количественных значениях сывороточного содержания ферментов печени. По их мнению, прием препарата должен быть прекращен в следующих случаях: 1) если уровень АЛТ в 8 раз превышает верхний нормальный предел; 2) если уровень АЛТ в 5 раз превышает верхний нормальный предел на протяжении трех недель; 3) если уровень АЛТ в 3 раза превышает верхний нор-

мальный предел одновременно с повышением уровня билирубина в 2 раза выше верхней границы нормы; 4) при увеличении протромбинового времени в 1,5 раза выше верхней границы нормы; 5) при наличии клинических симптомов, указывающих на повреждение печени. При этом авторы указывают, что даже после прекращения приема препарата результат может быть абсолютно различным — от полного выздоровления до развития острой печеночной недостаточности и смерти [7].

Лечение лекарственных повреждений печени заключается в быстрой отмене препарата и проведении поддерживающей терапии, направленной на облегчение патологической симптоматики.

Терапевтическим средством, обладающим гепатопротекторным эффектом при проявлениях лекарственной гепатотоксичности, является урсодезоксихолевая кислота (УДХК), которая представляет собой гидрофильную, не обладающую цитотоксичностью, желчную кислоту. Наряду с гепатопротекторными свойствами, УДХК оказывает желчегонное действие, уменьшает синтез холестерина в печени, его всасывание в кишечнике и концентрацию в желчи, повышает растворимость холестерина в желчевыводящей системе, стимулирует образование и выделение желчи, снижает ее литогенность, увеличивает в ней содержание желчных кислот; вызывает усиление желудочной и панкреатической секреции, усиливает активность липазы, оказывает гипогликемическое действие. При энтеральном применении УБХК вызывает частичное или полное растворение холестериновых камней, уменьшает насыщенность желчи холестерином, что способствует его мобилизации из желчных камней. Оказывает иммуномодулирующее действие, влияет на иммунологические реакции в печени: уменьшает экспрессию некоторых антигенов на мембране гепатоцитов; влияет на количество Т-лимфоцитов, образование ИЛ-2, уменьшает количество эозинофилов [8].

В мировой клинической практике имеются сведения об использовании УДХК у детей (в том числе новорожденных и недоношенных) в качестве гепатопротектора при поражении печени лекарствами [9], в частности антибиотиками [10,11]. Применение УДХК было клинически успешным, что позволило авторам проведенных исследований рекомендовать продолжение изучения эффективности и безопасности УДХК при медикаментозном поражении печени у детей.

В Украине одним из препаратов УДХК, разрешенным к применению у детей (без возрастных ограничений согласно инструкции по медицинскому применению), является суспензия «Укрлив», производства «Кусум Фарм».

Учитывая широкое использование цефтриаксона в педиатрической практике и высокую частоту гепатотоксических реакций, связанных с его применением, возникла необходимость установить эффективность и безопасность УДХК у детей при терапии побочных эффектов данного антибиотика, что стало *целью* настоящего исследования.

Материал и методы исследования

В исследовании принимали участие 50 детей, получавших цефтриаксон, у которых развились нарушения гепатобилиарной системы. В зависимости от метода терапии выявленных расстройств пациенты были случайным образом распределены в 2 группы наблюдения:

1) дети с нарушениями гепатобилиарной системы, ассоциированными с применением цефтриаксона, получавшие препарат УДХК «Укрлив»;

2) дети с нарушениями гепатобилиарной системы, ассоциированными с применением цефтриаксона, не получавшие препарат УДХК, но получавшие симптоматическую терапию (спазмолитики, сорбенты).

Препарат УДХК «Укрлив» применялся у детей 1-й группы на протяжении 20 дней в виде суспензии, в 5 мл которой содержится 250 мг урсодезоксихолевой кислоты. Режим дозирования: 10 мг на 1 кг массы тела ежедневно, вечером, перед сном.

Для контроля гепатотоксичности цефтриаксона всем детям, получавшим данный препарат, проводилось УЗИ гепатобилиарной системы, исследование концентрации в сыворотке крови биохимических маркеров функционирования гепатобилиарной системы (АЛТ, АСТ, ЩФ, общий билирубин и его фракции, протромбиновое время (ПТВ)).

Первичная переменная эффективности: процентное соотношение изменения исходных (начало исследования), промежуточных (день 5, 10, 15) и конечных (день 20) клинических симптомов нарушений гепатобилиарной системы.

Вторичная переменная эффективности: динамика показателей дополнительных лабораторных и инструментальных исследований — исходных (начало исследования), промежуточных (день 10) и конечных (день 20).

Для сопоставления полученных результатов двух выборок по частоте встречаемости эффекта использовался угловой критерий Фишера ф.

Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Медицинского исследования, проводимого на людях, которые были приняты Хельсинской декларацией (2008), и Качественной клинической практикой (GCP).

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке результатов исследования следует принимать во внимание, что все дети, получавшие цефтриаксон,

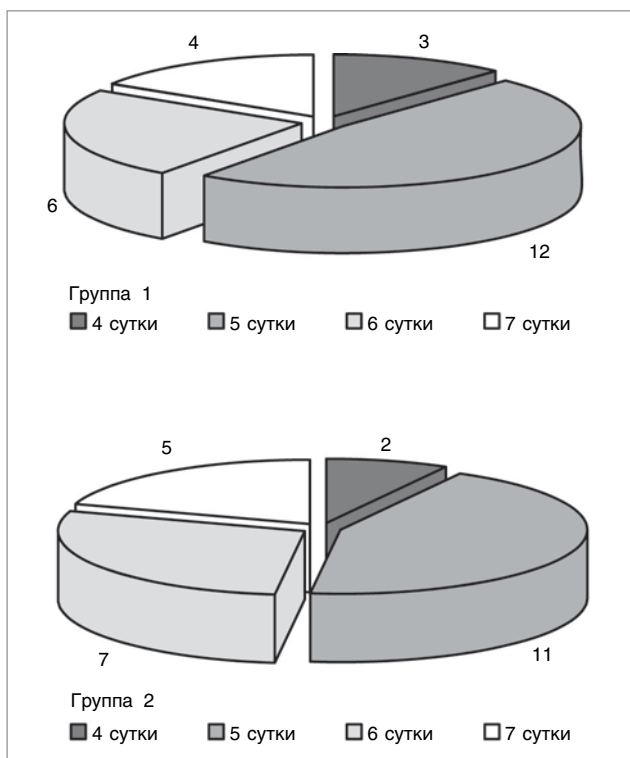


Рис. 1. Сроки возникновения первых проявлений печеночных нарушений у детей, получавших цефтриаксон

Таблица 1

Вид и частота проявлений гепатотоксичности цефтриаксона у детей группы наблюдения

№	Вид	Количество детей	
		Группа 1	Группа 2
Клинические			
1.	Абдоминальная боль	9 (36,0%)	10 (40,0%)
2.	Тошнота	4 (16,0%)	5 (20,0%)
3.	Изменения характера каловых масс	10 (40,0%)	9 (36,0%)
4.	Иктеричность склер	1 (4,0%)	0
5.	Увеличение размеров печени	25 (100%)	25 (100%)
Лабораторные			
6.	Увеличение сывороточного уровня АЛТ в 2 и более раз выше верхнего нормального предела	25 (100%)	25 (100%)
7.	Увеличение сывороточного уровня общего билирубина в 2 и более раз выше верхней границы нормы	16 (64,0%)	15 (60,0%)
8.	Увеличение протромбинового времени в 1,5 и более раз выше верхней границы нормы	5 (20,0%)	3 (12,0%)
9.	Увеличение сывороточного уровня ЩФ в 1,5 и более раз выше верхней границы нормы	19 (76,0%)	19 (76,0%)

а затем «Укрлив», находились в соматическом отделении стационара в связи с наличием острого бактериального воспалительного процесса органов дыхания (бронхит, внебольничная пневмония). Использовалась средняя терапевтическая доза цефтриаксона — 60 ± 8 мг/кг массы тела 1 раз в сутки внутримышечно.

При анализе сроков назначения антибактериальных средств было установлено, что 8 (32,0%) детей 1-й группы и 9 (36,0%) 2-й группы получали антибиотики до поступления в стационар, что могло повлиять на вероятность развития гепатотоксичности проводимой терапии. К другим препаратам с потенциальной гепатотоксичностью, которые получали дети группы наблюдения, относился парацетамол — у 14 (56,0%) детей 1-й группы наблюдения и 13 (52,0%) детей 2-й группы. Поэтому роль именно цефтриаксона в развитии явлений гепатотоксичности не во всех наблюдаемых случаях можно было реально доказать, то есть подтвердить или опровергнуть.

Также в группах наблюдения были различными сроки возникновения первых гепатобилиарных нарушений в зависимости от начала применения цефтриаксона. Как видно из представленных на рис. 1 данных, проявления гепатотоксичности наиболее часто регистрировались на 5–6 сутки применения цефтриаксона — по 72,0% ($p < 0,05$) в обеих группах. Средний срок первых проявлений гепатотоксичности составил в 1-й группе $5,4 \pm 0,8$ суток, во 2-й группе — $5,6 \pm 0,9$ суток. Вид и частота данных эпизодов представлены в таблице 1.

УЗИ гепатобилиарной системы использовалось с дифференциально-диагностической целью и показало у всех детей увеличение размеров органа, повышение эхогенности паренхимы у 20 (80,0%) детей 1-й группы и 21 (84,0%) ребенка 2-й группы, снижение эхогенности — у 1 (4,0%) ребенка и в 1-й, и во 2-й группе, отсутствие УЗ-изменений паренхимы печени — 4 (16,0%) ребенка 1-й группы и 3 (12,0%) ребенка 2-й группы.

При УЗИ желчного пузыря в его полости выявлены гиперэхогенные затемнения у 17 (68,0%) детей 1-й группы и у 15 (60,0%) детей 2-й группы.

Согласно рекомендаций S. David and J.P. Hamilton (2010), при принятии решения о гепатотоксичности цефтриаксона основывались на количественных значениях сывороточного содержания ферментов печени.

Применение цефтриаксона было прекращено в следующих случаях: 1) если уровень АЛТ в 8 раз превышает верхний нормальный предел; 2) если уровень АЛТ в 5 раз превышает верхний нормальный предел на протяжении

трех недель; 3) если уровень АЛТ в 3 раза превышает верхний нормальный предел одновременно с повышением уровня билирубина в 2 раза выше верхней границы нормы; 4) при увеличении протромбинового времени в 1,5 раза выше верхней границы нормы; 5) при наличии клинических симптомов, указывающих на повреждение печени [7].

Учитывая то, что у каждого из детей группы наблюдения имел место хотя бы один клинический симптом поражения печени, у всех пациентов цефтриаксон был отменен, и по клиническим показаниям назначался другой антибиотик цефалоспоринового ряда.

Сравнительные результаты проводимой терапии выявленных нарушений со стороны печени препаратом УДХК «Укрлив» у детей 1-й группы и без применения УДХК у детей 2-й группы представлены на рисунках 2–5. Анализ данных, отраженных в рисунках, показал, что применение препарата УДХК имеет существенные преимущества при купировании клинических симптомов поражения печени у пациентов, получавших цефтриаксон. Так, на 5-е сутки терапии, несмотря на отсутствие статистически значимых отличий, у детей, получавших УДХК, была выявлена положительная тенденция в отношении всех исследуемых параметров.

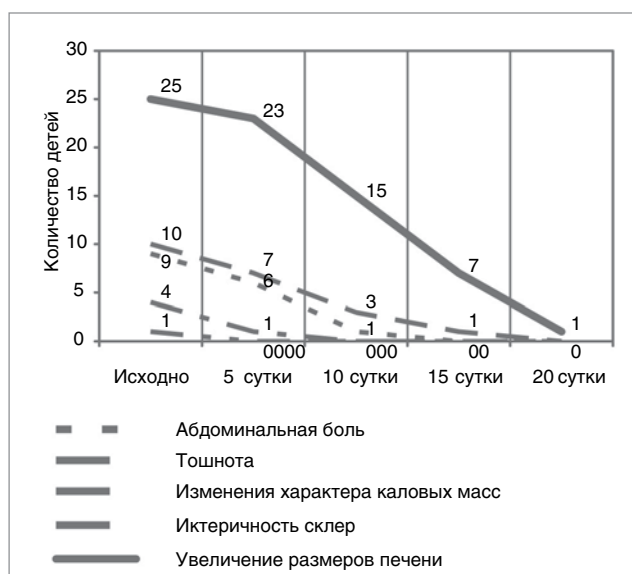


Рис. 2. Динамика количества детей 1-й группы, получавших «Укрлив», с клиническими проявлениями гепатотоксичности цефтриаксона по суткам

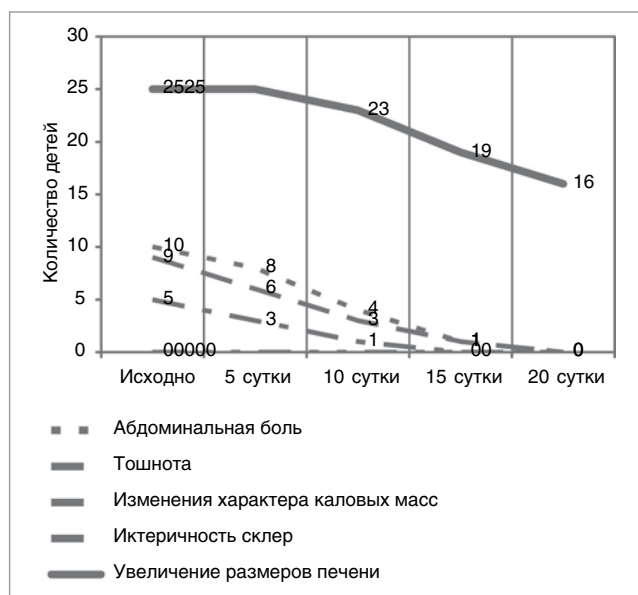


Рис. 3. Динамика количества детей 2-й группы, не получавших УДХК, с клиническими проявлениями гепатотоксичности антибиотика по суткам

На 10 сутки терапии имело место статистически значимое снижение числа детей с увеличенным размером печени ($p < 0,05$), которое сохранялось на протяжении всего периода наблюдения и на 20-е сутки сохранялось только у 1 (4%) ребенка 1-й группы. При этом нужно отметить, что увеличение размеров печени, выходящее за возрастную границу, на 20-е сутки наблюдения оставалось у 64,0% детей 2-й группы, которые не получали препарат УДХК.

Таким образом, применение «Укрлив» суспензии существенно снижало как субъективную, так и объективную клиническую симптоматику гепатотоксичности уже в течение первых 10 дней приема препарата. Следует заметить, что в течение и первых, и последующих 10 дней тяжесть клинической симптоматики (по субъективной оценке пациентов и их родителей) также была ниже у пациентов первой группы.

Динамика результатов УЗИ гепатобилиарной системы у детей групп наблюдения представлена в таблице 2.

Как видно из представленных в таблице 2 данных, применение УДХК статистически значимо снижает УЗ-изменения в печени в первые 10 дней терапии, в то время как дети, не получавшие «Укрлив», приближались к подобным результатам только к 20 дню терапии. Показатели на 10 и 20 сутки терапии также статистически

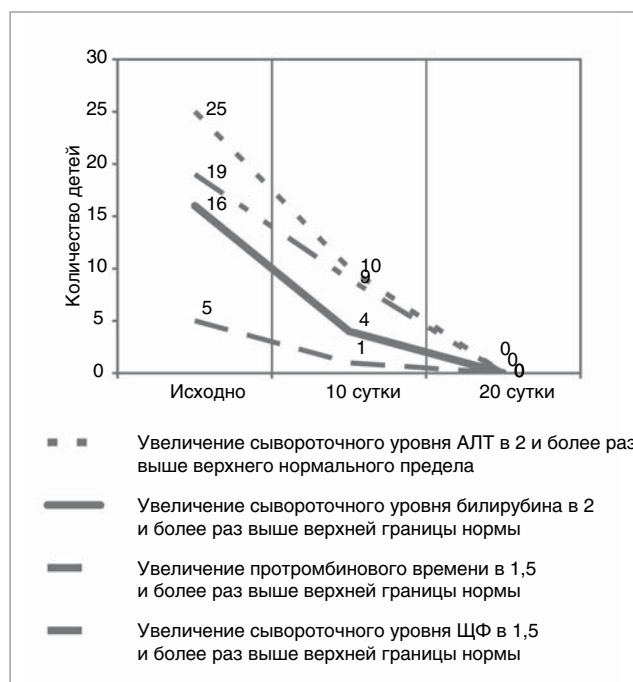


Рис. 4. Динамика количества детей 1-й группы, получавших «Укрлив», с лабораторными проявлениями гепатотоксичности по суткам

достоверно отличались между детьми групп наблюдения. Таким образом, несмотря на то, что часть пациентов 2-й группы имела положительную динамику на 20-е сутки, у детей, получавших препарат УДХК, улучшение состояния паренхимы печени и снижение экзогенности полости желчного пузыря было гораздо более значительным.

К объективным показателям эффективности препарата УДХК в виде суспензии «Укрлив» при проявлениях гепатотоксичности после применения цефтриаксона необходимо отнести динамику количества детей с отклонениями лабораторных показателей (рис. 4–5).

При проведении анализа данных, представленных на рисунках 4 и 5, установлена статистически значимая ($p < 0,05$) разница по всем контролируемым лабораторным показателям на 10-е сутки терапии УДХК и на 20-е сутки в отношении сывороточного уровня АЛТ и ЩФ. Более медленное снижение уровня общего билирубина у детей 2-й группы отмечалось за счет более длительного сохранения повышенных цифр прямой фракции.

Полученная динамика лабораторных показателей показывает, что применение УДХК у детей при симпто-

Таблица 2

Динамика числа детей групп наблюдения с ультразвуковыми изменениями в процессе терапии

УЗ-признак	Группа 1			Группа 2		
	до лечения	10 сутки	20 сутки	до лечения	10 сутки	20 сутки
Увеличение размеров печени	25 (100,0%)	16 (64,0%)*†	3 (12,0%)*†	25 (100,0%)	24 (96,0%)	18 (72,0%)*
Повышение экзогенности паренхимы печени	20 (80,0%)	14 (56,0%)*	2 (8,0%)*†	21 (84,0%)	18 (72,0%)	15 (60,0%)*
Снижение экзогенности паренхимы печени	1 (4,0%)	0	0	1 (4,0%)	1 (4,0%)	0
Отсутствие УЗ-изменений паренхимы печени	4 (16,0%)	11 (44,0%)*	23 (92,0%)*†	3 (12,0%)	6 (24,0%)	10 (40,0%)*
Гиперэхогенные затемнения в полости желчного пузыря	17 (68,0%)	4 (16,0%)*†	0*†	15 (60,0%)	11 (44,0%)	8 (32,0%)*

Примечание: * — $p < 0,05$ от показателей до лечения; † — $p < 0,05$ от показателей между группами.

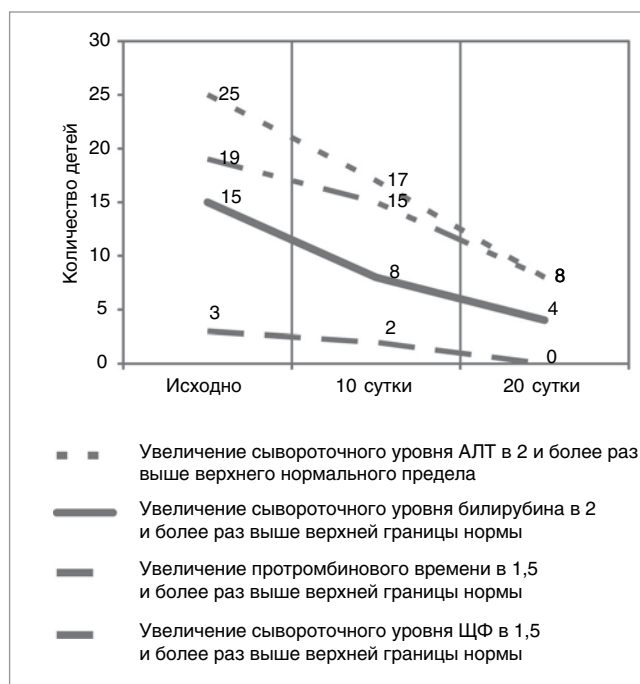


Рис. 5. Динамика количества детей 2-й группы, не получавших «Укрлив», с лабораторными проявлениями гепатотоксичности по суткам

мах печеночных дисфункций, связанных с применением цефтриаксона, оказывают не только выраженный клинический эффект, но и значительно улучшают метаболические показатели функционирования печени.

Данный эффект УДХК является принципиально важным в тех условиях, когда выявленные нарушения развиваются у детей на фоне острых воспалительных заболеваний, которые характеризуются исходной повышенной нагрузкой на механизмы печеночной детоксикации в процессе нейтрализации микробных токсинов и принимаемых лекарственных средств.

Учитывая, что в некоторых случаях проявления гепатотоксичности у пациентов сохранялись более 20 дней (временные рамки проведения исследования), был проведен дополнительный катамнестический мониторинг дан-

ных случаев (на 30-й и 45-й дни наблюдения) и определены сроки полного купирования проявлений гепатотоксичности у детей группы наблюдения, которые составили для детей 1-й группы $17,5 \pm 4,2$ дня, а для детей 2-й группы — $28,1 \pm 6,3$ дня ($p < 0,05$).

Препарат УДХК в виде суспензии пациентами переносился хорошо. У 2-х пациентов 1-й группы на 3-й и 5-й дни приема препарата «Укрлив», соответственно, отмечалось учащение дефекаций без ухудшения общего самочувствия, что не требовало отмены препарата. Частота дефекаций нормализовалась после выполнения диетических рекомендаций.

Таким образом, возникновение медикаментозного поражения печени у детей является одним из наиболее негативных сценариев развития терапевтического процесса. Особенно это касается инфекционной патологии и использования антибиотиков, когда гепатотоксическое воздействие микробных липополисахаридов может усиливаться ятрогенным вмешательством. Это чревато ухудшением состояния ребенка, а лечебная программа в таких случаях претерпевает существенные вынужденные изменения, иногда с ущербом ее эффективности. Поэтому поиск средств, позволяющих решать данную проблему, является актуальной и важной проблемой педиатрии.

Выводы

Применение препарата УДХК «Укрлив» суспензии у пациентов, получавших цефтриаксон, у которых развились нарушения гепатобилиарной системы, продемонстрировало высокую клинико-лабораторную эффективность и хорошую переносимость данного метода терапии. Его использование не оказывало негативного влияния на течение острой инфекционной патологии, в связи с которой дети находились в клинике и получали антибактериальный препарат.

Монотерапия проявлений медикаментозной гепатотоксичности цефтриаксона с применением суспензии «Укрлив» была более эффективной, чем симптоматическое использование нескольких препаратов, — спазмолитиков, сорбентов, прокинетики, что, с одной стороны, имело существенное фармако-экономическое значение, а с другой — медицинское, путем снижения объема дополнительной лекарственной нагрузки на болеющего ребенка, которая сама по себе могла утяжелять нарушение функционирования печени.

ЛИТЕРАТУРА

- Andrade R. J. Hepatic safety of antibiotics used in primary care / R. J. Andrade, P. M. Tulkens // J. Antimicrob. Chemother. — 2011. — Vol. 66 (7). — P. 1431—1446.
- <http://reference.medscape.com/drug/rocephin-ceftriaxone-342510#4>.
- Concentrative biliary secretion of ceftriaxone. Inhibition of lipid secretion and precipitation of calcium ceftriaxone in bile / Xia Y., Lambert K. J., Schteingart C. D. [et al.] // Gastroenterology. — 1990. — Vol. 99 (2). — P. 454—465.
- Biliary precipitation during ceftriaxone therapy: frequency and risk factors / Soysal A., Erasov K., Akpinar I., Bakir M. // Turk. J. Pediatr. — 2007. — Vol. 49. — P. 404—407.
- Peker E. Ceftriaxone-induced toxic hepatitis / E. Peker, E. Cagan, M. Dogan // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15 (21). — P. 2669—2671.
- Bickford C. L. Biliary Sludge and Hyperbilirubinemia Associated with Ceftriaxone in an Adult: Case Report and Review of the Literature / C. L. Bickford, A. P. Spencer // Pharmacotherapy. — 2005. — Vol. 25 (10). — P. 1389—1395.
- David S. Drug-induced Liver Injury / S. David, J. P. Hamilton // US Gastroenterol. Hepatol. Rev. — 2010. — Vol. 6. — P. 73—80.
- Описание Урсодезоксихолевая кислота (Ursodesoxycholic acid) — Энциклопедия РЛС: инструкция по применению препарата Урсодезоксихолевая кислота и состав, отзывы, противопоказания [Электронный ресурс]. — Режим доступа : http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_40837.htm. — Название с экрана.
- Hepatoprotective efficacy of ursodeoxycholic acid in pediatrics acute lymphoblastic leukemia / Mohammed Saif M., Farid S. F., Khaleel S. A. [et al.] // Pediatr. Hematol. Oncol. — 2012. — Vol. 29 (7). — P. 627—632.
- Amoxicillin/clavulanic acid-induced cholestatic liver injury after pediatric liver transplantation / Studniarz M., Czubkowski P., Cielecka-Kuszyk J. [et al.] // Ann. Transplant. — 2012. — Vol. 17 (1). — P. 128—131.
- A controlled trial of erythromycin and UDCA in premature infants during parenteral nutrition in minimizing feeding intolerance and liver function abnormalities / Gokmen T., Oguz S. S., Bozdag S. [et al.] // J. Perinatol. — 2012. — Vol. 32 (2). — P. 123—128.

ТЕРАПИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЦЕФТРИАКСОНУ У ДІТЕЙ З ПАТОЛОГІЄЮ РЕСПІРАТОРНОГО ТРАКТУ*Л.С. Овчаренко, А.О. Вертегел, Т.Г. Андриченко, Н.В. Жихарева, І.В. Самохін*

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Мета: встановити ефективність та безпечність застосування урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) у дітей з порушеннями гепатобіліарної системи, що розвинулися на тлі лікування цефтріаксоном.**Пацієнти і методи.** Під спостереженням знаходилися 50 дітей, що отримували цефтріаксон з приводу гострого бактеріального запального процесу органів дихання (бронхіт, позалікарняна пневмонія), у яких розвинулися порушення гепатобіліарної системи. Залежно від методу терапії виявлених розладів пацієнти були випадково розподілені на 2 групи спостереження: діти 1-ї групи отримували препарат УДХК «Укрлів» протягом 20 днів у вигляді суспензії, діти 2-ї групи отримували лише симптоматичну терапію (спазмолітики, сорбенти). Для контролю гепатотоксичності цефтріаксону усім дітям проводилося УЗД гепатобіліарної системи, біохімічне дослідження крові.**Результати.** Застосування препарату «Укрлів» продемонструвало високу клініко-лабораторну ефективність — вже протягом перших 10 днів прийому препарату суттєво знижувалася як суб'єктивна, так і об'єктивна клінічна симптоматика гепатотоксичності, — і хорошу переносимість даного методу терапії. Його застосування не мало негативного впливу на перебіг гострої інфекційної патології, у зв'язку з якою діти отримували антибактеріальний препарат. Монотерапія суспензією «Укрлів» була ефективнішою за симптоматичне застосування кількох препаратів, що мало фармако-економічне та медичне значення, дозволяючи знизити медикаментозне навантаження на дитину.**Висновки.** У дітей з порушеннями гепатобіліарної системи, що розвинулися на тлі лікування цефтріаксоном, застосування препарату УДХК «Укрлів» показало високу клініко-лабораторну ефективність і хорошу переносимість.**Ключові слова:** діти, цефтріаксон, гепатотоксичність, урсодезоксихолева кислота.**THERAPY OF HEPATOTOXIC LEVEL MANIFESTATIONS DURING THE USE OF CEFTRIAXONE IN CHILDREN WITH RESPIRATORY TRACT PATHOLOGIES***L.S. Ovcharenko, A.A. Vertegel, T.G. Andrienko, N.V. Zhikhareva, I.V. Samokhin*

SU «Zaporozhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine»

Purpose: To determine the efficacy and safety of the use of ursodeoxycholic acid (UDCA) in children with disorders of the hepatobiliary system developed in the setting of the treatment with the use of ceftriaxone.**Patients and methods.** A total of 50 children treated with ceftriaxone for acute bacterial inflammation of the respiratory system (bronchitis, community-acquired pneumonia), who had developed disorders of the hepatobiliary system were under observation. Depending on the method of treatment of the found disorders patients were randomly assigned into two groups of observation: the children of the 1st group had received UDCA «UkrLiv» preparation during 20 days in the form of a suspension, the children of the 2nd group had received only symptomatic therapy (antispasmodics, sorbents). For the control of hepatotoxic level of ceftriaxone all children underwent ultrasonography of the hepatobiliary system, biochemical blood examination.**Results.** Use of the «UkrLiv» preparation had shown high clinical and laboratory efficiency — within the first 10 days of the use the preparation significantly reduced both subjective and objective clinical symptoms of hepatotoxic level — and good tolerance of this method of therapy. Its use does not have a negative impact on the course of acute infectious diseases therefore children had got antibiotic preparation. Monotherapy by «UkrLiv» suspension was more effective than symptomatic application of multiple preparations by this way had a pharmaco-economic and medical importance that allow reducing medical burden on the child.**Conclusions.** UDCA «UkrLiv» preparation had shown high clinical and laboratory efficacy and tolerability in children with hepatobiliary system disorders developed on the setting of the treatment with ceftriaxone.**Key words:** children, ceftriaxone, hepatotoxic level, hepatic, ursodeoxycholic acid.**НОВОСТИ****Храп беременной — опасный признак**

Мужьям, жены которых, забеременев, начали храпеть, нужно проявлять к ним повышенное внимание. Появление храпа у беременной может означать повышение артериального давления и даже развитие преэклампсии.

Преэклампсия сопровождается артериальной гипертензией, появлением в моче белка, судорогами и отеками. Невылеченная вовремя преэклампсия приводит к собственно эклампсии, способной погубить одновременно мать и плод.

Такая зависимость между храпом и вероятностью развития осложнений у беременных была выявлена впервые. В исследовании участвовали 1700 потен-

циальных рожениц, 25% из которых, забеременев, начали храпеть. Именно у этих женщин был повышен риск преждевременных родов, возрастания давления и рождения ослабленных младенцев. Вероятность проблемных ситуаций в этой части группы была выше на 97%.

Ученые отметили, что из «опасной» четверти участниц не менее чем у 19% ночные дыхательные расстройства можно было предотвратить. Исследователи настойчиво рекомендуют храпящим беременным пройти обследование или купить устройство, которое «устанавливает» в дыхательных путях «хорошее» давление.

Источник: <http://medexpert.org.ua>

ІШЕМІЧНІ ІНСУЛЬТИ У ДІТЕЙ: МОЖЛИВІ ПРИЧИНИ ТА ПРОВОКУЮЧІ ФАКТОРИ

Н.О. Смульська¹, Н.Г. Горovenko², І.С. Зозуля³, З.І. Россоха⁴, Н.О. Пічкур⁵

¹ Міська дитяча клінічна лікарня №1, м. Київ

² Кафедра медичної та лабораторної генетики НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ

³ Кафедра медицини невідкладних станів НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ

⁴ Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України, м. Київ

⁵ Центр метаболічних захворювань, м. Київ

Проведено аналіз причин розвитку ішемічних інсультів у дитячому віці, та детальний розбір тромбофілії — стану, який є одним з факторів ризику щодо розвитку ішемічного інсульту. На прикладі клінічного випадку гострого ішемічного інсульту у дитини в підлітковому періоді проаналізовано роль генетичних факторів, які призводять до розвитку ішемічного інсульту, а саме поліморфізму генів, що відповідають за розвиток тромбофілії, та сімейного анамнезу. Надані рекомендації щодо планування подальшого життя.

Ключеві слова: ішемічний інсульт у дітей, фактори ризику, тромбофілія.

Вступ

За визначенням ВООЗ, інсульт — це стан, при якому швидко з'являються ознаки фокального або загального порушення мозкових функцій, що зберігаються 24 години або більше та можуть призводити до смерті хворого.

За причинами, що призвели до порушення функції мозку, інсульти у дітей розподіляються на ішемічні та геморагічні. Залежно від віку виникнення ішемічні інсульти поділяються на дві групи: ішемічні інсульти перинатального періоду (час розвитку від 20-го тижня гестації до 28 днів після народження) та ішемічні інсульти дитячого віку (починаючи з 29-го дня життя до 18 років).

Донедавна інсульт вважався прерогативою людей старшого віку, а випадки інсультів у дітей — казуїстичними. Водночас в окремих епідеміологічних дослідженнях наводяться різні цифри частоти ішемічних інсультів у дітей: від 2–3 на 100 000 осіб серед дитячого населення на рік [1], до 6 на 100 000 [2], що пов'язано з покращанням діагностики інсульту в дитячому віці. Відомо, що частіше інсульти трапляються у більш ранньому віці, а саме на 1-му році життя [3], зі зниженням їх кількості у віці 5–9 років та подальшим збільшенням випадків у пубертатному періоді. Частіше інсульти спостерігаються у хлопчиків, ніж у дівчат, співвідношення становить 1,5:1 [4]. Кількість ішемічних та геморагічних інсультів у дитячому віці майже однакова [5].

Ішемічні інсульти у дітей призводять до важких змін в неврологічному стані, які мають індивідуальні, сімейні, екологічні та соціальні наслідки.

Метою роботи був аналіз причин виникнення ішемічного інсульту дитячого віку та тригерних механізмів, які можуть впливати на його розвиток.

Матеріал і методи дослідження

Основні фактори ризику та тригери розвитку ішемічних інсультів у дітей

Інсульт дитячого віку — це гетерогенне захворювання. Причини виникнення інсультів у дітей відмінні від дорослих, у котрих головними чинниками розвитку інсульту є артеріальна гіпертензія та атеросклероз. У літературі наведено понад 100 факторів ризику, які призводять до розвитку інсультів у дітей [6,7,10]. Найбільш частими є такі стани: природжена вада серця, гемолітична анемія, судинні захворювання (а саме васкуліти), травма, інфекції та тромбофілія; суттєва роль належить генетичній схильності [8,9,10].

М. Mackay et al. опублікували десять найбільш поширених клінічних станів, наявність яких може бути провокуючим фактором ризику щодо розвитку ішемічного інсульту у дитячому віці [10]. Ці стани були визначені групою вчених, що входили до складу авторів Міжнародного дослідження дитячих інсультів (International Pediatric Stroke Study — IPSS), та наведені в таблиці 1.

Розглянемо деякі причини розвитку ішемічних інсультів у дитячому віці.

Тромботичні стани. Тромбофілія — це патологічний стан, який характеризується спадковим або набутим порушенням у системі згортання крові, що підвищує ризик розвитку тромбозу. За даними досліджень останніх років, наявність порушень у системі згортання крові становить від 10% до 50% від усіх можливих причин ішемічних інсультів у дитячому віці. Відомо, що наявність тромбофілії підвищує схильність до розвитку як артеріального, так і венозного тромбозу [11]. Формування та збільшення тромбів є результатом локальної підвищеної коагуляційної активності в комбінації з порушенням балансу між процесами коагуляції та фібринолізу. Процес збільшення кількості тромбів з послідовним формуванням нових залежить від великої кількості клінічних та зовнішніх причин: травма або хірургічне втручання, судинна аномалія, пухлини, аутоімунні захворювання, серцеві мальформації, захворювання нирок, перинатальна асфіксія, цукровий діабет у матері, дегідратація, септицемія, набуті антифосфоліпідні антитіла або присутність вовчакових антител. Новонароджені мають найбільший ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень порівнянно з іншими віковими групами за рахунок впливовим фактором антитромбіну, гепарин — кофактору II та протеїну С, які у подальшому ведуть до зменшення кількості фібринолізину. Частота подібних порушень зменшується після 1-го року життя, з повторним зростанням під час пубертатного періоду та у юнацькі роки.

Крім того, різноманітний генетичний поліморфізм, що має вплив на рівень протеїнів, які регулюють коагуляцію крові, виявляється самостійним впливовим фактором ризику розвитку тромбів. До спадкових факторів ризику, що призводять до судинного тромбозу, відносять: дефіцит натуральних антикоагулянтів, протеїну С (PC), протеїну S (PS), дефіцит антитромбіну (AT), підвищення рівня гомоцистеїну та ліпопротеїну, а також наявність поліморфізму генів: фактора V (FV) G1691A, фактора II (FII) G20210A, метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR)

Таблиця 1

Клінічні фактори ризику та причини розвитку ішемічного інсульту у дитячому віці

Група клінічних факторів ризику	Клінічний діагноз
Артеріопатії	• церебральні артеріопатії
	• моя-моя
	• пері/постінфекційні васкулопатії (у тому числі після вітряної віспи)
	• інші
Захворювання серця	• природжені вади серця
	• набуті хвороби серця
	• кардіологічні операції/катетеризація
	• аритмія
Хронічні системні захворювання	• інші
	• серпоподібно-клітинна анемія,
	• дефіцит заліза
	• трисомія хромосоми 21 та інші генетичні захворювання
Тромботичні стани	• онкогематологічні захворювання
	• захворювання сполучної тканини
	• інші
	• поліморфізм гена MTHFR
Гострі системні стани	• поліморфізм гена фактора V Лейдена (FV)
	• поліморфізм гена фактора II (FII)
	• підвищення рівня ліпопротеїну
	• дефіцит протеїну C
Хронічні захворювання голови та шиї	• дефіцит протеїну S
	• гіпергомоцистеїнемія
	• інші
	• тривала лихоманка
Гострі захворювання голови та шиї	• дегідратація
	• сепсис
	• шок
	• ацидоз
Інфекції	• інші
	• мігрень
	• пухлини головного мозку
	• церебральні аневризми та артеріовенозні мальформації
Фактори ризику, що притаманні дорослим	• вентрикулоперитонеальний шунт
	• пухлини шиї
	• інші
	• травма голови/шиї
Інші фактори ризику	• менінгіт
	• ускладнення після недавніх інтракраніальних втручань
	• середній отит, синусит, мастоїдит
	• вірусні та бактеріальні
Інші фактори ризику	• гіпертензія
	• гіперліпідемія
	• цукровий діабет I-го типу
	• MELAS лактат-ацидоз
Інші фактори ризику	• інші
	• інші
	• інші
	• інші

C677T [13]. У таблиці 2 наведено перелік показників, які потрібно визначити для встановлення діагнозу тромбофілії у дітей з клінічними ознаками ішемічного інсульту.

Визначення перерахованих факторів генетичної схильності є вкрай необхідним, оскільки для дітей зі спадковою схильністю до ішемічних інсультів за рахунок спадкової тромбофілії існує підвищений ризик виникнення тромбозів в судинах мозку або інших локалізацій, що потребує проведення більш активних профілактичних заходів. Для виявлення групи ризику розвитку ішемічного інсульту у дитячому віці та наявності тромбофілії, за даними міжнародної літератури, слід проводити обов'язкове дослідження крові пацієнта за показниками, які наведені у таблиці 2 [16].

Багато досліджень вказує на збільшення частоти мутацій *FV G1691A* [12,13,15] та *FII G20210A* [13,15] у дітей з ішемічними інсультами порівняно з контрольною групою. Було проведено два великі дослідження з мета-аналізом стосовно асоціації ішемічного інсульту у дітей і наявністю мутацій *FV G1691A* та *FII G20210A* [14,15]. І хоча Наувод et al в 2005 р. [14] вказували на те, що немає чіткої асо-

ціації між мутаціями генів *FV G1691A* та *FII G20210A* і збільшенням ішемічних інсультів, Kenet et al. [15] в 2010 р. статистично довели, що існує чіткий взаємозв'язок між інсультами та наявністю даних мутацій.

Раніше вважалося, що у дітей з першим епізодом інсульту тільки гомозиготність по Талелю поліморфного варіанту C677T гена *MTHFR* можна розглядати як фактор ризику розвитку інсульту. Але за даними мета-аналізу Kenet et al [15] продемонстрували, що мутація *MTHFR C677T* в гетерозиготному стані значно частіше зустрічається у дітей з ішемічними інсультами, ніж в контрольній групі у здорових дітей.

Дефіцит АТ, PS та PC також був досліджений в багатьох роботах при ішемічних інсультах у дітей, однак тільки дефіцит PC визначався як фактор ризику ішемічних інсультів порівняно з контролем [26].

Наступним клінічним фактором ризику, що може призвести до розвитку ішемічного інсульту, є *травма*. Травми, що призводять до розвитку інсультів, розподіляються на наступні види: тупа травма черепа, ротації або дислокації

Перелік досліджень, необхідних для встановлення діагнозу тромбофілії у дітей з ішемічним інсультом

Показники плазми крові	ДНК обстеження
Протеїн С активність та антиген Протеїн S вільний та загальний антиген Антитромбін активність та антиген Рівень ліпопротеїну Рівень гомоцистеїну (натще) Рівень фібриногену Рівень плазміногену Фактор VIIIC Фактор XII Вовчаковий антикоагулянт/ Антифосфоліпідні АТ	Фактор V G1691A (FV) Фактор II G20210A(FII) MTHFR C677T, A1298C

шийного відділу спинного мозку, порушення проходження крові по судинах внаслідок їх розриву. Інсульти після видимого пошкодження головного мозку або шийного відділу спинного мозку досить розповсюджені [17,18]. У деяких пацієнтів з'являється розшарування в каротидних або вертебробазиллярних артеріях, а у інших відмічаються зони ішемії, частіше в зоні базальних гангліїв [19].

Дефіцит заліза. Відомо, що анемія є фактором ризику розвитку інсульту за наявності серпоподібноклітинної хвороби та при дефіциті заліза у дітей з природженими вадами серця. Останнім часом з'явилися докази, що дефіцит заліза може бути самостійним важливим фактором розвитку і криптогенних інсультів у дитячому віці [20].

Відкрите овальне вікно та пароксизмальна емболія

Пароксизмальна емболія трапляється рідко і виникає, коли є зв'язок між правою та лівою частинами серця. Це може бути за наявності великих структурних порушень, а саме при дефекті перетинки між передсерддями або шлуночками, а також при менших аномаліях, таких як відкрите овальне вікно, яке досить часто поєднується з аневризмою перетинки між передсерддями або артеріовенозною фістулою легеневої артерії [21]. Фізіологічний скид крові зліва направо через відкрите овальне вікно відмічається у 10–18% здорових дорослих при проведенні контрастної ехокардіографії. Літературні дані вказують також на те, що у 40% пацієнтів, які мали інсульти після 55 років, при проведенні ехокардіографії було знайдено відкрите овальне вікно. Це ще більше стосується і пацієнтів дитячого віку.

Також з літературних джерел відомо, що близько однієї чверті пацієнтів, які мають захворювання серця і яким було проведено хірургічне втручання або катетеризація порожнини серця, мали ішемічний інсульт.

Цереброваскулярні захворювання внаслідок інфекції або запалення

У дитячому віці досить важливим фактором ризику розвитку ішемічного інсульту є інфекції [22]. Значні інфекції, такі як сепсис або менінгіт, вже довгий час розглядаються як фактори ризику розвитку інсульту. Останні двадцять років все більш публікацій свідчать про існування зв'язку між незначними інфекціями та інсультами. Крім вітряної віспи [23], інші патогени, зокрема Боррелія, мікоплазма, ентеровірус, парвовірус, також можуть провокувати розвиток церебральної ішемії. Одним із найбільш важливих патофізіологічних механізмів інфекції, як тригерного механізму в розвитку церебральної ішемії, є наявність транзиторної фокальної церебральної артеріопатії [9,23]. Останнім часом підкреслюється, що інфекції дихальної системи можуть призводити до розвитку транзиторних артеріопатій [22], все більше інформації про те, що запальна реакція організму грає важливу роль у розвитку ідіопатичних ішемічних інсультів у дітей [24,25].

Виявлення інфекційного фактору при розвитку інсультів дуже важливе через необхідність призначення

етіотропної терапії на ранніх етапах. Тому слід ретельно вивчати анамнез захворювання та життя, допускаючи, що інфекційний агент може бути в комбінації з іншими факторами ризику [24].

Також існують так звані **додаткові фактори ризику**, що можуть провокувати та впливати на розвиток ішемічного інсульту. За даними літератури, більш чітко окреслені додаткові фактори у дорослих, до яких належать:

- зниження рухової активності (довготривалий ліжковий режим, довготривала автомобільна подорож, авіапереліт тощо) або раптове значне фізичне навантаження;
- зловживання жирною їжею;
- надлишкова вага та ожиріння;
- куріння;
- вагітність та пологи;
- вживання гормональних препаратів;
- наявність хронічного стресу.

Для дітей ці механізми також розглядаються як додаткові фактори, проте найбільш впливовим залишається вітряна віспа.

Наводимо клінічний випадок, на якому демонструється роль генетичних та середовищних факторів у виникненні гострого ішемічного інсульту у підлітка.

Клінічний випадок. Дівчинка К., 14 років, була доставлена у відділення неврології МДКЛ № 1 каретою швидкої медичної допомоги у зв'язку з гострим виникненням неврологічної симптоматики.

Напередодні ввечері почувалася добре, вечеряла жирною рибою. Наступного дня після інтенсивної їзди на велосипеді раптово на деякий час втратила свідомість, двічі була блювота, потім спостерігалось порушення свідомості за типом сополю. Лікар швидкої медичної допомоги розцінив стан дитини як гостру кишкову інфекцію або отруєння, тому пацієнтку направили у інфекційне відділення. Проведені загальні аналізи крові, сечі, коагулограма та обстеження спинно-мозкової рідини не виявили патологічних змін.

Комп'ютерна томографія головного мозку через 9 годин після початку захворювання була без патологічних змін.

Через 12 годин після початку захворювання різко зросла неврологічна симптоматика: сонливість, при збереженні можливості відкривати очі, інструкції практично не виконувала, мова була відсутня, спостерігалась реакція на біль, відмічалась асиметрія зиниць та обличчя, зниження м'язового тону та рефлексів справа, наявність патологічних пірамідних симптомів справа. Дівчина була терміново переведена у неврологічне відділення.

З анамнезу життя відомо, що дитина від другої фізіологічної вагітності, мати ліків (у тому числі вітамінів для вагітних або фолієвої кислоти) під час вагітності не приймала. Пологи вчасні, фізіологічні; народилась з вагою 2500 г; на 1-му році розвиток відповідав віковим нормам. У віці одного року спостерігалась геморагічна висипка, був вста-

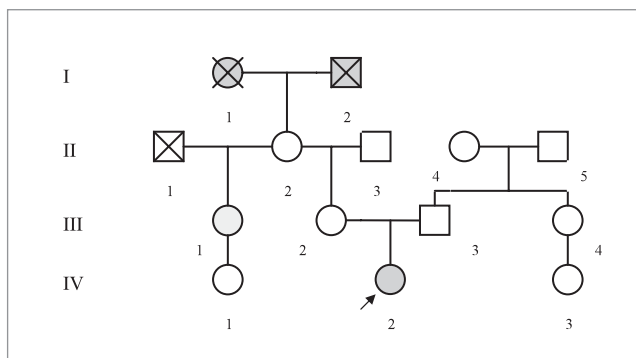


Рис. Родовід пацієнтки К, 14 р.

новлений діагноз тромбоцитопенії (за даними амбулаторної картки), повторних епізодів висипки не було. Лікування або додаткове обстеження не проводилося.

Генеалогічним дослідженням (рис.) було встановлено, що по материнській лінії прабабуся (I,1) та прадідусь (I,2) померли від інсульту у віці близько 70 років, тітка по лінії матері (III,1) страждає від цукрового діабету другого типу, який розвинувся після 30 років.

Обстеження

При проведенні МРТ головного мозку через 20 годин після початку захворювання були виявлені зміни у підкірковій ділянці (а саме у шкарлупі) зліва, які відповідали ішемічному інсульту.

Повторне МРТ (рис. 2, зображення А-Д) через 5 діб після появи симптомів: у базальних ядрах лівої гемісфери головного мозку (задня ніжка внутрішньої капсули, поширюючись на шкарлупу та гачок парагіпокампулярної звивини) візуалізувалась ділянка неправильної форми розмірами 13x30x38 мм з відносно чіткими контурами з ознаками слабо вираженого «мас-ефекту», із слабгогіпоінтенсивним МР-сигналом на T1-33 (А) послідовностях, з гіперінтенсивним МР-сигналом на T2-33 (В), FLAIR (Б) послідовностях; також відмічалось чітке зниження коефіцієнта зображення при проведенні видимого розсіювання (apparent diffusion coefficient) (Д) та високий коефіцієнт зображення при проведенні обтяженого відтворювання (Diffusion weighted imaging) (Г). Ці зміни відповідали гострому ішемічному інфаркту лівої гемісфери головного мозку (басейн лівої середньої мозкової артерії).

При магнітно-резонансній ангіографії (МРА) встановлені зміни, які з більшою ймовірністю відповідали гіпоплазії лівої внутрішньої сонної артерії, лівої передньої мозкової артерії, лівої середньої мозкової артерії, гемодинамічно значущому зниженню кровотоку сегменту А1 лівої передньої мозкової артерії, сегменту М1 лівої середньої мозкової артерії (рис. 2, зображення Е,Ж).

При системній ангіографії виявлено тромбоз дистальних відділів лівої внутрішньої сонної артерії (ВСА) та фіброзно-м'язову дисплазію лівої ВСА (рис. 2, зображення З).

За висновком нейрохірурга у дитини мало місце гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом зліва з тромбозом дистальних відділів лівої ВСА та фіброзно-м'язовою дисплазією лівої ВСА; нейрохірургічного лікування дитина не потребувала.

Обстеження кардіолога: ЕКГ в нормі; Ехо-КГ — порожнини серця не збільшені, скорочувальна функція міокарда задовільна, пролапс мітрального клапану, додаткова хорда в порожнині лівого шлуночка, передня стулка МК пухка до 3–4 мм в діаметрі при нормі до 2 мм.

Загальний аналіз крові та коагулограма без патології. Біохімічний аналіз крові: рівень глюкози, печінкові проби, лактат крові без змін.

Після консультації в Центрі метаболічних захворювань НДСЛ «ОХМАДИТ» було призначено додаткове біохімічне та молекулярно-генетичне обстеження: рівень гомоцистеїну крові підвищений до 16,7 ммоль/л (при нормі до 5 ммоль/л), фолієва кислота в незначному дефіциті — 4,5 нг/мл (норма — 5,38 нг/мл і більше), антитіла IgG до кардіоліпідів, антитіла IgM до кардіоліпідів, вівчарковий антикоагулянт та рівень вітаміну В12 в нормі.

Проведене молекулярно-генетичне дослідження поліморфних варіантів 6 генів (табл. 3).

У даної пацієнтки було виявлено несприятливий ТТ-генотип гена метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) та GG-генотип гена метилтрансфераза редуктази (MTRR).

Комбінація ТТ-генотипу за геном MTHFR та GG-генотипу за геном MTRR в асоціації з гіпергомоцистеїнемією, за літературними даними [13], підвищує ризик розвитку ішемічного інсульту у дитячому віці.

Стан дівчини був досить важкий, але з чіткою позитивною динамікою. Через 2 місяці після початку захворювання спостерігалися виразний правобічний геміпарез, виснажування психічних процесів, часткова втрата навичок, наявність семантичної афазії. Пацієнтка постійно отримувала відновну терапію, спрямовану на зменшення м'язового тону та збільшення активних рухів.

На підставі проведеного аналізу літературних джерел та результатів клініко-інструментального та молекулярно-генетичного обстеження дівчинки К., 14 років, яка перенесла гострий інсульт за ішемічним типом, можна зробити висновки щодо причин розвитку захворювання у даної пацієнтки на фоні повного соматичного здоров'я:

1) дівчина мала обтяжений сімейний анамнез, який виявив повторні випадки смерті від інсульту у близьких родичів;

2) обтяжений анамнез життя, а саме епізод геморрагічної висипки у віці одного року, за наявності якої був встановлений діагноз тромбоцитопенії і не проводилося подальше спостереження та лабораторний контроль;

3) завищений рівень гомоцистеїну крові та ТТ-генотип по гену MTHFR та GG-генотип по гену MTRR, комбінація яких, за даними літератури [13], в асоціації з гіпергомоцистеїнемією підвищує ризик розвитку ішемічного інсульту у дітей;

Таблиця 3

Результати молекулярно-генетичного дослідження у пацієнтки К., 14 років

№	Ген	Поліморфізм	Результат аналізу
1	v- fibrinogen	C148T	CC
2	MTRR	A66G	GG
3	MTHFR	C677T	TT
4	MTHFR	A1298C	AA
5	Factor V	G1691A	GG
6	Factor II	G20210A	GG

4) негативний вплив на організм значного фізичного навантаження після вживання жирної їжі, що не було взято до уваги.

Тому можливо зробити загальний висновок, що не були вчасно враховані відомості з анамнезу життя та сімейного анамнезу, які у поєднанні з наявністю несприятливих варіантів генів *MTHFR* та *MTRR* та додаткових факторів (жирна їжа та значне фізичне навантаження) призвели до гострого інсульту, з розвитком стійкого неврологічного дефекту.

У зв'язку з високим ступенем спадкової схильності у пацієнтки К., існує ризик розвитку повторних інсультів, вона потребує нагляду у гематолога, невролога, контролю рівня гомоцістеїну крові та коагулограми 1 раз на 3 місяці з відповідною корекцією.

Слід зазначити, що близька родичка, а саме кузина по материнській лінії (IV, 1), належить до групи ризику розвитку інсульту і також потребує проведення молекулярно-генетичного дослідження, тому що і її прадідусь та

прабабуся померли від ішемічного інсульту, а мати хворіє на цукровий діабет.

Висновки

Всі діти, які мають обтяжений сімейний анамнез, а саме близьких родичів, які перенесли інсульт чи померли від інсульту, мають потребу в проведенні молекулярно-генетичного обстеження для вчасного виявлення поліморфізму генів, що відповідають за розвиток ішемічного інсульту і визначення індивідуального ризику розвитку тромбозу з метою корекції способу життя та уникнення дії тригерних факторів, попередження можливого гострого захворювання.

Для цього необхідно пройти комплексне медичне обстеження та провести дослідження поліморфних варіантів наступних генів:

- поліморфізм *G20210A* гена протромбіну (*FII*),
- поліморфізм *G1691A* гена *FV* (Лейденська мутація),
- поліморфізм *C677T* і *A1298C* гена *MTHFR*,
- поліморфізм *A66G* гена *MTRR*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Lynch J. K. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke / J.K. Lynch, D.G. Hirtz, G. deVeber // *Pediatrics*. — 2002. — Vol. 109 (1). — P. 116–123.
2. Imaging data reveal a higher pediatric stroke incidence than prior US estimates / Agrawal N., Johnston S. C., Wu Y. W. [et al.] // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40. — P. 3415–21.
3. Acutely and retrospectively diagnosed perinatal stroke: A population based study / Laugesaar R., Kolk A., Tomberg T. [et al.] // *Stroke*. — 2007. — Vol. 38. — P. 2234–40.
4. Male predominance in childhood ischemic stroke: finding from the international pediatric stroke study / Golomb M. R., Fullerton H. J., Nowak-Gottl U., DeVeber G. // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40 (1). — P. 52–57.
5. Mallic A. The epidemiology of childhood stroke / A. Mallic, F. O'Callaghan // *Eur. J. Pediatr Neurol*. — 2010. — Vol. 14 (3). — P. 197–205.
6. Pediatric stroke: clinical findings and radiological approach / Lanni G., Catalucci A., Conti L. [et al.] // *Stroke Res Treat*. — 2011. — doi:10.4061/2011/172168.
7. Dlamini N. Cerebral venous (sinovenous) thrombosis in children / N. Dlamini, L. Billingham, F. J. Kirkham // *Neurosurg Clin N Am*. — 2010. — Vol. 21. — P. 511–27.
8. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke / Ganesan V., Prengler M., McShane M. A. [et al.] // *Ann Neurol*. — 2003. — Vol. 53. — P. 167–73.
9. International Pediatric Stroke Study group. Predictors of cerebral arteriopathy in children with arterial ischemic stroke: results of the International Pediatric Stroke Study / Amlic-Lefond C., Bernard T. J., Sebire G. [et al.] // *Circulation*. — 2009. — Vol. 119. — P. 1417–23.
10. Arterial ischemic stroke risk factors: the International Pediatric Stroke Study group / Mackay T. M., Wiznitzer M., Benedict S. L. [et al.] // *Ann Neurol*. — 2011. — Vol. 69. — P. 130–40.
11. de Moerloose P. Inherited thrombophilia in arterial disease: a selective review / P. de Moerloose, F. Boehlen // *Semin Hematol*. — 2007. — Vol. 44. — P. 106–13.
12. Factor V Leiden mutation and other thrombophilia markers in childhood ischemic stroke / Duran R., Biner B., Demir M. [et al.] // *Clin. Appl. Thromb Haemost*. — 2005. — Vol. 11. — P. 83–8.
13. Inherited prothrombotic risk factors in children with stroke, transient ischemic attack and migraine / Herak D. C., Antolic M. R., Krljeza J. L. [et al.] // *Pediatrics*. — 2009. — Vol. 123. — P. 653–60.
14. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review / Haywood S., Liesner R., Pindora S., Ganesan V. // *Arch Dis Child*. — 2005. — Vol. 90. — P. 402–5.
15. Impact of thrombophilia on arterial ischemic stroke or cerebral sinus venous thrombosis in children: a systematic review & meta analysis of observational studies / Kenet G., Herak D. C., Lutkhoff L. K. [et al.] // *Circulation*. — 2010. — Vol. 121. — P. 1838–47.
16. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke / Ganesan V., Prengler M., McShane M. A., Kirkham F. J. // *Ann Neurol*. — 2003. — Vol. 53 (2). — P. 167–173.
17. Rana K. S. Ischemic stroke following mild head injury: is it the cause / K. S. Rana, M. K. Behera, K. M. Adhikari // *Indian Pediatr*. — 2006. — Vol. 43 (1). — P. 994–997.
18. Ischemic Stroke after Minor Head Trauma in Children / Kargl S., Parsaei B., Sekyra P., Wurm J., Pumberger W. // *Eur. J. Pediatr Surg*. — 2012. — Vol. 22 (2). — P. 168–170.
19. Extracranial traumatic carotid artery dissection in children: a review of current diagnosis and treatment options / Chamoun R. B., Mawad M. E., Whitehead W. E. [et al.] // *J. Neurosurg Pediatr*. — 2008. — Vol. 2 (2). — P. 101–118.
20. Maguire J. L. Association between iron deficiency anemia and stroke in young children / J. L. Maguire, G. deVeber, P. C. Parkin // *Pediatrics*. — 2007. — Vol. 120 (5). — P. 1053–1057.
21. Cryptogenic stroke in children: possible role of patent foramen ovale / Agnetti A., Carano N., Sani E. [et al.] // *Neuropediatrics*. — 2006. — Vol. 37. — P. 53–56.
22. Amlic-Lefond C. Rashes, sniffles and stroke: a role for infection in ischemic stroke of childhood / C. Amlic-Lefond, H. J. Fullerton // *Infect Disord Drug Targets*. — 2010. — Vol. 10 (2). — P. 67–75.
23. Amlic-Lefond C. Neurologic manifestation of varicella zoster virus infection / C. Amlic-Lefond, B. Jubelt // *Curr Neurol Neurosci Rep*. — 2009. — Vol. 9 (6). — P. 430–434.
24. Cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis and treatment of arterial ischemic stroke / Riou E. M., Amlic-Lefond C., Echenne B. [et al.] // *Pediatr Neurol*. — 2008. — Vol. 38(1). — P. 1–9.
25. The association of CTLA-4 and CD28 gene polymorphisms with idiopathic ischemic stroke in the pediatric population / Wang J.J., Jiang L.Q., Shi K.L. [et al.] // *Int. J. Immunogenet*. — 2009. — Vol. 36 (2). — P. 113–118.
26. Zadro R. Inherited prothrombotic risk factors in children with first ischemic stroke / R. Zadro, D. Herak // *Biochemia Medica*. — 2012. — Vol. 22 (3). — P. 298–310.

ИШЕМИЧЕСКИЕ ИНСУЛЬТЫ У ДЕТЕЙ: ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ И ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ**Н.Е. Смутьская, Н.Г. Горовенко, И.С. Зозуля, З.И. Россиха, Н.А. Пичкур**

Городская детская клиническая больница №1, г. Киев

Кафедра медицинской и лабораторной генетики НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Кафедра медицины неотложных состояний НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Референс-центр по молекулярной диагностике МЗ Украины, г. Киев

Центр метаболических заболеваний, г. Киев

Проведен анализ причин развития ишемических инсультов в детском возрасте и детальный разбор тромбофилии — состояния, которое является одним из факторов риска развития ишемического инсульта. На примере клинического случая ишемического инсульта в подростковом возрасте проанализирована роль генетических факторов, приводящих к развитию ишемического инсульта, а именно полиморфизм генов, которые отвечают за развитие тромбофилии и семейный анамнез. Даны рекомендации по планированию дальнейшей жизни.

Ключевые слова: ишемический инсульт у детей, факторы риска, тромбофилия.

ISCHEMIC STROKE IN CHILDHOOD: RISK FACTORS AND POSSIBLE REASONS**N.O. Smul'ska, N. G. Gorovento, I.S. Zozulia, Z. I. Rossokha, N.O. Pichcur**

City Children's Clinical Hospital № 1, Kyiv

Department of Medical and Laboratory Geneticists of the P.L. Shupik NMAPE, Kyiv

Department of Medicine Emergency Conditions of the P.L. Shupik NMAPE, Kyiv

Reference Center of Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

Metabolic Diseases Center, Kyiv

This paper analyses reasons about development ischemic stroke in childhood and detail studies thrombophilia as a one condition or risk factor of ischemic stroke. We demonstrate clinical case of ischemic stroke in adolescence and show a role of genetics factors, especially typical for thrombophilia genes polymorphism and family history. We gave a recommendation about planning of a further life for patient.

Keys words: ischemic stroke in childhood, risk factors, thrombophilia.

НОВОСТИ**Совет защиты прав пациентов предлагает разрешить украинцам возвращать лекарства в аптеки**

Президент Всеукраинского совета защиты прав и безопасности пациентов Виктор Сердюк в эфире телеканала «Рада» предложил правительству позволить украинцам возвращать лекарства в аптеки.

Сердюк пояснил, что из-за страха якобы исчезновения из аптек Украины импортных лекарств вследствие вступления в силу норм закона об их лицензировании, украинцы начали массово скупать лекарства иностранного происхождения. По словам Сердюка, это является результатом специально спланированной «паники», чтобы предприятия могли увеличить доходы.

«К сожалению, на эмоциональные аргументы рациональные не срабатывают. Поэтому мы выходим с предложением к правительству изменить соответствующий пункт постановления Кабмина относительно того, что нельзя возвращать в аптеки купленные лекарства. Временно эту норму нужно приостановить, и как только это произойдет — что можно будет возвращать навязанные по сути лекарства, сразу исчезнет вся паника. Фармацевты перестанут сами продавать больше, чем одну упаковку», — сказал Сердюк.

Напомним, нормы Закона «О лицензировании импорта лекарств» вступают в силу с 1 марта. Недавно вице-премьер-министр Украины К.Грищенко заверил, что лицензионные требования к импорту лекарств будут вводиться поэтапно.

По разным данным около 20% импортных лекарств могут быть неэффективными. Вместе с этим на отечественном рынке практически отсутствуют подделки лекарств украинского производства.

«Подделок украинских лекарств очень мало, они почти отсутствуют. Это обусловлено тем, что сейчас действуют очень строгие правила, которые определяют, у кого аптеки имеют право закупать лекарства, какие документы они должны проверять у поставщиков. Кроме того, качество и условия хранения медикаментов постоянно проверяет Государственная служба Украины по лекарственным средствам. Кроме того, украинские лекарства нет смысла подделывать из-за их ценовой доступности», — сказала генеральный директор Борщаговского химико-фармацевтического завода Людмила Безпалько.

Источник: <http://medexpert.org.ua>

КОНЦЕНТРАЦІЯ МЕТОТРЕКСАТУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ, ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМУ ТА ПІДШКІРНОМУ ВВЕДЕННІ ПРЕПАРАТУ

В.В. Бережний, Т.В. Марушко

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

Мета: дослідження сироваткових концентрацій метотрексату (МТТ) через 1 годину після його введення у дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА), при пероральному та підшкірному шляху його введення.

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходилися 15 дітей, хворих на ЮРА, віком 9–12 років. У всіх дітей на основі наявності артритів 5 та більше суглобів за перші 6 місяців захворювання був виставлений діагноз поліартриту. Всі діти приймали МТТ в дозі 15 мг/м²/тиждень разом із фоліевою кислотою в дозі 5 мг/тиждень через 24 години після прийому МТТ. Семеро (47,6%) дітей отримували препарат перорально, восьмеро (52,4%) — підшкірно.

Результати. У хворих на ЮРА дітей, у яких застосовувався підшкірний шлях введення МТТ, спостерігалася достовірно вища концентрація препарату у сироватці крові через одну годину після його застосування порівняно із хворими, що приймали МТТ перорально. У 42,9±18,7% хворих, у яких застосовувався пероральний шлях введення МТТ, через одну годину після його прийому не спостерігалася досягнення концентрації препарату в сироватці крові, яка асоціюється з його клінічною ефективністю. Натомість у всіх (100%) хворих на ЮРА, яким препарат вводився підшкірно, було досягнуто концентрації препарату, яка асоціюється з його клінічною ефективністю.

Висновки. Метотрексат є «золотим стандартом» хворобомодифікуючої терапії хворих на ЮРА. Підшкірний шлях введення препарату дозволяє досягти більших концентрацій його в сироватці крові хворих порівняно із пероральним шляхом введення, що асоціюється із більшою ефективністю терапії та меншою кількістю побічних ефектів.

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит, метотрексат, підшкірний шлях введення.

Вступ

Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) розглядається як узагальнююче поняття, що об'єднує гетерогенну групу хронічних захворювань суглобів у дітей, що мають різний етіопатогенез та імуногенетичне походження, різну нозологічну належність і неоднозначний прогноз [ILAR, 1997]. ЮІА є одним з найбільш поширених хронічних захворювань дитячого віку, його поширеність становить приблизно 1 випадок на 1000 дітей [5]. ЮІА часто зберігається і у дорослому віці, значно впливаючи на якість життя хворих, у тому числі спричиняючи інвалідність [21]. В Україні для статистичної звітності при хронічних захворюваннях суглобів із аутоімунним компонентом для діагнозу використовується термін «ювенільний ревматоїдний артрит» (за МКХ-X M08.0).

Ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) — це артрит невизначеної етіології, із дебютом у віці молодше 16 років, що триває протягом не менше шести тижнів, при цьому виключені всі інші відомі причини виникнення артритів [13]. Серед хронічних ревматичних захворювань у дітей ЮРА посідає перше місце за показниками захворюваності та поширеності в усьому світі [12]. Захворюваність та поширеність ЮРА серед українських дітей віком 0–17 років, за даними МОЗ України, становить 0,05 та 0,34 на 1000 дитячого населення [1].

Основним клінічним проявом ЮРА є хронічний артрит, що при прогресуванні зрештою призводить до дегенеративних змін у суглобах — вторинного остеоартрозу. Причиною цього є утворення панусу — проліферативно зміненої синовальної оболонки суглоба, яка, розростаючись, уражає суглобовий хрящ та прилеглі м'які тканини. Саме вторинний остеоартроз є результатом тривалого ексудативно-проліферативного синовіту та причиною порушення функціональної здатності у хворих на ЮРА дітей.

Оскільки ЮРА є ідіопатичним захворюванням, його етіологічне лікування відсутнє. Основними цілями тера-

пії дітей, хворих на ЮРА, є полегшення симптомів артритів, зменшення інтенсивності запального процесу в суглобах та системних проявів хвороби аж до досягнення стадії безмедикаментозної ремісії, попередження інвалідизації пацієнтів. Нестероїдні протизапальні препарати належать до ліків, що полегшують симптоми при ЮРА (симптом-модифікуюча терапія). Хоча у найбільш легких випадках перебігу ЮРА застосування цієї групи препаратів може бути достатньо для контролю запального процесу у суглобах, монотерапія нестероїдними протизапальними препаратами не попереджує утворення панусу та дегенеративних змін суглобів [11]. З цієї метою використовують препарати цитостатичної дії, які пригнічують поділ імунних клітин та в більшості випадків дозволяють попередити ураження тканин суглоба (хворобомодифікуючі протиревматичні препарати). До них відносять метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин та ін. У резистентних до стандартної терапії випадках використовують біологічні агенти, що блокують окремі прозапальні цитокіни (фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкін-6) [3,5].

Відповідно до «Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит», затвердженого наказом МОЗ України № 832 від 22.10.12, рекомендацій Американської колегії ревматологів, Німецького товариства дитячих ревматологів та Союзу педіатрів Росії, метотрексат (МТТ) є «золотим стандартом» та препаратом вибору серед хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів, які призначаються при даному патологічному процесі [2,3,5,6]. Інші протиревматичні препарати даної групи призначаються тільки при непереносимості МТТ. Виняток становить ентезит-асоційований артрит, при якому ефективним є застосування як МТТ, так і сульфасалазину. Нещодавно проведений Katchamart et al. (2010) мета-аналіз ефективності монотерапії ревматоїдного артритів з використанням МТТ та МТТ в комбінації з іншими протиревматичним препаратами

ми не виявив статистично значущих переваг комбінованої терапії [3]. Таким чином, застосування МТТ є основною хворобомодифікуючою терапією дітей, хворих на ЮРА.

Існує декілька механізмів дії МТТ при аутоімунному запальному процесі. Перший пов'язаний із цитостатичною дією препарату. Маючи подібну хімічну будову до молекули фолієвої кислоти, МТТ є її антагоністом. Завдяки цьому, блокуючи дигідрофолатредуктазу, МТТ знижує рівень тетрагідрофолату, який грає важливу роль у синтезі ДНК [16]. Таким чином, МТТ, впливаючи на синтез нуклеїнових кислот, пригнічує перш за все розмноження імунних клітин, у яких найбільш висока інтенсивність поділу та потреба в синтезі ДНК. Найбільш чутливими до препарату є клітини із активною проліферацією, а саме клітини панусу. Іншим механізмом дії МТТ є підвищення рівня аденозину, який, стимулюючи A2a-рецептори на клітинах імунної системи, пригнічує міграцію лейкоцитів у локус запалення, зменшує інтенсивність синтезу ними прозапальних цитокінів, у тому числі ІЛ-1, 2, 6, ФНП-а та стимулювання протизапальних цитокінів ІЛ-4,10 [16]. Перший механізм має значення при застосуванні МТТ в більш високих дозах, а другий — в більш низьких. Оскільки доза препарату при лікуванні ЮРА є відносно низькою порівняно, наприклад, із дозами при лікуванні онкогематологічних захворювань, то вважається, що головну роль у фармакодинаміці МТТ при лікуванні ЮРА відіграє аденозиновий шлях. Це було підтверджено у декількох нестандартних дослідженнях, а саме, беручи до уваги той факт, що кофеїн є блокатором аденозинових рецепторів, а отже теоретично може зменшувати ефективність МТТ, Silke et al. (2000) провели дослідження ефективності терапії МТТ у двох групах хворих на ревматоїдний артрит: в одній групі пацієнти систематично вживали каву, в іншій — не вживали. МТТ був відмінений у 26% хворих першої групи та лише у 2% в другій групі. Причому у 80% пацієнтів першої групи, яким препарат був відмінений, причиною відміни була вказана неефективність МТТ [15].

Дозування при призначенні МТТ розраховується у міліграмах на метр квадратний площі поверхні тіла хворого на тиждень, препарат приймається раз на тиждень в один і той самий день. Дослідження, проведене Міжнародною педіатричною ревматологічною дослідницькою організацією, показало, що застосування МТТ в середній дозі 10 мг/м²/тиждень є ефективним у 72% хворих на ЮРА дітей. У пацієнтів із недостатнім клінічним ефектом від МТТ в попередній дозі підвищення її до 15 мг/м²/тиждень у більшості випадків призводило до виразної позитивної клініко-лабораторної динаміки захворювання. Проте при неефективності МТТ в дозі 10 мг/м²/тиждень не було знайдено статистично достовірних відмінностей між ефективністю препарату в дозі 15 мг/м²/тиждень та 30 мг/м²/тиждень [14]. Тому рекомендована доза МТТ згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит» становить від 10 до 20 мг/м²/тиждень, в середньому 15 мг/м²/тиждень [3].

Додатково призначають фолієву кислоту в дозі не менше 5 мг/тиждень в один прийом через 24 години після вживання МТТ [3]. За даними огляду існуючих досліджень, призначення фолієвої кислоти призводить до значного зниження частоти та інтенсивності побічної дії МТТ за відсутності зменшення його ефективності [13].

При призначенні МТТ хворим на ЮРА можна вибрати різні шляхи його введення. Для дітей найчастіше застосовують пероральний шлях, зважаючи на негативне

ставлення дітей до ін'єкційних шляхів введення медикаментозних препаратів. Та все ж альтернативним шляхом залишається парентеральне введення препарату (підшкірне, внутрішньом'язове), особливо за умов, що не дозволяють приймати МТТ per os (побічні дії МТТ з боку ШКТ, неадекватна ефективність). Існує декілька відмінностей при введенні препарату перорально та підшкірно. Перша відмінність стосується побічних ефектів МТТ при різних шляхах введення. Так, крім лейкоцитів, до клітин, що інтенсивно діляться, також належать клітини епітелію травного каналу. При прийомі препарату перорально вся доза МТТ спочатку потрапляє до ШКТ, де препарат знаходиться у високій концентрації, і тільки потім всмоктується до кров'яного русла. З іншого боку, при підшкірному введенні вся доза МТМ спочатку всмоктується до системи циркуляції, і тільки потім невелика її частина з током крові доноситься до кишечника. Схожий недолік перорального застосування препарату існує при дії МТТ на печінку. Відомо, що кров із судинного русла кишечника разом із речовинами, що в ньому всмоктуються, через порталну вену потрапляє спочатку до печінки, а потім через нижню порожнисту вену — до загального кровотоку. Отже при пероральному прийомі МТТ вся доза, що всмокталась у кишечнику, спочатку потрапляє до системи печінкової гемоциркуляції, а при підшкірному введенні — до загального кровотоку, а потім незначна частина дози доноситься кровотоком до судинного русла печінки. З огляду на це при підшкірному застосуванні МТТ можна очікувати меншу частоту та виразність побічних ефектів з боку системи травлення порівняно з пероральним шляхом застосування. Дослідження кількох авторів показали, що частота ураження слизової шлунка та кишечника у вигляді гастродуоденітів, виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, функціональних порушень роботи системи травлення та, в меншій мірі, гепатотоксичності достовірно нижча при внутрішньом'язовому та підшкірному застосуванні МТТ в еквівалентних дозах порівняно із пероральним прийомом [4,20].

Друга відмінність стосується фармакокінетики МТТ. У ШКТ всмоктування препарату залежить від переносника фолатів (RFC-1), який експресується на поверхню ентероцитів у незмінній кількості та має властивість «насичуватися» субстратом. При малих дозах МТТ швидкість абсорбції та біодоступність препарату при пероральному та парентеральному шляху введення не відрізняється. Проте при збільшенні дози МТТ, що потрапляє до ШКТ, транспортер «насичується», а швидкість всмоктування та біодоступність — падає, оскільки створюється «черга» молекул МТТ на «послугу» переносника. Останній, маючи незмінну швидкість транспорту, не встигає перенести крізь мембрану ентероциту всю кількість препарату за час його проходження вздовж ділянки всмоктування. Так, наприклад, при пероральному застосуванні МТТ в дозі 7,5 мг/тиждень біодоступність препарату еквівалентна такій при його підшкірному введенні, проте при підвищенні дози до 15 мг/тиждень біодоступність МТТ при пероральному застосуванні порівняно із підшкірним шляхом введення знижується на 30% [16]. Jundt et al. (1993) при порівнянні перорального та підшкірного шляху введення МТТ у хворих на ЮРА дітей при дозі 15 мг/м²/тиждень та більше виявили, що біодоступність препарату відрізнялася на 10–15% на користь підшкірного шляху введення [7]. Подібні дані були отримані в більш сучасному дослідженні Tukova et al. (2009) при порівнянні сироваткових концентрацій МТТ через 1, 2 та 4 години після прийому препарату перорально та при підшкірному

Таблиця 1

Статевий та віковий склад, характеристика захворювання в групах хворих на ЮРА залежно від шляху прийому метотрексату

Характеристики груп	Діти, хворі на ЮРА	
	Пероральний шлях введення МТТ (n=7)	Підшкірний шлях введення МТТ (n=8)
Кількість хлопчиків	4 (57,1±18,7%)	4 (50±17,7%)
Кількість дівчаток	3 (42,9±18,7%)	4 (50±17,7%)
Середній вік хворих, роки	11,7±0,95	12,0±1,0
Середній вік дебюту ЮРА, роки	7,9±1,3	7,6±1,2
Середній термін перебігу хвороби, роки	3,9±0,5	4,6±0,55
Середня кількість залучених суглобів	9,9±2,1	11,4±1,7

Таблиця 2

Розподіл хворих на ЮРА з різними шляхами введення метотрексату за ступенем активності захворювання на момент обстеження

Ступінь активності ЮРА	Діти хворі на ЮРА	
	Пероральний шлях введення МТТ (n=7)	Підшкірний шлях введення МТТ (n=8)
Перший	5 (71,4±17,1%)	6 (75,0±15,3%)
Другий	2 (28,6±17,1%)	2 (25,0±15,3%)

му його введенні [18]. При переході дітей, що вживали МТТ перорально в дозі 10–15 мг/м²/тиждень, на еквівалентну дозу препарату підшкірно концентрація МТТ в сироватці крові через 1 годину зростала на 11–15%. При цьому Wallace et al (1989) показали пряму залежність концентрації МТТ в сироватці крові через 1 годину після прийому препарату та його ефективності у пацієнтів, хворих на ЮРА [19].

Оскільки середньою дозою, в якій МТТ застосовується у дітей, є 15 мг/м²/тиждень, а інколи дозування підвищується до 20 мг/м²/тиждень, використання підшкірної форми МТТ може бути доцільнішим через кращі фармакокінетичні показники. Крім того, діти досягають площі поверхні тіла в 1 м² приблизно у 9 років, а отже після цього віку середня абсолютна доза МТТ у хворих на ЮРА стає 15 мг/тиждень та більше. Тому з точки зору абсолютного дозування МТТ у дітей, хворих на ЮРА, доцільним стає застосування підшкірного шляху введення препарату вже з дев'ятирічного віку.

При дослідженні рівнів МТТ в сироватці крові дітей, хворих на ЮРА, через 1 годину після прийому препарату було показано, що існує високий ступінь кореляції між сироватковою концентрацією МТТ, більшою за 0,6 мкмоль/л, та ефективністю препарату [19]. Автори зробили висновок, що висока ймовірність ефективності МТТ у дітей, хворих на ЮРА з поліартритом, існує при його концентрації в сироватці крові пацієнтів через 1 годину після прийому 0,6 мкмоль/л та більше незалежно від шляху введення.

Нами не знайдено в літературі досліджень порівняння частоти досягнення мінімального порогу сироваткової концентрації МТТ, що асоціюється із високою його ефективністю у хворих на ЮРА дітей при пероральному та підшкірному застосуванні. Тому *метою* нашої роботи стало дослідження сироваткових концентрацій МТТ через 1 годину після його введення у дітей, хворих на ЮРА, при пероральному та підшкірному шляху його введення.

Матеріал і методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилися 15 дітей, хворих на ЮРА, віком 9–12 років. Діагноз був встановлений згідно з критеріями Міжнародної ліги ревматологічних асоціацій [13]. У всіх дітей на основі наявності артриту 5 та більше суглобів за перші 6 місяців захворювання був виставлений діагноз поліартриту. Всі діти приймали МТТ в

дозі 15 мг/м²/тиждень разом із фолієвою кислотою в дозі 5 мг/тиждень через 24 години після прийому МТТ. Пацієнти із супутніми захворюваннями ШКТ не входили у дослідження для виключення впливу останніх на всмоктування МТТ в кишечнику. Хворі були розподілені на дві групи за шляхом прийому МТТ. Семеро (47,6%) дітей отримували препарат перорально, восьмеро (52,4%) — підшкірно. Єдиним препаратом МТТ на Україні, який може вводитися підшкірно або внутрішньом'язово та дозволений для використання у дітей, є препарат «Методжект». Тому в останньому випадку використовували препарат Методжект.

Статеві та вікові характеристики хворих наведена в таблиці 1. Як видно з таблиці, групи хворих на ЮРА, що отримували МТТ пероральним та підшкірним шляхом введення, не відрізнялися за статевими та віковими характеристиками. Крім того, в обох групах спостерігалися однакові середні показники віку дебюту захворювання та терміну перебігу хвороби. У групі хворих, що отримували МТТ підшкірно, спостерігалася тенденція до більшої середньої кількості залучених у патологічний процес суглобів, проте статистично достовірної різниці не виявлено (p>0,05).

Всім хворим на основі даних клініко-лабораторних методів дослідження встановлювали ступінь активності захворювання відповідно до критеріїв Американської колегії ревматологів [5]. Розподіл хворих на ЮРА в обох групах за ступенем активності хвороби на момент обстеження наведений у таблиці 2.

Як видно з даних таблиці 2, розподіл хворих на ЮРА в обох групах за ступенем активності на момент обстеження достовірно не відрізнявся.

Усі хворі першої групи вживали МТТ в два прийоми через 12 годин на тиждень о восьмій годині вечора та восьмій годині ранку. В день дослідження МТТ приймався до їжі для виключення впливу процесів травлення на всмоктування препарату в кишечнику. Через 1 годину після введення МТТ підшкірно або прийому препарату перорально проводили забір крові з ліктьової вени. Методом центрифугування виділялася сироватка крові та протягом не більше 40 хвилин проводили дослідження її на концентрацію МТТ. Аналіз проводився методом поляризаційної імунофлюоресценції із використанням наборів Methotrexate II фірми Abbott Laboratories, США.

МЕТОДЖЕКТ (МЕТОЈЕСТ)

Склад: 1 мл розчину містить метотрексату 50 мг (у вигляді метотрексату динатрію);

Показання.

– Активна форма ревматоїдного артриту у дорослих;
– поліартритна гостра форма ювенільного (ідіопатичного) артриту у випадку неадекватної реакції на нестероїдні протизапальні лікарські засоби;
– тяжка форма псоріазу, особливо у вигляді бляшок, у разі неефективності відповідної терапії, наприклад фотолікування, PUVA-терапії і застосування ретиноїдів, а також у разі тяжкої форми псоріазного артриту у дорослих.

Протипоказання.

Гіперчутливість до компонентів препарату. Печінкова недостатність; зловживання спиртними напоями; тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв); захворювання крові в анамнезі, наприклад, гіпоплазія кісткового мозку, лейкопенія, тромбоцитопенія або виражена анемія; тяжкі гострі або хронічні інфекції, такі як туберкульоз і ВІЛ, або інші синдроми імунodefіциту; виразки у ротовій порожнині і виразкові хвороби шлунка або кишечника в активній формі. Супутня вакцинація живими вакцинами. Вагітність або період годування груддю. Дитячий вік до 3 років.

Спосіб застосування та дози.

Розчин Методжект для ін'єкцій можна вводити внутрішньом'язово, внутрішньовенно або підшкірно (для дітей і підлітків застосовують тільки підшкірні або внутрішньом'язові ін'єкції).

Тривалість всього курсу лікування визначає лікар.

При зміні перорального на парентеральне введення може знадобитися зменшення дози внаслідок варіюючої біодоступності метотрексату після перорального застосування.

Дорослі хворі на ревматоїдний артрит.

Рекомендована початкова доза становить 7,5 мг метотрексату, який вводять підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно 1 раз на тиждень. Залежно від конкретного перебігу захворювання і переносимості препарату початкову дозу можна поступово збільшувати на 2,5 мг щотижня.

Діти віком до 16 років з поліартритною формою ювенільного (ідіопатичного) артриту.

Рекомендована доза становить 10-15 мг/м² поверхні тіла/тиждень. У випадку недостатньої дії тижнева доза може бути збільшена до 20 мг/м² поверхні тіла/тиждень.

Діти віком до 16 років з поліартритною формою ювенільного (ідіопатичного) артриту повинні проходити лікування під наглядом лікаря-ревматолога, який має досвід роботи з дітьми та підлітками.

Хворі на псоріаз і псоріазний артрит.

Рекомендована початкова доза становить 7,5 мг метотрексату, що вводиться підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно 1 раз на тиждень. Дозу слід підвищувати поступово, але не слід перевищувати максимальну тижневу дозу метотрексату 25 мг.

Побічні реакції.

Найбільш значущі побічні реакції являють собою пригнічення системи кровотворення і розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати попередньо заповнені шприци в оригінальній упаковці, в захищеному від світла місці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Попередньо заповнені шприци, що містять 0,15 мл (7,5 мг), 0,2 мл (10 мг), 0,3 мл (15 мг), 0,4 мл (20 мг) або 0,5 мл (25 мг) розчину, в упаковках по 1, 4, 6, 12 і 24 шприци із вбудованою голкою (або голкою, що вкладається) для підшкірних ін'єкцій і спиртними прокладками.

На всі фасування нанесено позначки градації.

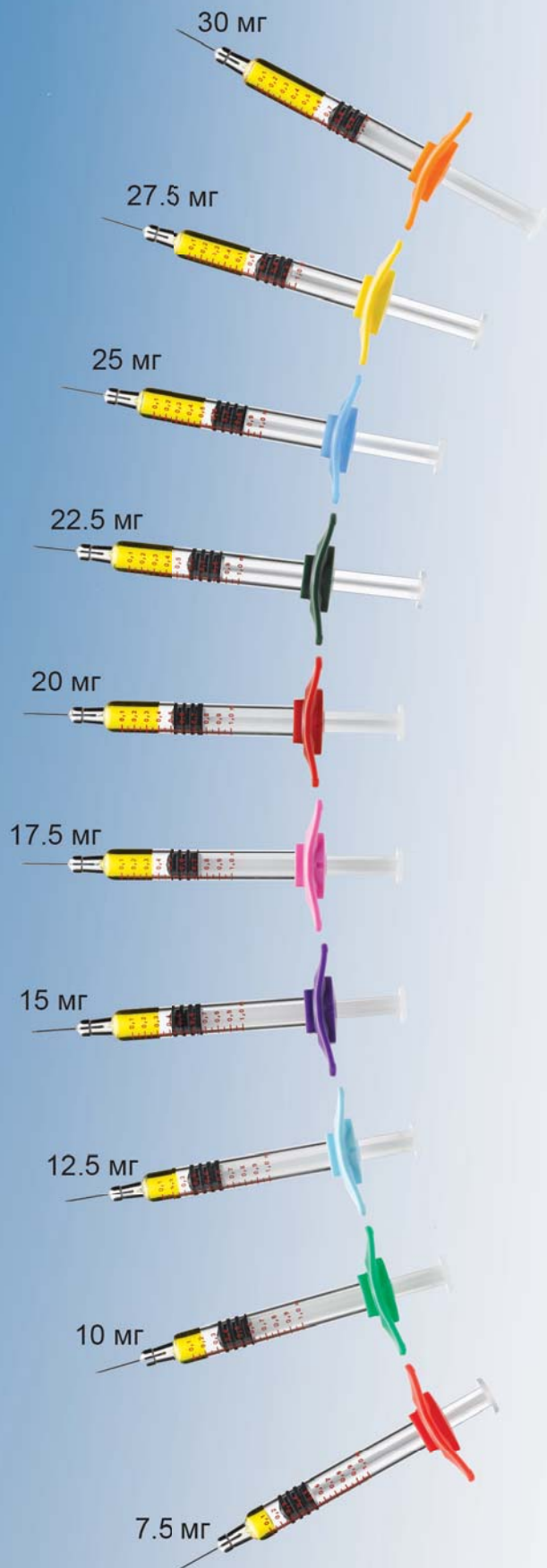
* Більш детальна інформація міститься в ІНСТРУКЦІЇ для медичного застосування препарату

Інформація предназначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників

Медак Україна ТОВ

«Медак Украина» тел. +38 044 499 37 55 www.medac.ua

**meto
ject®**
Улучшая золотой стандарт



Таблиця 3

**Середня концентрація метотрексату в сироватці крові хворих на ЮРА
через 1 годину після прийому препарату залежно від шляху введення**

Показник	Діти, хворі на ЮРА	
	Пероральний шлях введення МТТ (n=7)	Підшкірний шлях введення МТТ (n=8)
Рівень МТТ у сироватці крові через 1 годину після введення препарату, мкмоль/л	0,6±0,018	0,65±0,010*

Примітка: * — достовірна різниця між середньою концентрацією метотрексату в сироватці крові хворих на ЮРА через 1 годину після прийому препарату в групі пацієнтів, яким метотрексат застосовували підшкірно, порівняно із групою із пероральним шляхом його введення ($p < 0,05$).

Таблиця 4

**Частота досягнення мінімальної ефективної концентрації МТТ в сироватці хворих
на ЮРА через 1 годину після введення препарату залежно від шляху введення**

Кількість хворих	Діти, хворі на ЮРА	
	Пероральний шлях введення МТТ (n=7)	Підшкірний шлях введення МТТ (n=8)
Концентрація МТТ у сироватці крові $< 0,6$ мкмоль/л	3 (42,9±18,7%)	0
Концентрація МТТ у сироватці крові $\geq 0,6$ мкмоль/л	4 (57,1±18,7%)	8 (100%)

Результати дослідження та їх обговорення

Середні рівні МТТ у сироватці крові хворих на ЮРА через 1 годину після прийому препарату залежно від шляху введення наведені в таблиці 3. Як видно із даних таблиці, середня концентрація МТТ в сироватці крові хворих на ЮРА через 1 годину після прийому препарату в групі пацієнтів із підшкірним шляхом введення була достовірно вищою за таку в групі хворих із пероральним шляхом застосування препарату. Причому в другій групі середня концентрація була вище на 8,3%. Зважаючи на пряму кореляцію наведеного показника з ефективністю терапії МТТ [19], для підвищення клінічного ефекту при застосуванні препарату перорально може знадобитися підвищення дози порівняно із підшкірним шляхом введення, що може збільшити побічні ефекти МТТ в першому випадку.

Нами також оцінювалася частота досягнення мінімальної ефективної концентрації МТТ в сироватці хворих на ЮРА через 1 годину після введення препарату згідно з дослідженням Wallace et al (1989) [19]. Як видно із даних таблиці 4, у 3(42,9±18,7%) з 7 хворих на ЮРА, що приймали МТТ перорально, концентрація препарату в сироватці крові, що асоціюється із клінічною його ефективністю, не була досягнута. З іншого боку, у всіх хворих на ЮРА дітей, що отримували МТТ підшкірним шляхом, концентрація препарату в сироватці крові через 1 годину після введення перевищила 0,6 мкмоль/л. Отже, у деяких пацієнтів, що приймали МТТ перорально, з точки зору порогу мінімальної ефективної концентрації, в майбутньому може знадобитися підвищення дози препарату для досягнення достатнього клінічного ефекту.

Таким чином, у хворих на ЮРА дітей, що приймають МТТ підшкірно, спостерігається достовірно вища концентрація препарату у сироватці крові через 1 годину після його застосування порівняно із хворими, що приймають МТТ перорально. При цьому у 42,9% пацієнтів із пероральним шляхом прийому концентрація МТТ у сироватці крові через 1 годину після застосування препарату не досягає мінімальної ефективної концентрації згідно з дослідженням Wallace et al (1989) [19], тоді як у всіх хворих, що приймали препарат підшкірно, спостерігалася концентрація МТТ у сироватці крові, що перевищувала мінімально ефективну.

Висновки

1. У хворих на ЮРА дітей, у яких застосовується підшкірний шлях введення метотрексату, спостерігається достовірно вища концентрація препарату в сироватці крові через одну годину після його застосування порівняно із хворими, що приймають МТТ перорально.

2. У 42,9±18,7% хворих на ЮРА, у яких застосовується пероральний шлях введення метотрексату, через одну годину після його прийому не спостерігається досягнення концентрації препарату в сироватці крові, яка асоціюється з його клінічною ефективністю.

3. У 100% хворих на ЮРА, у яких застосовується підшкірний шлях введення метотрексату, через одну годину після його застосування спостерігається досягнення концентрації препарату в сироватці крові, яка асоціюється з його клінічною ефективністю.

ЛІТЕРАТУРА

- Бережний В. В. Стан надання кардіоревматологічної допомоги дітям України за 2009 р. / В. В. Бережний, Т. В. Марушко, І. В. Роменкевич // Совр. педиатрия. — 2010. — № 5 (33). — С. 14—18.
- Детская ревматология / под. ред. А. А. Баранова, Е. И. Алексеевой. — М.: Союз педиатров России, 2011. — 236 с.
- Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит: наказ МОЗ України № 832 від 22.10.12. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
- Марушко Т. В. Вплив метотрексату в залежності від способу його введення на стан слизової оболонки верхнього відділу шлунково-кишкового тракту у дітей з ЮРА / Т. В. Марушко, Герман Е. Б., Андреев С. А. // Укр. ревматол. журн. — 2012. — № 47(1). — С. 13—15.
- 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features // Arthritis Care & Research. — 2011. — Vol. 63, № 4. — P. 465—482.
- Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis / Dueckers G. [et al.] // Clinical Immunology. — 2012. — Vol. 142. — P. 176—193.
- A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing / Jundt J. W.,

- Browne B. A., Fiocco G. P. [et al.] // *Journal of Rheumatology*. — 1993. — Vol. 20. — P. 1845—1849.
8. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis / Katchamart W., Trudeau J., Phumethum V., Bombardier C. // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4. Art. No.: CD008495. DOI: 10.1002/14651858.CD008495
 9. Killeen O. G. In juvenile idiopathic arthritis, is folate supplementation effective against methotrexate toxicity at the expense of methotrexate's efficacy? / O. G. Killeen // *Archive of Diseases in Children*. — 2004. — Vol. 23. — P. 537—538.
 10. Malleson P. N. The incidence of pediatric rheumatic diseases: results from the Canadian Pediatric Rheumatology Association Disease Registry / P. N. Malleson, M. Y. Fung, A. M. Rosenberg // *Journal of Rheumatology*. — 1996. — Vol. 23. — P. 1981—1987.
 11. Oen K. Epidemiology of juvenile rheumatoid arthritis in Manitoba, Canada, 1975—1992: cycles in incidence / K. Oen, M. Fast, B. Postl // *Journal of Rheumatology*. — 1995. — Vol. 22. — P. 745—750.
 12. Pelkonen P. M. Incidence of systemic connective tissue diseases in children: nationwide prospective study in Finland / P. M. Pelkonen, H. J. Jalanko, R. K. Lantto // *Journal of Rheumatology*. — 1994. — Vol. 21 (11). — P. 2143—2146.
 13. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 / Petty R. E., Southwood T. R., Manners P. [et al.] // *Journal of Rheumatology*. — 2004. — Vol. 31. — P. 390—392.
 14. For the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). A randomized trial of methotrexate in medium versus higher doses in children with juvenile idiopathic arthritis who failed on standard dose / Ruperto N., Murray K. J., Gerloni V. [et al.] // *Annals of Rheumatic Diseases*. — 2002. — Vol. 61. — P. 60.
 15. The effects of caffeine ingestion on the efficacy of methotrexate / Silke C., Murphy M. S., Buckley T. [et al.] // *Rheumatology*. — 2000. — Vol. 40. — P. 34.
 16. Tian H. Understanding the Mechanisms of Action of Methotrexate. Implications for the Treatment of Rheumatoid Arthritis / H. Tian, B. N. Cronstein // *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*. — 2007. — Vol. 65 (3). — P. 168—173.
 17. The epidemiology of juvenile arthritis in Rochester, Minnesota, 1960—1979 / Townner S. R., Michet C. J. Jr., O'Fallon W. M. [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. — 1983. — Vol. 26. — P. 1208—1213.
 18. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis / Tukova J., Chladek J., Nemcov? D. [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. — 2009. — Vol. 27(6). — P. 1047—1053.
 19. Wallace C. A. Toxicity and serum levels of methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis / C. A. Wallace, W. A. Bleher, D. D. Sherry // *Arthritis and Rheumatism*. — 1989. — Vol. 32(6). — P. 677—681.
 20. Wegrzyn J. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis / J. Wegrzyn, P. Adeleine, P. Miossec // *Annals of Rheumatic Diseases*. — 2004. — Vol. 63. — P. 1232—123.
 21. Zak M. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study / M. Zak, F. K. Pedersen // *Rheumatology [Oxford]*. — 2000. — Vol. 39. — P. 198—204.

КОНЦЕНТРАЦИЯ МЕТОТРЕКСАТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ И ПОДКОЖНОМ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА

В.В. Бережний, Т.В. Марушко

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

Цель: исследование сыровоточных концентраций метотрексата (МТТ) через 1 час после его введения у детей, больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), при пероральном и подкожном пути его введения.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 15 детей, больных ЮРА, в возрасте 9—12 лет. У всех детей на основании наличия артрита 5 и больше суставов в первые 6 месяцев заболевания был выставлен диагноз полиартрита. Все дети принимали МТТ в дозе 15 мг/м²/неделю вместе с фолиевой кислотой в дозе 5 мг/неделю через 24 часа после приема МТТ. Семеро (47,6%) детей получали препарат перорально, восьмеро (52,4%) — подкожно.

Результаты. У больных ЮРА детей, у которых применялся подкожный путь введения МТТ, наблюдалась достоверно более высокая концентрация препарата в сыворотке крови через один час после его применения по сравнению с больными, принимавшими МТТ перорально. У 42,9±18,7% больных, у которых применялся пероральный путь введения МТТ, через один час после его приема не наблюдалось такой концентрации препарата в сыворотке крови, которая ассоциируется с его клинической эффективностью. В то же время у всех (100%) больных, которым препарат вводился подкожно, была достигнута концентрация препарата, ассоциирующаяся с его клинической эффективностью.

Выводы. Метотрексат является «золотым стандартом» болезньюмодифицирующей терапии больных ЮРА. Подкожный путь введения препарата позволяет достичь больших концентраций его в сыворотке крови больных сравнительно с пероральным путем введения, что ассоциируется с большей эффективностью терапии и меньшей частотой побочных эффектов.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, метотрексат, подкожный путь введения.

CONCENTRATION OF METHOTREXATE IN BLOOD SERUM IN CHILDREN WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS AT ORAL AND SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION WAY OF PREPARATION

V.V. Berezhnoi, T.V. Marushko

P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

Purpose: To study the serum concentrations of methotrexate (MTT) at 1 hour after administration in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA), it oral and subcutaneous administration way.

Patients and methods. A total of 15 children with JRA, aged 9—12 years were under observation. In all children at presence of arthritis 5 or more joints during the first 6 months of disease the arthritis is diagnosed. All the children received a dose of 15 MTT mg/m²/week together with folic acid at a dose of 5 mg/week, 24 hours after administration of MTT. Seven (47.6%) children received the drug orally, eight (52.4%) — by the way of subcutaneous administration.

Results. In children with JRA, who has subcutaneous administration way of MTT in comparison with children, who are used oral MTT the significantly higher concentration of the preparation in the serum one hour after application is observed. In 42.9±18.7% of patients, who are used the oral administration way of MTT one hour after its reception was no such concentration of preparation in the blood serum, which is associated with its clinical efficacy. At the same time the subcutaneous administration of the preparation is reached it concentration and associated with its clinical efficacy in (100%) patients.

Conclusions. Methotrexate is the «gold standard» of disease-modifying therapy for patients with JRA. The subcutaneous administration way of preparation allow achieving its high concentrations in the blood serum of patients in comparison with oral administration way, which is associated with greater effectiveness of therapy and less frequent side effects.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, methotrexate, subcutaneous administration way.

ВИРАЗНІСТЬ ГІПОКСИЧНИХ ЗМІН МІОКАРДА НОВОНАРОДЖЕНИХ З ТРАНСПОЗИЦІЄЮ МАГІСТРАЛЬНИХ СУДИН ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ ПАЦІЄНТА ПІД ЧАС ОПЕРАЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОГО ПЕРЕКЛЮЧЕННЯ

Г.М. Воробйова¹, О.М. Федевич¹, О.С. Ступіна², І.М. Ємець¹

¹ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ, Україна

²ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

Метою роботи було дослідити динаміку гіпоксичних змін міокарда новонароджених з транспозицією магістральних судин (ТМС) від народження до проведення операції артеріального переключення та встановити вплив запропонованої авторами максимально ранньої радикальної корекції ТМС на стан міокарда та ступінь розвитку гіпоксії.

Матеріал і методи дослідження. Сімнадцять послідовних новонароджених з ТМС, прооперованих у різному віці, були розподілені на дві групи: I група (n=8) з пренатальним діагнозом ТМС та операцією артеріального переключення в перші години життя; II група (n=9) з постнатальним діагнозом, балонною атріосептостомією та відтермінованою радикальною корекцією (традиційний підхід). Були визначені рівні фактору, що індукований гіпоксією (HIF-1α), в периферичній крові перед радикальною корекцією, на 1-й, 3-й та 7-й дні після операції. Під час хірургічної процедури, до початку штучного кровообігу, проведена біопсія міокарда правого передсердя для світлової та електронної мікроскопії.

Результати. Групи пацієнтів були порівняними за діагнозами, вагою, протоколом штучного кровообігу та хірургічною технікою. Середній вік на момент операції в I групі становив $3,8 \pm 1,1$ години проти 183 ± 46 години в II групі. Рівні HIF-1α були підвищеними у пацієнтів II групи із зниженням на 7-му добу після операції. Для міокарда пацієнтів II групи були характерні м'язові контрактири, вакуолізація саркоплазматичного ретикуліуму та деенергізований стан мітохондрій, на відміну від I групи.

Висновки. Відтермінована радикальна корекція ТМС в новонародженості супроводжується підвищеним рівнем HIF-1α та ознаками гіпоксичного ураження міокарда.

Ключові слова: транспозиція магістральних судин, гіпоксичні зміни міокарда, електронна мікроскопія.

Вступ

Транспозиція магістральних судин (ТМС) є найбільш поширеною критичною природженою вадой серця (КПВС). При ТМС аорта відходить від правого шлуночка і несе венозну кров. Як наслідок, міокард кровопостачається десатурованою кров'ю, а кардіоміоцити (КМЦ) перебувають в умовах гіпоксемії. Морфологічному вивченню гіпоксичних ушкоджень серця у плодів і новонароджених присвячені дослідження Н. David et al. [1], J. Murotsuki et al. [2]. Дослідження стосуються мікроскопічних змін міокарда новонароджених, які перенесли хронічну внутрішньоутробну гіпоксію або гіпоксію в пологах. Однак компенсаторно-приспосувальні механізми та ультраструктурна організація КМЦ людини в постнатальному онтогенезі при КПВС, що супроводжуються гіпоксемією та підвищеним функціональним навантаженням міокарда, залишаються недослідженими [3]. Основними факторами, які визначають ступінь гіпоксичних змін при КПВС, є рівень гіпоксемії та її тривалість. Якщо рівень гіпоксемії обумовлений анатомічними особливостями ТМС, то її тривалість визначається часом від народження пацієнта до радикальної корекції вади. В ДУ «Науково-практичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» ми започаткували програму кардіохірургії перших годин життя у пацієнтів з пренатально діагностованою ТМС. Розроблений нами алгоритм дій дозволяє завчасно підготуватись до народження дитини з пренатально встановленим діагнозом ТМС та проводити радикальну корекцію вади впродовж перших годин життя в плановому порядку [4].

Метою роботи було дослідити динаміку гіпоксичних змін міокарда новонароджених з ТМС від народження до

проведення операції артеріального переключення та встановити вплив запропонованої нами максимально ранньої радикальної корекції ТМС на стан міокарда і ступінь розвитку гіпоксії.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження на базі ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» проведене з дозволу біоетичної комісії закладу. Письмова інформована згода батьків пацієнтів була отримана в кожному випадку. Об'єктом дослідження стали 17 послідовних новонароджених з ТМС, що підлягали операції артеріального переключення в різному віці. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: доношеність (гестаційний вік ≥ 37 тижнів), вага $\geq 2,5$ кг та відсутність екстракардіальної патології. Пацієнти були розподілені на 2 групи залежно від віку, в якому була проведена операція артеріального переключення:

- I група — досліджувана — 8 новонароджених, яким пренатально встановлено діагноз; операція артеріального переключення проведена через $3,8 \pm 1,1$ години після народження.
- II група — порівняння — 9 пацієнтів, яким постнатально встановлено діагноз; операція артеріального переключення виконана через 183 ± 46 години (7 ± 2 днів) після народження.

Предметом дослідження були сироватка периферичної крові та інтраопераційні біоптати міокарда правого передсердя пацієнтів обох груп. У сироватці периферичної крові визначали фактор, індукований гіпоксією 1α (HIF-1α). Вимірювання проводились в наступні часові проміжки: безпосередньо перед операцією, на 1, 3 та

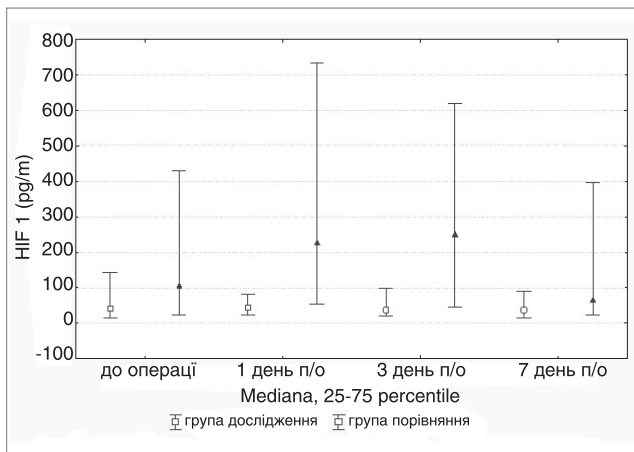


Рис. 1. Періопераційна динаміка рівня HIF-1α у пацієнтів з ТМС

7 добу після операції артеріального переключення. Для визначення сироваткового рівня HIF-1α ми застосували метод імуоферментного аналізу з використанням набору для кількісного визначення загального транскрипційного HIF-1α людини та миші в клітинних екстрактах (Surveyor, Canada). Для встановлення нормального значення рівня HIF-1α у новонароджених нами додатково проведено дослідження сироватки пуповинної крові 30 здорових новонароджених. Нормальне значення рівня HIF-1α було визначено як середнє значення ± 2 стандартні відхилення ($M \pm 2\sigma$) та становило 60 ± 40 пг/мл.

Біопсія правого передсердя здійснювалась інтраопераційно безпосередньо перед початком штучного кровообігу. Для гістологічного дослідження зразки міокарда фіксували в 10% розчині формальдегіду. Препарати готували за стандартною методикою Ромейса [5]. Зрізи фарбували гематоксилін-еозином та за Гайденгайном. Напівтонкі зрізи фарбували метиленовим синім. Зі світлового мікроскопа Docuval Carl Zeiss (Jena) за допомогою комп'ютерної системи відеозахоплення отримували зображення досліджуваного об'єкта.

Для електронної мікроскопії шматочки міокарда фіксували в 2,5% розчині глутаральдегіду, потім дофіксували в 1% розчині осмієвої кислоти. Подальше зневоднення і заливання в смолу (Епон 812 або суміш Епона з аралдітом) проводили загальноприйнятим методом [6].

Різка блоків проводилася на ультратомі LKB-III (Швеція). Ультратонкі зрізи товщиною 50–60 нм фарбували 2%-м розчином уранілацетата і цитратом свинцю. Ультратонкі зрізи досліджували за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-125 К (Україна, Суми).

Для ультраструктурної морфометрії КМЦ пластинки (негативи) сканувалися й оброблялися за допомогою пакета програм для морфометрії Promorph-Paradise (НВК «Єва», Київ). У кожній досліджуваній групі бралось не менш 20 пластинок із зображенням КМЦ. Проводився морфометричний аналіз наступних параметрів кардіоміоцитів: середня площа та кількість ортодоксальних, енергізованих та деенергізованих мітохондрій, діаметр цистерн саркоплазматичного ретикулулу (СТР), кількість гранул, що містять передсердний натрій діуретичний фактор (ПНУФ) на тестову площу. Індекс енергізації (Ie) мітохондрій кардіоміоцита визначався як співвідношення кількості енергізованих мітохондрій до ортодоксальних, а індекс деенергізації (Id) — як співвідношення кількості деенергізованих мітохондрій до ортодоксальних. За норму взято середнє значення індексів ± 2 стандартні відхилення, що визначені нами в міокарді правого передсердя здорових новонароджених щурів лінії Wistar. Вони склали: $Ie = 2,5 \pm 0,6$ тобто $1,9 - 3,1$ $Id = 0$.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.1.

Результати дослідження та їх обговорення

Групи пацієнтів були однорідними за статтю, вагою та діагнозом. Основною відмінністю між групами був середній вік пацієнтів на момент початку операції, тобто тривалість постнатальної гіпоксемії ($3,8 \pm 1,1$ години проти 183 ± 46 години, $p < 0,0001$).

В I групі пацієнтів (прооперованих в перші години життя) впродовж періопераційного періоду рівень фактору, індукованого гіпоксією HIF 1α, був сталим, в межах встановленої норми, тоді як в II групі (оперованих у віці 7 ± 2 днів) він був підвищеним впродовж всього періопераційного періоду з тенденцією до зростання на 1 та 3 добу після проведення операції артеріального переключення, наближаючись до норми лише на 7-му добу після операції (рис. 1).

При світлооптичному дослідженні напівтонких зрізів інтраопераційних біоптатів міокарда правого передсердя новонароджених I групи спостерігається чітка синцитіальна будова субепікардіальної частини міокарда правого

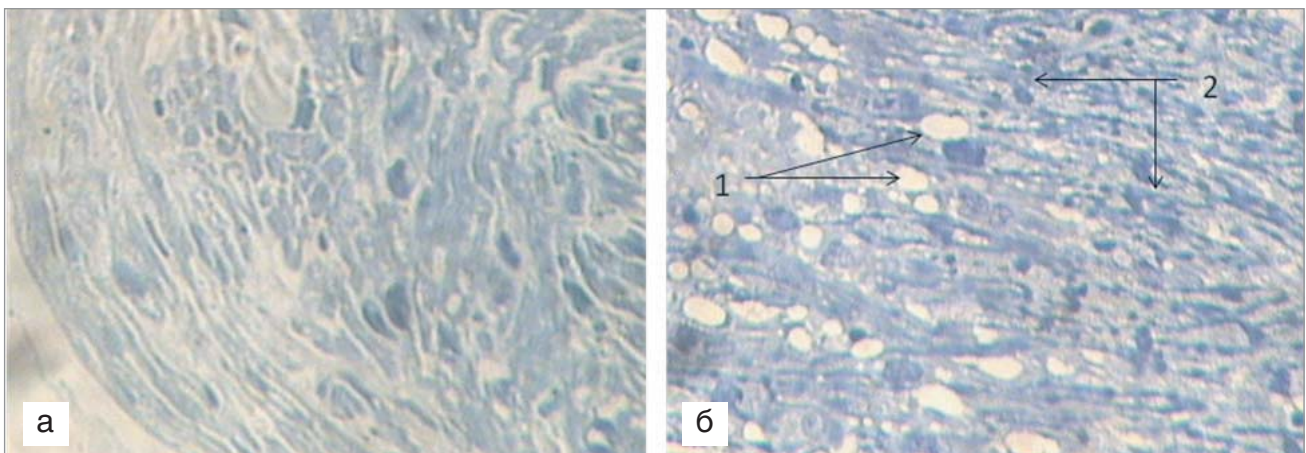


Рис. 2. Світлова мікроскопія напівтонких зрізів міокарда правого передсердя при ТМС (збільшення 100): а — досліджувана група; б — група порівняння:

1 — виражена вакуолізація саркотубулярної системи; 2 — контрактурні пошкодження КМЦ

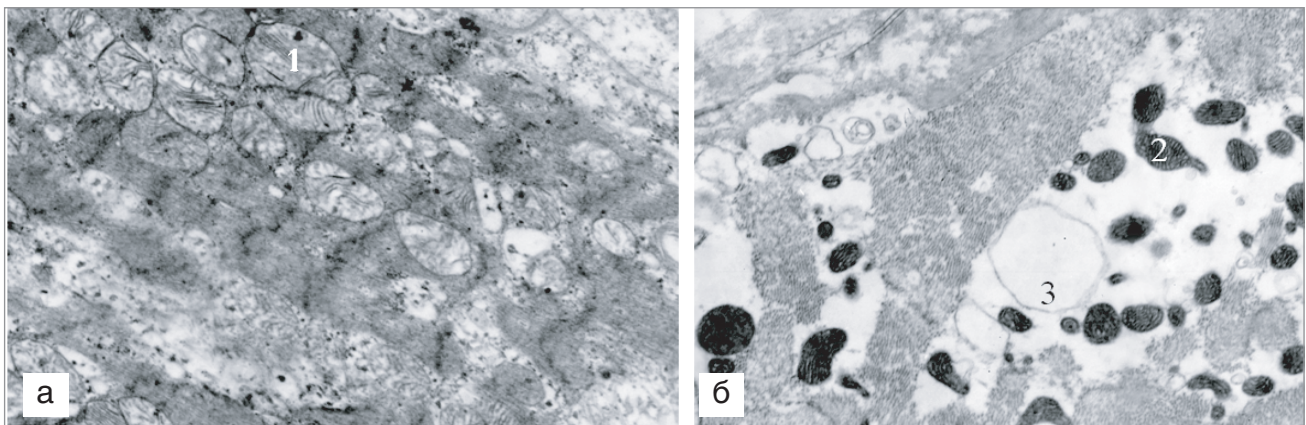


Рис. 3. Електронна мікроскопія міокарду правого передсердя при ТМС (збільшення 6400), а — досліджувана група; б — група порівняння:
1 — енергізовані мітохондрії (з просвітленим матриксом)
2 — деенергізовані мітохондрії, 3 — цистерни саркотубулярного ретикулуму

передсердя. КМЦ мають світлу цитоплазму, що містить пучки міофібрил, які зберегли поперечну смугастість. Ядра КМЦ світлі, містять еухроматин, розташовані центрально, рідше субсарколемально. На поперечних зрізах КМЦ мають овальну або неправильну форму, містять світлу цитоплазму та округле ядро. У більшості випадків структура КМЦ не змінена, в одиничних КМЦ визначаються дрібні вакуолі. Контрактурні скорочення спостерігаються лише в поодиноких клітинах, при цьому без виразної гомогенізації, оксифілії та реакції сполучнотканинних клітин (рис. 2а).

У II групі новонароджених на світлооптичному рівні більшість КМЦ мають звичайну будову. Разом з тим зустрічаються вогнища ушкодження, більш виражені в субепікардіальному відділі. В осередках пошкодження, в цитоплазмі КМЦ спостерігаються різних розмірів вакуолі. Дрібні вакуолі частіше розташовуються вздовж клітини, тоді як вакуолі більших розмірів зустрічаються поблизу ядра і вставного диска. Такі осередки займають значну площу, до 1/2 поля зору (рис. 2б). Ядра окремих кардіоміоцитів гіперхромні. У цитоплазмі КМЦ виражена вакуолізація. В окремих клітинах видно контрактири міофібрил. Поряд з такими змінами спостерігаються невеликі осередки контрактурних ушкоджень КМЦ, в яких міофібрили невиразні, а поперечна смугастість не визначається, що супроводжується гомогенізацією та ущільненням цитоплазми. Місцями в центрі ділянок пошкодження визначаються кілька КМЦ, цитоплазма яких також гомогенізована, підвищено оксифільна, а також забарвлюється

за Гайденгайном в чорний колір. Ці клітини мають округлу форму, без'ядерні та оточені проліферуючими клітинами сполучної тканини.

При електронно-мікроскопічному дослідженні субепікардіальної частини правого передсердя I групи на поздовжніх і поперечних зрізах структура КМЦ не змінена. Ядра мають овальну форму, гетерохроматин розташований поблизу ядерної мембрани, основна маса ядра заповнена еухроматином, ядерця великі, контури ядер рівні, перінуклеарний простір не розширений. Мітохондрії численні, великі, розташовуються між міофібрилами, мають просвітлений матрикс і чіткі кристи. Окремі мітохондрії набряклі, кристи дисконкомплексовані (рис. 3а). Поодинокі мітохондрії різко набряклі із зруйнованими кристами. Міофібрили звичайної будови, з чіткими мікрофібрилами, дисками та смугами. Цистерни СТР не розширені, лише подекуди в окремих клітинах спостерігається незначне розширення просвіту цистерн. Цитоплазма КМЦ багата вільними рибосомами, апарат Гольджі звичайної структури. Секреторні гранули ПНУФ поодинокі. Сполучна тканина представлена звичайно, містить колагенові волокна.

При електронно-мікроскопічному дослідженні в II групі ядра КМЦ овальної форми, гетерохроматин розташований біля ядерної мембрани, еухроматин заповнює центральну частину ядра. Мітохондрії невеликі, стиснуті, мають щільний матрикс, міжкристні проміжки мінімальні, кристи чіткі, міжмембранні проміжки крист збережені. Такі щільні і нечисленні мітохондрії розташовувалися

Таблиця 1

Гістологічні відмінності КМЦ правого передсердя новонароджених з ТМС, оперованих в різному віці

Вид дослідження	Показник	
	Досліджувана група	Група порівняння
Світлова мікроскопія	<ul style="list-style-type: none"> Поодинокі вакуолі Поодинокі контрактурні пошкодження КМЦ без гомогенізації 	<ul style="list-style-type: none"> Значна вакуолізація цитоплазми КМЦ Часті контрактурні пошкодження КМЦ з вогнищами гомогенізації
Електронна мікроскопія	Незначне розширення Т- та L-системи саркотубулярної сітки	Значне розширення Т- та L-системи саркотубулярної сітки
	Ортодоксальний стан мітохондрій з помірним набряком	Деенергізований стан мітохондрій
	Помірна кількість секреторних гранул, що містять ПНУФ	Значна кількість секреторних гранул, що містять ПНУФ
	Контрактурні пошкодження КМЦ без гомогенізації	Контрактурні пошкодження КМЦ з вогнищами гомогенізації

Таблиця 2

Показники морфометрії ультраструктурного складу КМЦ новонароджених з ТМС, оперованих в різному віці

Показник	Досліджувана група	Група порівняння	p
Площа ортодоксальної мітохондрії, мкм ²	40,3±8,0	41,1±5,1	NS
Площа енергізованої мітохондрії, мкм ²	80,4±10,8	52,9±3,4	0,02
Індекс енергізації мітохондрій	7,99±1,78	0,17±0,07	0,0002
Індекс деенергізації мітохондрій	0,126±0,02	1,67±0,36	0,002
Діаметр цистерни СТР, мкм	35,2±7,2	202,7±35,7	0,002
Кількість гранул ПНУФ на тестову площу	5,9±1,8	13,5±3,4	0,03

Примітка: Дані наведено як середнє значення ± стандартне відхилення; p — критерій Стюдента; різниця значень вважалась статистично достовірною при $p \leq 0,05$; NS — різниця значень статистично не достовірною

в типових місцях, між міофібрилами, і зустрічалися майже у всіх КМЦ на всіх препаратах (рис. 36). Цистерни СТР у всіх клітинах розширені. Цитоплазма КМЦ багата вільними рибосомами і секреторними гранулами, які містять ПНУФ. Ці гранули мають неоднакову електронну щільність і розміри. Секреторні гранули локалізуються нерівномірно по цитоплазмі КМЦ, більш щільно в ділянці добре розвиненого пластинчастого комплексу Гольджі, рідше перінуклеарно та субсарколемально. На ділянках, що відповідають вогнищам пошкодження на світлооптичному рівні, визначаються зміни КМЦ з переважним ураженням СТР. Вогнищеві пошкодження СТР займають велику площу і проявляються різким розширенням каналців, як системи Т, так і системи L. При цьому вакуолізація цистерни каналців відзначається перінуклеарно, субсарколемально і між міофібрилами. Ядра таким чином змінених клітин містять менше еухроматину, в них більш широка зона гетерохроматину; краї ядер при цьому мають нерівні зазубрені контури, ядерця невеликих розмірів. Мітохондрії в цих КМЦ зберігають невеликі розміри, щільно упаковані кристи і не виражений матрикс. Разом з тим зустрічаються вогнища пошкодження міофібрилярного апарату, які мають менший розмір і охоплюють лише групу клітин. При цьому міофібрили або фрагментовані і контрактурно скорочені, або ущільнені з нечіткими дисками. Ядра цих клітин також гетерохромні. Слід зазначити, що іноді в центрі таких вогнищ розташовуються поодинокі КМЦ з гомогенізацією міофібрил і цитоплазми, в яких не розрізняються органели, при цьому ядра пікнотичні.

Узагальнені гістологічні відмінності біопатів в двох групах пацієнтів представлені в таблиці 1.

За даними проведеної морфометрії ультраструктур КМЦ правого передсердя достовірно встановлено, що у новонароджених II групи (оперованих у віці 7 ± 2 днів) середній діаметр цистерн СТР збільшений в 5,7 разу порівняно з I групою. Кількість гранул ПНУФ на тестову площу вдвічі більша в II групі. Індекс енергізації мітохондрій в спостереженнях I групи значно більший, ніж в II ($7,99 \pm 1,78$ проти $0,17 \pm 0,07$ відповідно, $p = 0,0002$). Тоді як індекс деенергізації мітохондрій — навпаки більший в II групі пацієнтів ($0,126 \pm 0,02$ проти $1,67 \pm 0,36$, $p = 0,002$). При цьому середня площа енергізованих мітохондрій зменшена в II групі порівняно з I групою (табл. 2).

Гіпоксичні зміни міокарда новонароджених з ТМС обумовлені гемодинамічними особливостями вади і прогресують від народження до проведення радикальної корекції — операції артеріального переключення, незважаючи на проведення балонної атріосептостомії та передопераційного медикаментозного лікування. Це твердження ґрунтується на даних, отриманих нами в ході дослідження гіпоксичних процесів за допомогою вивчення імунологіч-

них та гістологічних маркерів гіпоксії. Фактор, індукований гіпоксією (HIF-1 α), є високочутливим специфічним маркером та основним медіатором адаптаційних процесів організму до гіпоксії. Це робить визначення сироваткового рівня HIF-1 α важливим інструментом дослідження тонких механізмів впливу тривалості гіпоксемії при ТМС на розвиток гіпоксичного пошкодження серцево-судинної та інших систем організму. HIF-1 α є регуляторним та контролюючим транскрипційним ферментом гетеродимера HIF 1 α та пов'язаний з елементами, що відповідають за гіпоксію в промоторах багатьох генів, які беруть участь в адаптації до гіпоксії при нестачі кисню. Саме цей фактор стимулює секрецію ендогенного еритропоєтину, що активує еритропоєз та неоангіогенез при хронічній гіпоксії [7]. У пацієнтів II групи сироватковий рівень HIF-1 α залишався підвищеним впродовж раннього післяопераційного періоду, незважаючи на радикальну анатомічну корекцію ТМС та усунення гіпоксемії. Це свідчить про запуск каскаду адаптаційних реакцій, опосередкованих HIF-1 α , та може бути пояснене інертністю їх згорання. Одночас у пацієнтів, яким виконано операцію артеріального переключення одразу ж після народження (I група), спостерігається стабільний рівень HIF-1 α , як до оперативного втручання, так і після нього, та не перевищує встановленого нами рівня гіпоксичного фактору в пуповинній крові здорових новонароджених.

Результати морфологічного дослідження дозволили встановити значні відмінності в структурі КМЦ у спостереженнях I та II груп. Якщо в I групі зміни були незначними та свідчили про активацію функції органел, то в II групі зміни КМЦ були більш суттєвими та поширеними і стосувались мітохондріальної, саркокубулярної та скоротливої системи. Мітохондрії є аеробним енергетичним центром клітини, тому гіпоксія в першу чергу впливає на їх функціональний стан. Класичними дослідженнями D. Green et al. виділено 4 конфігураційні стани мітохондрій: ортодоксальний, деенергізований, енергізований та енергізовано-скручений [8]. Дана класифікація застосовується в клінічній патоморфології [9]. Експериментальні дослідження міокарда дозволили дослідити динаміку патологічних змін мітохондрій. На ранніх стадіях відбувається збільшення мітохондрій в розмірах без ультраструктурних змін — це явище відоме як мітохондроз, в той час як на пізніх стадіях відбувається дегенерація або зморщування мітохондрій [10,11]. При цьому мітохондрії, що активно працюють, набряклі та мають розширені міжкристні проміжки, тоді як скорочення проміжків та ущільнення мітохондрій свідчить про відсутність їх активності [12,13]. Подібні ультраструктурні зміни мітохондрій були відзначені і в нашому дослідженні. Так, у пацієнтів I групи поряд з ортодоксальними мітохондріями часто спостерігались енергізовані форми з помірним набряком матриксу, що свідчить про їх

функціональну активність, тоді як в II групі превалювали деенергізовані зморщені форми мітохондрій з невиразним матриксом. Визначені нами індекси співвідношення кількості енергізованих та деенергізованих форм до ортодоксальних під час морфометрії свідчать про поглиблення гіпоксичного пошкодження мітохондріального апарату КМЦ при відтермінуванні радикальної корекції ТМС.

В наших спостереженнях виявлені значні відмінності і в структурі СТР. Якщо в I групі відмічено незначне розширення просвіту окремих цистерн СТР при електронній мікроскопії, то в II групі спостерігалось тотальне розширення цистерн, як T-, так і L-системи СТР, які визначались навіть на світлооптичному рівні. Відомо, що мембрана СТР здійснює двосторонній керований транспорт іонів кальцію з саркоплазми в свою порожнину і визначає роботу механізму управління взаємодією активних і міозинових мікрофібрил, що лежить в основі скорочення м'яза [14]. Цілком ймовірно, що розширення цистерн СТР може бути морфологічним субстратом дисбалансу мікроелементів в КМЦ новонароджених з ТМС та сприяти кон-

трактурним пошкодженням. Підтвердженням цього припущення може бути відзначені нами відмінності в структурі скоротливого апарату КМЦ.

Висновки

1. Рівень фактору, індукованого гіпоксією HIF-1 α , у новонароджених з ТМС, що прооперовані в перші години життя, є сталим в періопераційному періоді та знаходиться в межах визначеної норми для новонароджених.

2. Виразність та характер ультраструктурних змін енергопродукуючої, саркотубулярної та скоротливої системи КМЦ правого передсердя в інтраопераційних біоптатах у новонароджених з ТМС знаходяться у прямій залежності від тривалості доопераційної гіпоксемії (віку пацієнта під час проведення операції артеріального переключення).

3. Операція артеріального переключення в перші години життя пацієнта з пренатально встановленим діагнозом ТМС є ефективною та дозволяє уникнути гіпоксичного пошкодження міокарда.

ЛІТЕРАТУРА

- David H. Postnatal development of myocardial cells after oxygen deficiency in utero. / H. David, D. Behrisch, O.D. Vivar Flores // *Pathol. Res. Pract.* — 1984. — Vol. 179, № 3. — P. 370—376.
- Chronic fetal placental embolization and hypoxemia cause hypertension and hypertrophy in fetal sheep / J. Murotsuki, J. R. Challis, V. K. Han [et al.] // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 272. — P. 201—7.
- Егорова И. Ф. Постнатальные изменения структуры кардиомиоцитов правого желудочка при тетраде Фалло / И. Ф. Егорова : автореф. — М., 2006. — 361 с.
- Операція артеріального переключення в перші години життя у новонароджених з пренатально встановленим діагнозом транспозиції магістральних судин / О. М. Федевич, В. А. Жовнір, К. С. Часовський [та ін.] // *Кліні. Хірургія*. — 2011. — № 9. — С. 47—50.
- Ромейс Б. Микроскопическая техника : пер. с нем. / Б. Ромейс. — М. : Изд-во иностранной литературы, 1953. — 719 с.
- Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих / Б. Уикли. — М. : Мир, 1975. — 324 с.
- Hypoxia inducible factor 1. From Molecular biology to cardiopulmonary physiology / G. L. Semenza, F. Agani, N. Lyer [et al.] // *CHEST*. — 1998. — Vol. 114. — P. 40—45.
- Conformational basis of energy transformations in membrane systems. Configurational changes in the mitochondrial inner membrane induced by changes in functional states / D. E. Green, J. Asai, R. A. Harris, J. T. Penniston // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1968. — Vol. 125(2). — P. 684—705.
- Сударикова Ю. В. Энергозависимые изменения ультраструктуры митохондрий кардиомиоцитов человека при алкогольном поражении сердца / Ю. В. Сударикова, Л. Е. Бакеева, В. Г. Цыпленкова // *Арх. Патологии*. — 1999. — Т. 61, Вып. 2. — С. 15—20.
- Ultrastructural studies of myocardial biopsies in 45 children with obstructive or congestive cardiomyopathy / V. J. Ferrans, R. A. Masumi, A. N. Shugoll, W. C. Roberts // *Cardiomyopathies*. — Munich: Urban ann Schwarzenberg; 1974.
- Rubin R. Rubin's Pathology / R. Rubin, D. S. Strayer // *Clinicopathologic Foundations of Medicine*. — 5th edition. — Lippincott : Williams & Wilkins, 2008.
- Пауков В. С. Элементы теории патологии сердца / В. С. Пауков, В. А. Фролов. — М. : Медицина, 1982. — 270 с.
- Дзяк Г. В. Экспериментальный психоз и морфология сердца / Г. В. Дзяк, А. Л. Дроздов, И. В. Твердохлеб. — Днепропетровск : ЧМП «Экономика», 2011. — 268 с.
- Сенькевич О. А. Микроэлементный дисбаланс в формировании патологии маловесных новорожденных на Дальнем Востоке : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / О. А. Сенькевич. — Хабаровск, 2009. — 39 с.

ВЫРАЖЕННОСТЬ ГИПОКСИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА НОВОРОЖДЕННЫХ С ТРАНСПОЗИЦИЕЙ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТА ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ

А.М. Воробьева¹, О.Н. Федевич¹, А.С. Ступина², И.Н. Емец¹

¹ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины», г. Киев, Украина

²ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев, Украина

Целью работы было исследовать динамику гипоксических изменений миокарда новорожденных с транспозицией магистральных сосудов (ТМС) от рождения до проведения операции артериального переключения и установить влияние предложенной авторами максимально ранней радикальной коррекции ТМС на состояние миокарда и степень развития гипоксии.

Материал и методы. Семнадцать последовательных новорожденных с ТМС, прооперированных в разном возрасте, были разделены на две группы: I группа (n=8) с пренатальным диагнозом ТМС и операцией артериального переключения в первые часы жизни; II группа (n=9) с постнатальным диагнозом, баллонной аtriосептостомией и отсроченной радикальной коррекцией (традиционный подход). Определены уровни фактора, индуцированного гипоксией (HIF-1 α) в периферической крови перед радикальной коррекцией, на 1-й, 3-й и 7-й дни после операции. Во время операции, до начала искусственного кровообращения, проведена биопсия миокарда правого предсердия для световой и электронной микроскопии.

Результаты. Группы пациентов были сопоставимы по диагнозу, весу, протоколу искусственного кровообращения и хирургической технике. Средний возраст на момент операции в первой группе составил $3,8 \pm 1,1$ часа против 183 ± 46 часов во II группе. Уровни HIF-1 α были повышены у пациен-

тов II группы со снижением на 7-е сутки после операции. Для миокарда пациентов II группы были характерны мышечные контрактуры, вакуолизация саркоплазматического ретикулума и дезэнергизованное состояние митохондрий, в отличие от I группы.

Вывод. Отсроченная радикальная коррекция ТМС в новорожденности сопровождается повышенным уровнем HIF-1 α и признаками гипоксического поражения миокарда.

Ключевые слова: транспозиция магистральных сосудов, гипоксические изменения миокарда, электронная микроскопия.

HYPOXIC ALTERATIONS OF MYOCARDIAL STRUCTURE IN NEONATES WITH TRANSPOSITION OF THE GREAT ARTERIES, ACCORDING TO TIMING OF ARTERIAL SWITCH OPERATION

G. Vorobiova¹, O. Fedevych¹, A. Stupina², I. Yemets¹

In the case of prenatal diagnoses of transposition of the great arteries (TGA), we propose to perform arterial switch operation (ASO) at the first hours of patient's life. Immunological and histological investigations of the myocardial hypoxia according to timing of ASO are presented in this paper.

Material and Methods. Seventeen consecutive newborns with TGA and different timing of surgery were allocated into two groups for investigation of hypoxia development: I group (n=8) with prenatally diagnoses and ASO at the first hours of life; II group (n=9) with postnatal diagnoses, balloon atrioseptostomy and delayed ASO (conventional approach). Levels of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) were measured in peripheral blood just before ASO, at the 1st, 3rd and 7th days postoperatively. During the surgical procedure, before cardiopulmonary bypass a biopsy from the right atrium was taken for light and electron microscopy.

Results. The groups were similar in diagnoses, birth weight, cardiopulmonary bypass protocol and surgery technique. The mean age at operation in the I group was 3.8 \pm 1.1 hrs vs 183 \pm 46 hrs in II group. Levels of HIF-1 α were elevated in patients of II group and decreased postoperatively. Muscular contractions, sarcoplasmic vacuolation were typical for myocardium of newborns of the second group as opposed to the first one.

Conclusion. Delayed ASO is associated with elevated levels of HIF-1 α and signs of hypoxic injury of myocardial structure in neonates with TGA before surgery.

Key words: transposition of the great arteries, hypoxic injury of myocardial structure, electron microscopy.

НОВОСТИ

Кесарево сечение и детская аллергия: обнаружена связь

С каждым годом все больше женщин из западных стран становятся матерями с помощью операций кесарева сечения. Нередко подобные операции выполняются «по желанию» рожениц без всяких на то показаний. Но такие роды повышают риск рождения ребенка-аллергика.

Западные акушеры и неонатологи начали бить тревогу по поводу резкого увеличения числа операций кесарева сечения еще около 10 лет назад. Стало обычным явлением, когда беременная женщина требует проведения такой операции исключительно по причине «удобства», чтобы рождение ребенка не помешало ее карьере на работе и другим планам. Врачи часто идут на поводу у таких рожениц, опасаясь судебных исков.

Однако, как сообщают американские исследователи из клиники Генри Форда в Детройте (Henry Ford Hospital, Detroit), у ребенка, появившегося на свет с помощью операции, очень велики шансы развития аллергии еще до достижения им возраста 2-х лет.

Авторы исследования наблюдали 1 258 младенцев, появившихся на свет в период с 2003 по 2007 год.

Малышей обследовали в возрасте 1-го месяца, 6 месяцев, 1 года и 2-х лет. Изучались также образцы крови из пуповины новорожденных, образцы стула и крови детей в период исследования, кровь их родителей, а также образцы грудного молока их матерей.

Дополнительно ученые также опрашивали матерей маленьких участников исследования об условиях жизни семьи.

Авторы утверждают, что уже к возрасту 2-х лет у детей, родившихся с помощью операции кесарева сечения, риск развития аллергии на наиболее распространенные в быту аллергены (пылевые клещи, шерсть домашних животных, пыльца растений) возрастал не менее чем в 5 раз по сравнению с детьми, появившимися на свет в естественных родах.

«Полученные нами результаты являются еще одним подтверждением того, что во время естественных родов микроорганизмы матери оказывают исключительно благоприятное воздействие на иммунную систему ребенка при прохождении им родовых путей», — комментирует руководитель этого исследования профессор Кристин Коул Джонсон (Christine Cole Johnson).

Источник: <http://medexpert.org.ua>

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ СИСТЕМНОЇ ФОРМИ ЮВЕНІЛЬНОГО ІДІОПАТИЧНОГО АРТРИТУ

В.В. Бережний, Т.В. Марушко

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Резюме. Наведено дані рандомізованого дослідження застосування тоцилізумабу у пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом. Показано ефективність препарату.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит, системна форма, лікування, тоцилізумаб.

На сучасному етапі при використанні класифікації ювенільних ідіопатичних артритів ILAR (Durban, 1997) виділяється системний варіант перебігу хвороби, при якому відбувається залучення у патологічний процес внутрішніх органів та систем, ураження яких може передувати ураженню суглобів, а важкість перебігу обумовлена загальним станом хворого [2,6,17]. Системний варіант становить до 20% випадків усіх форм ювенільного ідіопатичного артрити (ЮІА), може розвинути у будь-якому віці, хлопчики та дівчатка хворіють з однаковою частотою [2].

Початок системного варіанту характеризується виникненням фебрильної або гектичної лихоманки на тлі ознобу, підвищення температури, яка спостерігається у другій половині ночі або вранці. Зниження температури супроводжується ясным потовиділенням, слабкістю. На тлі лихоманки виникає висип на шкірі, який характеризується поліморфізмом з симетричністю ураження, локалізується у ділянці суглобів, на бокових поверхнях тулуба, кінцівках, обличчі. Характер висипу плямистий (дрібний, зливний), тривалість наявності висипу або періодів його оновлення різноманітна, він може виникати та зникати протягом доби, не супроводжується свербіжем, може переходити в окремих випадках у геморагічну висипку. Дитина скаржиться на слабкість, швидку втомлюваність, знижується апетит, спостерігається швидка втрата ваги.

Поліартрит — основний системний прояв ЮІА, він присутній у більшості хворих і є підставою для встановлення діагнозу. Однак поряд з артритом у хворих на ЮІА можуть виникати й інші зміни, які вказують на те, що запальний процес не обмежується ураженням суглобів, а має більш поширений характер. Ознаки генералізації запалення мають різкі відмінності за характером, механізмами розвитку і ступенем потенційної небезпеки для хворого. Їх можна позначити як системні позасуглобові прояви ЮІА. Серед уражень внутрішніх органів можна виділити ураження серцево-судинної системи, легень, нирок, печінки, лімфатичної системи, судин. Іноді системні ураження виникають без явищ суглобового синдрому або передують йому.

Багатофакторні ураження органів та систем при системному варіанті ревматоїдного артрити пов'язують з ініціацією цитокінами каскаду аутоімунних запальних реакцій, які забезпечують клінічну реалізацію патологічного процесу [13,15]. Активізація імунної системи при ревматоїдному артриті пов'язана з порушенням балансу між прозапальними (TNF α , IL-1, IL-6) і протизапальними (IL-4, IL-10) цитокінами, що призводить до хронізації та прогресування запального процесу в суглобах. Встановлено, що при ревматоїдному артриті в тканинах суглобів продукується надмірна кількість цитокінів макрофагального походження (TNF α , IL-1, IL-6, гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор) при мінімальній продукції Т-клітинних цитокінів (IL-2, IL-3, IL-4, гамма-інтерферону). Різні клінічні і біологічні прояви

системного ювенільного ревматоїдного артрити, що включають лихоманку, висип, артрит, лімфаденопатію, атрофію м'язів, схуднення, анемію, синтез білків гострої фази, активацію Т- та В-клітин, фібробластів, запалення та проліферацію клітин синовіальної оболонки, кісткову резорбцію, пов'язують з підвищеним синтезом та активністю інтерлейкіну-1 (IL-1) альфа і бета, фактора некрозу пухлини альфа (ФНП-альфа) та інтерлейкіну-6 (IL-6) [16]. У більшості робіт було показано, що системний варіант захворювання корелює з підвищенням саме рівня IL-6 та його розчинного рецептора, який посилює активність самого цитокіну, антагоніста IL-1, синтез якого стимулюється IL-6.

Крім того, виразність генералізованого або навколосуглобового остеопорозу, який часто спостерігається при тяжкому перебігу захворювання, тісно корелює з концентрацією IL-6 в кістковому мозку [1]. Було виконано декілька клінічних випробувань з метою дослідити роль IL-6 в якості потенційної терапевтичної мішені при ревматоїдному артриті (РА) та ЮІА. Більшість даних отримано у дослідженнях гуманізованого моноклонального антитіла до рецепторів IL-6 тоцилізумабу. Результати клінічних випробувань, проведених по всьому світу, дали можливість визначити важливу роль тоцилізумабу як інгібітора IL-6 в лікувальних алгоритмах щодо ЮІА.

Лікування системної форми ЮІА проводиться відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит (наказ МОЗ України від 22.10.2012 р. №832), який був створений на засадах доказової медицини та увібрав у себе результати світових багатоцентрових досліджень. Загальноприйнято при системному варіанті ЮІА призначати глюкокортикоїди, нестероїдні протизапальні препарати, метотрексат. У разі недостатньої ефективності призначеної терапії, за наявності високої активності запального процесу призначається блокатор IL-6 тоцилізумаб. Пропонуються дані про досвід застосування тоцилізумабу у дітей.

Fabrizio De Benedetti, M.D., Ph.D., Hermine I. Brunner, M.D., Nicolino Ruperto, M.D., M.P.H., Andrew Kenwright, B.Sc., Stephen Wright, M.D., Inmaculada Calvo, M.D., Ruben Cuttica, M.D., Angelo Ravelli, M.D., Rayfel Schneider, M.D., Patricia Woo, M.D., Ph.D. et al. Рандомізоване дослідження тоцилізумабу у пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE 367;25 2012

Це дослідження третьої фази було проведене для оцінки ефективності і безпеки тоцилізумабу у дітей із системною формою ЮІА. Діти отримували базисну терапію (метотрексат, глюкокортикоїди) за принципом моделювання. Автори надають дані з ефективності та безпеки лікування тоцилізумабом в рандомізованій, подвійній сліпій, плацебо-контрольованій фазі дослідження та з подальшої відкритої розширеної фази тривалістю мінімум один рік.

Методика. Дизайн дослідження

Це поточне 5-річне дослідження проводили у 43 дослідницьких центрах — членах Організації з міжнародних досліджень в галузі дитячої ревматології (PRINTO) та Спільної групи з досліджень в галузі дитячої ревматології (PRCSG). Дослідження складалося з двох частин: 12-тижневої рандомізованої, подвійної сліпої, плацебо-контрольованої фази з двома паралельними групами, та відкритої розширеної фази з однією групою (тривалістю максимум 5 років).

Пацієнти були випадковим чином розподілені зі співвідношенням 2:1 до груп прийому тоцилізумабу (в дозі 12 мг на кілограм при вазі <30 або в дозі 8 мг на кілограм при вазі 30 кг) чи до групи прийому плацебо. Кожні 2 тижні протягом 12 тижнів пацієнти отримували внутрішньовенно препарати відповідно до розподілу дослідження. Пацієнти були розподілені за групами відповідно до ваги (<30 кг та 30 кг), тривалості захворювання (<4 років та 4 роки), супутньої дози пероральних глюкокортикоїдів та супутньої терапії метотрексатом (терапія проводиться чи не проводиться). Пацієнтам було запропоновано відкритий прийом тоцилізумабу, якщо вони відповідали попередньо встановленим критеріям відсутності відповіді на проведену терапію: гарячка (>38°C протягом 3 днів поспіль), ураження внутрішніх органів (симптоматичний серозит), синдром активації макрофагів чи оцінка загострення ЮІА 30 за шкалою АСР (погіршення на 30% за трьома або більше ознаками з основного набору для оцінки ЮІА, встановленого Американським коледжем ревматології [АСР], і поліпшення на 30% максимум за однією ознакою). На дванадцятому тижні всі пацієнти, які приймали плацебо, перейшли на відкрите лікування тоцилізумабом. Допускалося поступове зниження дози глюкокортикоїдів (починаючи з шостого тижня) при сприятливому перебігу основного захворювання.

Пацієнти

Пацієнти, які відповідали критеріям, були у віці від 2 до 17 років, мали прогресуючий перебіг системного ЮІА (протягом 6 місяців) та відсутність адекватної відповіді на

нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та глюкокортикоїди. У більшості пацієнтів спостерігалася наявність до п'яти активних суглобів із супутньою гарячкою (>38°C протягом 5 днів за 14-денний період відбору).

Лікування проводилось стабільними дозами НПЗП, пероральними глюкокортикоїдами (в максимальній дозі 0,5 мг преднізону на кілограм маси тіла на день чи в дозі 30 мг на день) та метотрексатом (≤20 мг на квадратний метр площі поверхні тіла протягом 8 тижнів). Інші протиревматичні препарати, що змінюють перебіг захворювання, або біологічні препарати не допускалися.

Оцінка та результати

Клінічна оцінка, що проводилася раз на два тижні, включала шість показників з основного набору АСР для оцінки ЮІА: кількість суглобів, уражених артритом в активній формі; кількість суглобів з обмеженим діапазоном рухливості (кожна з вищезазначених ознак оцінюється сертифікованим лікарем, якому невідомий рандомізаційний код дослідження); глобальна оцінка активності захворювання лікарем (за шкалою від 0 до 100: чим вища оцінка, тим більша активність захворювання); глобальна оцінка загального стану здоров'я батьками чи пацієнтом (за шкалою від 0 до 100: чим вища оцінка, тим більша активність хвороби); функціональний статус (оцінений за допомогою Індексу інвалідизації за Анкетною оцінкою стану здоров'я дітей [CHAQ-DI], за шкалою від 0 до 3 (чим вища оцінка, тим вищий ступінь інвалідизації)); швидкість осідання еритроцитів. Дані про гарячку, яка оцінювалася за допомогою тимпанічного термометра, та висипання заносилися до домашніх електронних щоденників мінімум двічі на день (вранці та ввечері).

Первинний результат — це кількість пацієнтів, у яких відмічалася оцінка відповіді ЮІА за шкалою АСР, визначена як поліпшення на 30% або більше трьох чи більше із шести показників з основного набору АСР для оцінки ЮІА, та погіршення не більше, ніж однієї ознаки, не більше, ніж на 30%, а також відсутність гарячки.

Гарячка вважалася наявною, якщо одне чи більше вимірювань, записаних двічі на день, демонструвало температуру 37,5°C або вище, або якщо вимірювання не про-

Таблиця 1

Вихідні демографічні дані та клінічні характеристики пацієнтів, які пройшли рандомізацію*

Характеристика	Плацебо (n=37)	Тоцилізумаб (n=75)
Жінок — кількість (%)	17 (46)	39 (52)
Білих — кількість (%)†	32 (86)	67 (89)
Вік, років	9,1±4,4	10,0±4,6
Вага, кг	31,7±16,8	34,7±20,9
Тривалість захворювання, років	5,1±4,4	5,2±4,0
Попереднє використання БПП, які модифікують перебіг захворювання		
Середня кількість БПП, які модифікують перебіг захворювання	1,4±1,4	1,3±1,1
≥1 БПП, який модифікує перебіг захворювання — кількість (%)	25 (68)	55 (73)
Метотрексат	20 (54)	45 (60)
Циклоспорин	12 (32)	21 (28)
Сульфасалазин	4 (11)	6 (8)
Талідомід	3 (8)	7 (9)
Інші‡	11 (30)	16 (21)
Попереднє використання біологічних препаратів — кількість (%)	29 (78)	63 (84)
Попереднє використання інгібітору інтерлейкіну-1 — кількість (%)	13 (35)	41 (55)
Попереднє використання препаратів проти ФНП — кількість (%)	26 (70)	55 (73)
Метотрексат		
Поточне використання — кількість (%)	26 (70)	52 (69)
Середня доза, мг/м²/тиждень	9,4±7,1	9,4±7,1
Пероральні глюкокортикоїди		
Поточне використання — кількість (%)	31 (84)	70 (93)
Середня доза, мг/кг/день	0,27±0,17	0,29±0,18

Таблиця 2

Зміна основних змінних за шкалою ACR та системних і лабораторних показників ЮІА порівняно з вихідним рівнем під час подвійної сліпої фази*

Змінна	Плацебо (n=37)		Тоцилізумаб (n=75)		Розбіжність (95% ДІ)
	Вихідний рівень	Тиждень 12	Вихідний рівень	Тиждень 12	
Відповідь ЮІА 30 за шкалою ACR та відсутність гарячки – кількість (%)	—	9 (24)	—	64 (85)	61 (від 45 до 78)
Основний набір змінних ACR†					
Кількість суглобів, уражених артритом в активній формі‡	16,9	15,3	21,3	7,6	-70,4 (від -92,3 до -48,5)
Кількість суглобів з обмеженим діапазоном рухливості¶	17,9	17,2	20,7	10,4	-86,9 (від -128,9 до -44,8)
Глобальна оцінка активності захворювання лікарем	61,4	53,8	69,6	22,1	-53,5 (від -66,1 до -40,8)
Глобальна оцінка загального стану здоров'я пацієнтом**	56,3	54,4	60,3	21,8	-71,0 (від -88,1 до -53,9)
Оцінка за шкалою CHAQ-DI ††	1,7	1,5	1,7	1,0	-55,7 (від -82,1 до -29,2)
ШОЕ, мм/год	54,1	59,8	57,6	4,4	-128,9 (від -154,3 до -103,5)
Системні ознаки – кількість/загальна кількість (%)‡‡					
Гарячка	24/37 (65)	19/24 (79)	41/75 (55)	6/41 (15)	65,3 (від 40,6 до 90,0)
Висипання¶¶	18/37 (49)	16/18 (89)	22/75 (29)	8/22 (36)	52,1 (від 21,6 до 82,5)
Лабораторні показники – кількість/загальна кількість (%)‡‡					
Підвищені рівні С-реактивного білка	34/37 (92)	32/34 (94)	72/75 (96)	1/72 (1)	93,1 (від 78,4 до 100)
Анемія***	29/37 (78)	27/29 (93)	50/75 (67)	10/50 (20)	73,9 (від 55,5 до 92,3)
Тромбоцитоз†††	26/37 (70)	25/26 (96)	52/75 (69)	5/52 (10)	88,3 (від 69,4 до 100)
Гіперферитинемія‡‡‡	15/37 (41)	13/15 (87)	23/75 (31)	2/23 (9)	86,7 (від 52,4 до 100)

Примітки. $p < 0,001$ для всіх порівнянь. ACR – американський коледж ревматології, ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів, ДІ – довірчий інтервал.

†Всі значення усереднені.

‡Діапазон вірогідних значень для кількості суглобів, уражених артритом в активній формі, був від 0 до 71.

¶Розбіжність є скоригованою середньою розбіжністю зміни відсотка порівняно з вихідним рівнем.

¶¶Діапазон вірогідних значень для кількості суглобів, уражених артритом в активній формі, був від 0 до 67.

‡‡Глобальна оцінка активності хвороби лікарем була заснована на 100-мм візуальній аналоговій шкалі від 0 до 100, причому чим вища оцінка, тим більша активність захворювання.

**Глобальна оцінка загального стану здоров'я пацієнтом була заснована на 100-мм візуальній аналоговій шкалі від 0 до 100, причому чим вища оцінка, тим більша активність захворювання. За потреби ця оцінка виконувалася батьками чи опікуном (див. Допоміжний додаток).

†† Оцінки відповідно до Індексу інвалідизації за Анкетною оцінкою стану здоров'я дітей (CHAQ-DI) від 0 до 3; чим вища оцінка, тим більший ступінь інвалідизації.

‡‡Вихідні дані – це кількість та відсоток пацієнтів з порушеннями, причому кількість пацієнтів у досліджуваній групі використовується у якості знаменника. Дані з тижня 12 – це кількість та відсоток пацієнтів з персистуючими порушеннями, причому кількість пацієнтів, які мали порушення на вихідному рівні, використовувалася у якості знаменника.

Значення – це зважені відсотки з урахуванням стратифікаційних факторів, застосованих під час рандомізації.

¶¶Висипання визначалося як висипання через системну активність захворювання, яке виникло в період 14 днів до точки часу.

Верхня межа норми для С-реактивного білка в цьому дослідженні становила 0,28 мг на децилітр.

*** Анемія визначалася як рівень гемоглобіну, нижчий за нижню межу норми, встановленої для віку та статі пацієнта.

†††Тромбоцитоз визначався як число тромбоцитів, що перевищувало верхню межу норми, встановлену для віку та статі пацієнта.

‡‡‡Підвищений рівень феритину визначався як рівень феритину, що перевищував верхню межу норми, встановлену для віку пацієнта

водилися протягом 4 або більше днів. Оцінки ACR 50, ACR 70 та ACR 90 (визначені як поліпшення щонайменше на 50%, 70% і 90% відповідно, мінімум трьох із шести основних критеріїв оцінки ЮІА). Загострення, захворювання в неактивній формі та виконання інструкцій з поступового зниження доз глюкокортикоїдів були оцінені незалежними експертами, яким був невідомий рандомізаційний код дослідження, у координаційних центрах PRINTO та PRCSG відповідно до схвалених критеріїв.

Статистичний аналіз

Загалом для участі у дослідженні було зареєстровано 112 пацієнтів. Всі порівняння проводилися між тоцилізумабом (в дозі 8 мг на кілограм та 12 мг на кілограм) та плацебо.

Демографічні дані та вихідні характеристики захворювання були узагальнені за допомогою описової статистики. Ефективність на подвійній сліпій фазі оцінювалася за допомогою модифікованого аналізу всіх рандомізованих пацієнтів, який включав хворих, що отримали щонайменше одну дозу досліджуваного препарату. Всі аналізи, у тому числі вторинні результати, були попередньо визначені та включали коригування з урахуванням стратифікаційних факторів під час рандомізації. Пацієнтів було розподілено за категоріями наявності та відсутності відповіді. Пацієнти, які не завершили дослідження, були класифіковані як такі, що не мали відповіді. У підтверджуючих аналізах застосовували логістичну регресію.

Для результатів, заснованих на зміні порівняно з вихідним рівнем, застосовували варіаційний аналіз. Виконання дослідження передбачало, що аналізи будуть проведені лише для даних про пацієнтів, які завершили дослідження. Для проведення аналізу серед порівнянних груп використовували метод переносу даних з останнього спостереження, причому до аналізу було включено найновіші дані з оцінки відповіді ЮІА за шкалою ACR після вихідного рівня. Результати цих двох аналізів були подібними. Під час відкритої розширеної фази вихідні дані були отримані в день першої інфузії тоцилізумабу пацієнтам, які перейшли з плацебо на тоцилізумаб. Результати подані за період до 52 тижня лікування тоцилізумабом.

Результати. Досліджувані пацієнти

Із 112 пацієнтів, зареєстрованих для участі, 37 були випадковим чином розподілені до групи прийому плацебо, а 75 – до групи прийому тоцилізумабу. Вихідні демографічні дані та характеристики захворювання були збалансовані між групами (табл. 1, 2). Пацієнти мали персистуючий перебіг хвороби (середня тривалість 5 років) та поліартрит (велика кількість суглобів, уражених артритом в активній формі), причому приблизно у половини були системні ознаки (гарячка чи висипання) на момент реєстрації.

Загалом 20 пацієнтів, які отримували плацебо (54%), відповідали критерію відсутності відповіді (включаючи

Рекомендовано Министерством здравоохранения Украины
для лечения ювенильного артрита

Приказ Министерства здравоохранения Украины от 22.10.2012 г.

**Единственный препарат, одобренный
для лечения системного ювенильного
идиопатического артрита у детей с 2-х лет¹⁻³**

**Эффективность в отношении и системных и
суставных проявлений сЮИА^{1, 4-7}**

**Возможность преодолеть зависимость от
глюкортикоидов^{1, 4-7}**

Список литературы

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Актемпра*.
2. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm251572.htm> (дата последнего посещения 16.01.12.).
3. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000955/human_med_001042.jsp&mid=WC0b01ac058001d1248jse-nabled=true (дата последнего посещения 16.01.12.).
4. De Benedetti F et al. Oral presentation at ACR 74th Annual Scientific Meeting; November 2010; Atlanta, USA. Abstract #1434.
5. De Benedetti F et al. Oral presentation at EULAR; June 2010; Rome, Italy. Abstract #OP0273.
6. <http://www.actempra.com/hcp/sjia/clinical-data.html> (дата последнего посещения 27.01.2012)
7. De Benedetti F et al. Ann Rheum Dis 2011; 70 (Suppl 3):67; Presentation OP0006 at EULAR 2011.

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата Актемпра

Загальна характеристика:
міжнародна непатентована назва: тоцилізумаб;
основні властивості лікарської форми: тоцилізумаб - рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до людського рецептору інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) з підкласу імуноглобулінів IgG1.
Якісний та кількісний склад:
діюча речовина: 1 флакон містить 80 мг (концентрація у флаконі 80 мг/4 мл) або 200 мг (концентрація у флаконі 200 мг/10 мл) або 400 мг (концентрація у флаконі 400 мг/20 мл) тоцилізумабу;
допоміжні речовини: полісорбат 80, сахароза, динатрію фосфат додекагідрат, натрію дигідрофосфат дигідрат, вода для ін'єкцій.
Форма випуску. Концентрат для приготування розчину для інфузій.
Показання для застосування.
Ревматоїдний артрит. Системний ювенільний ідіопатичний артрит. Активний системний ювенільний ідіопатичний артрит у хворих віком від 2-х років і старших, у яких спостерігалася неналежна відповідь на попередню терапію НПВЗ і системними кортикостероїдами. Актемпра може призначатися як у вигляді монотерапії (у випадку непереносимості МТ або коли лікування МТ недоречно), так і в комбінації з метотрексатом (МТ).
Спосіб застосування та дози.
Пацієнтам з масою тіла <30кг становить 12 мг/кг 1 раз на 2 тижні, пацієнтам з масою тіла ≥30кг - 8 мг/кг, 1 раз

на 2 тижні внутрішньовенно крапельно протягом щонайменше 1 год.
Актемпра розводиться спеціалістом до 100 мл стерильним 0,9 % розчином натрію хлориду в асептичних умовах.
Побічна дія.
Для опису частоти побічних реакцій використовуються наступні категорії: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 і <1/10), рідко (≥1/1000 і <1/100). Інфекції: дуже часто - інфекції верхніх дихальних шляхів. Порушення шлунково-кишкового тракту: часто - виразки ротової порожнини, гастрит, біль в животі. Зміни шкіри та її похідних: часто - висип, свербіж, кропив'янка. Порушення центральної та периферичної нервової системи: часто - головний біль, запаморочення. Серцево-судинні порушення: часто - гіпертензія. Порушення дихальної системи: часто - кашель, задишка. Організм в цілому та реакції в місці введення: часто - периферичні набряки. Зміна лабораторних показників: часто - лейкопенія, нейтропенія, гіперхолестеринемія, підвищення печінкових трансамініаз.
Протипоказання. Гіперчутливість до тоцилізумабу або будь-якого іншого компонента препарату.
Особливості застосування.
Інфекції: не слід починати лікування Актемброю пацієнтам з активними інфекційними захворюваннями. При розвитку серйозних інфекцій терапію Актемброю слід припинити до усунення інфекції.
Виробник. Чугай Фарма Мануфактурінг Ко. Лтд, Японія для Ф. Хоффманн - Ла Рош Лтд, Швейцарія.
Сертифікат про держ. реєстрацію медичного імунобіологічного препарату №768/11-300200000 від 08.06.11.
Умови відпуску. За рецептом.
Пакування. По 80мг/4мл, 200 мг/10мл або 400/20мл у

Медицинская информация о лекарственном средстве для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.
Для размещения в специализированных изданиях, распространения на специализированных конференциях.

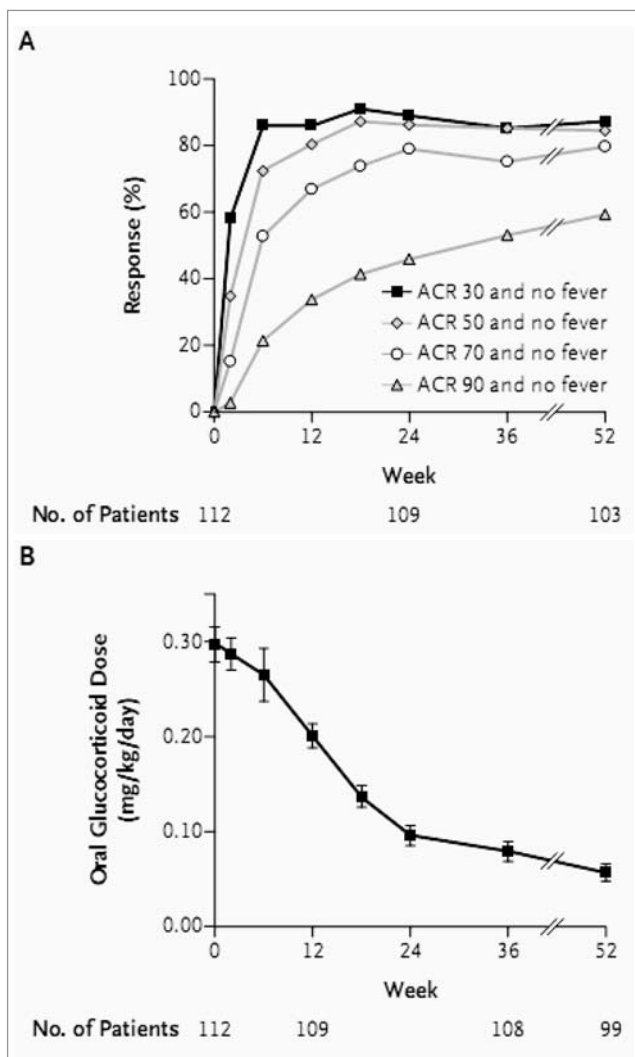


Рис. 1. Клінічне поліпшення через 52 тижні лікування тоцилізумабом.

Графік А демонструє відповіді за шкалою Американського коледжу ревматології (ACR) для оцінки ювеніального ідіопатичного артриту та відсутності гарячки. Відповіді ACR 30, ACR 50, ACR 70 та ACR 90 визначалися як поліпшення, щонайменше, на 30%, 50%, 70% та 90%, відповідно. Графік В демонструє середню пероральну дозу глюкокортикоїдів. Для кожного використаного глюкокортикоїду було обчислено еквівалент преднізону.

13 пацієнтів за перші 2 тижні), а також один пацієнт, який отримував тоцилізумаб (1%); цим пацієнтам не потрібно було закінчувати подвійну сліпу фазу, вони перейшли на відкрите лікування тоцилізумабом.

Ефективність протягом подвійної сліпої фази

На дванадцятому тижні значно більша кількість пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, досягли відповіді ACR 30 з відсутністю гарячки (85% та 24%, $p < 0,001$) (табл. 2). У групі прийому тоцилізумабу значно більше пацієнтів, ніж в групі плацебо, мали відповідь ACR 70 (71% та 8%, $p < 0,001$) або відповідь ACR 90 (37% та 5%, $p < 0,001$). Системні симптоми (гарячка та висипання), лабораторні порушення (анемія, тромбоцитоз, гіперферитинемія) мали більш позитивні зсуви при прийомі тоцилізумабу (табл. 2).

Ефективність у відкритій розширеній фазі

Відкрита розширена фаза включала 73 пацієнтів, які продовжували отримувати тоцилізумаб та були випадко-

вим чином розподілені до груп прийому, та 37 пацієнтів, випадковим чином розподілених до групи прийому плацебо, відмічалось прогресивне поліпшення системного ЮІА; 59% цих пацієнтів мали відповідь ACR 90 та не мали гарячки на 52 тижні дослідження (рис. 1А). Середня кількість суглобів з активним артритом зменшилася до $2,8 \pm 6,5$ на 52 тижні, а у 48% пацієнтів суглобовий синдром не спостерігався. Загалом 28% пацієнтів відповідали критеріям клінічно неактивного захворювання. Функціональний статус поліпшився; на 52 тижні 38% пацієнтів демонстрували помірне чи тяжке функціональне порушення (оцінка CHAQ-DI, $> 0,75$), порівняно з 82% пацієнтів на вихідному рівні. Потреба в прийомі пероральних глюкокортикоїдів знизилася; 52% пацієнтів припинили прийом глюкокортикоїдів, а середня доза в еквіваленті на преднізон зменшилася до $0,06 \pm 0,09$ мг на кілограм на день (рис. 1В).

Безпека

Під час подвійної сліпої фази більше пацієнтів, які приймали тоцилізумаб, ніж пацієнтів, які приймали плацебо, мали побічні явища (66 та 18 пацієнтів). Інфекції виникли у 41 пацієнта в групі прийому тоцилізумабу та у 11 пацієнтів в групі прийому плацебо. Частота розвитку інфекцій становила 3,4 на пацієнто-рік для групи прийому тоцилізумабу, 2,9 на пацієнто-рік для групи прийому плацебо. Опортуністичні інфекції та туберкульоз не спостерігалися. Частота серйозних побічних явищ на пацієнто-рік становила 0,23 під час подвійної сліпої фази та 0,25 загалом. Побічні явища, що призвели до припинення прийому тоцилізумабу, були у 6 пацієнтів, у тому числі у двох пацієнтів, відповідно до протоколу, припинення вимагало підвищення рівнів амінотрансфераз. Виникло три епізоди синдрому активації макрофагів, всі з яких розіршилися.

У пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, нейтропенія 3 ступеня (від $0,5 \times 10^9$ до $< 1,0 \times 10^9$ нейтрофілів на літр) відмічалася у 17 пацієнтів, а нейтропенія 4 ступеня ($< 0,5 \times 10^9$ нейтрофілів на літр) відмічалася у двох пацієнтів. Серед пацієнтів з нейтропенією відмічалось сім випадків інфекції (жоден з яких не розцінювався дослідниками як серйозний), причому останнє визначене число нейтрофілів демонструвало нейтропенію 4 ступеня (у зв'язку з незначною інфекцією верхніх дихальних шляхів) чи нейтропенію 3 ступеня (у зв'язку із трьома епізодами незначного назофарингіту у двох пацієнтів, двома епізодами незначного кон'юнктивіту у одного пацієнта та зубним абсцесом помірної інтенсивності у одного пацієнта).

Підвищення рівнів аланінамінотрансферази у понад 2,5 разу порівняно з верхньою межею норми відмічалось у 21 пацієнта. Щонайменше у одного хворого спостерігалось підвищення рівня загального холестерину та один показник холестерину. Показник ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) перевищував верхню межу норми у 31% пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, та у 14% пацієнтів, які отримували плацебо.

На завершальному етапі результати аналізу рівня антитіл до тоцилізумабу були негативними у всіх пацієнтів.

Висновки

Тоцилізумаб є ефективним імунологічним препаратом в комплексному лікуванні системного ЮІА. Побічні явища включали інфекції, нейтропенію та підвищення рівня амінотрансфераз.

ЛІТЕРАТУРА

1. Некоторые показатели метаболизма костной ткани у больных ранним ревматоидным артритом / Антонова С. М., Бугрова О. В., Александрова И. А., Овчинникова Н. А. // Науч.-практ. ревматол. — 2010. — №4. — С. 48—53.
2. Алексеева Е. И. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. : [рук-во для врачей, преподавателей, научных сотрудников] / Е. И. Алексеева, П. Ф. Литвицкий. — Веди, 2007. — 368 с.
3. Детская ревматология : [рук-во для врачей] / под ред. А. А. Баранова, Л. К. Баженовой. — М. : Медицина, 2002. — 336 с.
4. Каратеев Д. Е. Современные принципы ведения больных с ранним ревматоидным артритом / Д. Е. Каратеев, Е. Л. Лучихина, Г. Тогизбаев // РМЖ. — 2009. — Т. 17, № 3. — С. 85—89.
5. Кардиология и ревматология детского возраста / под ред. Г. А. Самсыгиной, М. Ю. Щербаковой. — М. : Медпрактика-М, 2004. — 744 с.
6. Клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология. Ювенильный артрит / под ред. А. А. Баранова, Е. И. Алексеевой. — М. : Союз педиатров России, 2011. — 40 с.
7. Сигидин Я. А. Биологическая терапия в ревматологии / Я. А. Сигидин, Г. В. Лукина. — М., 2007. — 168 с.
8. Кузьмина Н. Н. Современная стратегия и тактика фармакотерапии ювенильных артритов / Н. Н. Кузьмина, И. П. Никишина, С. О. Салугина // РМЖ. — 2003. — Т. 11, № 7. — С. 11—15.
9. Стан здоров'я дітей 0—17 років в Україні та надання їм медичної допомоги за 2010 рік. — К., 2011. — 218 с.
10. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит : наказ МОЗ України від 22.10.2012 р. №832. — К., 2012. — 37 с.
11. Чепой В. М. Диагностика и лечение болезней суставов / В. М. Чепой. — М.: Медицина, 1990. — 176 с.
12. American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features // Arthritis Care & Research, 2011. — Vol. 63, № 4. — P. 465—482.
13. Bergman M. Individualizing therapy for rheumatoid arthritis: New strategies for maximizing treatment outcomes / M. Bergman, N. Furfaro // 2010 PCE Updates in Rheumatology. — 2010. — Vol. 3 (2). — P. 1—12.
14. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, infliximab, in persistently active, refractory juvenile idiopathic arthritis: results of an open-label prospective study / Gerloni V., Pontikaki I., Gattinara M. [et al.] // Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 52. — P. 548—553.
15. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis / Fishman D., Faulds G., Jeffery R. [et al.] // J. Clin. Invest. — 1998. — Vol. 102. — P. 1369—1376.
16. Increased mortality in adults with a history of juvenile rheumatoid arthritis: a population-based study / French A. R., Mason T., Nelson A. M. [et al.] // Arthritis Rheum. — 2001. — Vol. 44. — P. 523—527.
17. Burden and cost of illness in patients with juvenile idiopathic arthritis / K. Minden, M. Niewerth, J. Listing [et al.] // Ann. Rheum Dis. — 2004. — Vol. 63. — P. 836—842.
18. Analysis of disease activity, functional disability and articular damage in patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective outcome study / Susic G. Z., Stojanovic R. M. [et al.] // Clinical and Experimental Rheumatology. — 2011. — Vol. 29. — No 2. — P. 337—344.
19. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis / De Benedetti F., Brunner H. I., Ruperto N. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2012. — Vol. 367 (25). — P. 2385—2395.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ФОРМЫ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

В.В. Бережной, Т.В. Марушко

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

Резюме. Приведены данные рандомизированного исследования применения тоцилизумаба у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Показана эффективность препарата.**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит, системная форма, лечение, тоцилизумаб.

FEATURES OF TREATMENT OF SYSTEMIC FORMS OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

V.V. Gentle, T.V. Marushko

P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev

Summary. The data of randomized examination of tocilizumab application in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis are presented. The efficiency of the drug is shown.**Key words:** juvenile idiopathic arthritis, systemic form, treatment, tocilizumab.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ КРОНА У ДЕТЕЙ*

М.Ф. Денисова**, Н.В. Чернега, Н.Н. Музыка, М.Б. Дыба, Т.Д. Задорожная, Т.Н. Арчакова

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

Представлены результаты анализа анамнестических данных, клинических проявлений, показателей лабораторно-инструментальных обследований у детей с болезнью Крона. Приведены дифференцированные схемы лечения в зависимости от формы болезни, непосредственные и отдаленные результаты терапии, возможные факторы рецидивов заболевания.

Ключевые слова: дети, болезнь Крона, клиника, диагностика, лечение.

Болезнь Крона — хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся трансмуральным воспалением различных отделов желудочно-кишечного тракта. Первое описание болезни приведено Баррилом Бернардом Кроном, который в 1932 году, вместе с двумя коллегами — Леоном Гинзбургом и Гордоном Д. Оппенгеймером — опубликовал первое описание 14 случаев заболевания.

Распространенность болезни Крона у детей и подростков составляет 3 (диапазон 1–8) на 100 тыс. человек и за последнее десятилетие повысилась во всех странах Европы [5]. Сведений о распространенности болезни Крона среди детского населения Украины в настоящее время нет. По данным нашего отделения, частота болезни Крона в структуре заболеваний кишечника за последние 5 лет увеличилась — с 4% в 2006 году до 8% в 2012 г., что, возможно, объясняется улучшением диагностики данной патологии.

Публикации зарубежных исследователей свидетельствуют о том, что болезнь Крона диагностируется у детей различных возрастных групп — как у самых маленьких (возраст меньше 2 лет), так и у 7–12-летних, а также у подростков [3,4,8]. Эта закономерность подтверждается и собственными наблюдениями.

Этиология болезни до настоящего времени не установлена. Среди основных патогенетических факторов, реализующих заболевание, рассматриваются генетические, бактериальные, иммунные. Однако единой точки зрения о механизмах развития данной патологии в детском возрасте в настоящее время нет [6,12].

Накопленный нами опыт по диагностике и лечению болезни Крона в детском возрасте позволил обобщить результаты анализа клиничко-параклинических особенностей данной патологии и представить в виде статьи.

Цель работы — изучить клинические проявления болезни Крона в детском возрасте, сопоставить их с результатами лабораторно-инструментальных исследований, оценить эффективность общепринятой патогенетической терапии по данным непосредственных и отдаленных наблюдений.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 37 больных в возрасте 3–18 лет, из них повторно обследовались 30 пациентов.

Диагностика болезни Крона базировалась на анализе результатов физикальных методов обследования (опрос, осмотр), рентгенологических, эндоскопических и гистологических признаков, показателей лабораторных иссле-

дований (общий анализ крови, протеинограмма, коагулограмма, «печеночные» пробы — АЛТ, АСТ, общий билирубин и его фракции, активность щелочной фосфатазы, копрограмма, посевы кала на патогенную и условно патогенную микрофлору, общий анализ мочи), серологических методов (антитела к грибам *Saccharomyces cerevisias* (ASCA), УЗИ органов брюшной полости).

Результаты исследования

Обследовано 37 больных, направленных для уточнения патологии кишечника. Из них с подозрением на болезнь Крона было 20 детей; остальные 17 поступали с предварительным диагнозом «язвенный колит». Среди обследованных нами пациентов-мальчиков, преимущественно пубертатного возраста, — было 23 (62,2%), девочек — 14 (37,8%).

При поступлении 29 (78,4%) больных предъявляли жалобы на абдоминальные боли (кратковременные, неинтенсивные, без четкой локализации), 23 (62,2%) — на метеоризм, 25 (67,6%) — неоформленный стул, 8 (21,6%) — диарею, 3 (8,1%) — запоры; наличие в кале патологических примесей (кровь) отмечено у 13 (35,1%) обследованных. Указанные кишечные симптомы сопровождалось общими реакциями организма, среди которых наиболее характерными были астенический синдром (59,5%), снижение аппетита (54,1%), субфебрилитет (35,1%); у 32,4% больных диагностирована потеря массы тела, у 24,3% — задержка физического развития.

Анализ анамнестических данных показал, что несмотря на то, что 78,4% детей и подростков предъявляли жалобы на абдоминальные боли, только у 3 (8,1%) отмечалось нарушение характера стула (диарея). Родителей больше беспокоили такие симптомы, как рецидивирующая лихорадка (32,4%), задержка роста или потеря массы тела (18,9%), анемия (54,1%), этиология которых на поликлиническом этапе не была установлена.

Поводом для обследования детей в условиях специализированного гастроэнтерологического стационара служили вышеперечисленные жалобы, и в первую очередь примесь крови в кале, сочетающаяся с болевым абдоминальным синдромом, ухудшением аппетита, повышением температуры тела.

При физикальном обследовании пациентов обращало на себя внимание преобладание астенической конституции, задержка физического развития (51,4%), бледность кожных покровов (32,4%), дефицит массы тела, сниженный тургор кожи (29,7%). Болезненные ощущения у 78,4% обследованных локализовались в околопупочной и

*Опубликовано: Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 1 (69). — С. 117–122.

**Контактная информация: Денисова Маргарита Федоровна, д. мед. н., проф., руководитель отделения. 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: ipag@ukr.net. Тел. (44) 483-62-32.

Таблица

 Педиатрический индекс активности
 болезни Крона (PCDAI)

Критерий	Баллы
Абдоминальная боль	
Нет	0
Малой интенсивности	5
Сильной интенсивности	10
Стул, частота, консистенция	
Раз в день, редкий, без примеси крови	0
2—5 раз в день, с небольшим количеством крови	5
Более 6 раз	10
Самочувствие, активность	
Нет ограничения активности	0
Умеренное ограничение активности	5
Значительное ограничение активности	10
Масса тела	
Нет снижения массы тела	0
Снижение массы тела на 1—9%	5
Снижение массы тела >10%	10
Рост	
Ниже 1 центиля	0
От 1—2 центилей	5
Ниже 2 центилей	10
Пальпаторная болезненность	
Нет болезненности	0
Болезненность, уплотнение кишечника	5
Выраженная болезненность	10
Параректальные признаки	
Нет	0
Фистула, абсцесс	10
Внекишечные проявления	
Нет	0
Одно	5
Больше двух	10
Гематокрит у детей до 10 лет	
>33	0
28-32	2,5
<28	5
Гематокрит у девочек 11—18 лет	
>34	0
29-34	2,5
<29	5
Гематокрит у мальчиков 11—14 лет	
>35	0
30-34	2,5
<30	5
Гематокрит у мальчиков 15—18 лет	
>37	0
32-36	2,5
<32	5
СОЭ, мм/ч	
<20	0
20-50	2,5
>50	5
Альбумины, г/дл	
>3,5	0
3,1-3,4	5
<3,0	10
Интерпретация:	
<10 баллов — отсутствие активности (ремиссия);	
11—30 баллов — легкая или среднетяжелая форма болезни;	
30—100 баллов — тяжелая форма болезни	

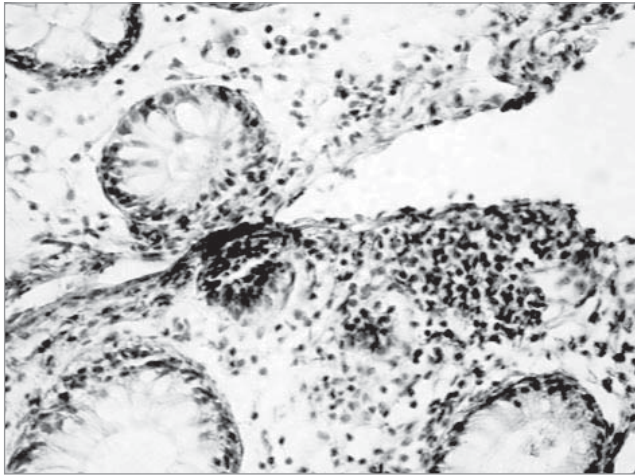


Рис. 1. Болезнь Крона. Биоптат слизистой оболочки толстой кишки. Щелевидный дефект слизистой оболочки с явлениями регенерации. Окраска по ван-Гизону, х 400

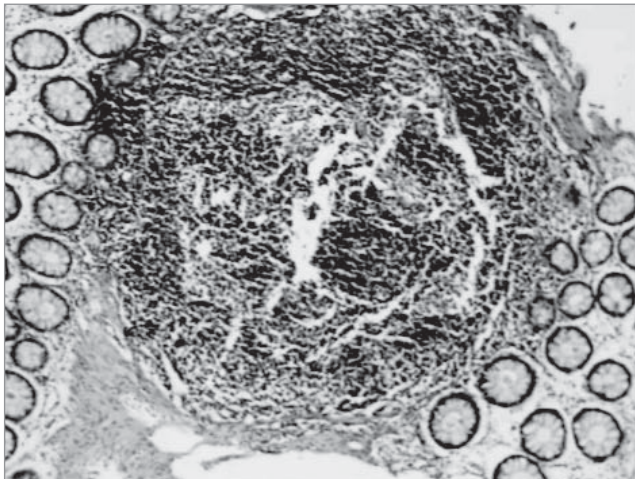


Рис. 2. Болезнь Крона. Биоптат слизистой оболочки толстой кишки. Гранулемоподобное образование в базальном отделе слизистой оболочки. Окраска гематоксилин-эозином, х 400

обеих подвздошных областях, у 35,1% пациентов пальпировались уплотненная сигмовидная кишка и восходящий отдел толстой кишки. Выделить преимущества параумбиликальной право- или левосторонней локализации болей установить не удалось, хотя известно, что болезненные ощущения в околопупочной области предполагают тонкокишечную локализацию процесса, который был диагностирован у 51,4% детей и подростков. Размеры печени и селезенки, как правило, не были увеличены. Границы сердца соответствовали возрастным нормам, изменений звучности тонов сердца, частоты пульса, показателей артериального давления не установлено. Не было также диагностировано изменений со стороны органов дыхания. Из внекишечных проявлений только у одного больного была диагностирована *erythema nodosum*.

По данным лабораторных исследований, у 32,4% обследованных отмечены показатели активности воспалительного процесса — диспротеинемия (за счет увеличения фракции γ -глобулинов), ускорение СОЭ, наличие С-реактивного белка; лейкоцитоз и тромбоцитоз выявлены у 32,4% и 18,9% обследованных соответственно. Коагулограмма у 13,5% обследованных характеризовалась увели-

чением длительности кровотечения, повышением содержания общего фибриногена, что указывало на изменения прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гомеостаза.

Рентгенологическое исследование толстой кишки (ирригография) показало прерывистость воспалительного процесса у всех больных, рельеф «бульжистой мостовой» у 21,6%, утолщение стенки и сужение просвета кишечника у 8,1% обследованных, наличие линейных язв в единичных случаях.

Эндоскопические признаки заболевания соответствовали описанным в литературе — были отмечены пятнистая гиперемия, афтозные язвы на фоне измененной слизистой оболочки кишечника (32,4%), гиперплазированные или отечные участки слизистой оболочки кишечника между щелевидными язвами-трещинами, создающие рельеф «булыжной мостовой» (40,5%).

Сопоставление результатов рентгенологического и эндоскопического обследования показало, что у 54,1% больных воспалительный процесс локализовался в терминальном отделе подвздошной кишки и у 43,2% — в толстой кишке.

При гистологическом исследовании биоптатов толстой кишки трансмуральное воспаление диагностировано у 10,8% детей, в остальных случаях — наличие лимфоплазмочитарной инфильтрации, преимущественно в слизистой оболочке и подслизистом слое кишечника. Очаговые гранулемы выявлены в 13,5% случаев, язвы, — проникающие через всю кишечную стенку, в 29,7%, подслизистое утолщение (фиброз) — у 13,5% (рис. 1,2).

Определение формы болезни Крона проведено путем вычисления педиатрического индекса активности болезни, разработанного Европейской рабочей группой по вопросам диагностики и лечения болезни Крона у детей [12], учитывающего ряд клинико-параклинических признаков — абдоминальная боль, частота и консистенция стула, самочувствие больного, массо-ростовые показатели, пальпаторные симптомы, наличие параректальных и внекишечных признаков, показатели СОЭ, количества альбуминов в сыворотке крови (таблица).

По результатам анализа при локализации процесса в терминальном отделе тонкой кишки у 35,1% детей была диагностирована легкая форма болезни, у 37,8% — среднетяжелая, у 29,7% — тяжелая форма. При преимущественном поражении толстой кишки несколько чаще наблюдалась легкая форма болезни (40,5%), среднетяжелая и тяжелая формы установлены в 21,6% и в 29,7% случаев соответственно.

Как известно, лечение детей с болезнью Крона направлено на индукцию ремиссии, профилактику рецидивов, осложнений, повышение качества жизни пациентов и базируется на диетотерапии с включением лечебной смеси Modulen IBD, применении препаратов 5-АСК, системных кортикостероидов, цитостатиков с учетом распространенности и степени активности патологического процесса [2,7].

Постельный режим назначали детям со средне-тяжелой и тяжелой формами болезни Крона, полупостельный — с легкой.

Диетотерапия последовательно включала лечебные столы 4, 5П, 5; в качестве дополнительного энтерального питания применяли лечебную смесь Modulen IBD. Modulen IBD — полноценная изокалорийная смесь для перорального применения. Основной лечебный эффект достигается благодаря белковому составу смеси — это 100% казеин, обогащенный трансформирующим фактором роста, который ингибирует иммунную реакцию в стенке кишечника, уменьшает степень активности воспаления, способствует репарации тканей. Жировой состав составляет 42% общей энергетической ценности (47 г/1000 кал). При этом 25% представлено в виде среднепеченочных триглицеридов, что улучшает усвоение и переносимость смеси; 4,5% от общей энергетической ценности представлены незаменимыми жирными кислотами ω -6 и ω -3 в соотношении 11,5:1, которые обеспечивают выраженный противовоспалительный эффект. Углеводы

составляют 44% от общей энергетической ценности (110 г/1000 ккал), представлены кукурузным сиропом и сахарозой; смесь не содержит лактозу. Расчет дозы смеси проводили исходя из суточной потребности ребенка на имеющуюся массу тела (ккал/кг в 1 сут.).

В настоящее время рабочей группой по вопросам диагностики и лечения болезни Крона у детей [12] предложена более «агрессивная» тактика противовоспалительной терапии по сравнению с предыдущими рекомендациями [1,7], которая заключается в назначении кортикостероидных препаратов не только при среднетяжелых и тяжелых формах болезни, но и у детей с легкими формами с целью быстрой индукции ремиссии заболевания.

Наш опыт по лечению детей и подростков с болезнью Крона позволил прийти к заключению о возможности монотерапии препаратами месалазина при минимальной степени активности воспалительного процесса, характерной для легких форм заболевания.

В нашей стране зарегистрированы 2 патентованных лекарственных средства: «Салофальк» и «Пентаса». Препараты отличаются между собой как по уровню высвобождения месалазина в пищеварительном канале, так и по биодоступности. «Салофальк» начинает действовать в терминальном отделе подвздошной кишки при $pH > 6$; высвобождение месалазина происходит постепенно: 25–30% высвобождается в терминальном отделе подвздошной кишки, а 75% — в толстой кишке. В отличие от «Салофалька», «Пентаса» начинает действовать в верхних отделах пищеварительного тракта, так как высвобождение месалазина не зависит от pH среды. В то же время, следует отметить, что количество высвобожденной в терминальном отделе подвздошной кишки 5-АСК препарата «Пентаса» не отличается от «Салофалька» и составляет 25–30% [8,12]. Однако исследования показали, что максимальная внутрипросветная концентрация 5-АСК и средняя концентрация 5-АСК в биоптатах значительно выше у «Салофалька» [10]. Поэтому при выборе препарата необходимо учитывать прежде всего локализацию воспалительного процесса у конкретного больного.

При поражении дистальных отделов толстого кишечника у детей «Салофальк» в периоде обострения назначали из расчета 50–60 мг/кг в 1 сут., но не больше 4 г/сут. (подросткам). Более эффективными, по нашим данным, является введение препарата *per os* и ректально в соотношении 50:50 или 60:40. Следует отметить, что при поражении дистальных отделов рекомендуется применять гранулы «Салофалька», так как эта форма препарата обеспечивает постепенное высвобождение активной субстанции на всем протяжении кишечника до прямой кишки [9]. Преимущества гранул «Салофалька» перед таблетками «Салофалька» при дистальном поражении кишечника подтверждены рандомизированными клиническими исследованиями [9,11].

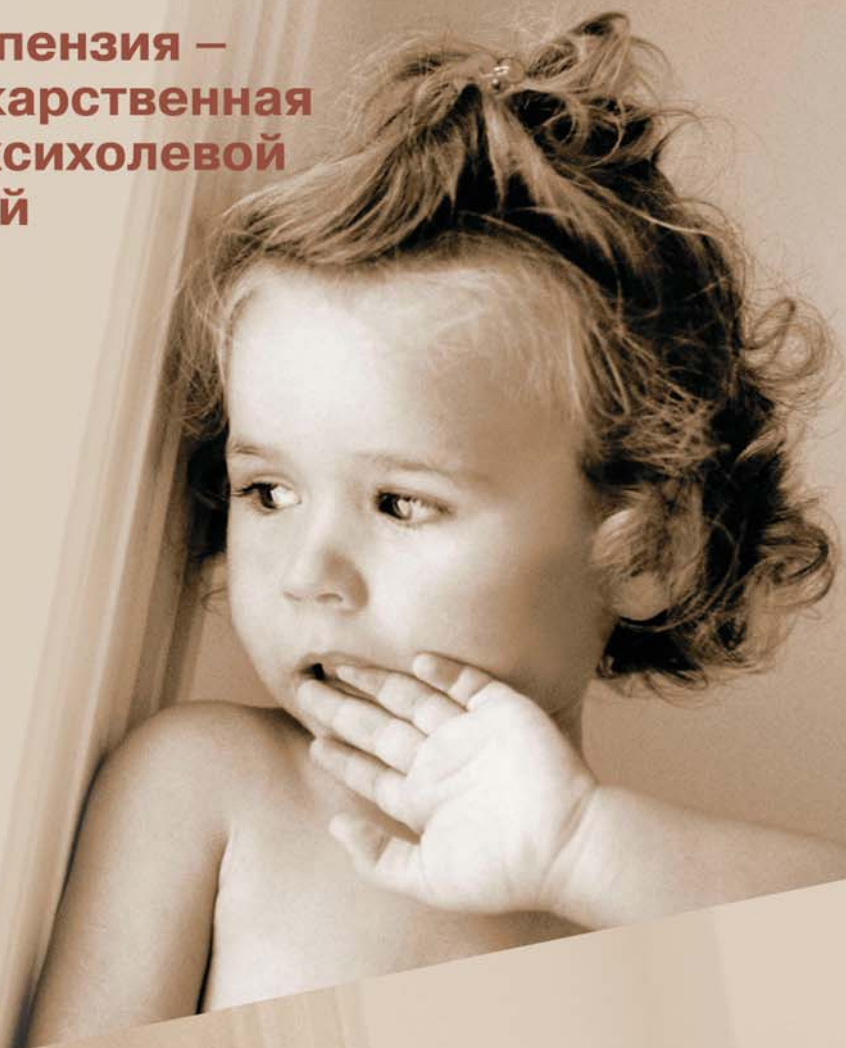
Детям со среднетяжелой формой болезни (илеит, колит) назначали системные кортикостероиды из расчета 1,0–1,5 мг/кг, а при низкой их эффективности в сочетании с иммунодепрессантами (азатиоприн) из расчета 1,0–1,5 мг/кг в 1 сут.

При тяжелой форме болезни Крона, независимо от локализации патологического процесса, больные получали системные кортикостероиды в комбинации с иммунодепрессантами (азатиоприн) в указанных дозах. Наличие побочных эффектов при использовании кортикостероидов (синдром Иценко—Кушинга, повышение уровня сахара в крови, стероидорезистентность) обосновывало применение азатиоприна из расчета 1,5–2,0 мг/кг в 1 сут.

УРСОФАЛЬК® суспензия – единственная лекарственная форма урсодезоксихолевой кислоты для детей



- Большие капсулы
трудно проглотить
- Трудно подобрать
оптимальную дозу



- Приятная на вкус
- Нет проблем при приеме
- Четкий подбор дозы
по массе тела



www.dralfalkpharma.com.ua

DR. FALK PHARMA GmbH
Leinenwebers, 5
Postfach 6529
79041 Freiburg
Germany



Представительство в Украине:
г. Киев, 03 038
ул. Федорова, 26
тел./факс: + 38 (044) 499 59 58
e-mail: central@dralfalkpharma.kiev.ua

Длительность назначения первоначальных доз указанных лекарственных средств диктовалась динамикой клинико-параклинических симптомов в первую очередь достижением регресса кишечных симптомов (урегчение частоты стула, уменьшение количества крови и слизи в кале, снижение интенсивности болевого абдоминального синдрома) и снижением показателей активности воспалительного процесса. В дальнейшем подбор доз осуществлялся индивидуально.

По показаниям проводилась инфузионная терапия, применялись спазмолитики, антибиотики, гемостатики (витамин К и его гомологи (викасол), аминокaproновая кислота), кальций Дз никомед в возрастных дозировках общепринятыми курсами.

Вспомогательная терапия включала энтеросорбенты, пробиотики, антианемические, ферментные и поливитаминные препараты.

В периоде ремиссии легких форм болезни Крона «Салофальк» назначали из расчета 15–30 мг/кг в 1 сут., подросткам — 1,0–1,5 г/сут. длительно.

В периоде клинико-лабораторной ремиссии среднетяжелых форм болезни Крона проводилась отмена кортикостероидов на фоне индивидуально подобранных доз препаратов месалазина.

У детей с тяжелыми формами болезни Крона задачей комбинированной терапии кортикостероидами и цитостатиками было максимальное снижение доз кортикостероидов и их отмена при сохранении режима дозирования азатиоприна из расчета 1,0–1,5 мг/кг в 1 сут.

По данным непосредственных результатов лечения полная клинико-лабораторная ремиссия была достигнута у 72,8% больных. В эту группу больных вошли все дети с легкой формой заболевания и 59,5% больных со среднетяжелой формой болезни, ответивших на монотерапию кортикостероидами. У пациентов данной когорты при выписке из отделения отмечено улучшение общего состояния, отсутствие жалоб, болевого абдоминального синдрома, патологических примесей (крови) в стуле, нормализация частоты и характера стула, повышение массы тела, что подтверждалось результатами эндоскопических исследований.

В 29,7% случаев диагностирована неполная клинико-лабораторная ремиссия, на что указывала сохранность жалоб астенического характера, нарушение консистенции

стула, положительная реакция Грегерсена, диспротеинемия, повышенные показатели тимоловой пробы, анемия II степени. Данную группу больных составили дети и подростки с тяжелой и среднетяжелой формами болезни Крона, получавших комбинированную терапию системными кортикостероидами с азатиоприном.

По данным катамнестических наблюдений через один год 49% детей не имели клинико-эндоскопических признаков рецидива заболевания, 41% больных поступили в отделение с симптомами обострения болезни, что в ряде случаев было обусловлено самостоятельной отменой кортикостероидов и иммунодепрессантов или изменением режима их дозирования; 10% пациентов было прооперировано в связи с неэффективностью консервативной терапии.

Выводы

Наиболее характерными симптомами дебюта болезни Крона в детском возрасте являются рецидивирующая лихорадка, задержка роста, дефицит массы тела, анемия, абдоминальные боли, не сопровождающиеся изменениями частоты и характера стула, наличие (за редким исключением) патологических примесей (кровь) в испражнениях.

Клинические проявления болезни определяются степенью активности воспалительного процесса и топикой поражения кишечника. Легкие формы заболевания чаще отмечаются у больных с поражением толстой кишки, а среднетяжелые и тяжелые — при локализации патологического очага в терминальном отделе тонкой кишки. Лабораторные исследования крови — анемия, лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, ускорение СОЭ, повышение активности острофазовых белков крови характерны для больных с тяжелыми и среднетяжелыми формами болезни Крона.

Дифференцированный выбор лекарственных средств патогенетической терапии определяется формой болезни Крона. Комплексная терапия базисными препаратами — месалазин («Салофальк»), системные кортикостероиды, иммунодепрессанты в сочетании с лечебной смесью Modulen IBD позволяют в 50% случаев при легких и среднетяжелых формах достичь быстрой клинико-лабораторной ремиссии. Рецидивы среднетяжелых и тяжелых форм болезни связаны преимущественно с нарушением режима дозирования лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Э.И., Румянцев В.Г. Болезнь Крона у детей // Педиатрия. — 2002. — № 6. — С. 5—79.
2. Алиева Э.И., Халиф ИЛ, Мазанкова Л.Н. Консервативное лечение неспецифического язвенного колита и болезни Крона у детей // Детский доктор. — 2000. — №2. — Р. 36—41.
3. Болезнь Крона у детей и подростков. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. — М, 2010. — 15 с.
4. Водилов О.В., Курохтина И.С., Лебедева С.В., Мазанкова Л.Н. Возрастные особенности клинических проявлений болезни Крона у детей // РМЖ. — 2005. — Т. 13, №3. — С. 173.
5. Мазанкова Л.Н., Халиф ИЛ, Водилов О.В. Болезнь Крона у детей. Монография, 2008. — 96 с.
6. Парфёнов А.И. К 70-летию описания терминального илеита // Consilium medicum. Прил. — 2002. — №2. — Р. 33—37.
7. Румянцев В.Г., Щиголева Н.Е. Болезнь Крона в детском возрасте // Consilium medicum. — 2002. — Т. 4, № 6. — С. 1—20.
8. Шифрин О.С. Болезнь Крона: особенности патогенеза, клиники, лечения // Consilium medicum. — 2001. — Т. 3, №6. — С. 261—267.
9. Gibson P., Kruis W., Greinwald R., Mueller R. A combined delayed and extended release formulation of mesalazine demonstrates better clinical outcome in distal, active ulcerative colitis than a solely delayed release formulation // Gut. — 2009. — V. 58 (suppl. II). — A 325 (P1092).
10. Goebell H., Klotz U., Nehlsen B., Leyer P. Oroileal transit of slow release 5-aminosalicylic acid // Journal List. Gut. — 1993. — V. 34 (5). — PMC 1374187.
11. Kruis W., Kiudelis G., Raczi I. et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy randomized, noninferiority trial // Gut. — 2009. — 58 (II). — P. 233—240.
12. Van Assche G., Dignass A., Reinisch W. et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situation // J. Crohn's and Colitis. — 2010. — № 4. — P. 63—101.

КЛИНИЧНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ХВОРОБЫ КРОНА У ДЕТЕЙ

М.Ф. Денисова, Н.В. Чернега, Н.М. Музыка, М.Б. Дыба, Т.Д. Задорожна, Т.М. Арчакова

ДУ «Институт педиатрии, акушерства та гинекологии НАМН Украины», м. Киев

Наведено результати аналізу анамнестичних даних, клінічних проявів, показників лабораторно-інструментальних обстежень у дітей з хворобою Крона. Наведено диференційовані схеми лікування залежно від форми хвороби, безпосередні та віддалені результати терапії, можливі чинники рецидивів захворювання.

Ключові слова: діти, хвороба Крона, клініка, діагностика, лікування.

CLINICAL PECULIARITIES AND EFFICACY OF THE PATHOGENETIC THERAPY OF PEDIATRIC PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE

M.F. Denisova, N.V. Chernega, N.N. Muzyka, M.B. Dyba, T.D. Zadorozhna, T.N. Archakova

SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine», Kiev

The article presents results of the analysis of anamnestic data, clinical manifestations, parameters of the instrumental and laboratory investigations in pediatric patients with Crohn's disease. The schemes of differential treatment have been presented depending on the disease forms, as well as the immediate and long-term results of therapy, and possible reasons for the disease relapses.

Key word: children, Crohn's disease, diagnostics, treatment.

НОВОСТИ

Юным пациентам «Охматдета» будет помогать международная фармкомпания

Национальная детская специализированная клиническая больница «ОХМАТДЕТ» заключила Меморандум о взаимопонимании с международной компанией «Санофи-Авентис Украина», сообщает УНН.

Документ подписали Главный врач «Охматдета» Юрий Гладуш и Генеральный директор ООО «Санофи-Авентис Украина» Жан-Поль Шоер. Меморандум определяет области сотрудничества между Санофи и Национальной детской специализированной клинической больницей «ОХМАТДЕТ» до 2014 года.

Основными согласованными сферами сотрудничества в области детской онкогематологии в рамках Меморандума является оказание психологической помощи и социальной реабилитации детей с онкогематологическими заболеваниями, находящихся на стационарном лечении в «Охматдете». Санофи способствовать оборудованию и регулярному наполнению детской библиотеки, аудио-и видеотеки в соответствии с потребностями больницы и отделения, поддерживать программы социальной реабилитации детей путем обеспечения необходимыми расходными материалами для проведения творческих занятий и т.п.

Одним из пунктов меморандума также сотрудничество над образовательной программой для специалистов в области детской онкогематологии и трансплантации костного мозга (Санофи поддерживает проведение ежегодной тематической конференции и образовательных программ для врачей, направленные на улучшение их профессионального опыта) и сотрудничество

для улучшения доступа к инновационным лекарствам компании в сфере онкогематологии и трансплантации костного мозга путем улучшения анализа и планирования медикаментозных потребностей.

«К проблеме онкозаболеваний у детей невозможно относиться равнодушно, особенно в Украине, где доступ к лечению и сопровождение больных детей требует значительного улучшения. Санофи — компания, имеющая многолетний глобальный опыт заботы о пациентах с онкозаболеваниями, в том числе детей, поэтому помощь в лечении, содействие профессиональному обучению и обмену опытом между украинскими и международными специалистами, а также поддержка маленьких пациентов во время трудного и длительного лечения является для нас приоритетом. Подписание Меморандума о взаимопонимании с больницей «ОХМАТДЕТ» стало логичным шагом для нашей компании, которая, кроме предоставления инновационных и качественных препаратов, уже длительное время сотрудничает с государственными органами власти, специалистами здравоохранения и организациями пациентов. Отныне мы будем предоставлять еще более масштабную поддержку «Охматдета» и призываем всех объединить усилия ради украинских детей, которые ежедневно борются с раком», — сказал генеральный директор «Санофи-Авентис Украина» Жан-Поль Шоер.

Напомним, Государство покрывает лишь 25% затрат взрослой онкологии и около 90% детской.

Источник: <http://medexpert.org.ua>

МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ*

О.К. Нетребенко**

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Первые 1000 дней существования человека определяют его здоровье, продолжительность жизни, и из этих 1000 дней первые 270 (период беременности) играют важную, а зачастую основополагающую роль. Нарушение внутриутробного роста увеличивает частоту развития ожирения, ишемической болезни сердца, резистентности к инсулину и ряд других заболеваний во взрослой жизни. Склонность к формированию этих заболеваний является следствием нарушений внутриутробного окружения/питания, что часто сопровождается задержкой внутриутробного развития. Процесс влияния неблагоприятных факторов на ранних критических этапах развития плода на состояние структуры ткани, органов и их функционирование именуется внутриутробным программированием. Доказано, что недостаточное или избыточное питание беременной женщины, а также дефицит отдельных нутриентов программируют изменения.

Ключевые слова: внутриутробное программирование, нутриенты, программирование питанием

В структуре летальности населения РФ 56–57% приходится на долю сердечно-сосудистых заболеваний. Причины высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний во всех развитых странах практически аналогичны. В них можно включить изменение характера питания, потребление обильной жирной пищи, снижение двигательной активности и многие другие факторы цивилизации. Однако среди всех хорошо известных причин ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний стали более отчетливо видны скрытые причины, связанные с ранним периодом развития ребенка и формированием предрасположенности к социально-значимым заболеваниям.

Появились данные том, что первые 1000 дней существования человека определяют его здоровье, продолжительность жизни, и что из этих 1000 дней первые 270 (период беременности) играют важную, а зачастую основополагающую роль.

Многочисленные эпидемиологические и клинические исследования показывают, что нарушение внутриутробного роста увеличивает частоту развития ожирения, ишемической болезни сердца, резистентности к инсулину и ряд других заболеваний во взрослой жизни. Детальный морфометрический анализ результатов эпидемиологических исследований позволил продемонстрировать, что определенные параметры внутриутробного развития определяют специфические заболевания взрослого человека. Например, младенец с внутриутробной гипотрофией и низким ponderальным индексом более склонен к развитию сахарного диабета 2-го типа по сравнению с маловесным ребенком пропорционального сложения [1]. Эти исследования и наблюдения позволили сформулировать концепцию о внутриутробных истоках взрослых болезней. Склонность к формированию этих заболеваний является следствием нарушений внутриутробного окружения/питания, что часто сопровождается задержкой внутриутробного развития. Процесс влияния неблагоприятных факторов на ранних критических этапах развития плода на состояние структуры ткани, органов и их функционирование

получил название внутриутробного программирования [2].

Определение факторов внутриутробного программирования и оценка последствий их влияния помогут снизить отдаленные риски развития патологических процессов.

К настоящему времени достоверно установлено несколько факторов неблагоприятного внутриутробного программирования развития плода. Доказано, что недостаточное или избыточное питание беременной женщины, а также дефицит отдельных нутриентов программируют изменения метаболизма плода, которые персистируют в дальнейшей жизни.

Недостаточное питание в период беременности

В понятие «недостаточное питание плода» включают дефицит белка, калорий, отдельных микронутриентов, а также гипоксию в процессе беременности, анемию. Первое крупное эпидемиологическое исследование в этом направлении провели D. Barker et al., которые сопоставили массу тела при рождении более 15 000

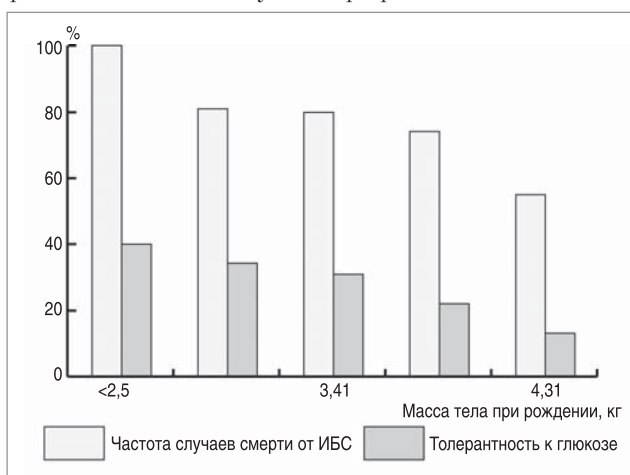


Рис. 1. Частота случаев смерти от ИБС и случаев развития диабета/нарушения толерантности к глюкозе в зависимости от массы тела при рождении (гипотеза Баркера)

*Опубликовано: Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2012. — Т. 11, №5.

**Нетребенко Ольга Константиновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова. Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1. Тел. (495) 725–7067.

граждан Хертфордшира, родившихся в 1928–1935 гг., имевших нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет и умерших от ишемической болезни сердца (рис. 1). Результаты исследования показали, что низкая масса тела при рождении с высокой степенью достоверности увеличивала риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [3]. На протяжении последних 10 лет проведено множество исследований, подтверждающих эту гипотезу, однако точные механизмы такого влияния остаются неясными. Считается, что период внутриутробного развития характеризуется высокой пластичностью всех метаболических систем организма, высокой чувствительностью к факторам окружающей среды, поэтому нарушение питания матери, маточно-плацентарного кровообращения, а также гипоксия и стресс приводят к задержке внутриутробного развития плода и, возможно, формируют так называемый «экономный фенотип», который в последующем способствует накоплению жировой ткани, нарушению липидного обмена и формированию метаболического синдрома.

Классическим примером влияния дефицита питания на процессы программирования явился голод в Голландии, имеющий место зимой 1944–1945 гг., когда на протяжении нескольких месяцев было нарушено снабжение населения продовольствием. Родившиеся после голодного времени дети имели снижение массы тела и приобрели впоследствии (в среднем к 50 годам) ожирение и инсулинорезистентность [4]. По мнению P.D. Glukman et al., ребенок, родившийся от неблагоприятно протекавшей беременности, прогнозирует неблагоприятную ситуацию после рождения, при этом организм выстраивает стратегию подготовки к выживанию: у детей — маленький рост, ранний пубертат, изменение гормональной оси, изменение поведения, увеличение резистентности к инсулину, склонность к накоплению жировой ткани [5].

Экспериментальные исследования позволили понять некоторые механизмы внутриутробного программирования. Ограничение поступления белка и калорий в период беременности приводило к рождению животных с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), сопровождающейся нарушением развития почек, в частности, достоверным снижением числа и объема нефронов [6]. Следует помнить, что общее число нефронов устанавливается и формируется до рождения ребенка, и после рождения новые нефроны не образуются. Число нефронов в почках является критическим фактором развития хронической почечной недостаточ-

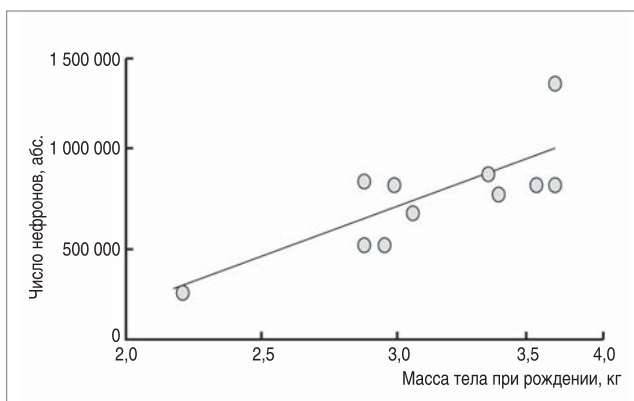


Рис. 2. Количество нефронов в зависимости от массы тела при рождении

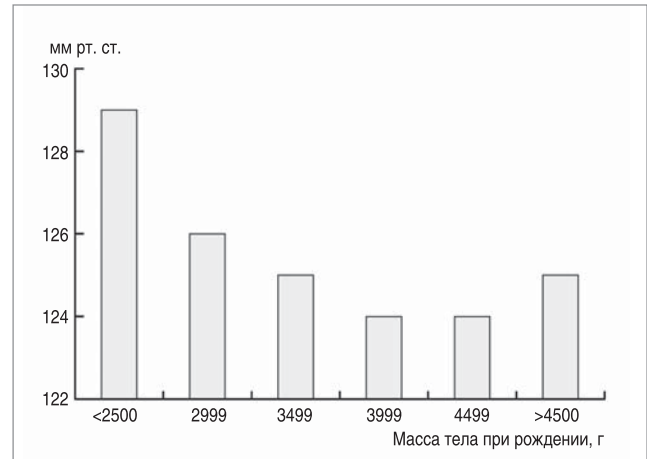


Рис. 3. Уровень систолического давления в зависимости от массы тела при рождении, n=5960

ности, поскольку снижение числа нефронов приводит к развитию гломерулярной гипертензии и является триггером формирования «порочного» круга потери функции оставшихся нефронов (рис. 2) [7]. Поэтому недоношенные и дети со ЗВУР во взрослом возрасте предрасположены к развитию артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца. Данные экспериментальных и клинических исследований подтверждают эту теорию (рис. 3) [8,9].

Нарушение внутриутробного питания и рождение детей с малой массой тела являются фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа во взрослом возрасте. Экспериментальные исследования на животных показали, что снижение уровня белка и калорийности рациона в период беременности, а также искусственная внутриутробная гипоксия приводят к одинаковым результатам: снижению числа β -клеток поджелудочной железы и развитию инсулинорезистентности в дальнейшем. Молекулярные механизмы этого явления связаны с нарушением экспрессии основных генов, регулирующих адекватное развитие клеток поджелудочной железы (Pdx1) и генов-транспортеров глюкозы (Glut4) [10]. Экспериментальные исследования неблагоприятно протекающей беременности на моделях животных демонстрируют разнообразные нарушения состояния β -клеток. В некоторых моделях (гипоксия и ограничение белка) не выявлено нарушения состояния и общей массы β -клеток до 7-й недели постнатальной жизни, далее наблюдалось снижение массы β -клеток до 50% по сравнению с контрольной группой. В этой модели отмечено снижение пролиферации β -клеток, а также снижение васкуляризации островков Лангерганса. Отмечалось снижение экспрессии генов Pdx1, а также хроническое повышение уровня свободных радикалов в тканях поджелудочной железы. В модели ограничения калорийности рациона в период беременности уже у новорожденных животных наблюдалось снижение массы тела, массы поджелудочной железы, содержания инсулина и плотности островков Лангерганса и массы β -клеток [11]. Интересно отметить, что в этой модели наблюдалось повышение уровня глюкокортикоидов в сыворотке крови плода, что, возможно, и является биохимическим механизмом выявленных нарушений, так как уже было показано, что повышение уровня глюкокортикоидов нарушает нормальную дифференциацию β -клеток и снижает экспрессию Pdx1 [12]. Во все моделях

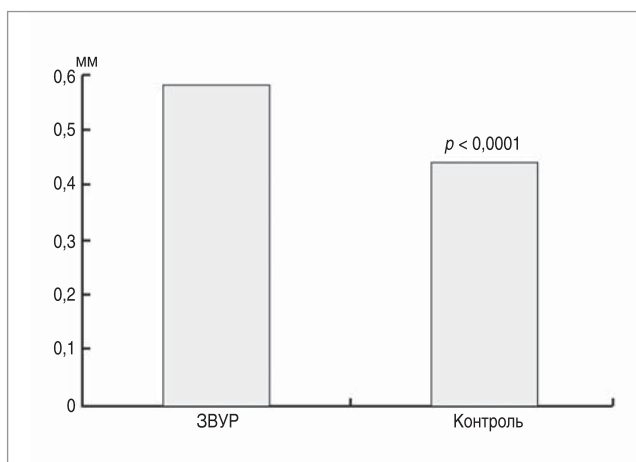


Рис. 4. Средняя толщина стенки аорты (мм) у здоровых детей (контрольная группа) и детей со ЗВУР

животных наблюдались нарушение толерантности к глюкозе, склонность к развитию ожирения и метаболического синдрома. Следует отметить, что у животных со ЗВУР в модели низкокалорийного рациона диеты не наблюдалось в тестах нарушения толерантности к инсулину в периоде новорожденности, однако в возрасте 10 недель появились признаки снижения чувствительности к инсулину, а к 15-й неделе жизни — уже достоверные нарушения при проведении глюкозо-толерантного теста [13]. Гипоксия плода вызывает специфические нарушения в сердечно-сосудистой системе. Гистологические исследования продемонстрировали, что именно сердце является наиболее чувствительным к гипоксии органом. Экспериментальные исследования показывают, что гипоксия в период беременности вызывает снижение пролиферации клеток миокарда, что приводит к снижению толщины сердечной мышцы. Первый морфологический дефект, связанный с гипоксией плода, — разная степень отслоения эпикарда от сердечной мышцы, причем распространенность этого дефекта прямо коррелирует с тяжестью гипоксии [14].

В клинических исследованиях новорожденных детей со ЗВУР было выявлено достоверное увеличение толщины аорты, что, по данным исследователей, увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний во взрослой жизни (рис. 4) [15].

Избыточное питание во время беременности

Во время беременности избыток поступления пищевых веществ можно рассматривать в трех основных вариантах — ожирение и/или диабет у беременной, избыточное поступление насыщенных жиров и/или белка и избыточная прибавка массы тела за время беременности. Ожирение у женщин фертильного возраста является серьезной проблемой всех развитых стран. Ожирение в период беременности увеличивает риск невынашивания, риск эклампсии и гестационного диабета [16]. Эти осложнения, в свою очередь, увеличивают риск неблагоприятного программирования метаболизма плода с развитием избыточной жировой ткани и снижением чувствительности к инсулину [17]. По данным P. Catalano et al., оценка резистентности к инсулину у беременной и плода с использованием индекса HOMA-IR показала достоверно их более высокие значения у плодов женщин с ожирением [18]. Увеличение частоты случаев ожирения у беременных женщин сопровождается



Рис. 5. Возможная взаимосвязь питания матери и макросомии плода (по N. Sirimi, 2010)

ростом случаев макросомии плода и новорожденного и ранним развитием избыточной массы тела (в первые полгода жизни) у младенца [16]. Ожирение до и во время беременности является существенным фактором риска развития ожирения у потомства. Механизм влияния избыточного веса беременной на метаболический статус плода представлен на рис. 5 [19]. Ожирение и избыточное питание беременной женщины увеличивает уровень глюкозы и инсулина плода, далее увеличивается синтез лептина и его секреция адипоцитами плода, что в свою очередь еще больше повышает уровень глюкозы, инсулина, лептина, модулирует метаболический ответ нейронов гипоталамуса с развитием макросомии плода и новорожденного и программирует рост индекса массы тела (ИМТ) у потомства. В период беременности при ожирении плод получает как бы избыточное питание. Дополнительный вклад в программирование метаболизма плода и новорожденного привносит нарушение липидного обмена и другие метаболические нарушения, присущие течению ожирения. Ожирение, как известно, сопровождается процессами хронического воспаления. У беременных женщин с ожирением выявлено повышение продукции провоспалительных цитокинов и других показателей хронического воспаления [20]. У плодов

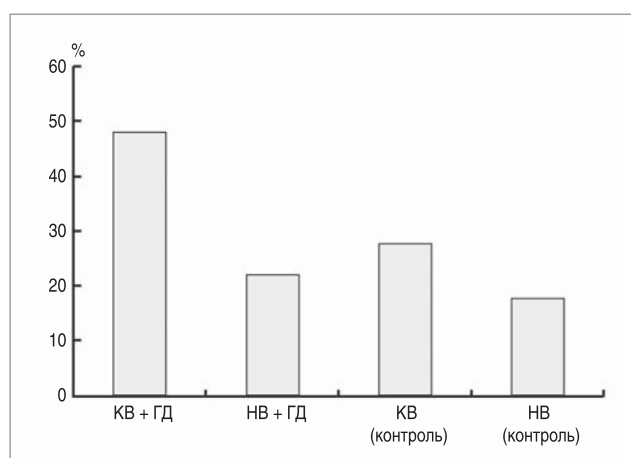


Рис. 6. Частота случаев метаболического синдрома (%) у детей в зависимости от массы тела при рождении и ГД у матери. KB — крупный вес, НВ — нормальный вес, ГД — гестационный диабет

матерей с ожирением выявлена тенденция к повышению уровня С-реактивного белка (СРВ) и достоверно более высокие уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6) и лептина [18].

В последние годы появились интересные экспериментальные данные, связывающие высокожировую рацион в период беременности с состоянием работы гипофизарно-гипоталамической системы. В работе G. Chang et al. показано, что высокожировая рацион в период беременности программирует у плода пролиферацию гипоталамических пептид-продуцирующих (галинин, энкефалин и др.) нейронов, увеличивающих риск развития избыточного веса и ожирения [21].

Следует отметить, что программирующим влиянием обладает также высокая прибавка в весе у здоровых женщин с адекватным индексом массы тела и рождением крупного плода. Есть доказательства того, что рождение крупного младенца вне зависимости от ИМТ матери и наличия гестационного диабета (ГД) увеличивает у него риск развития метаболического синдрома к 5-летнему возрасту, причем большее значение имеет рождение с крупным весом даже без ГД у матери (рис. 6) [22].

Существует значительное количество доказательств влияния ожирения в период беременности на потомство, это влияние выходит далеко за пределы периода младенчества, увеличивая риск ожирения и проблем со здоровьем у потомков уже во взрослом возрасте. Полученные данные позволяют говорить, что ожирение в период беременности создает значительный риск развития разнообразных метаболических нарушений у потомства и таким образом влияет на состояние здоровья следующего поколения [23].

Особый интерес исследователей направлен на изучение влияния потребления белка на развитие плода и новорожденного. Мы уже упоминали влияние ограничения поступления белка, развитие ЗВУР на дальнейшее состояние здоровья ребенка и взрослого человека. Имеет ли значение поступление избыточного количества белка в период беременности?

Есть несколько экспериментальных исследований в этом направлении с противоречивыми результатами. По данным C. Rehfeldt et al., у новорожденных свинок от беременности, протекавшей с избыточным потреблением белка, отмечалась меньшая масса тела по сравнению с контрольной группой [24].

По другим данным, характер влияния высокобелковой диеты в период беременности зависит от пола

потомства. У особей женского пола, родившихся от беременности с высоким потреблением белка, отмечается более высокое отложение жира в постнатальном периоде, у особей мужского пола — артериальная гипертензия с симптомами гломерулосклероза (рис. 7) [25].

Эпидемиологическое исследование, проведенное в Австралии, показало, что у детей от беременности, протекавшей с повышенным потреблением белка, наблюдается более низкий ponderальный индекс при рождении [26].

Дефицит железа и железодефицитная анемия (ЖДА)

Среди микронутриентов, особенно важных в период беременности, способных программировать состояние здоровья на долгие годы, следует выделить железо, в связи с тем, что именно дефицит железа наиболее широко распространен среди женщин фертильного возраста.

Последствия дефицита железа в период течения беременности стали известны довольно давно, однако большинство исследований проводилось на экспериментальных животных моделях. Эти исследования позволяют оценить важнейшую роль железа в развитии мозга плода. Установлено, что недостаток железа в период перинатального развития у крыс уменьшает размеры гиппокампа, а также изменяет его нейрохимический профиль во взрослом возрасте [27]. Эти изменения влекут за собой снижение энергетического метаболизма, активности и пластичности клеток мозга, что является основой для развития поведенческих и психомоторных нарушений в последующем. В другом исследовании на модели крыс была сделана попытка идентифицировать время наибольшей чувствительности плода к дефициту железа в период беременности [28]. В этой модели был индуцирован дефицит железа на разных стадиях развития плода. Результаты исследования позволили сделать вывод, что дефицит железа в предконцептуальный период и в первом триместре беременности вызывал наиболее глубокие изменения у плода. По мнению авторов, дефицит железа в эти возрастные периоды существенно снижает запасы железа у плода, прежде всего, вызывая снижение уровня железа в тканях мозга. Последствия дефицита железа в антенатальном периоде в этой работе выражались в виде снижения проводимости слуховых сигналов в дальнейшей жизни лабораторного животного. Аналогичная работа, проведенная в клинических условиях итальянскими учеными, показала, что у детей, перенесших анемию в младенчестве, в возрасте 1,5 лет отмечается задержка в проведении звуковых сигналов, что подтверждает результаты экспериментальных исследований по нарушению миелинизации нервных волокон вследствие ЖДА [29].

По другим данным, снижение уровня железа в ткани мозга у плода наблюдается при дефиците железа без развития железодефицитной анемии. Экспериментальные исследования на приматах позволили обнаружить аналогичное влияние дефицита железа в период беременности на обеспеченность железом потомства [30]. Также на модели приматов было доказано, что недостаточная обеспеченность железом в период беременности изменяет поведение потомства в более старшем возрасте. Обезьяны в группе железодефицитных матерей в возрасте 6–12 мес. (что коррелирует с возрастом 2–4 года у человека) при проведении тестов показали меньшее внимание, снижение активности [31].

Данные экспериментальных исследований нужно принимать во внимание для понимания механизмов влияния дефицита железа, однако для оценки роли

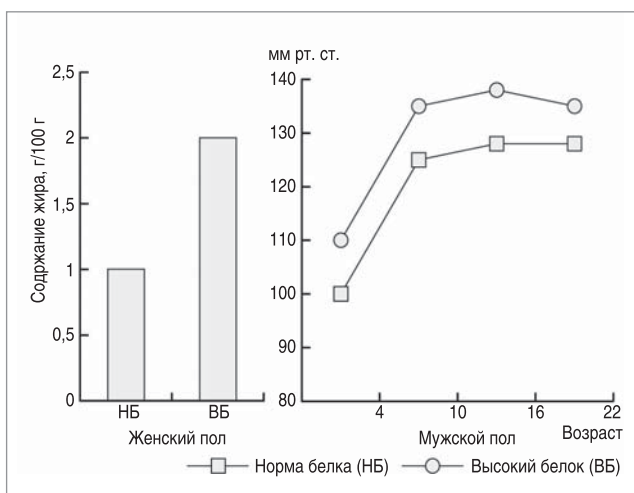


Рис. 7. Показатели систолического АД в разном возрасте и уровень жира в организме животных разного пола

дефицита железа у младенца необходимы клинические исследования.

Последствия дефицита железа у детей первого года жизни изучались в целом ряде крупных клинических интервенционных исследований, 27 из которых включены в мета-анализ, проведенный S. Grantham-McGregor [32]. Практически во всех исследованиях отмечаются социально-эмоциональные отличия детей 1-го года жизни с анемией: меньшая контактность, плаксивость, неуверенность. Исследования последнего десятилетия показали долговременные последствия ЖДА, которые выходят за рамки младенчества и сохраняются в дошкольном, школьном и юношеском возрасте. Исследования в Коста-Рике показали, что дети, перенесшие ЖДА на первом году жизни, получавшие терапию препаратами железа и имеющие впоследствии нормальный уровень гемоглобина (Hb) в дошкольном возрасте, имели худшие показатели интеллектуального развития и тонкой моторики по сравнению с группой детей, не имевших ЖДА в младенчестве [33]. В литературе приводятся данные по развитию детей школьного возраста, перенесших анемию в младенчестве. В этой группе отмечено снижение когнитивных функций, хуже показатели в математических тестах, правописании, тонких моторных навыков. Отмечены также нарушения в социально-эмоциональной сфере: проблемное поведение, чаще ощущения тревоги и беспокойства, проблемы с вниманием и сосредоточением.

Долговременные неблагоприятные последствия анемии в младенчестве заставляют искать истоки и причины развития анемии у детей первого года жизни. Среди многих составляющих важное место в развитии анемии в младенчестве занимает наличие анемии в предконцептуальный период и на ранних сроках беременности. Одно из последних исследований в Великобритании показывает, что анемия на ранних сроках беременности влечет за собой неблагоприятные последствия в виде преждевременных родов, задержки внутриутробного развития и нарушения психоневрологического развития детей [34]. Анемия в период беременности является фактором риска развития ЖДА в младенчестве [35]. Более того, анемия в период беременности влияет на показатели развития и школьных успехов потомства. Исследование когорты беременных женщин в 1966 г. в Финляндии и последующее наблюдение за их потомством показало, что уровень анемии у матери достоверно коррелировал со школьными успехами потомства. При уровне Hb выше 110 г/л в период беременности у детей были выше показатели школьных успехов и более высокий шанс получить высокий уровень образования в возрасте 31 года жизни [36].

Жирные кислоты семейства омега-3 в питании беременных женщин

Другим важным микронутриентом, дефицит которого широко распространен в развитых странах, являются полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) семейства омега-3. Для нормального роста и развития плода необходимо адекватное наличие ПНЖК в организме беременной женщины. Так как эссенциальные жирные кислоты не синтезируются в организме человека, то необходимо, чтобы беременная женщина получала их в достаточном количестве с рационом. Линолевая (ЛА) и альфа-линоленовая (АЛА) считаются единственными эссенциальными жирными кислотами для млекопитающих. ЛА (омега-6) и АЛА (омега-3) жирные кислоты содержатся в растительных маслах. АЛА — в основном в

зеленых листовых продуктах. Однако метаболизм этих жирных кислот и превращение в длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДЦПНЖК) — докозагексаеновую (ОНА) и арахидоновую (АА) — представляют собой довольно медленный процесс, поэтому более благоприятно получать ДЦПНЖК с пищей. ДЦПНЖК содержатся в большом количестве в яичном желтке (АА), жирной рыбе (ДНА). Доказана быстрая и эффективная конвертация ЛА в АА. В то же время исследования Brenna (2009) показали снижение активности конвертации АЛА в активные метаболиты — эйкозапентаеновую кислоту (ЕРА) и ДНА, более того, увеличение уровня ЛА в рационе еще более снижает содержание ДНА и ЕРА в организме [37]. В этом исследовании также было продемонстрировано, что дополнительное введение в рацион АЛА практически не повышает уровень ДНА в организме (<1%). Исследования эффективности конверсии АЛА в ЕРА и ДНА показали, что оптимальное соотношение ЛА/АЛА должно приближаться к 1:1 для достижения максимальной продукции ДНА [38]. Это соотношение существенным образом отличается от рекомендуемого в настоящее время 10:1 в пользу ЛА.

Влияние ДНА на развитие мозга является одной из широко обсуждаемых проблем детской нутрициологии. Для того чтобы понять механизм влияния ДНА, нужно представить степень развития мозга плода и новорожденного. Мозг новорожденных содержит около 100 триллионов нейронов. Несмотря на гигантское число клеток, мозг нуждается в дальнейшем развитии. Нервные клетки маленького размера и случайным образом контактируют друг с другом. Практически 80% дендритов появляется после рождения ребенка. Количество синапсов увеличивает параллельно с развитием дендритов. Каждый нейрон может образовывать более 15 000 точек контакта, то есть синапсов с другими нейронами. Сразу после рождения наблюдается всплеск формирования синапсов, при этом в коре мозга образуется 2 млн синапсов каждую секунду. Процесс получения и обработки информации зависит от взаимодействия и взаимосвязи нервных клеток.

Концентрация ДНА в растущем мозге ребенка прогрессивно увеличивается практически в 30 раз. Пик концентрации ДНА приходится на возраст 6 лет и далее на протяжении всего периода детства продолжается аккумуляция АА и ДНА в мозге. Наиболее высока концентрация ДНА в синаптических мембранах и сетчатке глаза. ДНА играет критическую роль в адекватном функционировании белков в составе мембранных комплексов, включая зрительный пигмент (родопсин), рецепторы нейротрансмиттеров, и белков, осуществляющих перенос сигналов (G-proteins). Экспериментальные исследования показывают, что высвобождение АА и ДНА из мембраны под действием фосфолипазы A2 абсолютно необходимо для нормального роста нейронов, так как эти ДЦПНЖК активируют белок-рецептор синтаксин-3, необходимый для роста аксонов [39]. Доказано, что увеличение концентрации ДНА увеличивает активность синтеза астроцитов, увеличивает количество дендритов и их разветвленность [40]. Наличие ДНА в экспериментальных исследованиях увеличивает нейрогенез нейро-стволовых клеток [41].

Эти данные свидетельствуют о возможности влияния ДНА на ранних этапах развития на психомоторное развитие детей.

Многочисленные экспериментальные, морфологические и клинические исследования показали, что обеспе-

ченность или дефицит ДНА в рационе беременной женщины, кормящей матери или рационе ребенка первых лет жизни влияют существенным образом на когнитивные функции. Причем возраст проявления этих нарушений может быть различным. Например, снижение уровня циркулирующего в плазме ДНА у детей грудного возраста проявлялось в специфических нарушениях когнитивности в виде снижения скорости решения проблемы, внимания; у детей раннего возраста — в виде нарушения способности к сосредоточению [42,43]. Продemonстрировано достоверное снижение внимания у детей в возрасте 12 и 18 мес [44]. У дошкольников и школьников — нарушения памяти и внимательности [45]. Более того, имеются данные об улучшении обучаемости и развития школьников, получавших в младенчестве добавки ДНА, хотя в более ранние сроки никаких изменений не было выявлено. В этом отношении представляет интерес исследование L. Krabbendam et al., в котором показано, что снижение уровня ДНА в крови новорожденных детей впоследствии (в возрасте 7 лет) сопровождается поведенческими нарушениями. Интересно отметить, что эти нарушения не зависели от уровня ДНА в крови в возрасте 7 лет [46]. По представленным данным, у детей с более высоким уровнем ДНА увеличена способность реакции на новшества, более высокие способности решить проблему, более быстрая обработка сигналов, а, следовательно, более быстрая реакция.

Таким образом, характер питания беременной женщины существенным образом влияет на состояние здо-

ровья, продолжительность жизни и качество жизни потомства. И избыточное, и недостаточное питание может программировать развитие ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний и диабета 2-го типа у подростков и взрослых, а дефицит отдельных нутриентов (особенно железа и жирных кислот омега-3) нарушает психоэмоциональное развитие и снижает когнитивные функции у детей.

Говоря о питании беременных женщин, следует отметить, что неблагоприятное влияние на плод у женщин с ожирением, диабетом, избыточной прибавкой веса можно уменьшить при использовании в питании пробиотиков и жирных кислот омега-3. В ряде работ представлено благоприятное действие пробиотиков на предупреждение ожирения и развитие иммунитета, благоприятное системное воздействие на другие органы и системы организма. Именно это позволяет рекомендовать включение пробиотиков в рацион беременной женщины. Использование продуктов, обогащенных пробиотиками, является приоритетным перед лекарственными формами, так как профилактическое действие и профилактические дозы связаны именно с этими продуктами. Одним из новых продуктов, содержащих основательно изученные пробиотики с культурами *L. rhamnosus* и *B. lactis*, является молочный напиток для беременных и кормящих женщин «Мама и Я», разработанный в научно-исследовательском центре компании «Нестле».

Литература находится в редакции

METABOLIC PROGRAMMING IN THE ANTENATAL PERIOD

O.K. Netrebenko

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The first 1000 days of human existence determine a child's health, lifetime, and of these 1000 days the first 270 (period of pregnancy) play an important, often decisive role. Disturbances of intrauterine growth increase the incidence of development of obesity, ischaemic heart disease, insulin resistance and a number of other diseases later in adulthood. Tendencies to development of these diseases results from disorders of intrauterine environment/nutrition, which often is associated with delay of intrauterine growth. The influence of adverse factors at early critical stages of development of the fetus on the state of the structure of tissues, organs and their functioning is called intrauterine programming. As has been shown, insufficient or excessive nutrition of a pregnant woman and also deficit of particular nutrients programme changes.

Key words: intrauterine programming, nutrients, nutrition programming.

Список литературы находится в редакции.

ОПТИМІЗАЦІЯ ХАРЧУВАННЯ ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ*

В.К. Козакевич, Е.Б. Козакевич

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Мета: вивчення клінічної ефективності використання молочної суміші «Малютка premium 3» з пребіотиками та нуклеотидами для харчування дітей від 12-ти місяців.

Пацієнти і методи. Суміш «Малютка premium 3» з пребіотиками та нуклеотидами отримували 37 дітей віком від 1 до 3 років (18 дівчаток і 19 хлопчиків). 12 дітей були практично здоровими, а решта мали анемію, гіпотрофію, функціональні розлади шлунково-кишкового тракту, атопічний дерматит. Тривалість спостереження становила 3 місяці. Усім дітям були проведені загальноклінічні аналізи крові, сечі, копрограма, аналіз калу на дисбактеріоз до та після випробування.

Результати. Встановлено добру переносимість даного продукту, як відносно здоровими дітьми, так і дітьми з особливими потребами в харчуванні. Клінічно було відмічено нормалізацію кількості випорожнень, оптимізацію характеру калових мас. У мікробіологічному дослідженні калу, яке проводилось дітям до початку введення суміші «Малютка premium 3» з пребіотиками та нуклеотидами і через місяць застосування, достовірно відмічено підвищення активності нормальної мікрофлори кишечника та зменшення умовно-патогенної флори.

Висновки. Застосування суміші дітям після 12-ти місяців є оптимальним з метою профілактики або лікування мінімальних шлунково-кишкових дисфункцій.

Ключові слова: діти раннього віку, коров'яче молоко, дитяча молочна суміш, пребіотики, нуклеотиди.

Вступ

Сьогодні немає сумнівів, що харчування дітей у ранньому віці має великий вплив на їхній подальший розвиток і стан здоров'я. Якщо донедавна основна увага приділялась особливостям харчування дітей першого року життя, то останнім часом акцент робиться на питаннях харчування дітей другого та третього року життя, що пояснюється його впливом на формування здоров'я дитини, фізичний та інтелектуальний розвиток, зменшення ризику розвитку анемії, гіпотрофії та ожиріння, серцево-судинних, ендокринних, аутоімунних та метаболічних захворювань. Правильне харчування дітей раннього віку — основа формування здоров'я, як у дитячі роки, так і у віддалені періоди життя. Включення до раціону харчування неадаптованих молочних продуктів у перші два роки життя призводить до більш високих значень маси і довжини тіла, індексу маси тіла до 4–9 років життя [2].

За даними соціологічних досліджень, споживання дитячих продуктів харчування в Україні нижче, ніж у Європі та Росії. І це не може не турбувати нутриціологів і педіатрів. Останнім часом на фоні посиленої уваги до забезпечення дітей перших років життя молочними продуктами у світі визначилась тенденція до створення спеціальних замінників молока, склад яких орієнтований на дітей віком до 3-х років. На думку провідних нутриціологів, використання адаптованих молочних сумішей (модифікованого коров'ячого молока) дозволяє фізіологічним шляхом забезпечити значну частину потреб організму дітей цієї вікової групи важливими харчовими речовинами [1,3,4,6,7].

В останніх рекомендаціях Комітету з дитячого харчування Франції (2011) зазначено, що «молоко росту» (модифіковане молоко) мають споживати усі діти до досягнення ними трирічного віку [5].

В нашій країні на ПАТ «Хорольський молококонсервний комбінат дитячих продуктів» освоєне промислове виробництво вітчизняної дитячої молочної суміші «Малютка premium 3» з пребіотиками та нуклеотидами для харчування дітей від 12-ти місяців, яка повністю відповідає вимогам європейських стандартів до дитячого харчування. Суміш виготовлена на основі молока найвищої якості виключно від господарств, яким на державному рівні присвоєно статус спеціальних сировинних зон для виробництва продуктів дитячого харчування.

Метою даного дослідження було вивчити та дати об'єктивну оцінку клінічної ефективності використання вітчизняної суміші «Малютка premium 3» з пребіотиками та нуклеотидами для харчування дітей від 12-ти місяців.

Матеріал і методи дослідження

Суха молочна суміш «Малютка premium 3» з пребіотиками та нуклеотидами наближена за складом до материнського молока і враховує збільшені потреби дітей другого та третього років життя. Кількість білка в суміші доведена до 2,7 г у 100 мл відновленого продукту. Співвідношення сироваткових білків до казеїну становить 20:80. Суміш збагачена таурином — незамінною амінокислотою, яка відіграє велику роль у ліпідному обміні, сприяє розвитку нервової системи та становленню зорової функції дитини.

Загальна кількість жирів у 100 мл готового продукту становить 2,6 г. Важливим є не тільки кількісний, але і якісний склад жирів. Жировий компонент спеціально підібраний поєднанням молочної жиру та рослинних олій (кукурудзяної, кокосової, ріпакової). Це забезпечує необхідний вміст есенційних жирних кислот — лінолевої кислоти (ω-6) та альфа-ліноленової кислоти (ω-3). У суміші оптимальне співвідношення між ω-6 та ω-3 поліненасиченими жирними кислотами (10:1). Для поліпшення перетравлювання та засвоєння жирів до складу суміші «Малютка premium 3» введено невелику кількість природного емульгатора — лецитину, який сприяє «розчиненню» жирових крапель в просвіті кишечника, а також L-карнітину — вітаміноподібної сполуки, яка полегшує внутрішньоклітинний транспорт та окислення жирних кислот в організмі.

Вуглеводний компонент представлений лактозою, мальтодекстрином, сахарозою. Загальна кількість вуглеводів становить 9,3 г в 100 мл відновленої суміші.

Суміш «Малютка premium 3» з пребіотиками та нуклеотидами містить 17 вітамінів (біотин, А, D, Е, К, С, РР, В1, В2, В5, В6, Вс, В12, холін, інозит, таурин, L-карнітин) та 12 мінеральних речовин (залізо, цинк, натрій, калій, кальцій, магній, фосфор, мідь, марганець, хлориди, селен, йод) відповідно до фізіологічних потреб дітей другого року життя.

До складу молочної суміші введені пребіотики — комбінація коротколанцюгових галактоолігосахаридів і довголанцюгових фруктоолігосахаридів у співвідношенні 9:1.

*Тема науково-дослідницької роботи: «Розробити систему діагностичних, лікувальних і профілактичних заходів для новонароджених від матерів з інфекцією статевих органів». Реєстраційний номер 0111U002060



*З рук бабусі в руки мамі,
досвід, що прийшов з роками!*

Важлива примітка: Ідеальним харчуванням для дитини першого року життя є грудне молоко, однак у разі нестачі або відсутності материнського молока рекомендується використовувати молочну суміш «Малютка 2», що забезпечить усі харчові потреби дитини. Завдяки збалансованому складу комплексу «Еко баланс» та вищому рівню вуглеводів, суміш забезпечує подальший повноцінний розвиток малюка.

Висновок санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-04/91310 від 13.09.2011



Хорольський Комбінат
Дитячих Продуктів
• 1972 •



Безкоштовна гаряча лінія:
0 800 30 14 14
www.malysh.ua

Дзвінки зі стаціонарних телефонів
в межах України – безкоштовні.

Таблиця 1

Характеристика обстежених дітей (n=37)

Патологія	Кількість дітей	
	абс.	%
Функціональні розлади шлунково-кишкового тракту (закрепи)	25	67,6
Анемія	3	8,1
Гіпотрофія І ст.	3	8,1
Атопічний дерматит (в стадії ремісії)	2	5,4
Практично здорові діти	12	32,4

Це співвідношення було підібране так, щоб розподіл молекул за розмірами максимально відповідав такому в грудному молоці, тоді біфідогенна активність буде наближена до біфідогенної активності грудного молока.

У суміш введені 5 найбільш важливих нуклеотидів: аденозинмонофосфат, цетидинмонофосфат, урединмонофосфат, гуанінмонофосфат, інозинмонофосфат. Їх кількість в 100 мл поновленої суміші становить 2,29–3,93 мг.

Таким чином, суміш повністю відповідає сучасним вимогам, що висуваються до молочних сумішей для дітей від 12-ти місяців.

Дане дослідження проведене у дитячому поліклінічному відділенні №2 ДМКЛ. Продукт отримували 37 дітей віком від 1 до 3 років (18 дівчаток і 19 хлопчиків). 12 дітей були практично здоровими, а інші мали анемію, гіпотрофію, функціональні розлади шлунково-кишкового тракту, атопічний дерматит (табл. 1). Тривалість спостереження становила 3 місяці.

Критеріями відбору для всіх дітей, що спостерігалися в поліклінічному відділенні, було виключення органічної патології, відсутність загострення проявів атопічного дерматиту, інформаційна згода батьків на участь в апробації.

Критеріями ефективності застосування суміші у харчуванні дітей була динаміка основних клінічних проявів: апетиту, алергії, кишкових дисфункцій (закрепи, проноси), прибавка у вазі; лабораторні дослідження (клінічні аналізи крові, сечі, копрограма, кал на дизбіоз до та після призначення суміші).

Статистичну обробку результатів дослідження було проведено на персональному комп'ютері IBM PC Pentium 266 із використанням програм Statistica for Windows. Release 4,3, SPSS for Windows. Release 8.0. Для обробки результатів, що потрапляли під нормальний розподіл, використовувався метод статистики з вирахуванням середньої арифметичної (М), середньоквадратичної помилки, середньоарифметичної помилки середньоарифметичної (m) стандартного відхилення. Вірогідність отриманих результатів визначалася за допомогою t-критерію надійності Стюдента. Відмінності вважали достовірними при загальноприйнятій у медико-біологічних дослідженнях імовірності помилки $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Молочна суміш «Малютка premium 3» призначалася дітям з 12 місяців життя в якості молочного напою, при приготуванні різних страв (сухих безмолочних каш, десертів, супів). Дітям, які до 1-го року отримували суміш іншого виробника, нову суміш вводили до раціону поступово, починаючи з 50 мл.

При проведенні клінічних випробувань протягом першого тижня враховувались показники переносимості продукту: відмова від запропонованої суміші, зригування, блювання, поява або посилення алергічних реакцій, зміни випорожнень.

Батьки усіх дітей щодня заповнювали спеціально розроблений щоденник, в якому відмічались скарги, добовий об'єм нового продукту у раціоні харчування, характер випо-

рожнень. Діти оглядалися лікарем щотижня. Усім дітям були проведені загальноклінічні аналізи крові, сечі, копрограма, аналіз калу на дисбактеріоз до та після випробування.

Період адаптації до апробованого продукту перебігав у досліджуваних дітей цілком задовільно, відмови від нової молочної суміші не зафіксовано. Більшість дітей (у тому числі й діти зі зниженим апетитом) охоче їли запропоноване харчування, що вказує на високі смакові якості продукту.

Алергічні реакції у вигляді дрібноточкової висипки відзначено у однієї дитини з атопічним дерматитом на другий день прийому суміші, тому вона була виключена з дослідження. У 1 з 37 дітей відмічались короточасні зригування. Середня прибавка маси тіла та зросту під кінець дослідження склали 420 ± 80 г та $1,85 \pm 0,5$ см відповідно, що свідчило про достатнє харчування при вигодовуванні сумішшю «Малютка premium 3» з пребіотиками та нуклеотидами. Оцінка антропометричних даних показала, що зріст і маса тіла більшості дітей (85%) протягом всього періоду спостереження відповідали нормі (показники зросту та маси тіла знаходились в межах 0 (медіани) та 2,3 стандартних відхилень. У трьох дітей зріст виходив за рамки середніх показників і знаходився в межах вище середніх показників (вище 3 стандартного відхилення). Індекс маси тіла більшості дітей (85%) знаходився в межах медіани. Показники нервово-психічного розвитку усіх дітей відповідали віку. Під час спостереження випадків гострих захворювань не було.

Особливу увагу приділяли оцінці симптомів функціональних порушень. При введенні до раціону суміші «Малютка premium 3» з пребіотиками та нуклеотидами спостерігалось значне зниження епізодів закрепів, а через три тижні використання даної суміші — повне їх зникнення. Даний позитивний ефект батьки спостерігали в середньому через 7 ± 4 днів.

Аналіз копрограм на початку дослідження показав стеаторею у 15 (40,5%), креаторею у 13 (35,1%), амилорею у 14 (37,8%) дітей. Дані зміни свідчать про дефіцит травних ферментів, який має місце при штучному вигодовуванні та вживанні коров'ячого молока дітьми раннього віку.

Дані копрограми наприкінці спостережень мали суттєву позитивну динаміку. У жодної дитини не виявили амилорею, креаторею спостерігалась у 4 (10,8%) дітей, у 3 (8,1%) мала місце помірна стеаторея. Подібну динаміку показників копрограми можна пояснити покращанням процесів травлення у дітей за рахунок якісного складу молочної суміші «Малютка premium 3» (введення пребіотиків та нуклеотидів).

Крім того, на тлі використання нової суміші відмічена позитивна динаміка складу мікрофлори кишечника дітей — достовірне підвищення концентрації біфідо- і лактобактерій та зменшення умовно-патогенної мікрофлори, $p < 0,05$ (табл. 2).

Показники периферичної крові (рівень гемоглобіну та еритроцитів) відповідали віковій нормі. На тлі застосування нового продукту кількість еозинофілів в крові загально не наростала і становила в середньому 4,0%. Загальні аналізи сечі в групі дітей були в межах норми.

Таблица 2

Показники мікробіоценозу у обстежених дітей (n=37)

Мікрофлора	Показники мікробіоценозу	
	початкові	в динаміці спостереження
Біфідобактерії (10^9 клітин)	7,49±1,28	11,29±1,34*
Лактобактерії (10^8 клітин)	46,8±1,32	64,6±1,2*
Кишкові палички (типов., 10^5 клітин)	43,2±2,2	58,2±2,4*
Стафілокок золотистий (10^3 клітин)	5,19±0,32	2,24±1,24*
Гриби роду Candida (10^3 клітин)	3,8±1,25	1,2±0,35*

Примітка: * — достовірність різниці між показниками до та після призначення суміші ($p < 0,05$).

Висновки

Суміш «Малютка premium 3» з пребіотиками та нуклеотидами являє собою повноцінну молочну суміш, яка призначена для дітей з 12 місяців життя в якості молочного напою, при приготуванні різних страв (сухих безмолочних каш, десертів, супів).

Результати проведених клінічних випробовувань даного продукту свідчать про його добру переносимість, як відносно здоровими дітьми, так і дітьми з особливи-

ми потребами в харчуванні. Клінічно було відмічено нормалізацію кількості випорожнень, оптимізацію характеру калових мас. У мікробіологічному дослідженні калу, яке проводилось дітям до початку введення суміш «Малютка premium 3» з пребіотиками та нуклеотидами і через місяць застосування, достовірно відмічено підвищення активності нормальної мікрофлори кишечника та зменшення умовно-патогенної флори.

ЛІТЕРАТУРА

- Особливості вигодовування дітей першого року життя в Україні та його вплив на частоту реакції харчової гіперчутливості, захворюваність у дітей перших двох років життя / Няньковський С. Л., Івахненко О. С., Добрянський Д. О. [та ін.] // Здоров'я ребенка. — 2010. — № 3. — С. 156—160.
- Отдаленные последствия высокого потребления неадаптированных молочных продуктов в раннем детском возрасте / Е. Ф. Лукушина, О. К. Нетребенко, А. П. Дурмашкина, О. А. Васильева // Педиатрия. — 2007. — № 4 (86). — С. 98—104.
- Полноценное питание детей — залог будущего здоровья нации. // Новости медицины и фармации (в Украине). — 2011. — №21—22 (393—394). — С. 14—15.
- Харчування дітей раннього віку: теорія і практика / Няньковський С., Добрянський Д., Марушко Ю. Ю. [та ін.]. — Л.: Ліга-Прес, 2009. — 288 с.
- Comite de nutrition de la Societe francaise de pediatrie Lait de vache ou lait de croissance: quell lait recommander pour les enfants en bas age (1—3 ans)? Cows' milk or growing-up milk: What should we recommend for children between 1 and 3 years of age? / Chisolfi J., Vidailhet M., Fantino M. [et al.] // Archives de pediatrie. — 2011. — Vol. 18 (№ 4). — P. 355—358.
- Whole cow's milk: why, what and when? / Michaelsen K. F., Hoppe C., Lauritzen L., Molgaard C. // Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program. — 2007. — Vol. 60. — P. 201—219.
- Pediatric Nutrition in Practice / ed. by B. Koletzko. — Basel: Karger, 2008. — 305 p.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

В.К. Козакевич, Е.Б. Козакевич

ВГУЗ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина

Цель: изучение клинической эффективности использования молочной смеси «Малютка premium 3» с пребиотиками и нуклеотидами для питания детей от 12-ти месяцев.

Пациенты и методы. Смесь «Малютка premium 3» с пребиотиками и нуклеотидами получали 37 детей в возрасте от 1 до 3 лет (18 девочек и 19 мальчиков). 12 детей были практически здоровы, а остальные имели анемию, гипотрофию, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, атопический дерматит. Длительность наблюдения составила 3 месяца. Всем детям были проведены общеклинические анализы крови, мочи, копрограмма, анализ кала на дисбактериоз до и после испытания.

Результаты. Отмечена хорошая переносимость данного продукта, как относительно здоровыми детьми, так и детьми с особенными потребностями в питании. Клинически была отмечена нормализация количества испражнений, оптимизация характера каловых масс. В микробиологическом исследовании кала, проводившемся детям до начала введения смеси «Малютка premium 3» с пребиотиками и нуклеотидами и через месяц применения, достоверно установлено повышение активности нормальной микрофлоры кишечника и уменьшение условно-патогенной флоры.

Выводы. Применение смеси детям после 12-ти месяцев является оптимальным с целью профилактики или лечения минимальных желудочно-кишечных дисфункций.

Ключевые слова: дети раннего возраста, коровье молоко, детские молочные смеси, пребиотики, нуклеотиды.

OPTIMIZATION OF EARLY INFANT NUTRITION

V.K. Kozakevych, E.B. Kozakevych

HPEI «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava, Ukraine

Purpose: To study the clinical effectiveness of milk formula «Malyutka premium 3 with prebiotics and nucleotides» for infant food from 12 months.

Patients and methods. A milk formula «Malyutka premium 3 with prebiotics and nucleotides» is managed to 37 children aged from 1 to 3 years (18 girls and 19 boys). The 12 children of which were apparently healthy and the rest of them had anemia, hypotrophy, functional disorders of the gastrointestinal waste and atopic dermatitis. Follow-up was during the 3 months. A general clinical blood tests, urine tests, coprogram and feces analyses on dysbacteriosis presents before and after the examination is carried out to all children.

Results. The good tolerability of the product as to the apparently healthy children so to children with special dietary needs is marked. The normalization of bowel movements, optimizing the nature of feces is noted clinically. In the microbiological study of children's feces which was conducted before the introduction of the milk formula «Malyutka premium-3 with prebiotics and nucleotides» and after a month of it application the increase in the activity of normal intestinal flora and reduction of pathogenic flora are conclusively established.

Conclusions. Milk formula application to children after 12 months is the best in the prevention or treatment of minimal gastrointestinal dysfunctions.

Key words: infants, cow's milk, infant milk formulas, prebiotics, nucleotides.

ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ У ШКОЛЯРІВ

С.Л. Няньковський, О.Р. Садова, В.А. Іванців, М.С. Яцула, А.В. Возняк, І.В. Пасечнюк, Л.В. Ющик
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Мета: впровадження нових підходів до діагностики і лікування функціональних порушень травної системи та захворювань гастроудоденальної зони у школярів; оцінка ефективності і безпечності амбулаторного застосування прокінетика «Домрид» у дітей із гастроудоденальною патологією.

Пацієнти і методи. Проведено скринінгове анкетування за спеціально розробленою анкетною біля 25000 школярів 4 районів Львівської області. Анкета містила 50 питань, за допомогою яких визначали характер основних скарг школярів, особливості їхнього харчування та фізичну активність, медико-соціальні особливості. На підставі отриманих даних була сформована група ризику щодо розвитку гастроудоденальної патології для подальшого обстеження, спостереження і лікування. Після поглибленого огляду було відібрано 100 дітей віком 14–18 років, у яких симптоми ймовірної гастроудоденальної патології підтверджувались наявними об'єктивними симптомами. Усім дітям було проведено оцінку якості життя, надані рекомендації з харчування та режиму дня, призначений 2–3-тижневий курс прокінетика Домрид. Повторний огляд дітей проводився через 4 тижні від початку лікування. Оцінювалися динаміка скарг та дані об'єктивного огляду, показники якості життя школярів.

Результати. За результатами опитування більшість школярів вважали себе практично здоровими, однак при скринінговому анкетуванні у них були виявлені скарги і ознаки, які могли свідчити про наявність як функціональних розладів, так і органічних захворювань, що надалі підтвердилося даними додаткових обстежень. Застосування прокінетика «Домрид» у дітей з типовими скаргами на порушення моторики верхніх відділів травної системи протягом 3 тижнів на фоні корекції харчування і способу життя у більшості випадків призвело до нормалізації стану здоров'я, зменшення основних скарг, покращання якості життя школярів.

Висновки. Встановлено значну кількість функціональних порушень гастроудоденальної зони серед дітей шкільного віку. Доведено високу ефективність, добру переносимість і безпечність амбулаторного застосування прокінетика Домрид.

Ключові слова: діти, школярі, функціональні порушення травної системи, прокінетик, Домрид.

Вступ

Збереження здоров'я громадян України визначено стратегічним напрямком розвитку охорони здоров'я. За даними МОЗ України та Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України, останнє 10-річчя характеризується прискоренням темпів зниження якості здоров'я школярів і підлітків. Про погіршення здоров'я школярів в Україні свідчать і результати різноманітних досліджень, що проявляється збільшенням кількості функціональних розладів, гострої та хронічної соматичної захворюваності, різноманітних невротичних відхилень та синдрому шкільної дезадаптації [1,2]. Негативні тенденції, які свідчать про збільшення поширеності захворювань серед школярів, зростають вже не у відсотках, як це було наприкінці минулого сторіччя, а у багато разів (в 3,5–10 разів і більше). За даними МОЗ України, захворюваність серед дітей 0–17 років у 2003 р. була 1175,46 на 1000 дітей, а у 2008 р. цей показник збільшився до 1333,6 на 1000 дітей. Тільки 5% дітей, які закінчують школу, можуть вважатись повністю здоровими. Збільшується питома вага хронічної та поєднаної патології, майже кожен школяр у старших класах має 1–2 хронічні хвороби [3,4,5]. Ю.Г. Антипкін (2009) відмітив, що, як правило, у одного підлітка реєструються одразу декілька захворювань, а за даними державної медичної статистики, серед підлітків шкільного віку зростає поширеність усіх захворювань, серед яких перші місця займають хвороби органів дихання, травлення, кістково-м'язової та сечостатевої систем [6].

Такий стан речей можна пов'язувати не тільки з погіршенням екологічної ситуації, зниженням рівня соціально-го забезпечення та медичної культури населення, але й з недостатніми можливостями поширених методик оцінки

стану здоров'я дітей для виявлення патологічних відхилень у дитини на донозологічному етапі, малою ефективністю амбулаторних методів профілактики і лікування. Наявність виразних несприятливих тенденцій у стані здоров'я підростаючого покоління зумовлює потребу у прийнятті якісно нових рішень під час організації та проведення медико-профілактичних заходів у школярів. Найбільш пріоритетним завданням сучасної педіатрії є розробка нових та удосконалення існуючих технологій щодо збереження здоров'я здорової дитини та раннього виявлення існуючої патології. Насамперед це пов'язано з тим, що, не вивчаючи ґрунтовно особливості стану здоров'я дітей у сучасних умовах, ми практично втрачаємо можливість ранньої профілактики його порушень [7].

Збереження і відновлення здоров'я дітей України є надзвичайно важливою справою, оскільки це — наше майбутнє і одне з головних джерел повноцінного життя, щастя, радості, успіху. Воно є не лише особистим надбанням людини, але й суспільним багатством, одним із найважливіших показників добробуту народу [8].

На думку Європейського регіонального бюро ВООЗ, школа є впливовим середовищем, яке може формувати і підтримувати здоров'я [9]. На думку науковців України, школа виступає впродовж тривалого часу основним соціально-детермінуючим чинником життєдіяльності дітей та підлітків. У вітчизняній та зарубіжній медичній літературі зазначається, що незамінним та практично єдиним (після сім'ї) органом, який спроможний впливати на стан здоров'я дітей та підлітків, є навчальний заклад [10]. Високий темп та ритм життя, модернізація навчального процесу (перехід навчальних закладів на новий зміст, структуру і термін навчання), інформаційні перенаванта-

ження висувають високі вимоги до організму школярів. Тривалий вплив несприятливих чинників сприяє виникненню функціональних розладів, які з часом призводять до формування стійкої патології [11,12].

На сьогоднішній день система сучасного навчання у школі вимагає відповіді на багато запитань, що виникають у лікарів, педагогів та батьків дітей різного віку. Можна багато говорити про ефективність і корисність освітнього процесу, але важко ігнорувати той факт, що більшість дітей закінчують школу з різноманітними захворюваннями, які формуються у період їхнього навчання [13].

У сучасній школі спостерігається висока інтенсифікація навчального процесу за рахунок істотного відновлення змісту освітніх програм, форм і методів навчання, створення нових моделей загальноосвітніх навчальних закладів. Водночас навчальна діяльність, як показують дослідження, здебільшого залишається неадаптованою до особливостей розвитку і стану здоров'я сучасних школярів. Педагоги недостатньо підготовлені до діяльності з формування і збереження здоров'я учнів. Зберігається пасивна позиція самих дітей, їхніх батьків стосовно власного здоров'я [11].

До найчастіших функціональних розладів та захворювань школярів відносять патологію органів травлення, в структурі якої переважає патологія верхніх відділів травного каналу. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність захворювань гастродуоденальної зони в різних регіонах України становить близько 106,1 на 1000 дитячого населення, значна частина з яких має чітку тенденцію до зростання і хронізації у підлітковому віці [14]. Своєчасне виявлення груп ризику школярів з гастродуоденальною патологією, розробка скринінгових програм виявлення та профілактики, застосування ефективних методів корекції на ранніх етапах розвитку захворювань є важливим завданням практичної медицини [15].

Мета роботи: впровадити нові підходи до діагностики і лікування функціональних порушень травної системи та захворювань гастродуоденальної зони у школярів. Оцінити ефективність і безпечність амбулаторного застосування прокінетики «Домрид» у дітей із гастродуоденальною патологією.

Матеріал і методи дослідження

Нами було проведено скринінгове анкетування за спеціально розробленою анкетною біля 25000 школярів 4 районів Львівської області: Бродівського, Буського, Радехівського і Кам'яно-Бузького. Анкетування проводилось за сприяння благодійного фонду «Крила надії». Анкета містила 50 питань, відповіді на які дозволяли визначити вікову поширеність основних скарг школярів, характер їхнього харчування та фізичної активності, медико-соціальні особливості. На підставі комп'ютерної обробки даних анкет була сформована група ризику з розвитку гастродуоденальної патології для подальшого обстеження, спостереження і лікування. Після поглибленого огляду було відібрано 100 дітей віком 14–18 років, у яких симптоми ймовірної гастродуоденальної патології (знижений апетит, печія, відрижка, швидке насичення, біль у животі, нудота, блювання, функціональні розлади кишківника) підтверджувались наявними об'єктивними симптомами (обкладений язик, біль у животі при пальпації і/або перкусії в епігастральній ділянці, тенденція до зниження маси тіла). Усім дітям було проведено оцінку якості життя, надані рекомендації з харчування та відповідного режиму дня, призначений 2–3-тижневий курс прокінетики Домрид (залежно від виразності відповідних скарг) у вигляді суспензії в дозі 0,25 мг/кг маси тіла тричі на добу

за 20–30 хв до їжі. Повторний огляд дітей проводився через 4 тижні від початку лікування. Було оцінено динаміку скарг та даних об'єктивного огляду, показників якості життя (ЯЖ) школярів. Оцінка ЯЖ обстежуваних дітей віком 14–17 років проводилася за допомогою загального опитувальника якості життя SF-36, який складається з 11 розділів, результати представляються у вигляді оцінок у балах (від 0 до 100) за 8-ма шкалами, складеними таким чином, що більш висока оцінка вказує на кращу ЯЖ [16,17]. Кількісно оцінювали такі показники:

1) General Health (GH) — загальний стан здоров'я — оцінка хворим свого стану здоров'я в даний момент і перспектив лікування.

2) Physical Functioning (PF) — фізичне функціонування, що відображає ступінь, в якому здоров'я обмежує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом по сходах, перенесення вантажу тощо).

3) Role-Physical (RP) — вплив фізичного стану на рольове функціонування (роботу, виконання буденної діяльності).

4) Role-Emotional (RE) — вплив емоційного стану на рольове функціонування, передбачає оцінку ступеня, в якому емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності (включаючи збільшення витрат часу, зменшення обсягу виконаної роботи, зниження якості її виконання тощо).

5) Social Functioning (SF) — соціальне функціонування, визначається ступенем, в якому фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування).

6) Bodily Pain (BP) — інтенсивність болю та його вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи хатню та іншу роботу.

7) Vitality (VT) — життєздатність (відчуття себе повним сил і енергії або, навпаки, знесиленням).

8) Mental Health (MH) — самооцінка психічного здоров'я, характеризує настрій (наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій).

Діти, у яких після проведених заходів зберігалися суб'єктивні й об'єктивні симптоми гастродуоденальної патології, або у яких при поглибленому огляді відзначалися виразні клінічні симптоми, були скеровані на езофагогастродуоденоскопію для уточнення діагнозу і вироблення тактики лікування.

Усім дітям езофагогастродуоденоскопія була проведена апаратом GIFP-30 «Olympus» з поглибленим дослідженням базального рівня кислотності ендоскопічним рН-зондом (ЕЛТС-5), який проводився через інструментальний канал ендоскопа з одночасною біопсією слизової оболонки стравоходу проксимальніше від ділянки переходу плоскоклітинного епітелію в циліндричний (Z-лінія) і шлунка.

Для оцінки стану слизових оболонок шлунка та дванадцятипалої кишки проводилась морфологічне дослідження біоптатів слизової оболонки шлунка та 12-палої кишки.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведено анкетування 5070 школярів старших класів Львівської області, серед яких було 1995 учнів 8-х класів, 1542 учні 9-х класів, 991 учень 10-х класів, 842 учні 11-х класів. Розподіл школярів за віком і районом проживання наведений у таблиці.

При аналізі даних анкет встановлено, що 77,8% дітей 8–11 класів вважають себе здоровими, 12,1% потребують обстеження і 7,8% потребують консультації. Разом з тим 53,3% школярів цих класів скаржились на біль в животі, з них 48,4% скаржились на періодичний біль в животі, 4,6% — на частий і тривалий біль в животі, 0,3% — на постійний

Таблиця

Розподіл анкетованих учнів старших класів за віком, статтю і районом проживання

Показник	8 клас		9 клас		10 клас		11 клас	
	Загалом		Загалом		Загалом		Загалом	
	Дівчата	Хлопці	Дівчата	Хлопці	Дівчата	Хлопці	Дівчата	Хлопці
Радехівський р-н	404		398		286		267	
	49,8%	41,2%	54,3	%	47,6%	%	59,6%	%
Кам'янка-Буський р-н	550		479		282		238	
	50,4%	49,6%	49,1	50,9%	48,6%	51,4%	53,4%	46,6%
Бродівський р-н	382		332		232		167	
	52,6%	47,4%	54,2%	45,8%	62,5%	37,5%	49,7%	50,3%
Буський р-н	361		333		191		170	
	49,0%	51,0%	61,9%	38,1%	57,1%	42,9%	49,4%	50,6%
Всього	1697		1542		991		842	

біль в животі. Частота цих та інших скарг в різних районах області істотно не відрізнялась, тому не наводимо дані за окремими районами.

Значна кількість школярів відмітили підвищену втомлюваність — 64,3%, з них 15,6% часто відчували значну втому і 2,2% відчували втому постійно.

Скарги на періодичну нудоту були відмічені у 18,1% школярів, при цьому у 1,6% вона спостерігалась часто або постійно.

Близько 11% школярів скаржилися на періодичну печію, у 1,5% вона зустрічалась часто або постійно. У той самий час скарги на відрижку зустрічалися у кожного третього школяра (38,5%), у 5,5% дітей вони мали доволі частий характер і у 1,1% — постійний.

Знижений апетит спостерігався у 26,8% школярів, у 1,1% він був повністю відсутній. Надмірний апетит спостерігався у 7,9% школярів.

Майже 20% старшокласників відмічали відчуття дискомфорту, важкості і переповнення в епігастральній ділянці після їжі, що теж можна віднести до симптомів порушень моторики верхніх відділів травної системи.

При аналізі харчування встановлено, що у 21,9% школярів воно було нерегулярним, у 28,3% було незадовільним за якістю харчових продуктів. Насторожує той факт, що 2% школярів повноцінно харчувались тільки один раз на день, а 16,2% — двічі на день, що абсолютно не відповідає віковим нормам споживання харчових продуктів. 5,6% школярів 8–11 класів нічого не їдять зранку, перед тим як йдуть до школи, тоді як 26,9% їдять перед самим сном. У школі найчастіше школярі старших класів їдять печиво і чіпси — 37,5%, канapки — 11,1%, п'ють чай або молоко — 10,7%, нічого не їдять — 8,7%.

Майже кожен третій школяр (33,5%) не хоче споживати молоко і молочні продукти, у тому числі сир, 5,1% не люблять їсти м'ясо, 4,9% — овочі, 2,2% — хліб та хлібобулочні вироби.

Достатню кількість молочних продуктів в добовому раціоні (біля 1/2 літра) мають тільки 11,8% школярів, взагалі не п'ють молоко 50,6% школярів старших класів.

На думку батьків, їхні діти недостатньо споживали в своєму харчовому раціоні риби і морепродуктів — 40,8%, молока і сиру — 35,6%, фруктів — 13,7%, м'яса — 9,3%, овочів — 6,6%.

Більше 2 годин займає виконання домашніх завдань у 25,4% школярів, біля 41% дітей проводять біля екрану телевізора більше 2 годин на добу, тоді як 11,6% проводять на свіжому повітрі менше 1 години на добу.

Таким чином, не дивлячись на те, що більшість школярів вважали себе практично здоровими, при скринінговому анкетуванні у них були виявлені скарги і ознаки, які могли свідчити про наявність у них як функціональних розладів, так і органічних захворювань.

Враховуючи домінуючі скарги — біль в животі, нудоту, печію, відчуття важкості і переповнення в епігастральній ділянці, знижений апетит — можна було зробити висновок про наявність у цих дітей функціональних розладів гастрооденальної зони, порушень моторики верхніх відділів травної системи. Тому для відпрацювання ефективних профілактично-лікувальних заходів, які можуть застосовуватися на етапі амбулаторного лікування, ми відібрали 100 дітей з вищенаведеними скаргами.

Для таких дітей був запропонований комплекс заходів, який включав:

- 3 тижневий курс прокінетика Домрид у вигляді суспензії в дозі 0,25 мг/кг маси тіла тричі на добу за 20–30 хв до їжі;
- поради з раціонального харчування (3–4-разове харчування, рекомендації щодо кількісного і якісного складу харчування, підбір індивідуальної різноманітної і смачної дієти із забезпеченням дитини необхідною кількістю енергії й усіма поживними речовинами відповідно вікових потреб);
- поради щодо адекватної фізичної активності і відпочинку дитини (достатній час сну, обмеження часу на телевізор і роботу за комп'ютером, збільшення фізичної активності);
- полівітамінно-мінеральні препарати впродовж 1 місяця.

Оцінку динаміки стану цієї групи школярів ми проводили протягом одного місяця. З клінічної точки зору, за оцінкою школярів та їхніх батьків, добрий або дуже добрий ефект спостерігався у 63 (63%) дітей, незначний — у 7 (7%), недостатній або відсутній — у 30 (30%). Дітей з незначним і відсутнім ефектом лікування ми об'єднали в підгрупу, яким провели поглиблене клініко-інструментальне обстеження.

Вже через 10–12 днів від початку застосування запропонованих заходів ми зауважили істотне зменшення скарг, характерних для моторних порушень верхніх відділів травної системи. На фоні прийому Домриду у дітей майже вдвічі зменшилась частота скарг на біль в животі, печію, нудоту, відчуття дискомфорту, важкості і переповнення в епігастральній ділянці після їжі. У більшості дітей спостерігалось поступове покращання апетиту: діти починали їсти частіше, збільшувався об'єм разової порції на 20–30%, зменшувався час прийому їжі, істотно зменшувалась перебірливість у їжі.

Батьки відмічали більшу активність цих дітей в школі і вдома, краще засвоєння навчального матеріалу.

Для більш точної оцінки ефективності запропонованого комплексу заходів нами була застосована методика оцінки ЯЖ за допомогою опитувальника SF-36, який може застосовуватися у дітей з 14-річного віку.

Перед початком лікування діти досить низько оцінювали показник загального здоров'я (GH), який становив

59,61±2,29 бала, при оцінці його після лікування він зріс до 63,55±1,83 бала.

Також при оцінці ЯЖ відзначалось значне зниження показників за шкалою болю (BP). Середній показник за даною шкалою до початку лікування дорівнював 55,12±1,76 бала, а після отриманого лікування з включенням в схему прокінетика Домрид вказаний показник збільшився до 69,22±1,23 бала, що дозволяє зробити висновки про значне покращання ЯЖ дітей після усунення больового синдрому.

Перед початком лікування діти досить низько оцінювали показник загального здоров'я (GH), який становив 59,61±2,29 бала, при оцінці його після лікування він зріс до 63,55±1,83 бала.

Привертають увагу показники фізичного функціонування (PF) та рольового функціонування під впливом фізичного стану (RP), які до початку лікування становили 77,21±1,89 та 83,32±2,17 бала відповідно, а після проходження курсу терапії зросли до 90,55±2,12 (PF) і 88,74±1,98 бала (RP) відповідно.

Сумарна шкала, яка характеризує соціальне функціонування під впливом фізичного та емоційного стану дитини (SF), також показала, що отримане лікування суттєво покращило її показники. Так, на початку лікування показник SF становив 76,28±2,23 бала, а при опитуванні після лікування він зріс до 79,56±1,45 бала.

Оскільки під впливом больового синдрому, нудоти, важкості в животі та інших патологічних симптомів порушень травної системи значно погіршується загальний емоційний стан дитини, то й показник рольового функціонування під впливом емоційного стану (RE) теж був досить низьким до початку лікування і становив 77,56±1,15 бала, тоді як після лікування цей показник значно покращився і був у межах 90,75±1,84 бала.

Показник за шкалою життєздатності (VT), який залежить від самопочуття пацієнта, його настрою, відчуття повноти сил, у випадку виразної симптоматики функціональної патології травного каналу до початку лікування також був досить низьким (64,39±1,54 бала) порівняно з показником після отриманого лікування, який становив 71,31±1,26 бала.

За шкалою самооцінки психічного здоров'я (MH) показники до лікування становили 64,28±1,45 бала, а після курсу терапії з включенням прокінетика Домрид зросли до 68,43±1,53 бала.

Таким чином, проведений аналіз ЯЖ за шкалою SF-36 показав, що за наявності симптоматики функціональних захворювань травного каналу життєдіяльність пацієнтів змінюється не тільки через больовий синдром, на що традиційно орієнтуються лікарі-клініцисти, але й через певні поведінкові та емоційні проблеми, порушення соціального функціонування і погіршення загального стану здоров'я школярів, навіть при неясковій клінічній симптоматичі.

Після проведеного курсу лікування виявлено позитивний ефект від терапії прокінетиком Домрид, корекції харчування, фізичної активності та відпочинку дитини. Достовірно покращилися показники якості життя в усіх віко-статевих групах порівняно з такими до початку лікування (рис.).

На наступному етапі 37 школярів (17 хлопчиків та 20 дівчат) з типовими клінічними симптомами патології гастродуоденальної зони, у яких ми не отримали чіткої позитивної динаміки, були скеровані на додаткові обстеження, у тому числі езофагогастродуоденоскопію.

Серед обстежених дітей у 5 (13,5%) школярів не було визначено ендоскопічних ознак патології, у 32 школярів

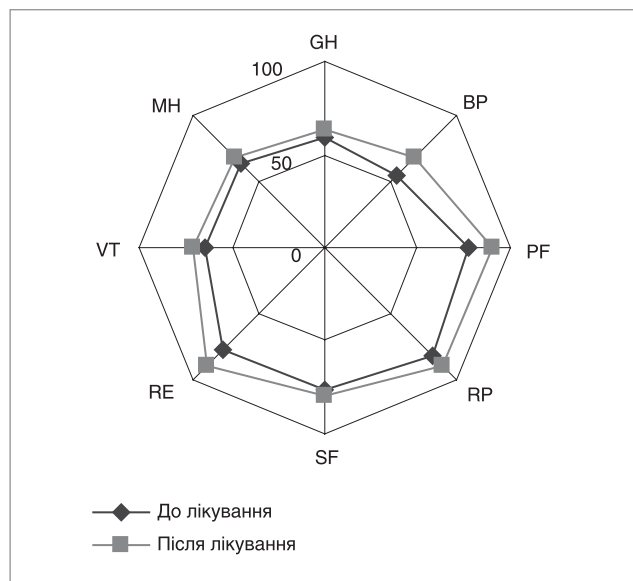


Рис. Показники якості життя дітей з функціональними розладами гастродуоденальної зони за результатами опитувальника SF-36 до та після застосування лікувального комплексу (корекція харчування та способу життя, курсове призначення препарату Домрид)

були виявлені різного ступеня ураження слизової оболонки стравоходу, шлунка, 12-палої кишки. Ендоскопічно 21 (56,8%) дитині був поставлений діагноз дифузного гастродуоденіту і дуоденогастрального рефлюксу, 6 (16,2%) дітям — дифузного гастродуоденіту, 3 (8,1%) дітям — вогнищового гастродуоденіту, 2 (5,4%) дітям — вогнищового гастродуоденіту і дуоденогастрального рефлюксу.

Ендоскопічно діагноз рефлюкс-езофагіту з функціональною недостатністю кардії був встановлений у 18 (48,6%) дітей. Під час ендоскопії спостерігалися виражені різного ступеня зияння кардії, гіперемія з чіткою лінією демаркації від нормальної слизової оболонки стравоходу, набряк та легка ранимість слизової у нижньому відділі стравоходу та складок нижнього стравохідного сфінктера. У 7 (18,9%) дітей були наявні чіткі пошкодження слизової оболонки стравоходу у вигляді лінійних ерозій на верхівках складок слизової оболонки довжиною від 0,2 до 0,5 см. Гістологічними критеріями рефлюкс-езофагіту були: базально-клітинна проліферація понад 15% товщі слизової, інфільтрація інтраепітеліально еозинофілами, елонгація сосочків більше 75% товщі слизової. У 2 дітей, у яких під час гістологічного дослідження було встановлено діагноз рефлюкс-езофагіту, під час ендоскопічного обстеження змін слизової не виявлено, проте в одній з них спостерігалась функціональна недостатність кардії.

У 26 дітей цієї підгрупи (70,3%) були виявлені інфектування *H. pylori* за допомогою дихального тесту і/або морфологічного дослідження біопсійного матеріалу слизової оболонки шлунка. Гістологічно у цих дітей визначались зміни, характерні для хронічного запального процесу слизових оболонок різного ступеня активності з лейкоцитарною, лімфоїдною, мононуклеарною інфільтрацією слизової оболонки, помірною вогнищовою атрофією залоз, порушенням процесів репарації та різного ступеня виразності процесів склерозування.

Дітям з хелікобактерною інфекцією була проведена стандартна 7-денна ерадикаційна терапія з урахуванням регіональної стійкості *H. pylori* до антибіотиків. Ефективність ерадикаційної терапії контролювалась за допомогою дихального тесту.

Слід зазначити, що на фоні проведення ерадикаційної терапії майже у 2/3 дітей цієї підгрупи посилились ознаки моторних розладів гастродуоденальної зони у вигляді відчуття дискомфорту, важкості і переповнення в епігастральній ділянці після їжі, відрижки повітрям, короткочасної нудоти після прийому їжі, що обумовило необхідність повторного призначення прокінетика Домрид у вищезазначених дозах протягом 3 тижнів. Терапія Домридом починалася відразу після закінчення ерадикаційної терапії і призводила до істотного зменшення або ліквідації симптомів моторних розладів верхніх відділів травної системи на 6–12 день застосування прокінетика.

Дітям з ендоскопічними ознаками рефлюкс-езофагіту з функціональною недостатністю кардії прокінетик Домрид поєднувався із застосуванням інгібіторів протонної помпи та антацидів.

При катamnестичному спостереженні через 6 місяців у 89% школярів групи спостереження стан здоров'я був задовільним.

Оцінюючи переносимість досліджуваного прокінетика Домриду (домперидон) можна зробити висновок про його добру індивідуальну переносимість у всіх пацієнтів. Ми не спостерігали будь-яких негативних впливів або побічних чи алергічних реакцій при його застосуванні, що узгоджується з даними інших дослідників [18].

Висновки

Результати дослідження вказують на високу частоту функціональних порушень верхніх відділів травної системи у дітей з переважанням моторних розладів.

- У дітей з типовими скаргами на порушення моторики верхніх відділів травної системи (біль в животі, нудоту, печію, відчуття важкості і переповнення в епігастральній ділянці, знижений апетит) ефективним є амбулаторне застосування прокінетика «Домрид» (домперидон, суспензія) виробництва

ТОВ «Кусум Фарм» (Україна) в дозі 0,25 мг/кг за 20–30 хв до їжі тричі на добу протягом 3 тижнів, на фоні корекції харчування і способу життя, що призводить у більшості випадків до швидкого покращення стану здоров'я, зменшення основних скарг, покращення якості життя школярів.

- При неефективності запропонованих медико-профілактичних заходів у школярів з ознаками функціональних розладів травної системи слід проводити поглиблене обстеження дитини із застосуванням езофагогастродуоденоскопії, біопсії слизової оболонки шлунка і стравоходу, дослідженням на *H. Pylori* для виключення або підтвердження органічної патології гастродуоденальної зони.
- За наявності інфікування *H. Pylori* призначення прокінетика Домрид слід проводити після закінчення ерадикаційної терапії в дозі 0,25 мг/кг за 20–30 хв до їжі тричі на добу протягом 4 тижнів.
- За наявності ендоскопічно підтвердженого рефлюкс-езофагіту прокінетик Домрид може поєднуватися з призначенням інгібіторів протонної помпи та антацидів.
- При застосуванні прокінетика Домрид у школярів старших класів не було відмічено жодних побічних дій препарату або алергічних реакцій, що свідчить про його добру переносимість та дозволяє рекомендувати його для застосування в комплексній терапії функціональних порушень та органічних захворювань верхніх відділів травної системи у школярів.
- Ефективність застосування препарату «Домрид» у школярів старших класів з функціональними порушеннями верхніх відділів травної системи підтверджується підвищенням в процесі лікування якості життя цих дітей, що визначено за допомогою методики оцінки якості життя з використанням опитувальника SF-36.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коренев Н. В. Здоров'я школярів, сьогодення та проблеми на перспективу / Н. В. Коренев, Г. М. Даниленко // Охорона здоров'я України. — 2003. — № 1. — С. 49–54.
2. Антипкін Ю. Г. Диспансеризація дітей — основа профілактичної педіатрії / Ю. Г. Антипкін // ПАГ. — 2007. — № 4. — С. 7–10.
3. Коренев М. М. Здоров'я школярів на межі тисячоліть / М. М. Коренев. — Х., 2000. — 126 с.
4. Артериальна гіпертензія подросткового возраста: распространенность, механизмы формирования, подходы к лечению / Коренев Н. М., Богмат Л. Ф., Носова Е. М. [та ін.] // Укр. кардіол. журн. — 2010. — Дод. 1. — С. 57–64.
5. http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20100601_1.html
6. VI Конгресс педиатров Украины: профессиональный диалог о самом важном / Ю. Г. Антипкин, Р. А. Моисеенко, Н. В. Хайтович // Здоров'я України. — 2009. — № 21. — С. 24–25.
7. Лук'янова О. М. Проблеми здоров'я здорової дитини та наукові аспекти профілактики його порушень / О. М. Лук'янова // Мистецтво лікування. — 2005. — № 2. — С. 6–15.
8. Апанасенко Г. Л. Охрана здоровья здоровых: постановка проблемы в Украине и России / Г. Л. Апанасенко // Укр. мед. часопис. — 2009. — № 4 (72). — С. 122–124.
9. Здоровье — 21: Основы политики достижения здоровья для всех в Европейском регионе ВОЗ. — Копенгаген : ЕРБ ВОЗ, 1999. — С. 310.
10. Факторы риска для здоровья, обусловленные санитарным содержанием детских и подростковых учреждений / Гребняк Н. П., Деменков В. Ю., Макаров Д. С., Батакова А. В. // Довкілля та здоров'я. — 2000. — № 2 (9). — С. 7–10.
11. Кучма В. Р. Комплексный подход к охране здоровья подростков в образовательных учреждениях, содействующих укреплению здоровья / В. Р. Кучма // Современный подросток : материалы конф.. — М., 2001. — С. 29–36.
12. Здоровье школьников и его зависимость от социальных факторов / Агарков В. И., Гребняк Н. П., Николаенко В. В., Костышев И. В. // Материалы нук.—практ. конф. — Х., 2000. — С. 6–8.
13. Нянковский С. Л. Стан здоров'я першокласників, їх готовність до систематичного навчання в школі / С. Л. Нянковский, М. С. Яцула // Здоровье ребенка. — 2010. — № 3 (24). — С. 55–58.
14. Белоусов Ю. В. Актуальные вопросы педиатрической гастроэнтерологии / Ю. В. Белоусов. — К., 2012. — 591 с.
15. Стан здоров'я школярів в Україні / Нянковский С. Л., Яцула М. С., Чикайло М. І., Пасечнюк І. В. // Здоровье ребенка. — 2012. — № 5 (40). — С. 109–114.
16. Новик А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — 2-е изд. / А. А. Новик, Т. И. Ионова ; под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко. — М. : ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. — С. 39–40; 44.
17. Рябчиков И. В. Исследование качества жизни, обусловленного здоровьем / И. В. Рябчиков, В. И. Айдаров // Общественное здоровье и здравоохран. — 2007. — № 3. — С. 40–43.
18. Шадрин О. Г. Сучасні підходи до лікування синдрому регургітації у дітей раннього віку / О. Г. Шадрин, Т. Л. Марушко, Л. М. Полковніченко // Здоровье ребенка. — 2012. — № 6 (21). — С. 73–78.

ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ШКОЛЬНИКОВ

С.Л. Няньковский, О.Р. Садова, В.А. Иванцов, М.С. Яцула, А.В. Возняк, И.В. Пасечнюк, Л.В. Ющик

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Цель: внедрение новых подходов к диагностике и лечению функциональных нарушений пищеварительной системы и заболеваний гастродуоденальной зоны у школьников; оценка эффективности и безопасности амбулаторного применения прокинетики «Домрид» у детей с гастродуоденальной патологией.

Пациенты и методы. Проведено скрининговое анкетирование около 25000 школьников 4 районов Львовской области. Анкета содержала 50 вопросов, при помощи которых определяли характер основных жалоб школьников, особенности их питания и физическую активность, медико-социальные особенности. На основании полученных данных была сформирована группа риска по развитию гастродуоденальной патологии для дальнейшего обследования, наблюдения и лечения. После углубленного обследования было отобрано 100 детей в возрасте 14–18 лет, у которых симптомы предполагаемой гастродуоденальной патологии подтверждались имеющимися объективными симптомами. Всем детям была проведена оценка качества жизни, даны рекомендации относительно питания и режима дня, назначен 2–3-недельный курс прокинетики Домрид. Повторный осмотр детей проводился через 4 недели от начала лечения. Оценивались динамика жалоб и данные объективного осмотра, показатели качества жизни школьников.

Результаты. По результатам опроса большинство школьников считали себя практически здоровыми, однако при скрининговом анкетировании у них были выявлены жалобы и признаки, могущие свидетельствовать о наличии как функциональных расстройств, так и органических заболеваний, что далее подтвердилось данными дополнительных обследований. Применение прокинетики Домрид у детей с типичными жалобами на нарушения моторики верхних отделов пищеварительной системы на протяжении 3 недель на фоне коррекции питания и способа жизни в большинстве случаев привело к нормализации состояния здоровья, уменьшению основных жалоб, улучшению качества жизни школьников.

Выводы. Установлено значительное количество функциональных нарушений гастродуоденальной зоны среди детей школьного возраста. Доказаны высокая эффективность, хорошая переносимость и безопасность амбулаторного применения прокинетики Домрид.

Ключевые слова: дети, школьники, функциональные нарушения пищеварительной системы, прокинетики, Домрид.

APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FUNCTIONAL DISORDERS OF THE DIGESTIVE SYSTEM IN PUPILS

S.L. Nyankovskyi, O.R. Sadova, V.A. Ivantsiv, M.S. Yatsula, A.V. Vozniak, I.V. Pasechnyuk, L.V. Yuschik

Danylo Galytskyi Lviv National Medical University, Ukraine

Purpose: introduction of new approaches to diagnosis and treatment of functional disorders of the digestive system and gastroduodenal diseases in pupils; efficacy and safety of outpatient administration of prokinetic «Domrid» in children with gastroduodenal pathology.

Patients and methods. A screening survey of about 25,000 pupils of 4 districts of Lviv region is conducted. The questionnaire contained 50 questions which are determined the nature of the main complaints of pupils, their nutrition and physical activity, medical and social characteristics. On the base of obtained data was formed risk group of gastroduodenal pathology development for the further evaluation, monitoring and treatment. After thorough examinations were selected 100 children aged 14–18 years who had symptoms of alleged gastroduodenal pathology confirmed by available objective signs. To all children was carried out the estimation of quality of life, were given recommendations on nutrition and daily routine, appointed 2–3-week course of prokinetic Domrid. Re-examination of children was conducted after 4 weeks from the beginning of the course of treatment. The dynamics of complaints and physical examination data, the quality of life of pupil were estimated.

Results. According to the results of survey most pupils considered themselves healthy, but the screening questionnaire is found complaints and symptoms that may indicate the presence of a functional disorder and organic disease, which is in further confirmed by the data of additional examinations. The use of prokinetic Domrid in children with typical complaints of dysmotility of the upper digestive system during 3 weeks in the setting of food correction and the way of life in the most of cases resulted to the normalization of health, reduction of the main complaints, the quality of life of pupils.

Conclusions. It is found a significant number of functional gastroduodenal disorders among children of school age. High efficiency, good tolerability and safety of outpatient prokinetic Domrid is proved.

Key words: children, pupils, functional disorders of the digestive system, prokinetic Domrid.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАПОРОВ У ДЕТЕЙ

В.В. Корнева, Ю.А. Кожара, В.Г. Козачук, Е.А. Боярская, М.А. Капичина

Кафедра педиатрии №2 НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев

Киевская городская детская больница №1

Цель исследования: оптимизация терапии хронических запоров у детей (ХЗД); изучение и обобщение данных клинической эффективности применения препарата «Биоспорин-Биофарма» при данном заболевании.

Пациенты и методы. Под наблюдением было 60 детей в возрасте от 1 до 15 лет. Комплексная терапия всех пациентов с ХЗД включала: диету-, физио- и витаминотерапию, препараты лактулозы, тримексита, местную терапию. Пациентам 1 (основной) группы дополнительно назначался препарат Биоспорин-Биофарма. При ХЗД его назначали внутрь по 1 дозе 2 раза в сутки в течение 10–15 дней. Пациенты 2 группы (сравнения) получали другие препараты с пробиотическим эффектом. При необходимости проводилось лечение основного заболевания.

Результаты. Клиническая эффективность терапии отмечена у 100% детей 1 группы и у 76,69% детей 2 группы. Уменьшение проявлений симптомов ХЗД в 1 группе произошло к 5 дню терапии в 50% случаев, а к 15 дню лечения купирование запоров отмечено у 93,3% пациентов, во второй — у 33% и у 76,69% пациентов соответственно. На фоне терапии и после окончания курса препарата Биоспорин-Биофарма отмечена тенденция к улучшению микробного пейзажа кишечника — нормализация защитной флоры, исчезновение или значительное снижение условно-патогенной микрофлоры, во 2 группе отмечено более медленное улучшение микробиоценоза. Анализ катамнестических наблюдений показал, что 90% детей 1 группы не имели проявлений хронического запора и ассоциированных с ним клинических симптомов, дефицитной анемии. У 62,5% детей 2-й группы были проявления ХЗД.

Выводы. Применение препарата Биоспорин-Биофарма позволяет предупредить или уменьшить проявления дисбиоза, который характерен для периода обострения при хроническом запоре, что делает целесообразным его назначение при данной патологии.

Ключевые слова: хронический запор, дети, комплексное лечение, дисбиоз, препарат с пробиотической активностью.

Введение

Одной из актуальных проблем в практике педиатра и семейного врача являются запоры у детей. Запор (obstipatio) — нарушение функции кишечника, проявляющееся увеличением интервалов между дефекациями (по сравнению с индивидуальной нормой) или систематическим недостаточным опорожнением кишечника [13].

Запор является весьма распространенным патологическим состоянием, которое диагностируется, по данным разных авторов, у 10–25% детей и примерно у 70% больных гастроэнтерологического профиля [2,8]. Выделяют острый запор у детей (ОЗД) и хронический запор у детей (ХЗД). Последние составляют более 98% в общей структуре этих состояний [1].

Ведущей причиной ХЗД являются функциональные гастроинтестинальные нарушения у детей, в частности функциональные запоры, которые, согласно Римским критериям диагностики III, входят в рубрику «Детские функциональные гастроинтестинальные нарушения: Новорожденные/Дети раннего возраста — G7 Функциональный запор (Functional Constipation); Дети/Подростки — H2b. Синдром раздраженного кишечника (Irritable Bowel Syndrome)» как один из ведущих его симптомов [13,16].

ХЗД диагностируют тогда, когда его симптомы у пациента наблюдаются более 3 месяцев. ХЗД не является самостоятельной нозологической формой и рассматривается как симптомокомплекс различных состояний. Причины возникновения ХЗД могут быть, как указывалось выше, и функциональными, и органическими [1,3,13].

Органические запоры обусловлены врожденными факторами (пороки развития толстой кишки — мегаколон, долихосигма, мегаректум, болезнь Гиршпрунга и др.) и приобретенными причинами (опухоли толстой кишки и брюшной полости, трещины прямой кишки, геморрой, спаечная болезнь).

Функциональные запоры связаны с нарушением механизмов регуляции моторной деятельности желудочно-кишечного тракта. Они составляют подавляющее большинство (95%) всех ХЗД [2,8,10].

Существует большое разнообразие причин, способствующих возникновению ХЗД:

- алиментарные запоры развиваются в результате ограничения в пищевом рационе продуктов растительного происхождения, употребления в большом количестве высококалорийных углеводов, что приводит к изменению объема кишечного содержимого и состава кишечной микрофлоры;
- запоры как следствие голодания;
- психогенные запоры (условно-рефлекторные) обусловлены реакцией детей на необходимость совершать акт дефекации в некомфортной или непривычной обстановке, пролонгированный акт дефекации у невропатов и т.д.;
- проктогенные запоры как следствие патологического процесса в анальной области и прямой кишке (снижение чувствительности ампулы прямой кишки, геморрой, трещина заднего прохода, парапроктит, выпадение прямой кишки и др.);
- нейрогенные запоры (дискинетические), связанные с изменением нервной регуляции кишечной моторики и нарушением висцеро-висцеральных рефлексов (при синдроме раздраженного кишечника, дискинезии желчевыводящих путей, холестаза, язвенной болезни желудка, глистных инвазиях, дисметаболической нефропатии и др.);
- постинфекционные запоры (дизентерия и др.);
- запоры эндокринного генеза (чаще всего при гипотиреозе);
- запоры как следствие перенесенной перинатальной травмы центральной нервной системы, медикаментозных влияний, метаболических факторов [1,2,8].

В клинической картине запоров, кроме изменения частоты актов дефекации, отмечаются также абдоминальные симптомы: чувство тяжести, «распирания», боли в животе, метеоризм, неудовлетворенность после дефекации. Присущи и системные проявления: психоэмоциональные, нейровегетативные расстройства, анемия, дерматоаллергический синдром, проявления общей каловой интоксикации, гиповитаминоза. Для детей грудного возраста типично повышенное беспокойство и плач при дефекации [6,10].

Как указывалось выше, в старшем возрасте хронические запоры часто обусловлены СРК (в соответствии с Римскими критериями III, 2006, — СРК с запорами, констипацией). В патогенезе СРК ведущую роль играют такие основные факторы: нарушение регулирующей роли ЦНС; развитие вегетативных дисфункций; нарушения моторики и нарушения кишечного биоценоза [13,16].

По мнению большинства исследователей данной проблемы, в возникновении и прогрессировании проявления СРК особо велика роль дисбиоза кишечника. Так, в «Унифицированном клиническом протоколе медицинской помощи детям с синдромом раздраженного кишечника» (2013) указано, что дисбиоз является практически постоянным спутником СРК [13].

При лечении функциональных запоров, согласно последних протокольных рекомендаций 2013 года, детям соответствующих возрастных групп целесообразно придерживаться: режимных моментов (активный образ жизни, в том числе ЛФК); диетических подходов (стол №3, в том числе пищевые волокна, фруктовые и овощные пюре, достаточное количество жидкости), употребления соответствующих минеральных вод (при гипермоторных функциональных запорах — слабощелочную минеральную воду «Есентуки-4», «Славянскую» в теплом виде; при гипомоторных вариантах — сильно минерализованную воду «Есентуки-17» в холодном виде) [13].

Фармакотерапия функциональных запоров достаточно сложна. Согласно последним протокольным рекомендациям, в настоящее время рекомендовано начинать с применения тримебутита (более известен в Украине как Трибудат, причем детям преимущественно в виде суспензии). При его неэффективности рекомендованы слабительные средства (антрогликозиды, препараты лактулозы, ламинарид, производные фенолфталеина, касторовое масло и другие средства, которые увеличивают объем и размягчают кишечное содержимое). Но длительное использование этой группы препаратов может привести к привыканию и необходимости в постоянном повышении дозы. При необходимости используются очистительные и лечебные клизмы. Очень важна психотерапия (в первую очередь для детей старшего возраста). Эффективно и немедикаментозное лечение (физиотерапевтическое, бальнеологическое). В среднем длительность терапии достигает от 6 до 24 месяцев жизни, в ряде случаев и более. В случае органических запоров в первую очередь необходимо решить первопричинную проблему, вплоть до хирургического вмешательства, в дальнейшем проводить поддерживающую и симптоматическую терапию [2,4,16].

Если анализировать наиболее оптимальный в Украине за последнее десятилетие медикаментозный подход в лечении хронических запоров, то следует остановиться на лактулозе и основных механизмах ее действия.

Механизм послабляющего эффекта лактулозы заключается в следующем: биотрансформация до короткоцепочечных жирных кислот; увеличение биомассы и объема в кишечнике; повышение осмотического давления; снижение pH кишечного содержимого. Кроме того, лактулоза

способствует: активизации жизнедеятельности *Bifidobacterium*, абсорбции минералов, улучшает детоксикационную функцию печени; ингибирует образование вторичных желчных кислот, подавляет всасывание токсичных метаболитов. В то же время с увеличением биомассы сахаролитических бактерий, связанных с механизмом расщепления лактулозы, необходимо дополнительное количество витаминов группы В, особенно витамина В12. Снижение pH кишечника, как один из механизмов эффективности лактулозы, потенцируется аскорбиновой кислотой. Для биотрансформации до короткоцепочечных жирных кислот необходимы витамины группы В. Все эти механизмы потенцируются некоторыми пробиотиками [3,10].

Несмотря на патогенетичность терапии, желаемая эффективность лечения ХЗД, даже комбинированными подходами, достигается не всегда. Так, по данным ряда исследователей, только 60% детей с запором успешно лечились слабительными средствами или была результативна другая терапия [18,22]. Значительное количество пациентов нуждается в долгосрочной терапии. После года лечения запор исчезал только у 53% детей, в то же время 47% из них продолжали страдать запорами в течение 5 лет. Более того, приблизительно 30% детей после периода полового созревания продолжают бороться с симптомами запора, такими как несчастный, болезненный стул и его непроизвольное отхождение.

Следует помнить, что пробиотики могут улучшать перистальтику кишечника; бифидобактерии и лактобактерии вырабатывают молочную кислоту и другие кислоты, тем самым снижая pH в кишечнике, стимулируя его моторику.

Большинство исследователей этой проблемы в педиатрии отмечают при ХЗД разного генеза изменение микробиологического пейзажа кишечника [8,10,16]. Такие состояния многие годы трактовали как дисбиоз, дисбактериоз.

Дисбиоз представляет собой состояние экосистемы, при котором нарушается функционирование всех ее составных частей — организма человека, его микрофлоры и окружающей среды, а также механизмов их взаимодействия, что ведет к возникновению заболевания. Дисбактериоз следует рассматривать как симптомокомплекс, а не самостоятельное заболевание. Совершенно очевидно, что дисбактериоз всегда вторичен и опосредован основным заболеванием [13,16,22]. Именно этим объясняется отсутствие такого диагноза, как «дисбиоз» или «дисбактериоз кишечника» в Международном классификаторе заболеваний человека (МКБ-10) [8,13].

Однако исключение понятия «дисбактериоз/дисбиоз» ни в коем случае не означает отказа от использования пробиотиков и пребиотиков в клинических ситуациях, когда они действительно показаны. Кроме микробиотического влияния, многим пробиотикам присуще нормализующее влияние на показатели клеточного и гуморального иммунитета [5,11,14].

С целью восстановления микробиоценоза кишечника в последнее десятилетие все чаще стали использовать спорообразующие самоэлиминирующие бактерии из рода *Bacillus*, которые проявляют антагонистическую активность по отношению к патогенным и условно-патогенным микробам и не влияют на представителей нормальной микрофлоры кишечника. К группе препаратов на основе спорообразующих бактерий относятся отечественный препарат «Биоспорин-Биофарма» производства ЧАО «Биофарма». Одна доза этого препарата содержит лиофилизированные живые микробные клетки *Bacillus subtilis* УКМ В-5007: $1 \times 10^8 - 8 \times 10^9$, *Bacillus licheniformis* УКМВ-5514: $1 \times 10^8 - 2 \times 10^9$. Самоэлиминирующий препарат Биоспорин-Биофарма проявляет высокую антагонистическую активность по отношению к патогенным и условно-патогенным микробам и не влияет

на нормальную микрофлору кишечника. Антагонистическое действие бактерий осуществляется за счет продукции различных по природе биологически активных веществ: полипептидных антибиотиков, лизоцима, литических ферментов, которые обладают как бактерицидным, так и бактериостатическим эффектом. Кроме того, *Bacillus subtilis* и *Bacillus licheniformis* в процессе своей жизнедеятельности потенцируют выработку в эпителии слизистой желудочно-кишечного тракта антимикробных пептидов [9,11,14].

Bacillus subtilis синтезирует комплекс ферментов, оказывающих стимулирующее и регулирующее влияние на процесс пищеварения и способствующих улучшению усвоения пищи. Одно из ведущих показаний применения Биоспорин-Биофарма в педиатрической практике — это коррекция микрофлоры кишечника при дисбактериозе, который возникает вследствие антибиотикотерапии или иных причин. Следует обратить внимание, что Биоспорин-Биофарма назначается детям, начиная с 3-месячного возраста. Согласно инструкции, Биоспорин-Биофарма применяется в виде суспензии внутрь по 1 дозе (1 чайная ложка воды на 1 дозу препарата) 2–3 раза в сутки (в зависимости от возраста) в течение 10–20 дней внутрь. Следует отметить, что дети охотно употребляют препарат из-за его сладковатого вкуса.

Биоспорин-Биофарма за счет синтеза дипиколиновой кислоты изменяет pH кишечника в кислую сторону, тем самым увеличивает перистальтику кишечника и таким способом сокращает время транзита по кишечнику, что благоприятно сказывается на лечении запора. За счет синтеза дипиколиновой кислоты создаются благоприятные условия для заселения кишечника нормофлорой [3,7,9].

Следует учитывать и ингибирующее действие дипиколиновой кислоты на *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*. В сочетании с усилением местного метаболизма, сдвигом pH кишечника в кислую сторону, эти моменты являются новыми элементами специфического механизма пробиозиса споровых пробиотиков. При этом началом их пробиотического действия следует считать контакт препарата с эпителиальными клетками желудочно-кишечного тракта организма-реципиента и с последующей диффузией на слизистые протеолитических ферментов, каталазы, дипиколиновой кислоты. Все это создает условия для активации пищеварительных и обменных процессов. Далее в течение 2 часов около 90% спор переходят в вегетативные формы с интенсивной продукцией физиологически активных веществ, которые воздействуют на процессы пищеварения и на патогенные микроорганизмы. Биоспорин-Биофарма потенцирует элиминацию патогенной микрофлоры, а через небольшой промежуток времени, являясь транзитным участником микробного биоценоза, самоэлиминируется [3,9,4].

По нашему мнению, механизм противоаллергического действия Биоспорин-Биофарма в значительной мере объясняется: комплексным ферментативным действием спорообразующих бактерий — расщеплением пищевых или микробных аллергенов на субъединицы, лишённые биологической активности; активным участием в синтезе ферментов, в том числе субтилизинов. Субтилизины — ферменты класса гидролаз, катализирующие гидролиз белков и пептидов, а также сложных эфиров и амидов N-защищенных аминокислот. Субтилизин обладает широкой специфичностью по отношению к аминокислотам, образующим пептидную связь. Этот фермент продуцируется *Bacillus subtilis* и родственными бактериями [9].

Благодаря высокой метаболической активности бактерий в кишечнике, отмечается прекращение образования и всасывания продуктов брожения, происходит и потен-

цируется ферментативное расщепление токсинов, высокомолекулярных белков и других аллергенов [7,9,11,14].

Исследования клинических особенностей течения ХЗД показывают тесную связь этих заболеваний с железододефицитными состояниями (как латентными, так и собственно железододефицитной анемией). ХЗД, как и железододефицитные состояния, провоцируют возникновение синдрома снижения местной иммунной защиты. Поэтому проблема нормализации микрофлоры кишечника, улучшения ее витаминсинтезирующей функции, противоллергическое действие, является крайне актуальной для полноценного гемопоэза, а также для лечения хронических запоров у детей [2,8]. Препарат Биоспорин-Биофарма создает предпосылки для активного всасывания железа, витаминсинтезирующей активности микрофлоры кишечника, тем самым осуществляет профилактику и оказывает лечебный эффект при железододефицитных состояниях у детей.

По данным ряда исследователей, у детей с хроническими запорами более чем в половине случаев встречается синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. У этих детей, как правило, отмечен дефицит витамина С. Аскорбиновая кислота влияет на продукцию и сохранение коллагена, что крайне важно для сохранения тонуса, полноценного кишечного пассажа. А как указывалось выше, *Bacillus subtilis* синтезирует комплекс ферментов, создающих условия для более активного всасывания аскорбиновой кислоты в кишечном канале пациента [2,3,9].

Учитывая вышеизложенные клинико-фармакологические механизмы действия лактулозы в терапии ХЗД (биотрансформация до короткоцепочечных жирных кислот, требующая дополнительного количества витаминов группы В; увеличение биомассы и объема в кишечнике; повышение осмотического давления; снижение pH кишечного содержимого и др.) и сопоставляя с эффектами, возникающими в результате применения препарата Биоспорин-Биофарма, можно говорить о его потенцирующем влиянии на эффективность указанного слабительного средства [3,9].

Полученные данные о разностороннем действии Биоспорина-Биофарма свидетельствуют о том, что препарат эффективен для коррекции микрофлоры желудочно-кишечного тракта, механизм его действия создает условия

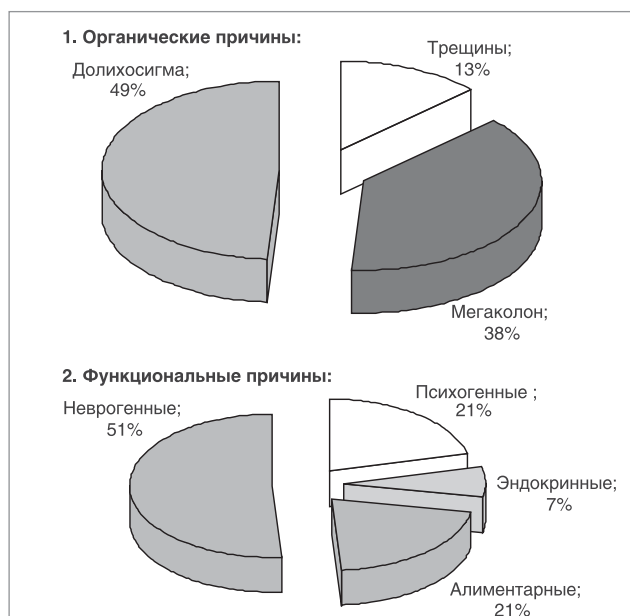


Рис.1. Причины возникновения ХЗД у обследованных больных (%)

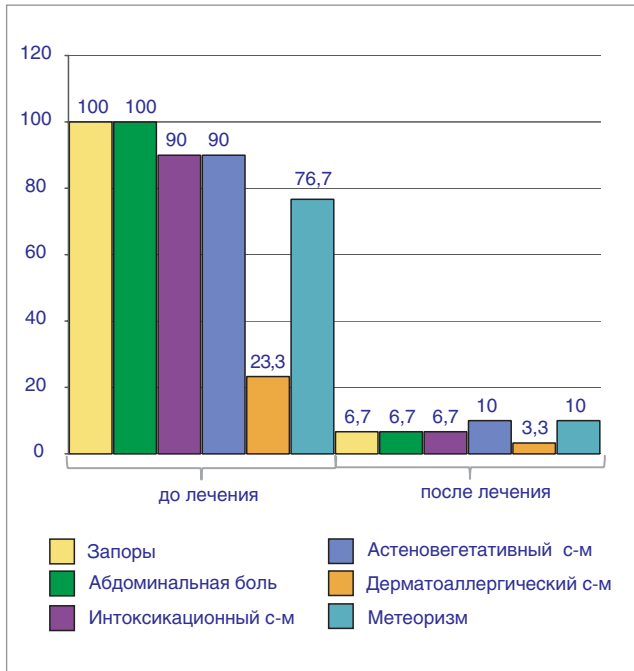


Рис. 2. Динамика жалоб у больных основной группы (№1) под воздействием терапии (%)*

*Примечание: достоверность отличий показателей до и после лечения $p < 0,05$

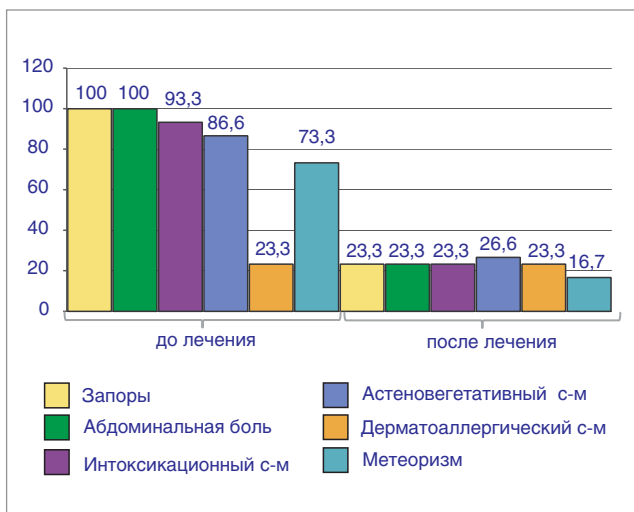


Рис. 3. Динамика жалоб у больных группы сравнения (№2) под воздействием терапии (%)*

Примечание: достоверность отличий показателей до и после лечения $p < 0,05$.

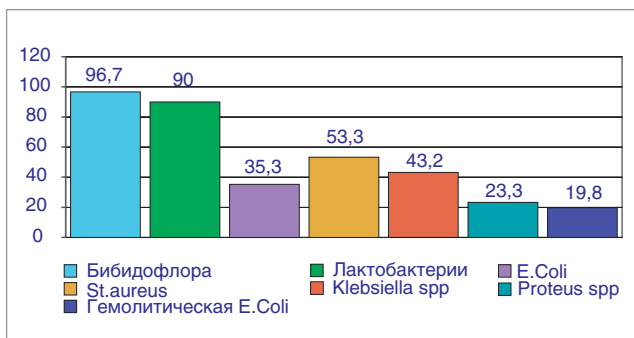


Рис. 4. Измененные показатели состава кишечной микрофлоры при ХЗД у больных обеих групп до начала лечения (% детей)

для купирования ряда симптомов, типичных для пациентов, страдающих хроническими запорами.

Цель исследования: оптимизация терапии хронических запоров у детей; изучение и обобщение данных клинической эффективности применения отечественного препарата «Биоспорин-Биофарма» при данном заболевании.

Материал и методы исследования

Проведено изучение эффективности разных методов терапии ХЗД, обобщены данные клинической эффективности применения Биоспорина-Биофарма при данном заболевании.

Внедрение препарата Биоспорин-Биофарма в терапию ХЗД проводилось на базе Киевской городской детской клинической больницы №1 (главный врач Ю.А. Кожара), которая является клинической базой кафедры педиатрии №2 НМАПО им. П.Л. Шупика (заведующий кафедрой — проф. В.В. Бережной).

В отделении гастроэнтерологии препарат Биоспорин-Биофарма, производства ЧАО «Биофарма», назначался детям с хроническими запорами. Под нашим наблюдением было 60 детей в возрасте от 1 года до 15 лет. Дети были разделены на 2 сопоставимые по возрасту, полу, этиологическим факторам группы (по 30 пациентов в каждой).

Результаты исследования и их обсуждение

В комплексную терапию всех пациентов с ХЗД, согласно протокольных рекомендаций, было включено: соответствующая диета, препараты лактулозы, тримебутита, местная терапия (свечи, микроклизмы), физиотерапевтическое лечение, комплексы витаминов [13].

Кроме указанной терапии пациентам 1 (основной) группы в комплексное лечение был добавлен препарат с пробиотической активностью Биоспорин-Биофарма. При ХЗД его назначали внутрь по 1 дозе 2 раза в сутки в течение 10–15 дней. Переносимость препарата у всех детей была хорошей.

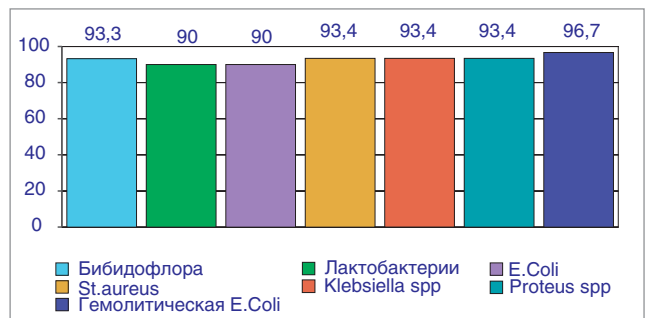


Рис. 5. Показатели нормализации состава кишечной микрофлоры у обследованных основной группы (№1) после окончания лечения (% детей)

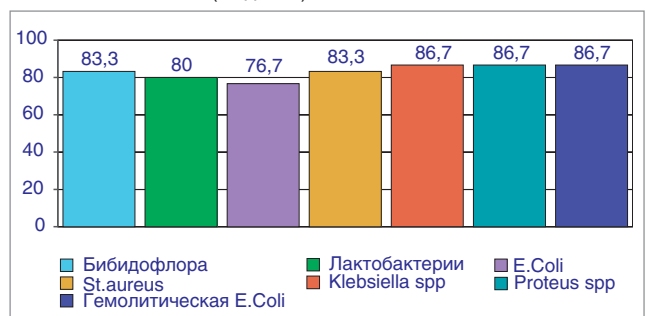


Рис. 6. Показатели нормализации состава кишечной микрофлоры у обследованных группы (№2) после окончания лечения (% детей)

Пациенты 2 группы (сравнения) получали в комплексной терапии другие препараты с пробиотическим эффектом. При необходимости проводилось лечение основного заболевания.

Структура причин, вызвавших ХЗД у детей 1 и 2 групп, представлена на рис. 1.

В клинической картине преобладали следующие симптомы: запоры, абдоминальный, болевой, интоксикационный, астеновегетативный (с нарушением аппетита) синдромы, метеоризм, дерматоаллергический. У 52 детей обеих групп (86,6%) были клинико-параклинические проявления дефицитной анемии 1 степени или латентного железодефицитного состояния. У 70% обследуемых детей отмечены клинические эквиваленты синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Динамика исходных и симптомов при окончании лечения у пациентов 1 и 2 групп представлена на рис. 2 и 3.

У всех детей проводилось обследование микрофлоры кишечника на предмет определения характера нарушений биоценоза. Изменения биоценоза до начала лечения были выявлены у всех больных обеих групп (рис. 4).

Клиническая эффективность терапии отмечена у всех детей 1 группы (100%) и у большинства (76,69%) детей 2 группы. Уменьшение проявлений симптомов ХЗД в 1 группе было отмечено к 5 дню терапии в 50% случаев. А к 15 дню лечения купирование запоров отмечено у 93,3% пациентов этой группы.

В то же время уменьшение проявлений симптомов ХЗД во 2 группе (сравнения) было отмечено к 5 дню терапии только в 33% случаев. А к окончанию комплексной терапии (к 15 дню) в этой группе детей только у 76,69% пациентов удалось купировать синдром запора.

Показатели состава кишечной микрофлоры у обследованных детей основной группы (№1) и группы сравнения (№2) после окончания лечения приведены на рис. 5 и 6.

На фоне проводимой терапии и после окончания курса препарата Биоспорин-Биофарма была установлена отчетливая тенденция к улучшению микробного пейзажа кишечника (достоверность отличий показателей до и после лечения $p < 0,05$). Она проявлялась, прежде всего, нормализацией защитной флоры (бифидо- и лактобактерий, непатогенных штаммов кишечной палочки), исчезновением или значительным снижением обсеменения условно-патогенной микрофлорой — стафилококком, протеом, гемолитической *E. coli*, клебсиеллой (рис. 5). В то же время во 2 группе отмечена более медленная тенденция к улучшению микробного пейзажа (рис. 6). Как видно из диаграмм 5 и 6, в 1 группе детей была более выражена позитивная динамика восстановления физиологической микрофлоры детей по сравнению со 2 группой.

Было проведено катамнестическое наблюдение на протяжении года за 38 пациентами обеих групп (63,3% из общей когорты): 22 человека из 1 группы и 16 из 2 группы. У пациентов 1 группы за указанный период было проведено 2–3 профилактических курса самоэлиминирующим биопрепаратом Биоспорин-Биофарма (по 1 дозе 2 раза в сутки в течение 10–20 дней внутрь.). У детей 2 группы на протяжении первого катамнестического года курсового приема пробиотиков не было.

Анализ катамнестических наблюдений показал, что 90% детей 1 группы не имели проявлений хронического запора и ассоциированных с ним клинических симптомов. У этих всех пациентов не отмечались проявления дефицитной анемии. Во 2 группе у 62,5% детей были проявления ХЗД. Учитывая небольшую катамнестическую группу наблюдений, пока окончательные выводы делать сложно. Данная проблема продолжает оставаться в поле нашего зрения.

Противорецидивная высокая эффективность препарата Биоспорин-Биофарма у пациентов с ХЗД в первую очередь обусловлена эффектом нормализации микрофлоры кишечника на фоне приема изучаемого препарата [3,6,9,14]. Большое значение имеет и противоаллергическое действие Биоспорин-Биофарма, которое в значительной мере объясняется комплексным ферментативным влиянием спорообразующих бактерий, расщеплением пищевых или микробных аллергенов на субъединицы, лишённые биологической активности. Важным моментом является то, что Биоспорин-Биофарма нормализует показатели клеточного и гуморального иммунитета, особенно Т-хелперного звена, что создает предпосылки к более высокой устойчивости к вирусно-бактериальным агентам [7,11,14]. Возможно, указанный биопрепарат уменьшает проявления железодефицитных и других микроэлементно-витаминных дефицитов, которые присущи практически всем пациентам с ХЗД. Данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Выводы

Таким образом, следует помнить, что запор — распространенная и тревожная педиатрическая проблема. Причем большинство запоров имеют функциональный характер. Только у около 60% детей с запором отмечено успешное лечение слабительными средствами, в то же время значительное количество детей нуждается в долгосрочной терапии. Более того, приблизительно 30% детей после периода полового созревания продолжают бороться с симптомами запора. Поэтому кроме режимных, диетических, физиотерапевтических, бальнеологических, психологических моментов, продуманных курсовых приемов слабительных, для более эффективного лечения таких пациентов необходимо поддерживать нормальный состав микрофлоры кишечника. Включение самоэлиминирующего антагониста патогенной и условно-патогенной микрофлоры отечественного препарата Биоспорин-Биофарма в комплексное лечение хронического запора детей, а также с целью профилактики рецидивов, клинико-патогенетически оправдано.

Препарат Биоспорин-Биофарма позволяет потенцировать действие лактулозы, оказывает терапевтический эффект при сочетании хронических запоров детей с железодефицитным состоянием, аллергическими симптомами, возможно уменьшает проявления синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани у этих пациентов. Применение Биоспорин-Биофарма позволит предупредить или уменьшить проявления дисбиоза, который характерен для периода обострений практически у всех детей и подростков с хроническими запорами. Такая тактика позволяет оптимизировать терапию этого распространенного состояния в педиатрической практике и улучшить качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безкаравайный Б. А. Дифференциальный диагноз запоров у детей. Часть 1 / Б. А. Безкаравайный, А. Н. Волошин // Здоровье ребенка. — 2006. — № 1. — С. 107–110.
2. Белоусов Ю. В. Гастроэнтерология детского возраста : [підр.] / Ю. В. Белоусов. — К. : СПД Коляда О. П., 2007. — 440 с.
3. Борщ С. К. Диференційоване використання пробіотиків для антагоністичного впливу на грампозитивні бактерії у лікуванні кишкових інфекцій і синдрому дисбактеріозу кишечника / С. К. Борщ // Ліки і життя. — 2008. — № 6. — С. 23–31.

4. Закрепи у дітей та підлітків. Рекомендації NICE (травень 2010 р.) // Дитячий лікар. — 2010. — № 4. — С. 82—89.
5. Каширская Н. Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры / Н. Ю. Каширская // РМЖ. — 2008. — № 13—14. — С. 21—23.
6. Использование Биоспорина-Биофарма в терапии хронических запоров у детей / В. В. Корнева, В. Г. Козачук, Е. А. Боярская, М. А. Капичина // Совр. педиатрия. — 2010. — № 6. — С. 68—72.
7. Лигеза К. Биоспорин Биофарма при лечении кишечных инфекций / К. Лигеза, В. Чаплинский, И. Сорокулова [и др.] // Доктор. — 2004. — № 3. — С. 54—56.
8. Заболевания кишечника у детей / В. Г. Майданник, В. В. Корнейчук, Н. В. Хайтович, Г. В. Салтыкова. — К.: ВБ «Аванпост-Прим», 2008. — 487 с.
9. Похиленко В. Д. Пробиотики на основе спорообразующих бактерий и их безопасность / В. Д. Похиленко, В. В. Перелыгин // Химическая и биологическая безопасность. — 2007. — № 2—3. — С. 27—33.
10. Сапа Ю. С. Функциональные запоры у детей / Ю. С. Сапа // Педиатрия. — 2008. — Т. 68. — № 3. — С. 22—27.
11. Смирнов В. В. Антибиотики и/или пробиотики: размышления и факты / В. В. Смирнов // Лікування та діагностика. — 2001. — № 3. — С. 8—16.
12. Сорокулова И. Б. Влияние пробиотиков из бацилл на функциональную активность макрофагов / И. Б. Сорокулова // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2007. — № 2. — С. 28—29.
13. Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям з захворюваннями органів травлення. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із функціональними гастроінтестинальними розладами. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із синдромом подразненого кишечника : Наказ МОЗ України № від 2013).
14. Чаплинский В. Я. Биоспорин — эффективный лечебный препарат на основе бацилл / В. Я. Чаплинский // Доктор. — 2004. — № 4. — С. 75—76.
15. Чернякова В. И. Бактериологическая и иммунобиологическая эффективность биоспорина при неспецифическом язвенном колите / В. И. Чернякова, Н. М. Береза, С. И. Селезнева // Провизор. — 1998. — № 11. — С. 12—14.
16. Шадрин О. Г. Синдром раздраженного кишечника у детей [Электронный ресурс] / О. Г. Шадрин. — Режим доступ : <http://www.medicusamicus.com/index.php>. — Название с экрана.
17. American Gastroenterological Association. AGA technical review on irritable bowel syndrome // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123. — P. 2108—31.
18. Coccorullo P. Lactobacillus reuteri (DSM 17938) in Infants with Functional Chronic Constipation: A Double- Blind, Randomized, Placebo — Controlled Study / P. Coccorullo, C. Strisciuylio, M. Martinelli // The jornal Pediatrics 2010.
19. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate / P. E. Hyman, P. J Milla, M. A. Benninga [et al.] // Toddler. Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130 (5). — P. 1519—1526.
20. Irena V Pinchuk In Vitro активність пробиотического штамма Bacillus subtilis 3, направленная против Helicobacter pylori, обусловлена секрецией антибиотиков / Pinchuk Irena V., Bressolier Philipp. // Центр de RMN, Universite Claude Bernard, Lyon 1, ESPCPE Lyon, 69622 Vxlerbanne Cedex, Франция.
21. Pediatric gastroenterology drug formulary. The Therapeutics Subcommittee of the Patient Care Committee, North American // Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — 2000. — July.
22. Lactobacillus reuteri in children with functional abdominal pain (FAP) / C. Romano C. [et. al.] // Journal of Paediatrics and Child Health. — 2010. — Vol. 1011.
23. University of Michigan Medical Center. Idiopathic constipation and soiling in children. Ann Arbor (MI): University of Michigan Health System; 1997. 5 p. [4 references].

СУЧАСНІ ПІДХОДИ В ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНИХ ЗАКРЕПІВ У ДІТЕЙ

В.В. Корнева, В.Г. Козачук, К.А. Боярська, М.А. Капичіна

НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Київська міська дитяча лікарня №1

Мета дослідження: оптимізація терапії хронічних закрепів у дітей (ХЗД); вивчення узагальнення даних клінічної ефективності застосування препарату «Биоспорин-Биофарма» при даному захворюванні.

Пацієнти і методи. Під спостереженням було 60 дітей віком від 1 до 15 років. Комплексна терапія усіх пацієнтів з ХЗД включала: дієто-, фізіо- та вітамінотерапію, препарати лактулози, тримебутиту місцеву терапію. Пацієнтам 1 (основної) групи додатково призначався препарат Биоспорин-Биофарма. При ХЗД його призначали внутрішньо по 1 дозі 2 рази на добу протягом 10—15 днів. Пацієнти 2 групи (порівняння) отримували інші препарати з пробіотичним ефектом. За необхідності проводилося лікування основного захворювання.

Результати. Клінічна ефективність терапії відмічена у 100% дітей 1 групи та у 76,69% дітей 2 групи. Зменшення проявів симптомів ХЗД у 1 групі відбулося до 5 дня терапії у 50% випадків, а до 15 дня лікування купірування закрепів відмічено у 93,3% пацієнтів, у 2-й — у 33% та у 76,69% пацієнтів відповідно. На тлі терапії та після закінчення курсу препарату Биоспорин-Биофарма відмічено тенденція до покращання мікробного пейзажу кишечника — нормалізацію захисної флори, зникнення або значне зниження умовно-патогенної мікрофлори, у 2 групі відмічено повільніше покращання мікробіоценозу. Аналіз катamnестичних спостережень показав, що 90% дітей 1 групи не мали проявів хронічного закрепу та асоційованих з ним клінічних симптомів, дефіцитної анемії. У 62,5% дітей 2 групи були прояви ХЗД.

Висновки. Застосування препарату Биоспорин-Биофарма дозволяє попередити або зменшити прояви дисбіозу, який притаманний періоду загострення при хронічному закрепі, що робить доцільним його призначення при даній патології.

Ключові слова: хронічний закреп, діти, комплексне лікування, дисбіоз, препарат з пробіотичною активністю.

MODERN APPROACHES IN THE TREATMENT OF CHRONIC CONSTIPATION IN CHILDREN

V.V. Korneva, Yu.A. Kozhara, V.G. Kozachuk, E.A. Boyarskaya, M.A. Kapichina

P.L. Shupik National Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

Kyiv City Children's Hospital № 1

Objective: optimization of chronic constipation therapy in children; study and compilation of the data of clinical efficacy of the «Biosporin-Biopharma» preparation at present disease.

Patients and methods. A total of 60 children aged from 1 to 15 years were under observation. Combined therapy of all patients with chronic constipation included: Diet-, physio- and vitamin therapy, lactulose and trimebutine and local therapy. Biosporin-Biopharma additionally was prescribed for the patients of the (main) 1st group. During the chronic constipation in children preparation was appointed interior 1 dose 2 times a day during 10—15 days. The patients of the 2nd (comparison) group had received other preparations with the probiotic effect. If it necessary the treatment of the underlying disease is conducted.

Results. Clinical efficacy of the treatment was marked in 100% of children of the 1st group and 76.69% of children of the 2nd group. Reducing of symptoms of the chronic constipation in children in the 1st group occurred after 5 days of the therapy in 50% of cases, and after 15th day of the treatment the constipation relief was observed in 93.3% of patients, in the 2nd group — in 33% and 76.69%, respectively. During the therapy and after the course of treatment by Biosporin Biopharma preparation the tendency of intestinal microbial landscape improvement- normalization of protective flora, elimination or significant reduction of pathogenic microorganisms were marked, in the 2nd group is noted more slow improvement of microbiota. Analysis of the follow-up observations is shown that 90% of children had one of the manifestations of chronic constipation and associated with it clinical symptoms and deficiency anemia. In 62.5% of children of the 2nd group were manifestations of chronic constipation.

Conclusions. The use of Bisporin Biopharma preparation can prevent or reduce the appearance of dysbiosis which is characteristic for the period of exacerbation during the chronic constipation that makes it rational in use at present pathology.

Key words: chronic constipation, children, comprehensive treatment, dysbiosis, preparation with probiotic activity.

СУЧАСНІ ДАНІ ЩОДО ТРИВАЛОСТІ ТЕРАПІЇ АНТИСЕКРЕТОРНИМИ ПРЕПАРАТАМИ КИСЛОТОЗАЛЕЖНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Ю.В. Марушко

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

Резюме. В статті наведений аналіз літератури щодо проблеми лікування кислото залежних захворювань у дітей із застосуванням препарату із групи інгібіторів протонної помпи омепразолу. Омепразол в світі застосовується у дітей віком від 1 року, виявляє високу ефективність та безпечність у лікуванні ерозивних та запальних захворювань стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, в складі антихелікобактерної терапії. Препарат може використовуватися довготривало у якості підтримуючої терапії.

Ключові слова: гастродуоденальна патологія, діти, хелікобактер пілорі, омепразол.

У практичній діяльності лікар-педіатр часто спостерігає хронічні захворювання травної системи, які виникли у дитячому та підлітковому віці (Ю.В. Белоусов, 2007). Захворювання органів травлення мають широке розповсюдження та велике соціальне значення. За офіційними даними, їх частота в Україні становить 145 на 1000 дітей і має тенденцію до збільшення (проект Протоколу МОЗ України з дитячої гастроентерології, 2012).

Кислото залежні захворювання верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) належать до поширених хвороб та зустрічаються у людей різних вікових категорій (Ю.В. Белоусов, 2007; О.Г. Шадрін та співавт., 2010; E.V. Guimaraes et al., 2010). Особливе занепокоєння викликає зростання поширеності хвороб ШКТ серед дитячого населення. В Україні щорічно діагностується 50 тис. випадків хронічного гастродуоденіту, майже 1000 випадків виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) у дітей. За даними різних авторів, у структурі гастроентерологічних захворювань у дітей переважають хвороби органів гастродуоденальної зони. Так, В.І. Боброва та співавт. (2010) повідомляють, що частота хронічного гастриту і гастродуоденіту становить 31,09% серед всієї патології органів ШКТ у дітей.

За даними Ю.В. Белоусова, Ю.В. Приказчика (2010), у дітей хронічний гастродуоденіт становить 58–74%, хронічний гастрит — 10–15%, виразкова хвороба шлунка та ДПК — 7–12%, функціональні розлади — 10–15% від усієї гастродуоденальної патології. Причому поширеність виразкової хвороби шлунка та ДПК серед дітей збільшилася удвічі, а серед дітей шкільного віку, що проживають у мегаполісах, — утричі за останні 5 років (В.Г. Майданик та співавт., 2008).

У дослідженні Г.Б. Боднара (2011), що провів комплексне обстеження 637 дітей віком від 4 до 18 років з гастродуоденальною патологією, було встановлено, що найчастіше підвищена кислотність спостерігалася у хворих на виразкову хворобу ДПК (48,7%), ерозивний гастродуоденіт (35,2%) та гастродуоденіт (16,1%), причому серед всіх обстежених дітей у 410 (64,4%) був виявлений поверхневий гастрит, у 27 дітей спостерігався ерозивний гастрит.

Поряд із значною поширеністю гастродуоденальної патології, багато досліджень вказують на високий рівень хелікобактерної інфікованості (*Helicobacter pylori*, НР) дітей. Серед дітей з різною гастроінтестинальною патологією, обстежених у північно-західному федеральному

округу Санкт-Петербургу (1021 хворий), у 40,4% випадків було виявлено інфікування НР, що розглядається авторами як фактор ризику розвитку виразкової хвороби шлунка (A.V. Svarval' et al., 2011).

Висока поширеність хвороб гастродуоденальної зони у дітей, тенденція до зростання захворюваності, значна роль гастродуоденальної патології у дитячому віці у розвитку хронічної патології органів травлення у дорослому віці, спонукає практичних лікарів до пошуку нових високо ефективних фармакологічних рішень.

З розвитком фармацевтичної індустрії для лікування ерозивно-деструктивних хвороб гастродуоденальної зони, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) із розвитком рефлюкс-езофагіту, патології, асоційованої із НР-інфекцією, у дорослих пропонується широкий спектр препаратів групи інгібіторів протонної помпи в якості початкової терапії та «золотого стандарту» (P. Malfertheiner et al., 2002).

Використання даної групи препаратів значно обмежено у вітчизняній педіатрії віком дітей. Тоді як ефективність застосування інгібіторів протонної помпи в ерадикаційній терапії, лікуванні ерозивної та виразкової патології гастродуоденальної зони, у тому числі і у дітей, є безперечною (проект наказу МОЗ України «Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей», 2012). Необхідно пам'ятати про світовий досвід використання інгібіторів протонної помпи у педіатричній практиці, що увінчався офіційним визнанням таких представників даної фармакологічної групи, як омепразол, лансопрозол та езомепразол, офіційними структурами фармакологічного нагляду США, Канади, омепразолу та езомепразолу — Європи (C. Romano et al., 2011).

Омепразол належить до препаратів групи інгібіторів протонної помпи. Протонна помпа, або H^+/K^+-ATP Фаза — фермент, що відіграє безпосередню роль у кислототвірній функції шлунка. Омепразол, всмоктуючись у тонкій кишці, потрапляє у парієтальні клітини та незворотно блокує H^+/K^+-ATP Фазу, що призводить до зниження кислотної секреції. Рекомендована добова доза застосування омепразолу у педіатрії, згідно з FDA (USA) та європейськими рекомендаціями, становить 0,7–3,5 мг/кг маси тіла.

При вивченні необхідності та значення ерадикації НР у дітей, R.M. Mera et al. (2012) обстежили 295 дітей шкіль-

ного віку, розподіливши їх на дві когорти (ліковані та неліковані), спостереження велось протягом 3,7 року, групою порівняння були 1105 дітей. Дослідники спостерігали не тільки за станом гастродуоденальної зони, визначали наявність НР-інфекції, але й проводили антропометричні дослідження дітей кожні 3 місяці. За результатами дослідження було встановлено, що у дітей, в яких результати дослідження на НР були негативними, або яким була проведена успішна антихелікобактерна терапія, пропеси зростання та фізичного розвитку відбувалися значно швидше порівняно із когортою дітей, яким не проводилася ерадикація НР.

Про успішну ерадикаційну антихелікобактерну терапію у дітей з використанням у схемах омепразолу свідчать багато досліджень. Р. Bontems et al., 2011, (165 дітей, середній вік 10,2 року) порівнювали ефективність подвійної (омепразол + амоксицилін) десятиденної та потрійної (омепразол + кларитроміцин + метронідазол) семиденної схем та повідомили про високу ефективність обох схем, але рекомендують використовувати першу схему як терапію першої лінії, а другу — при недостатній ефективності першої.

Н.П. Гляделова та співавт. (2011) оцінювали ефективність призначення омепразолу («Омезу») 30 дітям віком від 12 до 15 років з ерозивно-виразковими ураженнями слизової оболонки шлунка та ДПК, асоційованими з НР. Діти отримували Омез з розрахунку 0,5 мг/кг, але не більше 40 мг/добу, 7 днів у складі антихелікобактерної терапії після чого 7 днів у вигляді монотерапії. Швидкий регрес клінічних проявів, 100% епітелізація виразкових дефектів вже через 1 місяць, негативні тести на НР, відсутність рецидивів протягом року, свідчать про високу ерадикаційну здатність терапії, що проводилася.

У іншому рандомізованому клінічному випробуванні взяли участь 120 пацієнтів віком до 18 років із інфекцією НР, яка була підтверджена результатами гістопатологічного дослідження. Залежно від схеми ерадикаційної терапії діти були розподілені на групи. Пацієнти групи А отримували квадротерапію (омепразол, амоксицилін, метронідазол та вісмуту субцитрат), хворі групи В — потрійну терапію (омепразол, амоксицилін, кларитроміцин), хворі групи С отримували омепразол, амоксицилін з клавуловою кислотою та метронідазол. Після закінчення антимікробної терапії пацієнти спостерігалися протягом 6 тижнів. У групі А рівень ерадикації становив 91,9%, В — 82,1%, С — 80,5%. Автори рекомендують використовувати квадротерапію для ерадикації НР (S.M. Dehghani et al., 2009).

У використанні інгібіторів протонної помпи для лікування ГЕРХ у дітей є ряд питань: ефективність, безпека, тривалість підтримуючої терапії.

Ефективність омепразолу в лікуванні ГЕРХ обумовлена зменшенням кислотної секреції парієтальними клітинами, зниженням агресивності шлункового вмісту і, таким чином, усуненням дії пошкоджуючого пептичного фактора на стравохід.

Метою лікування ГЕРХ є усунення симптомів, заживлення езофагіту при його наявності, профілактика і лікування ускладнень. Методи лікування ГЕРХ включають в себе дієтичні рекомендації, поведінкові модифікації, фармакологічне втручання і хірургічну терапію. Слід зазначити, що спектр рекомендацій щодо харчових і поведінкових звичок залежить від віку дитини. Для підліткового віку він є таким самим, що і для дорослих: дієтичне харчування, зниження маси тіла, виключення спиртних напоїв і куріння, у тому числі і пасивного (D.A. Gremse, 2004).

Мінушкін О.Н. та співавт. (2009) проведено оцінку підтримуючої терапії омепразолом (Омез) при ГЕРХ.

Омез є одним з найбільш доступних у Росії інгібіторів протонної помпи і за ефективністю не поступається іншим препаратом цього ряду, представленим на російському фармацевтичному ринку. Авторами була проведена оцінка ефективності 4 режимів підтримуючої терапії омепразолом (Омез) в дозі 20 мг протягом 12 місяців у дорослих хворих на ГЕРХ 0 і 1 ст. після досягнення клініко-ендоскопічної ремісії при курсовому лікуванні:

- 1) прийом Омезу в дозі 20 мг/добу щоденно (1 група — 20 хворих);
- 2) прийом Омезу в дозі 20 мг/добу через день (2 група — 20 осіб);
- 3) прийом Омезу 20 мг в режимі «на вимогу»: 20 мг/добу при печії (3 група — 20 хворих);
- 4) прийом Омезу 20 мг в режимі «вихідного дня»: 20 мг/добу в п'ятницю, суботу та неділю (4 група — 15 хворих);
- 5) контрольна група — пацієнти, які не отримували підтримуючої терапії (5 група — 30 хворих).

Оцінка ефективності підтримуючої терапії за даними ЕГДС показала наступне. У хворих 1 і 2 груп не виявлено рецидиву ерозивного езофагіту. У хворих 3 групи з 1 ступенем ГЕРХ рецидив захворювання був виявлений через 3 і 6 місяців у 44,4% випадків. У пацієнтів 4 групи рецидив ерозивної форми при ЕГДС був виявлений у 7 хворих. У хворих контрольної групи рецидив спостерігали в 100% випадків через 6 місяців після закінчення курсової терапії.

Висновки авторів роботи наступні. У підтримуючому лікуванні варіанти прийому Омезу щодня або через день у дозі 20 мг/добу є найбільш ефективними. Підтримуюче лікування в режимі «на вимогу» і «вихідного дня» є мало-ефективним.

Використання Омезу у молодих пацієнтів (до 25 років) в лікуванні ГЕРХ показало більшу ефективність (100%) в курсовому і підтримуючому варіанті і більш швидке купірування симптоматики.

У Проекті протоколів з діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей (О.Г. Шадрін та співавт., 2012) вказано, що лікування ГЕРХ включає:

- рекомендації щодо режиму;
- корекцію харчування пацієнта;
- лікування прокінетиками, які нормалізують моторику стравоходу і шлунка (Рівень доказовості В);
- призначення антисекреторних препаратів і антацидів (Рівень доказовості В);
- використання цитопротекторів для підвищення захисних властивостей слизової оболонки стравоходу і шлунка.

Особливу увагу привертають препарати класу інгібіторів протонної помпи, які внаслідок своєї високої ефективності і доброї переносимості широко використовуються у дорослій терапевтичній практиці. За останні десятиліття накопився достатній світовий досвід застосування в педіатричній практиці таких інгібіторів протонної помпи, як омепразол, лансопразол, езомепразол; розроблені рекомендовані дози та схеми застосування у дітей для лікування ГЕРХ від 1 року. У 2011 р. С. Romano et al. повідомили про затвердження до застосування даних препаратів у дітей старше 2 років в США (FDA), а омепразолу і езомепразолу — в країнах ЄС.

E.V. Guimaraes et al. (2010) вважають використання інгібіторів протонної помпи основою лікувальної тактики в терапії ГЕРХ у дітей через їхній високий профіль безпеки, ефективність у загостренні ерозивного езофагіту та зменшенні клінічних симптомів.

У дослідженні, проведеному R.J. van der Pol et al. (2011), було показано, що застосування омепразолу для

лікування рефлюкс-езофагіту у дітей віком 1–16 років супроводжувалося тривалою ремісією (спостереження протягом 21 місяця) та хорошою переносимістю препарату.

М. Karjo, R. Kane (1995), досліджуючи причини абдомінальної болю, який тривав понад 3 тижні, у 153 пацієнтів віком від 6 до 18 років (середній вік 9,9 року), провели всім пацієнтам ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка та ДПК. У 84% пацієнтів з абдомінальним болем був виявлений рефлюкс-езофагіт. У 70% дітей з числа пацієнтів з пептичним рефлюкс-езофагітом було виявлено хорошу клінічну ефективність 8-тижневого лікування високими дозами ранітидину. З 30% хворих, які не відповіли на терапію ранітидином, 87% показали клінічне та ендоскопічне поліпшення у відповідь на 8-тижневий курс омепразолу (доза 20 мг/добу). Дослідники вважають, що ступінь езофагіту, виявлений при первинному ендоскопічному дослідженні, є прогностично несприятливим фактором для вибору лікування ранітидином, і пацієнтам з 2, 3 і 4 ступенем езофагіту необхідно починати терапію омепразолом.

Робоча група з вивчення гастроезофагеального рефлюксу Європейського товариства гастроентерологів у 1994 році рекомендувала застосування омепразолу при неефективності лікування блокаторами H₂-гістамінових рецепторів (Y. Vandenplas, 1994).

Вивчаючи клінічну ефективність, безпеку, переносимість застосування монотерапії омепразолом в дитячій практиці для лікування рефлюкс-езофагіту, E. Hassall et al. (2000) провели рандомізоване відкрите мультицентрове дослідження, в яке було включено 57 пацієнтів віком від 1 до 16 років з ерозивним рефлюкс-езофагітом. Всім дітям проводилося ендоскопічне дослідження до лікування та на 3 місяці терапії, доза омепразолу підбиралася за результатами добової езофагеальної рН-метрії. У ході дослідження лікувальна доза 0,7 мг/кг/добу була призначена 44% пацієнтів, 1,4 мг/кг/добу — 28%, 3,5 мг/кг/добу — 28%; виявлено необхідність підвищення лікувальної дози у дітей з 3–4 ступенем езофагіту. Позитивний ендоскопічний ефект загоєння езофагіту спостерігався у 54 пацієнтів з 57. Відзначалася гарна переносимість лікування і висока його ефективність, побічні ефекти застосування омепразолу, у тому числі в максимальній добовій дозі, не зареєстровані.

У наступній роботі E. Hassall et al. (2012) поставили за мету визначити проспективно необхідну дозу омепразолу для підтримання ремісії виразкового езофагіту та рефлюкс-симптомів у дітей. Пацієнтів віком 1–16 років із загоєним ерозивним рефлюкс-езофагітом після терапії омепразолом (0,7–3,5 мг/кг/день) включили в підтримуючу фазу тривалістю 21 місяць, де вони отримували стартову половинну дозу омепразолу від дози загоєння. Після 3, 12 і 21 місяця проводилася ендоскопія. Доза омепразолу збільшувалася в разі рецидиву ерозивного езофагіту та рефлюкс-симптомів.

У дослідження було включено 46 пацієнтів, 32 його закінчили. З них 17 (53%) залишилися на підтримуючій дозі, 12 (38%) повернулися до своєї дози загоєння і 3 (9%) закінчили дослідження на дозі, яка перевищувала дозу загоєння. 2/3, що закінчили дослідження (24/32), не мали рецидиву ерозивного езофагіту. 4 (13%) пацієнти мали рецидив без симптомів, 4 (13%) мали рецидив з морфологічною основою і 10 (31%) мали тільки рецидив симптомів. Слід зазначити, що у 62,5% пацієнтів з рецидивом езофагіту і/або симптомами езофагіту були виявлені несприятливі фактори (органічна патологія центральної нервової системи або атрезія стравоходу). Таким чином, ремісія ерозивного езофагіту підтримувалася терапією омепразолом протягом 21 місяця у більшості дітей у віці від 1 до 16 років,

і препарат добре переносився. Для підтримання ремісії у 60% пацієнтів було потрібно більше половини дози від дози загоєння. У дітей з ГЕРХ-ПЗ, ГЕРХ часто хронічна і рецидивна і вимагає довгострокової терапії.

Загалом результати підтримуючої терапії омепразолом у дітей 1–16 років із загоєнням ерозивного езофагіту протягом 21 місяця наступні: 75% без рецидиву, 12,5% рецидив езофагіту без клінічної симптоматики і 12,5% рецидив симптомів без морфологічної основи.

Такої ж думки щодо тривалого призначення інгібіторів протонної помпи для збереження позитивного результату лікування рефлюкс-езофагіту у дітей притримуються й інші дослідники (M. Illueca, 2010).

При оцінці ефективності кислотознижувальної здатності омепразолу при ГЕРХ у дітей після усунення запалення стравоходу, G. Boccia et al. (2007) обстежили 48 дітей (середній вік 8,7 року) з ерозивним рефлюкс-езофагітом, які були проліковані омепразолом у дозі 1,4 мг/кг/день протягом 3 місяців. Незважаючи на різні види підтримуючої терапії та її відсутності після проведеного лікування омепразолом, протягом 30 місяців подальшого спостереження тільки у 3 дітей спостерігалося відновлення симптомів ГЕРХ.

В Україні поширення набув препарат омепразолу (Омез, Dr. Reddy's), адже він єдиний серед всіх інгібіторів протонної помпи, зареєстрований для лікування дітей віком від 5 років та масою тіла від 20 кг. Випускається препарат у вигляді капсул з кишковорозчинною оболонкою дозою 20 мг, 40 мг в капсулі. Показаннями для призначення Омезу є: ГЕРХ, виразкова хвороба шлунка та ДПК, у тому числі пов'язана з прийомом нестероїдних протизапальних засобів, з метою профілактики аспірації вмісту шлунка, у складі комплексної ерадикації *Helicobacter pylori*, синдром Золлінгера—Еллісона, купірування диспептичних симптомів.

Рекомендована доза Омезу у дітей 5–12 років становить 20 мг на добу, після 12 років — 20–40 мг на добу. Перевагою прийому лікарської форми Омезу є можливість її відкриття та змішування гранул із соком, якщо дитина не може ковтнути цілу капсулу.

Дозвіл на застосування Омезу у дітей з 5 років відкриває широкі перспективи для цього препарату у терапевтичній практиці дитячих гастроентерологів, лікарів-педіатрів.

Таким чином, аналіз даних світової та вітчизняної літератури показав, що омепразол визнаний ефективним і безпечним препаратом для лікування кислотозалежних диспептичних станів і, зокрема, ГЕРХ з рефлюкс-езофагітом, у педіатричній практиці. Показано необхідність тривалого призначення омепразолу у дітей для підтримуючої терапії рефлюкс-езофагіту, що надасть ефективний контроль за захворюванням.

Висновки

1. Кислотозалежна патологія має високу питому вагу у структурі хвороб травної системи у дітей, є актуальною проблемою педіатрії.

2. Омепразол офіційно використовується у всьому світі у дітей віком від 1 року для лікування рефлюкс-езофагіту, ерозивного гастриту та дуоденіту, у складі антихелікобактерної терапії у дітей із запальними захворюваннями гастродуоденальної зони та функціональними розладами шлунка.

3. Омепразол виявляє високу ефективність та хороший профіль безпеки при застосуванні у терапії кислотозалежних захворювань у дітей. Показана необхідність тривалого призначення омепразолу у дітей для лікування рефлюкс-езофагіту для ефективного контролю за захворюванням.

ОМЕЗ® 20

омепразол 20 мг

№1
В УКРАИНЕ



Для лечения кислото-зависимых заболеваний с 5 лет

Склад: діюча речовина: омепразол; 1 капсула містить омепразолу 20 мг; допоміжні речовини: маніт (Е 421), лактоза, натріюлаурилсульфат, динатрію гідрофосфат, цукроза, гіпроме-лоза, метакрилатний сополімер (тип С), натрію гідроксид, макрогол 6000, тальк, титану діоксид (Е 171).

Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори «протонного насоса». Код АТС А02ВС01.

Показання. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; виразка шлунка і дванадцятипалої кишки, в т. ч. пов'язана з прийомом нестероїдних протизапальних засобів; профілактика аспірації кислотного вмісту шлунка; ерадикація *Helicobacter pylori* (у складі

комбінованої терапії з антибактеріальними засобами); синдром Золлінгера-Еллісона; купірування диспептичних симптомів.

Протипоказання. Підвищена чутливість до омепразолу та/або інших компонентів препарату; дитячий вік до 5 років; період годування груддю; одночасне застосування з атазанавіром; спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази або синдром мальабсорбції глюкози та галактози.

Побічні реакції. Критерії оцінки частоти розвитку побічної реакції лікарського засобу — часто: > 1/100; нечасто: > 1/1000 < 1/100; рідко: < 1/1000. діарея, запор, біль у животі, нудота, блювання, метеоризм; рідко — сухість у роті, стоматит, кандидоз травного тракту, відсутність апетиту, головний біль.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізикохімічні властивості: тверді желатинові прозорі капсули, розміром 2, з маркуванням OMEZ, із безколірним корпусом і ковпачком рожевого кольору, вміст капсули — білі або майже білі пелети.

Термін придатності 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей, сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25° С.

Упаковка. По 10 капсул у стріпі, по 3 стріпи в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

С полной информацией о лекарственном средстве ознакомьтесь в инструкции по медицинскому применению.

ЛИТЕРАТУРА

- Белоусов Ю. В. Гастроэнтерология детского века / Ю. В. Белоусов. — К. : СПД «Коляда О.П.», 2007. — 440 с.
- Белоусов Ю. В. Современный взгляд на этиологические и патогенетические аспекты хронической гастродуоденальной патологии у детей / Ю. В. Белоусов, Ю. В. Приказчик // Здоров'я України. — 2010. — № 2. — С. 18—19.
- Епідеміологічні аспекти перебігу хронічної гастродуоденальної ділянки у дітей / В. І. Боброва, О. В. П'якова, Н. І. Надточій, В. В. Замула // Сучасна гастроентерол. — 2010. — № 2 (52). — С. 33—36.
- Боднар Г. Б. Особливості перебігу захворювань гастродуоденальної ділянки у дітей / Г. Б. Боднар // Совр. педиатрия. — 2011. — № 2 (36). — С. 127—129.
- Гляделова Н. П. Применение ингибитора протонной помпы омеза в терапии деструктивных заболеваний гастродуоденальной зоны хеликобактерной этиологии у детей / Н. П. Гляделова, Е. А. Боярская, М. А. Капичина // Совр. педиатрия. — 2011. — № 3 (37). — С. 103—107.
- Заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у детей / В. Г. Майданик, В. В. Корнейчук, Н. В. Хайтович, Салтыкова Г. В. — К., 2008. — 432 с.
- Омепразол в лечении больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Лищишина Ю. Н., Аникина Н. Ю. // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. — 2009. — № 1. — С. 22—29.
- Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей : проект наказу МОЗ України [Електронний документ] : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120417_pp.html. — Назва з екрану.
- Сучасні аспекти антисекреторної терапії кислото залежних захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей : [метод. реком.] / Шадрін О. Г., Герасимюк С. І., Ігнатко Л. В., Марушко Ю. В. — К., 2010. — 16 с.
- Sequential therapy versus tailored triple therapies for Helicobacter pylori infection in children / Bontems P., Kalach N., Oderda G. [et al.] // *Pediatr Gastroenterol Nutr.* — 2011. — Vol. 53 (6). — P. 646—650.
- Boccia G. Maintenance therapy for erosive esophagitis in children after healing by omeprazole: is it advisable? / G. Boccia, F. Manguso, E. Miele // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102, № 6. — P. 1291—1297.
- Efficacy of the standard quadruple therapy versus triple therapies containing proton pump inhibitor plus amoxicillin and clarithromycin or amoxicillin-clavulanic acid and metronidazole for Helicobacter pylori eradication in children / Dehghani S. M., Erjaee A., Imanieh M. H., Haghighat M. // *Dig Dis Sci.* — 2009. — Vol. 54 (8). — P. 1720—1724.
- The Comparative Study of the Effectiveness of Cimetidine, Ranitidine, Famotidine, and Omeprazole in Treatment of Children with Dyspepsia / S. M. Dehghani, M. H. Imanieh, R. Oboodi, M. Haghighat // *International Scholarly Research Network Pediatrics.* — Vol. 2011 (Article ID 219287, 5 pages doi:10.5402/2011/219287).
- Guimar?es E. V. Management of gastroesophageal reflux disease and erosive esophagitis in pediatric patients: focus on delayed-release esomeprazole / E. V. Guimar?es, P. V. Guerra, F. J. Penna // *Ther Clin Risk Manag.* — 2010. — Vol. 21, № 6. — P. 531—537.
- Gremse D. A. GERD in the Pediatric Patient: Management Considerations / D. A. Gremse // *MedGenMed.* — 2004. — Vol. 6 (2). — P. 13.
- Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: a multicenter study of efficacy, safety, tolerability and dose requirements. International Pediatric Omeprazole Study Group / Hassall E., Israel D., Shepherd R. [et al.] // *J. Pediatr.* — 2000. — Vol. 137, № 6. — P. 800—807.
- Long-term maintenance treatment with omeprazole in children with healed erosive esophagitis: a prospective study / Hassall E., Shepherd R., Koletzko S. [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2012. — Vol. 35 (3). — P. 368—379.
- Maintenance treatment with proton pump inhibitors for reflux esophagitis in pediatric patients: a systematic literature analysis / Illueca M., Wernersson B., Henderson C., Lundborg P. // *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* — 2010. — Vol. 51 (6). — P. 733—740.
- Karjoo M. Omeprazole Treatment Of Children With Peptic Esophagitis Refractory to Ranitidine Therapy / M. Karjoo, R. Kane // *Arch Pediatr Adolesc Med.* — 1995. — Vol. 149 (3). — P. 267—271.
- Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht 2—2000 Consensus Report / Malfertheiner P., M?graud F., O'Morain C. [et al.]; European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG) // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2002. — Vol. 16 (2). — P. 167—180.
- Long-term effects of clearing Helicobacter pylori on growth in school-age children / Mera R. M., Bravo L. E., Goodman K. J. [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* — 2012. — Vol. 31 (3). — P. 263—266.
- Proton Pump Inhibitors in Pediatrics: Evaluation of Efficacy in GERD Therapy / C. Romano, A. Chiaro, D. Comito [et al.] // *Current Clinical Pharmacology.* — 2011. — Vol. 6. — P. 41—47.
- Svarval' A. V. Prevalence of Helicobacter pylori infection among population of Northwestern federal district of Russian Federation / A. V. Svarval', R. S. Ferman, A. B. Zhebrun // *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* — 2011. — Vol. (4). — P. 84—88.
- Vandenplas Y. Reflux esophagitis in infants and children: a report from the Working Group on Gastro-Oesophageal Reflux Disease of the European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition / Y. Vandenplas // *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* — 1994. — Vol. 18, № 4. — P. 413—422.
- Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review / van der Pol R. J., Smits M. J., van Wijk M. P. [et al.] // *Pediatrics.* — 2011. — Vol. 75 (5). — P. 925—935.

СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ТЕРАПИИ АНТИСЕКРЕТОРНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ю.В. Марушко

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

В статье представлен анализ литературы по проблеме лечения кислотозависимых заболеваний у детей с применением препарата из группы ингибиторов протонной помпы омепразола. Омепразол в мире применяется у детей от 1 года, проявляет высокую эффективность и безопасность в лечении эрозивных и воспалительных заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в составе антихеликобактерной терапии. Препарат может использоваться длительно в качестве поддерживающей терапии.

Ключевые слова: гастродуоденальная патология, дети, хеликобактер пилори, омепразол.

CURRENT DATA ON THE DURATION OF THERAPY ANTISECRETORY DRUGS ACID DISEASES IN CHILDREN (REVIEW OF LITERATURE)

Y. Marushko

A. Bogomolets National Medical University

The analysis of the literature on treatment of acid disorders in children with the use of the drug from the group of proton pump inhibitors — omeprazole. Omeprazole is used in the world for children from 1 year shows high efficiency and safety in the treatment of erosive and inflammatory diseases of the esophagus, stomach and duodenal ulcers, gastroesophageal reflux disease, in the therapy of H. pylori. The drug can be used for a long time as a maintenance therapy.

Key words: gastro-duodenal pathology, children, Helicobacter pylori, omeprazole.

ОСОБЛИВОСТІ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ПРИ СУПУТНІЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ З ПРИРОДЖЕНИМИ АНОМАЛІЯМИ ТОВСТОЇ КИШКИ

Г.Б. Боднар

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Мета: вивчення особливостей больового синдрому у дітей з природженими аномаліями товстої кишки (ПАТК) із супутньою гастродуоденальною патологією.

Пацієнти і методи. Обстежено 72 дитини віком 7–17 років з природженими аномаліями товстої кишки (доліхосигма, доліхоколон, хвороба Гіршпрунга, хвороба Пайра) із симптомами ураження шлунка та дванадцятипалої кишки, які перебували на стаціонарному лікуванні. Усім хворим проведено загальноприйнятні клініко-лабораторні та інструментальні обстеження.

Результати. При детальному обстеженні дітей з ПАТК у 42 (58,34%) пацієнтів було виявлено наявність симптомокомплексу (порушення апетиту, печія, відрижка, біль в епігастральній ділянці, відчуття тяжкості після їжі, нудота, блювання) ураження гастродуоденальної ділянки (ГДД). Ендоскопічне обстеження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки) виявило поєднану патологію, а також порушення моторно-евакуаторної функції верхніх відділів ШКТ. Основним суб'єктивним симптомом ураження ГДД у дітей з ПАТК був біль у животі.

Висновки. У дітей з природженими аномаліями товстої кишки переважає поєднане запальне ураження шлунка і дванадцятипалої кишки. Больовий синдром у дітей з даною патологією характеризується наявністю нападоподібного, короткотривалого болю в правій пахвинній ділянці, що не властиве класичній клінічній картині запалення гастродуоденальної ділянки у дітей.

Ключові слова: діти, природжена аномалія товстої кишки, гастродуоденальна патологія, больовий синдром.

Вступ

За даними Центру медичної статистики МОЗ України [2], у 2010 р. структуру поширеності хвороб серед дитячого населення формували переважно хвороби органів дихання і травлення. Аналіз поширення захворювань травної системи у дітей в Україні вказує, що за останні 20 років спостерігається значний ріст гастроентерологічної патології, яка досягла в 2008 р. 148,95%. При цьому спостерігається неконтрольоване збільшення частоти захворювань шлунка і дванадцятипалої кишки, які становлять 50–60% від усіх зареєстрованих захворювань [3]. Однією з важливих проблем педіатрії на даний час є вроджені та набуті захворювання кишечника. Незважаючи на значні досягнення в галузі гастроентерології, багато питань етіології, патогенезу, ранньої і диференційної діагностики, адекватної терапії захворювань кишечника досі не вирішені [1,2,3]. Вроджені захворювання товстої кишки є однією з головних причин втрати працездатності та ранньої інвалідизації. Майже у всіх роботах підкреслюється розмаїття етіології та патогенезу захворювань товстої кишки, поліморфізм клінічних проявів, диференційно-діагностичні труднощі, неадекватність терапії, що беззаперечно вказує на надзвичайну актуальність вивчення даної патології.

Останнім часом увага дослідників прикута до системного підходу до вивчення різних аспектів захворювань [3,5]. Проте практично відсутні роботи, що характеризують стан товстої кишки у хворих на виразкову хворобу, гастродуоденіт, гастрит як прояви даної патології. Разом з тим облік системності проявів може бути основою достеменної інтерпретації особливостей клініки та перебігу захворювання шлунково-кишкового тракту [4,6]. Тісний взаємозв'язок різних відділів травного тракту передбачає наявність гастродуоденальної патології у дітей з набутими та вродженими захворюваннями товстої кишки, яка обтяжує їх перебіг, формує нетипові клінічні прояви та перешкоджає верифікації захворювання. Це тим більше важливо, бо анамнестичні та клінічні прояви більшості

захворювань товстої кишки неспецифічні, а копрологічне дослідження недостатньо інформативне для проведення діагностики і, особливо, диференційної діагностики, особливо у поєднанні з гастродуоденальною патологією.

Мета дослідження: вивчення особливостей больового синдрому у дітей з природженою аномалією товстої кишки із супутньою гастродуоденальною патологією.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 72 дитини віком 7–17 років з природженими аномаліями товстої кишки (ПАТК) — доліхосигма, доліхоколон, хвороба Гіршпрунга, хвороба Пайра — із симптомами ураження шлунка та дванадцятипалої кишки, які перебували на стаціонарному лікуванні у міській клінічній лікарні м. Чернівці (гастроентерологічне відділення, відділення дитячої хірургії). Усім хворим проведено загальноприйнятні клініко-лабораторні та інструментальні обстеження.

Результати дослідження та їх обговорення

При детальному обстеженні дітей з ПАТК у 42 (58,34%) пацієнтів було виявлено наявність симптомокомплексу (порушення апетиту, печія, відрижка, біль в епігастральній ділянці, відчуття тяжкості після вживання їжі, нудота, блювання) ураження гастродуоденальної ділянки (ГДД).

При проведенні ендоскопічного обстеження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки (ДПК)) виявили поєднану патологію: езофагіт — 12 (28,57%) дітей, гастрит — 11 (26,19%), гастродуоденіт, бульбіт — 25 (59,52%) і 12 (28,57%) хворих відповідно, виразкова хвороба ДПК — 4,76% хворих. Також діагностовано порушення моторно-евакуаторної функції верхніх відділів ШКТ: гастроєзофагальний рефлюкс — у 16 (38,09%) дітей, дуоденогастральний рефлюкс — 28 (66,67%), поєднання гастроєзофагального та дуоденогастрального рефлюксів — 17 (40,48%).

Основним суб'єктивним симптомом ураження ГДД у дітей з ПАТК був біль у животі. Частіше біль спостерігався

після вживання їжі: ранній — у 8 (19,05%) дітей, пізній — у 11 (26,19%); 16 (38,09%) хворих не пов'язували виникнення болювого синдрому з харчуванням. Нерідко посилення болювого синдрому було спровоковане характером харчування. У 27 (64,29%) дітей біль посилювався після вживання гострих страв, рідше — після смажених та жирних. Підсилення болю після фізичного навантаження спостерігали у 25 (59,52%) дітей. Нічний біль частіше виявлявся у хворих із ПАТК з виразковою хворобою ДПК — 2 дітей (4,76%). У більшості пацієнтів — 39 (92,86%) — болювий синдром був короткочасний, але виразний, у 16 (38,10%) — гострий, нападоподібний, у 24 (57,14%) — ниючий, у 11 (26,19%) — колючий, у 7 (16,67%) — тупий. Біль локалізувався в епігастральній ділянці — у 19 дітей (45,24%), у пупковій — 21 (50,0%), у правому підребер'ї — 8 (19,05%), у правій пахвинній ділянці — 34 (80,95%).

За даними об'єктивного обстеження встановлено, що серед дітей з ВАТК, хворих на ГДП, були особи як з нормальною вагою (9 осіб — 21,43%), так і зі зниженою (23 — 54,76%) та підвищеною (10 — 23,81%).

ЛІТЕРАТУРА

- Белоусова О. Ю. Аномалии развития толстой кишки в детской гастроэнтерологической практике: терапевтические аспекты / О. Ю. Белоусова // Врачеб. практика. — 2004. — № 3. — С. 14—17.
- Боброва В. І. Вплив антисекреторної і пробіотичної терапії на перебіг хронічної гастродуоденальної патології у дітей / В. І. Боброва // Совр. педиатрия. — 2011. — № 1 (35). — С. 118—123.
- Діагностика та лікування агангліозу кишківника у дітей / Данилов О. А., Рибальченко В. Ф., Урін О. М., Рибальченко І. Г. // Матеріали наук.-практ. симп. [«Хірургічні аспекти захворювань кишківника у дітей»], (Чернівці, 22—24 жовт. 2008 р.). — Чернівці, 2008. — С. 21—24.
- Степанов Ю. М. Реалии и перспективы в диагностике заболеваний кишечника / Ю. М. Степанов, Н. С. Фёдорова // Сучасна гастроентерол. — 2010. — № 1 (51). — С. 109—114.
- Цимбалова Е. Г. Хронические запоры у детей / Е. Г. Цимбалова, А. С. Потапов, К. Н. Баранов // Вопр. совр. педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 6. — С. 56—61.
- Levy J. M. Megacolon, hypoganglionosis, and cerebrovascular disease / J. M. Levy, C. McGinness, B. M. Jaffe // J. Louisiana State Med. Soc. 2010. — Vol. 162, № 2. — P. 92—95.

ОСОБЕННОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ АНОМАЛИЯМИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Г.Б. Боднар

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Цель: изучение особенностей болевого синдрома у детей с врожденными аномалиями толстой кишки (ВАТК) с сопутствующей гастродуоденальной патологией.

Пациенты и методы. Обследовано 72 ребенка в возрасте 7—17 лет с врожденными аномалиями толстой кишки (долихосигма, долихоколон, болезнь Гиршпрунга, болезнь Пайра) с симптомами поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, находившихся на стационарном лечении. Всем больным проведены общепринятые клинико-лабораторные и инструментальные обследования.

Результаты. При детальном обследовании детей с ВАТК у 42 пациентов (58,34%) было выявлено наличие симптомокомплекса (нарушение аппетита, изжога, отрыжка, боль в эпигастриальной области, чувство тяжести после еды, тошнота, рвота) поражения гастродуоденальной области (ГДО). Эндоскопическое обследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта (пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки) обнаружило сочетанную патологию, а также нарушение моторно-эвакуаторной функции верхних отделов ЖКТ. Основным субъективным симптомом поражения ГДО у детей с ВАТК была боль в животе.

Выводы. У детей с врожденными аномалиями толстой кишки преобладает сочетанное воспалительное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки. Болевой синдром у детей с данной патологией характеризуется наличием приступообразной, непродолжительной боли в правой паховой области, что не характерно для классической клинической картины воспаления гастродуоденальной области у детей.

Ключевые слова: дети, врожденная аномалия толстой кишки, гастродуоденальная патология, болевой синдром.

THE FEATURES OF PAIN SYNDROME DURING THE ASSOCIATED GASTRODUODENAL PATHOLOGY IN CHILDREN WITH CONGENITAL ANOMALIES OF COLON

G.B. Bodnar

Bukovina State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Purpose: To study the features of pain in children with congenital abnormalities of the colon (CAC) with associated gastroduodenal pathology.

Patients and methods. A total of 72 children aged 7—17 years with congenital abnormalities of the colon (dolichosigmoid, dolichocolon, Hirschsprung's disease, Payr's disease) with symptoms of gastric and duodenal ulcers during the hospital treatment were examined. Conventional clinical and laboratory and instrumental examinations were ordered for all patients.

Results. During the detailed examination of children with CAC in 42 of patients (58.34%) were revealed the presence of a complex of symptoms (disturbance of appetite, heartburn, flatulence, pain of pit of the stomach, the feeling of heaviness after eating, nausea, vomiting) of gastroduodenal lesions. Endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract (esophagus, stomach, duodenum) had found associated pathology and also violation of motor-evacuation function of the upper gastrointestinal tract. The main subjective symptom of gastroduodenal lesion in children with LGS fleece was a pain in the abdomen.

Conclusions. In children with congenital abnormalities of the colon prevails combined inflammation of the stomach and duodenum. Pain syndrome in children with this pathology is characterized by a presence paroxysmal, brief pain in the right groin, which is not typical for the classical clinical picture of gastroduodenal inflammation in children.

Key words: children, congenital abnormality of the colon, gastroduodenal pathology, pain syndrome.

Серед хворих на хронічний гастродуоденіт та виразку ДПК диспептичний синдром (нудота) був у 21 (50,0%) дитини, блювання — у 20 (47,61%), печія — у 54 (75,0%), запори — 42 (100,0%). При пальпації живота захисне напруження черевної стінки в правому підребер'ї виявлено у 15 (35,71%) дітей, болючість у правому підребер'ї — у 3 (7,14%), в епігастральній ділянці — у 35 (83,33%), в правій пахвинній ділянці — у 31 (73,80%), лівій пахвинній ділянці — у 12 (28,57) хворих.

Висновки

1. У дітей з природженими вадами товстої кишки переважає поєднане запальне ураження шлунка і дванадцятипалої кишки (гастродуоденіт виявлений у 59,52% хворих).

2. Болювий синдром у дітей з природженими вадами товстої кишки та гастродуоденальною патологією характеризувався наявністю нападоподібного, короткотривалого болю в правій пахвинній ділянці, що не властиве класичній клінічній картині запалення гастродуоденальної ділянки у дітей.

СІМЕЙНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА РЕЗИСТЕНТНОСТІ У ФОРМУВАННІ ПАТОЛОГІЇ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ДІТЕЙ

О.З. Гнатейко, О.Л. Личковська, І.Ю. Кулачковська, В.Д. Семен, Х.В. Богатирирова

ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ»

Резюме. Дослідження присвячене ідентифікації психосоціальних факторів схильності та резистентності до формування патології верхніх відділів травного каналу у дітей. Встановлено, що до сімейних факторів ризику формування гастроудоденальної патології у дітей можна віднести домінуючу позицію матері, пасивну, уникаючу, позицію батька, затяжні конфлікти, приховану ворожість між батьками, низький рівень підтримки, емоційного тепла, єдності в сім'ї, наявність зовнішнього контролю сім'ї. Описана сімейна констеляція може сприяти формуванню базового конфлікту пацієнтів з патологією гастроудоденальної зони за F. Alexander. До протекторних сімейних факторів щодо формування патології гастроудоденальної зони у дітей можна віднести теплі, підтримуючі стосунки в сім'ї, партнерські стосунки батьків, їхній гармонійний шлюб, відсутність зовнішнього контролю за сім'єю.

Ключові слова: патологія гастроудоденальної зони у дітей, психосоціальні (сімейні) фактори ризику та резистентності.

Вступ

Хронічні захворювання гастроудоденальної зони (ГДЗ) відносять до так званих «хвороб цивілізації», які протягом останнього століття зайняли провідні позиції, як у загальній структурі захворюваності, так і серед причин інвалідності та смертності [1,2,3]. Погляди на етіопатогенез захворювань ГДЗ постійно змінювалися, однак сьогодні все більше авторів схиляються до думки, що захворювання ГДЗ — це мультифакторна патологія [9]. Сучасна біопсихосоціальна модель формування захворювань розглядає мультифакторну патологію як наслідок складної взаємодії різних чинників (факторів ризику і резистентності), які умовно можна розподілити на біологічні, психоемоційні та психосоціальні [13]. До визнаних біологічних факторів ризику виникнення патології ГДЗ належать генетичні чинники, інфікованість *Helicobacter pylori*, до психоемоційних — високий рівень тривоги, стреси, до психосоціальних — низький соціальний статус та рівень освіти [11]. Фактори ризику виникнення захворювань ГДЗ у дітей вивчені ще менше, особливо це стосується мікросоціальних (сімейних) факторів. Дані літератури щодо впливу сімейних факторів на формування патології ГДЗ суперечливі. За результатами досліджень L.S. Walker, J.W. Greene, 1989 [16], та R.L. Levy et al., 2000 [15], сім'ї дітей з патологією ГДЗ не відрізнялися від сімей, у яких діти часто скаржилися на болі в животі, не пов'язані безпосередньо з патологією шлунка чи ДПК (наприклад, спричинені синдромом подразненої кишки, рекурентним абдомінальним болем тощо). З.С. Кундінова, 2010 [8], виявила особливості функціонування батьківської пари дівчаток-підлітків з патологією ГДЗ (авторитарний гіперконтроль матері, холодні, формальні стосунки у сім'ї), однак такі зміни практично не відрізнялися від виявлених раніше особливостей родин дітей з невротами [5] та розладами поведінки [6].

Метою дослідження була ідентифікація факторів ризику та протективних факторів формування патології верхніх відділів травного каналу у дітей.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 83 сім'ї, в яких у дітей віком 6–11 років (латентний період) діагностовано патологію ГДЗ — основна група (ОГ). Усі діти проходили обстеження та лікування у

відділі старшого дитинства ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ». Групу контролю (ГК) склали 45 сімей, у яких діти були пацієнтами травматологічного відділення цієї ж лікарні та не мали супутньої соматичної патології. Для вивчення особистостей батьківської пари застосовано Мінесотський багатоаспектний особистісний опитувальник (Minnesota Multiphasic Personality Inventory — MMPI), який на сьогодні є найчастіше вживаною методикою у психодіагностичних дослідженнях для вивчення особистісного профілю респондента та структури його психологічних проблем [10]. Для виокремлення найбільш вагомих сімейних факторів у виникненні патології ГДЗ у дітей нами застосовано генеалогічний метод Family Study (сімейне обстеження), який передбачає очне обстеження родичів I ступеня спорідненості.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами стандартизованого багатофакторного методу дослідження особистості (MMPI) нами встановлено, що конфігурація профілю батьків дітей з патологією ГДЗ є лінійною, тобто підкреслює відсутність грубих змін особистості. Інтерпретація шкал профілю здійснюється залежно від їх виразності. У нашому дослідженні середні значення шкал особистісних профілів обох батьків не сягали значень, що могли б мати клінічну (діагностичну) інтерпретацію як психопатії. Однак нами виявлено відмінності у виразності деяких шкал при порівнянні з контрольною групою, що може розглядатися як загострення окремих стійких рис особистості. При цьому достовірної різниці особистісного профілю батьків у сім'ях, де патологією ГДЗ має хлопчик або дівчинка, нами не встановлено.

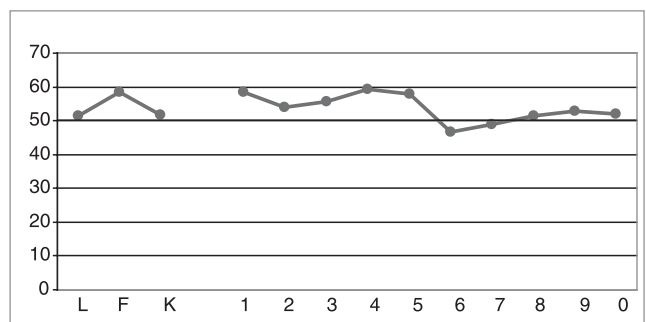


Рис. 1. Особистісний профіль матерів дітей з патологією ГДЗ

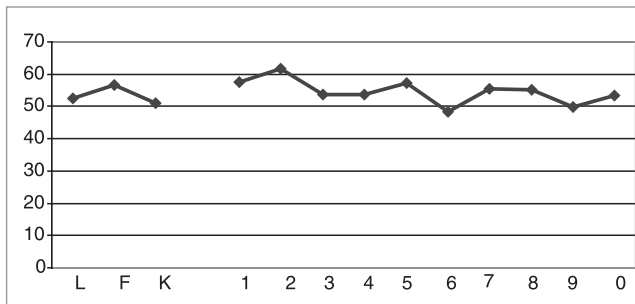


Рис. 2. Особистісний профіль батьків дітей з патологією ГДЗ

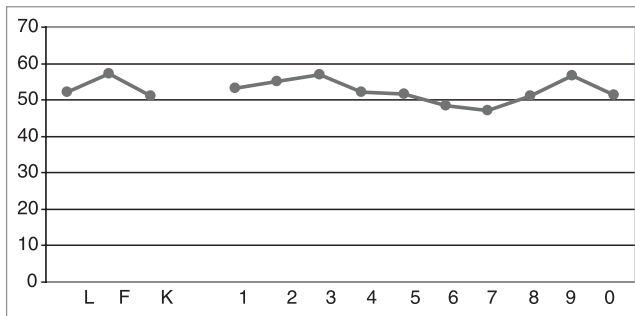


Рис. 3. Особистісний профіль матерів дітей без соматичної патології

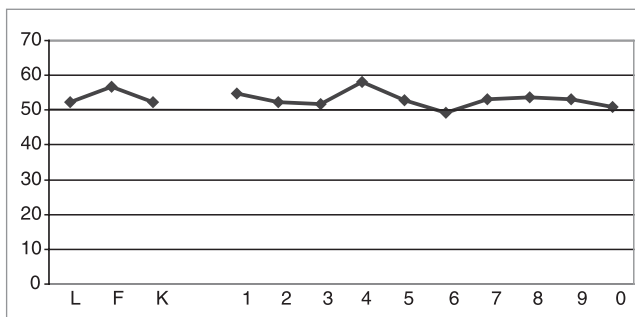


Рис. 4. Особистісний профіль батьків дітей без соматичної патології

Оціночні шкали (L — неправди, F — достовірності та К — корекції) не перевищували показника 70Т, що засвідчує достовірність проведеного дослідження (рис. 1, 2). В обох батьків з ОГ найвищим серед цих шкал був показник F, що може бути ознакою надмірної тривоги, напруги, пов'язаної з тестуванням. Підвищений рівень за шкалою F може також означати націленість респондентів на пошук допомоги, потребу у підтримці та сторонньому керівництві [7]. При цьому лише у матерів різниця профілів F — К перевищувала 6 балів (6,61Т). Така різниця характерна для намагання драматизувати ситуацію, продемонструвати та агравувати власні проблеми.

Підвищення за шкалою 1 (іпохондричність) майже до 60Т і в матерів, і в батьків дітей з ОГ порівняно з ГК (рис. 3, 4) можна пов'язати зі схильністю батьків до соматизації та іпохондрії, про наявність частих і різноманітних соматичних скарг, високого рівня тривоги, особливо щодо питань, пов'язаних зі здоров'ям [10].

У матерів дітей з ОГ високими виявилися показники шкал 4 (психопатичність) і 5 (маскуліність — фемінність). Для жінок з таким профілем характерна активність, незалежність, схильність до домінування, націленість на успіх, низька конформність та толерантність, схильність до витіснення неприємних переживань. Такий профіль виявляє відсутність у жінки м'якості та дипломатичності в особистісних стосунках, для неї характерні, навпаки, маскуліні риси соціальної поведінки [4].

Однотимчасне підвищення 3-ої та 5-ої шкал створює у матерів внутрішній конфлікт між загостреною потребою у визнанні, підтримці, залежності від думки оточення (3-я шкала — істероїдність) та маскулініними рисами — прагненням незалежності, успіху, схильністю до домінування та контролю. На думку А.І. Захарова, 2000 [5], такий конфлікт призводить до наростання у матері тривоги, невпевненості у собі, зниженої самооцінки.

У батьків дітей з ОГ високим виявився показник шкали 2 (депресивність) — 61,6Т, який, однак, не сягав клінічного рівня депресії чи депресивної реакції (понад 75Т) [10]. Для таких осіб характерна пасивність, знижений фон настрою, постійна незадоволеність собою та оточенням, унікаюча поведінка.

Паралельно з 2-ою шкалою дещо підвищеною у батьків з ОГ була 5-та, підвищення якої у чоловіків, на відміну від жінок, свідчить про надмірну чутливість, сентиментальність, м'якість, непослідовність, відмову від конфронтації та конкуренції

Таким чином, у матерів дітей з патологією ГДЗ переважали такі характеристики профілю особистості, як домінантність, недостатня гнучкість, при цьому вони були тривожними, схильними до переживань, особливо з приводу стану здоров'я членів родини (іпохондричність). Батьки виявилися більш сенситивними, сентиментальними, схильними до песимізму, депресії.

Спільним для матерів та батьків дітей з ОГ було переважання сплослених, «гіпернормальних» профілів, що може свідчити про намагання батьків дати «правильні» відповіді на твердження тесту, а отже — про наявність в обох батьків гіперсоціальних рис, надмірного почуття відповідальності, обов'язку. Такі особистісні характеристики поєднуються зазвичай з недостатньою емоційною чутливістю, формалізмом у стосунках, навіть з близькими людьми, складнощами встановлення емоційного контакту, відсутністю спонтанності та ширості в реакціях [10].

Описово-феноменологічне дослідження сімей за генеалогічною методикою FS дозволило виділити ті ознаки батьків та особливості стосунків у родині, які за часто-

Таблиця 1

Особливості сімей, у яких діти хворіють на хронічну патологію ГДЗ

Ознака	Основна група (n=83)	Група контролю (n=45)	P
Активна, домінуюча позиція матері	47 (56,6±5,5%)	7 (15,6±5,4%)	0,001
Пасивна, унікаюча позиція батька	41 (49,4±5,5%)	9 (20,0±6,0%)	0,001
Затяжні конфлікти між батьками	37 (44,6±5,5%)	7 (15,6±5,4%)	0,001
Прихована ворожість між батьками	27 (32,5±5,2%)	4 (8,9±4,2%)	0,001
Низький рівень підтримки, емоційного тепла, єдності в сім'ї	32 (38,5±5,4%)	6 (13,3±5,1%)	0,001
Зовнішній контроль сім'ї (бабусі, дідусі)	29 (34,9±5,3%)	5 (11,1±4,7%)	0,003

тою появи достовірно відрізнялися в ОГ та ГК. До таких ознак віднесено (табл. 1):

- Активна, домінуюча позиція матері.
- Пасивна, унікаюча, позиція батька.
- Затяжні конфлікти між батьками.
- Прихована ворожість між батьками.
- Низький рівень підтримки, емоційного тепла, єдності в сім'ї.
- Зовнішній контроль сім'ї (бабусі, дідусі).

Авторитарна, домінуюча позиція матері та пасивна, унікаюча, позиція батька цілком відповідають результатам обстеження особистісного профілю батьків за методикою ММРІ, що описано вище.

Схильність до домінування жінки характерна і для сім'ї, у якій виросла мати. Матері з ОГ часто згадували стосунки зі своєю мамою як дещо формальні, недостатньо теплі і підтримуючі. Свою маму вони описують як схильну до диктату, нав'язування думки. Висуваючи до доньки високі вимоги (успіхів у навчанні, взірцевої поведінки, виконання домашніх обов'язків), матері часто висловлювали недовіру до її здібностей та можливостей. Крім цього бабусям по материнській лінії були притаманні гіперсоціальні риси (підвищене почуття обов'язку, принциповість, орієнтація на прийняті в соціумі норми), що вносить регламентованість у стосунки, обмежує їх безпосередність, тепло, спонтанність. Батько (дід по материнській лінії) зазвичай був мало задіяний у житті сім'ї, ситуацію погіршувала постійна професійна зайнятість, що робило батька емоційно малодоступним для дітей. При цьому бабуся, з притаманною їй категоричністю, неприйняттям іншої думки та переконанням у виключній власній правоті, не намагалася сприяти налагодженню контактів батька з донькою.

У сім'ях батьків дітей з патологією ГДЗ матері також виявляли тенденцію до домінування в родині, однак з виразною компенсацією у вигляді гіперопіки, що сприяло формуванню залежності сина від матері. Вплив батька, як і в сім'ї матері, був незначним.

Конфлікти між батьками у сім'ях дітей з патологією ГДЗ були частішими, ніж у сім'ях з ГК, однак основною була їх якісна відмінність. Конфлікти у сім'ях ГК частіше виникали тоді, коли особистісні профілі батька і матері істотно відрізнялися, а конфліктна ситуація зазвичай завершувалася примиренням через досягнення компромісу. Серед сімей ОГ зазвичай спостерігалися затяжні конфлікти, які приводили до тривалого порушення сімейних стосунків, прихованих образ. Прихована ворожість у подружжі була спричинена також невинуватими надіями на шлюб, з боку дружини — через пасивну, відсторонену позицію чоловіка, його залежність від матері, з боку чоловіка — через домінуючу, активну позицію дружини, яка обмежує його участь у прийнятті рішень, вихованні дітей.

Низький рівень емоційного тепла, єдності, підтримки в сім'ї проявлявся взаємною байдужістю батьків до переживань партнера, відсутністю зацікавлень, справ, спільних для всієї родини. Сім'я рідко проводила час разом, навіть у вихідні дні та відпустку. На відміну від цього, сім'ї з ГК частіше повідомляли про існування особливих родинних традицій, як, наприклад, спільні недільні обіди, виїзди на природу на вихідні, пікніки, зустрічі з друзями тощо. Переживання самої дитини в сім'ях з ОГ часто знецінювалися обома батьками («які можуть бути проблеми у такому віці?»). На думку R.J. Friedman and P.L. Chase-Lansdale, 2002 [14], саме емоційне тепло, підтримка у сім'ї є фактором форму-

вання стресостійкості у дитини, її адекватної самооцінки та адаптивних можливостей.

Часто сім'ї з ОГ перебували під «зовнішнім контролем» бабусь і дідусів (переважно бабусь по материнській лінії), які проживали разом з сім'єю або здійснювали свій контроль через постійне нав'язування допомоги, участь у щоденних активностях сім'ї, зокрема дітей. Іноді такий контроль (частіше з боку родичів батька) здійснювався через фінансову допомогу сім'ї, надання житлової площі чи місця праці (наприклад, на приватному підприємстві).

Домінування материнського впливу в сім'ї призводить до гальмування активності, ініціативи, самостійності дитини, а недостатня доступність батька призводить до невротичної прив'язаності дитини до матері. При цьому мати у стосунках з дитиною намагається надолужити недоотримані у шлюбі почуття, тому переживає страх перед самостійністю, поступовою сепарацією дитини. І навпаки, прояви залежності, прив'язаності з боку дитини, підтримуються і схвалюються матір'ю. Однак, бачачи «вивчену безпорадність» дитини, матері переживають почуття вини за помилки у вихованні, що посилює тривогу, незадоволення собою. Почуття вини спонукає до ще більшого контролю за дитиною та гіперкомпенсації у вигляді намагання задовільнити всі потреби дитини, важливі з точки зору матері, при цьому позиція самої дитини ігнорується («я краще знаю, що йому/їй потрібно»). Такий зв'язок з матір'ю можна означити як симбіотично-авторитарний.

Описана сімейна констеляція може сприяти формуванню базового конфлікту пацієнтів з патологією ГДЗ за F. Alexander, 1951 [12], який виникає між інфантильним бажанням бути залежним, отримати любов і увагу шляхом пасивного харчування (тобто «бути нагодованим») — з одного боку, і зростаючим «Я», формуванням власної активності і самостійності — з іншого. Розрішення конфлікту та наростаючої тривоги, що передається від матері, забезпечує хвороба, яка «виправдовує» потребу в опіці оточення і тимчасову відмову від самостійності (первинна вигода від хвороби). Слід зазначити, що ще однією особливістю внутрішньосімейних відносин була виняткова увага до хворих членів родини — хворому приділялася особлива увага, догляд, толерувалася демонстрація поганого настрою (вторинна вигода від хвороби).

До протекторних сімейних факторів щодо формування патології ГДЗ у дітей можна віднести теплі, підтримуючі стосунки в сім'ї (частота в ОГ $20,5 \pm 4,5\%$ проти $68,9 \pm 6,9\%$ в ГК, $p=0,001$), партнерські стосунки батьків, їх гармонійний шлюб ($14,5 \pm 3,9\%$ в ОГ проти $62,2 \pm 7,2\%$ в ГК, $p=0,001$), відсутність зовнішнього контролю за сім'єю ($65,1 \pm 5,3\%$ в ОГ проти $88,9 \pm 4,7\%$, $p=0,01$). На думку R.J. Friedman and P.L. Chase-Lansdale, 2002 [14], саме емоційне тепло, підтримка у сім'ї, гармонійний шлюб батьків є фактором формування стресостійкості у дитини, її адаптивних можливостей та адекватної самооцінки.

Висновки

1. Матері дітей з патологією ГДЗ характеризувалися домінантністю, недостатньою гнучкістю, при цьому вони були тривожними, схильними до іпохондрії. Батьки виявилися більш сенситивними, сентиментальними, схильними до песимізму, депресії.

2. До сімейних факторів ризику формування гастроуденальної патології у дітей можна віднести домінуючу позицію матері, пасивну, унікаючу, позицію батька, затяжні конфлікти, приховану ворожість між батьками,

низкий рівень підтримки, емоційного тепла, єдності в сім'ї, наявність зовнішнього контролю сім'ї (з боку бабусь, дідусів). Описана сімейна констеляція може сприяти формуванню базового конфлікту пацієнтів з патологією гастродуоденальної зони за F. Alexander.

3. До протекторних сімейних факторів щодо формування патології гастродуоденальної зони у дітей можна віднести теплі, підтримуючі стосунки в сім'ї, партнерські стосунки батьків, їхній гармонійний шлюб, відсутність зовнішнього контролю за сім'єю.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. В. Язвенная болезнь у детей: проблемы и перспективы / Ю. В. Белоусов, Н. В. Павленко // Междунар. мед. журн. — 2003. — № 1. — С. 35—38.
2. Бройтигам В. Психосоматическая медицина : [краткий учебн.] / В. Бройтигам, П. Кристиан, М. Рад ; пер. с нем. Г. А. Обухова, А. В. Бруенка. — М. : ГЕОТАР МЕДИЦИН, 1999. — 376 с.
3. Гарбузов В. И. Концепция инстинктов и психосоматическая патология (наднозологическая диагностика и терапия психосоматических заболеваний и неврозов) / В. И. Гарбузов. — СПб. : Сотис, 1999. — 320 с.
4. Захаров А. И. Неврозы у детей и подростков. Анамнез, этиология и патогенез / А. И. Захаров. — М. : Медицина, 1988. — 144 с.
5. Захаров А. И. Неврозы у детей и психотерапия / А. И. Захаров. — СПб. : «Издательство Союз», 2000. — 324 с.
6. Захаров А. И. Предупреждение отклонений в поведении ребенка / А. И. Захаров. — СПб. : «Издательство Союз», 2000. — 222 с.
7. Крюкова А. Я. Синдромы боли, нарушения пищевого поведения, сопряженные с психоэмоциональными нарушениями при язвенной болезни / А. Я. Крюкова, О. А. Курамшина, Л. В. Габбасова // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2011. — Т. XVIII, № 4. — С. 92—94.
8. Кундінова З. С. Особливості функціонування «психосоматичної» сім'ї у дівчат-підлітків з хронічним гастродуоденітом / З. С. Кундінова // Проблеми сучасної психології. — 2010. — Вип. 10. — 355—365.
9. Опарин А. А. Психосоматические аспекты дуоденальной язвы / А. А. Опарин // Междунар. мед. журн. — 2003. — № 1. — С. 39—41.
10. Собчик Л. Н. СМЛ (ММР) — стандартизированный многофакторный метод исследования личности / Л. Н. Собчик. — СПб. : Речь, 2002. — 218 с.
11. Aethiology of peptic ulcer: a prospective population study in Norway / Johnsen R., Forde O. H., Straume B. [et al.] // J. Epidemiol. Community Health. — 1995. — Vol. 49 (2). — P. 222—224.
12. Alexander F. Psychosomatische Medizin / F. Alexander. — Berlin : De Gruyter, 1951.
13. Engel G. L. Die Notwendigkeit eines neuen medizinischen Modells: Eine herausforderung der Biomedizin / G. L. Engel // Normalita und Abweichung. — Munchen: Urban & Schwarzenberg, 1979. — S. 63—85.
14. Friedman R. J. Chronic adversities / R. J. Friedman, P. L. Chase—Landsdale // Child and adolescent psychiatry / Rutter M., Taylor E. (Eds.). — 4th ed. — London : Blackwell Publishing, 2002. — P. 261 — 276.
15. Intergenerational transmission of gastrointestinal illness behavior / Levy R. L., Whitehead W. E., Von Korff M. R., Feld A. D. // Am. J. Gastroenterol., 2000. — Vol. 95. — P. 451—456.
16. Walker L. S. Children with recurrent abdominal pain and their parents: more somatic complaints, anxiety, and depression than other patient families? / L. S. Walker, J. W. Greene // J. Pediatr. Psychol., 1989. — Vol. 14. — P. 231—243.

СЕМЕЙНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И РЕЗИСТЕНТНОСТИ В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У ДЕТЕЙ

О.З. Гнатейко, Е.Л. Лычковская,

И.Ю. Кулачковская, В.Д. Семен, Х.В. Богатырева

Резюме. Исследование посвящено идентификации психосоциальных факторов предрасположенности и резистентности к формированию патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей. Установлено, что к семейным факторам риска формирования гастродуоденальной патологии у детей можно отнести доминирующую позицию матери, пассивную, избегающую, позицию отца, затяжные конфликты, скрытую враждебность между родителями, низкий уровень поддержки, эмоционального тепла, единства в семье, наличие внешнего контроля семьи. Описанная семейная констелляция может способствовать формированию базисного конфликта пациентов с патологией гастродуоденальной зоны по F. Alexander. К протекторным семейным факторам можно отнести теплые, поддерживающие отношения в семье, партнерские взаимоотношения родителей, их гармоничный брак, отсутствие внешнего контроля семьи.

Ключевые слова: патология гастродуоденальной зоны у детей, психосоциальные (семейные) факторы риска и резистентности.

FAMILY RISK-FACTORS AND RESISTANCE-FACTORS IN THE FORMATION OF GASTRODUODENAL PATHOLOGY IN CHILDREN

O.Z. Hnateyko, O.L. Lychkovska,

I.Yu. Kulachkovska, V.D. Semen, Kh.V. Bohatyryova

Summary. Present study is dedicated to determination of psychosocial factors of predisposition and resistance to the formation of upper gastrointestinal pathology in children. There was revealed that among family risk-factors of the formation of gastroduodenal pathology in children are the dominant mother's position; passive and shun father's behaviour; protracted conflicts; hidden hostility between the parents; low levels of the support, of the emotional warmth, of the unity in the family; available external control of the family. Described family constellation can promote basic conflict in patients with gastroduodenal pathology by F. Alexander. Among family protective factors of the formation of gastroduodenal pathology in children there are following: warm, supportive relationships in the family, harmonious partnership of the parents, lack of external control over the family.

Key words: gastroduodenal pathology in children, psychosocial (family) risk-factors and resistance-factors.

ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

О.Є. Абатуров, Ю.Ю. Степанова, О.Л. Кривуша, О.М. Герасименко
ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Мета: вивчення клінічної ефективності замісної ферментотерапії з використанням фермента лактази при лікуванні ротавірусної інфекції у дітей раннього віку.

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходилися 44 дитини у віці від 3 до 18 місяців з ГКІ ротавірусної етіології. Для верифікації діагнозу проведено збір анамнезу захворювання, фізикальний огляд, загальноклінічне лабораторне обстеження, бактеріологічне дослідження калу з метою ідентифікації імовірного бактеріального збудника ГКІ. Для виявлення антигенів ротавірусів використовували тест-систему СІТО TEST ROTA.

Базисна терапія в умовах стаціонару включала проведення регідратаційної та дезінтоксикаційної терапії (оральної та/або інфузійної), протівірусної терапії і застосування пробіотичних препаратів.

23 дитини основної групи з першого дня стаціонарного лікування отримували під час годування дієтичну добавку «Мамалак». 21 дитина контрольної групи продовжувала грудне годування у звичайному режимі.

Результати. Включення в терапію захворювання дієтичної добавки «Мамалак» сприяло прискоренню позитивної динаміки за рахунок зменшення проявів вторинної лактазної недостатності та скорочення тривалості діарейного синдрому. Покращання загального стану дозволяло підвищити ефективність оральної регідратаційної та дезінтоксикаційної терапії. На тлі замісної терапії відбувалося швидке відновлення процесів перетравлювання та всмоктування у дітей основної групи, особливо показників вуглеводного та жирового обміну.

Висновки. Замісна ферментотерапія з використанням дієтичної добавки «Мамалак» дозволяє прискорити одужання та зберегти грудне вигодовування під час хвороби.

Ключові слова: діти раннього віку, грудне вигодовування, кишкова інфекція, лактазна недостатність, замісна ферментотерапія.

Вступ

Впродовж останніх десятиріч проблема гострих кишкових інфекцій (ГКІ) залишається однією з актуальних проблем інфекційної патології. За світовими статистичними даними, захворюваність на бактеріальні та вірусні діареї різного походження поступається лише гострим респіраторним захворюванням, а у структурі дитячої смертності з причин інфекційної патології її частка перевищує 30% [1].

Останніми роками до 50–80% випадків ГКІ у дітей пов'язують з вірусним ураженням кишечника. Вірусні діареї викликаються такими інфекційними агентами, як ротавіруси, аденовіруси, каліцивіруси, торовіруси, астровіруси, коронавіруси тощо, причому перелік вірусних агентів, що викликають кишкові розлади, постійно зростає.

Ротавірусна інфекція (РВІ) посідає особливе місце у структурі ГКІ вірусної етіології. На сьогодні це найчастіша за етіологією кишкова інфекція практично на всіх континентах. За даними ВООЗ, щорічно в світі реєструється близько 138 млн випадків РВІ. Летальність від РВІ коливається від 454 до 705 тис. випадків на рік і в середньому становить 611 000 випадків [2,3].

Поліпшення якості діагностики вірусних діарей з 90-х років ХХ століття дозволило проводити статистичний аналіз захворюваності на ротавірусну діарею і в Україні. Показники захворюваності в окремі роки коливалися від 0,94 до 3,18 на 100 тис. населення. Однак вітчизняні дослідники зазначають, що реальна захворюваність ротавірусними гастроентеритами значно перевищує ці показники внаслідок обмежень вірусологічної діагностики. Окрім цього, слід визнати, що при проведенні ідентифікації етіологічних чинників змішаних вірусно-бактеріальних інфекцій зазвичай обмежуються визначенням лише бактеріального збудника [1,2].

Багаторічна статистика наголошує, що ротавірусний гастроентерит — актуальна та загрозлива проблема для

здоров'я дітей переважно раннього віку. У дітей перших 4 років життя ротавірусний гастроентерит виявляється у 80,4% випадків ГКІ, а у віковій групі 5–9 років — лише у 19,6%. Спалахи РВІ серед новонароджених та дітей раннього віку характеризуються високою питомою вагою тяжких, маніфестних форм захворювання, схильністю до ускладненого перебігу ГКІ, швидким розвитком токсико-ексикозу різного ступеня важкості, що вимагає надання дитині невідкладної допомоги в умовах стаціонару [1]. Наслідком цього є значне збільшення питомої ваги ротавірусів у структурі причин ГКІ серед госпіталізованих дітей упродовж останніх років [2].

Актуальність вивчення теоретичних та практичних питань щодо ротавірусної інфекції пояснюється також і тим фактом, що ротавіруси — найбільш поширена причина внутрішньолікарняної інфекції, особливо у дітей раннього віку. До 69% нозокоміальних ГКІ пов'язують з ротавірусами. Високий рівень контагіозності та вірулентності ротавірусу в госпітальних умовах пояснюється високою стійкістю збудника до звичайних дезінфектантів, легкістю передачі через забруднені руки, іграшки, медичний інструментарій, низькою дозою збудника, що необхідна для інфікування. Інфікуванню дітей сприяє також часте вірусоносіцтво серед медичного персоналу (до 20% персоналу дитячих медичних закладів виділяють ротавіруси) та інших дітей (25–50% дітей у віці до 24 місяців життя, госпіталізованих з різною патологією, виділяють ротавіруси при відсутності порушень з боку шлунково-кишкового тракту) [2,3,4].

Однією з найважливіших патогенетичних ланок діарейного синдрому при РВІ є мальабсорбція вуглеводів, яка пов'язана з розвитком вторинної дисахаридазної недостатності.

Розкриття геному ротавірусу дозволило виявити, що РНК ротавірусу складається з 2 ниток і має 11 сегментів, які кодують 6 структурних (VP1–VP4, VP6

та VP7) і неструктурних (NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5) білків [10].

Доведено, що саме білок NSP4 є специфічним для вірусу ентеротоксину, здатним викликати секреторну діарею подібно до бактеріальних токсинів холерного вібриона. Зниження в просвіті кишечника дисахаридазної активності, індуковане PBI, більшою мірою обумовлено не загибеллю зрілих ентероцитів внаслідок реплікації вірусів або вірусіндукованого апоптозу, як це вважалося раніше, а блокадою функціонування деяких транспортних протеїнів щіткової кайми ентероцита основним діючим фактором патогенезу — ентеротоксином ротавірусу NSP4 [6,7]. Зокрема ротавірус інгібує функціональну активність SGLT1 (strong inhibition of both Na⁺-D-glucose) залежного симпорту Na⁺-D-глюкози навіть за відсутності пошкодження ентероцитів, що зумовлює зниження всмоктування глюкози і реабсорбції води з кишкового люмена. Інгібіція симпорту Na⁺-D-глюкози зумовлена дією неструктурного протеїну 4 (NSP4) ротавірусу [8].

NSP4 обумовлює порушення щільних контактів клітин, що супроводжується збільшенням парацелюлярної проникності і посиленням відтоку води з міжклітинного простору в люмен кишечника [9].

Продемонстровано, що дисахаридазна недостатність, яка спостерігається при PBI, переважно обумовлена дефіцитом лактази-флоризин гідролази (EC 3.2.1.23–62), яка гідролізує лактозу і є ферментом, що пов'язаний з апікальною поверхнею щіткової кайми ентероцитів. У ранній період захворювання лактазна недостатність обумовлена не ротавірусіндукованою загибеллю ентероцитів, не порушенням синтезу ферменту, а пригніченням активності його вивільнення з ентероцитів. Вивільнення лактази-флоризин гідролази інгібоване протеїном NSP4 [5].

Таким чином, лактазна недостатність — це закономірний прояв PBI. Тригером, що індукує розвиток і діареї, і лактазної недостатності протягом PBI, є протеїн NSP4 [6].

Одним з видів патогенетичної терапії PBI є дієтотерапія, що спрямована на зменшення вмісту лактози в раціоні харчування дитини — призначення безлактозної або низьколактозної дієти. Водночас можливості її застосування у дітей раннього віку досить обмежені, особливо у дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні. Безперечною і пріоритетною є вимога продовження грудного вигодовування і під час ротавірусної інфекції у дитини.

Враховуючи важливу роль вторинної лактазної недостатності у патогенезі ротавірусної діареї, новим підходом до лікування дітей є включення в терапію із замісною метою ферменту лактаза-флоризин гідролаза.

Метою роботи була оцінка ефективності замісної ферментотерапії з використанням ферменту лактаза у дітей раннього віку, хворих на ротавірусну інфекцію.

Єдиним зареєстрованим в Україні препаратом лактази є дієтична добавка «Мамалак» (виробництва National Enzyme Company, США). Форма випуску — капсули, які містять фермент лактазу (*Aspergillus oryzae*) у кількості 30,0 мг (3000 Од), допоміжні речовини: мікрокристалічна целюлоза — 56 мг, рисові висівки — 114 мг.

Матеріал і методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилися 44 дитини у віці від 3 до 18 місяців з ГКІ ротавірусної етіології, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні КЗ «Дніпропетровська міська дитяча клінічна лікарня №1 «Дніпропетровської обласної ради». Діти від 3 до 6 місяців становили 40,9% (18 пацієнтів), від 6 до 12 місяців — 42,2% (19 дітей), старше 1 року — 15,9% (7 дітей). Гендерне співвід-

ношення в групі обстежених дітей склало 2,4 до 2,0 — 24 (54,5%) хлопчики і 20 (45,5%) дівчаток.

Для верифікації діагнозу, поряд із з'ясуванням скарг та анамнезу захворювання, фізикальним оглядом, загальноклінічним лабораторним обстеженням (аналізи крові та сечі, копрологічне дослідження, біохімічна гепато- та нефрограма), проведено бактеріологічне дослідження калу з метою ідентифікації імовірного бактеріального збудника ГКІ. Для виявлення антигенів ротавірусів використовували тест-систему CITO TEST ROTA (виявлення антигенів ротавірусу у зразках фекалій імунохроматографічним методом).

Клінічне спостереження за хворими дітьми проводилось з моменту надходження в стаціонар і до закінчення стаціонарного лікування. Детально вивчався початок і перебіг захворювання. До критеріїв тяжкості стану були віднесені наступні показники: виразність синдрому інтоксикації, частота випорожнень та блювання протягом доби, показники температурної реакції, наявність та ступінь виразності симптомів зневоднення.

При середньоважких формах захворювання у дітей відзначалася помірна інтоксикація, температура тіла не піднімалася вище 38,5°C, частота блювання становила до 6–10 разів на добу, кратність випорожнень — до 6–10 разів на добу, ознаки зневоднення були відсутні або відповідали ексікозу I ступеня; при тяжкій спостерігалися виразні прояви інтоксикації, температура тіла вище 38,5°C, частота блювання понад 10 разів на добу, частота випорожнень понад 10 разів на добу, ознаки ексікозу II–III ступеня.

Всі діти до моменту захворювання знаходилися на грудному вигодовуванні, яке продовжувалося і під час стаціонарного лікування. Дієта доповнювалася безмолочними кашами та овочевим пюре. Враховуючи значення синдрому вторинної дисахаридазної недостатності у патогенезі ротавірусних гастроентеритів, з раціону хворих дітей були виключені продукти з цільного коров'ячого молока.

Залежно від включення дієтичної добавки у дієтотерапію з метою корекції лактазної недостатності усі діти були розподілені на дві групи, статистично порівнянні за віком та статтю дітей, а також за важкістю перебігу захворювання. Діти I групи (основна, 23 дитини) з першого дня стаціонарного лікування отримували під час годування дієтичну добавку «Мамалак». Діти II групи (контрольна, 21 дитина) продовжували грудне вигодовування в звичайному режимі.

Діти основної групи отримували «Мамалак» безпосередньо під час годування з розрахунку від 1/4 до 1/2 капсули препарату на 100 мл молока. Вміст капсули додавався у першу порцію зсідженого грудного молока, яку через кілька хвилин давали дитині, після чого продовжувалося годування грудьми.

Базисна терапія в умовах стаціонару містила в собі проведення регідраційної та дезінтоксикаційної терапії (оральної та/або інфузійної), противірусної терапії і застосування пробіотичних препаратів. Обсяг і характер базисної терапії у дітей основної та контрольної групи не мав істотних відмінностей.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою статистичних програм Statgraf, Matstat. Достовірність відмінностей оцінювалась за допомогою t-критерію Стюдента у випадку нормального розподілу даних та критерію Манна–Вітні у випадку розподілу, що відрізнявся від нормального.

Результати дослідження та їх обговорення

На першу добу ГКІ були госпіталізовані понад половини дітей (32 пацієнта), решта у перші дві-три доби за-

Мамалак — при лактазній недостатності



Мамалак

дієтична добавка

- зменшує вираженість метеоризму і кишкових кольок після годування дитини на 2-4 добу *;
- нормалізує частоту стільця на 4-6 добу *;
- покращує загальний стан, апетит, забезпечує відсутність зригування до кінця 1-го тижня лікування *;
- зберігає грудне вигодовування дітей.



Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-03/80273 від 25.10.2010
Інформація для спеціалістів

* Проблемні питання перебігу та лікування лактазної недостатності у дітей раннього віку /О.Г. Шадрін, Т.Л. Марушко, В.П. Місник, В.М. Фисун, К.Р. Марушко // "Современная педиатрия", №6, 2011.

хворювання перебували на амбулаторному лікуванні, однак відсутність позитивної динаміки (у 4 дітей) або погіршення стану (у 8 дітей) призвели до необхідності госпіталізації в більш пізні терміни захворювання. При надходженні в стаціонар у 35 дітей визначався стан середнього ступеня важкості, 9 дітей з групи спостереження доставлені в стаціонар у важкому стані.

Дані клінічного дослідження показали переважання середньоважких форм захворювання (34 дитини — 72,3% досліджень) у дітей, які знаходилися під спостереженням. У тяжкій формі захворювання перебігало у 10 (27,7%) дітей.

У клінічній картині більшості хворих дітей, які знаходилися під наглядом, домінували до початку лікування три основні синдроми: інтоксикаційний, гастроінтестинальний та катаральний.

У більшості дітей (39 осіб — 88,65% спостережень) визначався гострий початок захворювання з домінуванням проявів інтоксикаційного або гастроінтестинального синдромів.

Першим симптомом хвороби найчастіше (52,9% випадків — 23 дітей) була блювота. З них у 18 дітей блювота була багаторазовою. У 28 дітей вже у першу добу хвороби з'являлися зміни з боку шлунково-кишкового тракту у вигляді розріджених випорожнень, водянистих, пінистих, бідно забарвлених, часто без патологічних домішок або з незначними домішками слизу, з різким («кислим») запахом. Частота випорожнень варіювала від 6–7 до 18–25 разів на добу. Майже у всіх дітей, що знаходилися під спостереженням, відзначалися явища виразного кишкового метеоризму, що проявлялося здуттям живота, рясним газоутворенням та флатуленцією. На тлі порушень шлунково-кишкового тракту у понад половини обстежених дітей (27 осіб) спостерігалися епізоди різкого занепокоєння з проявами, аналогічними симптомам «малюкової коліки», що давало підставу розцінювати це як прояви синдрому нелокалізованого абдомінального болю. Поєднання абдомінального болю з виразним метеоризмом, підвищеним газоутворенням, флатуленцією та стійким і тривалим діарейним синдромом свідчили про розвиток одного з провідних патогенетичних синдромів РВІ — вторинної лактазної недостатності.

Гастроінтестинальний синдром перебігав у вигляді гастроентериту у 36 дітей (81,85% спостережень), прояви гастроентероколіту зареєстровані нами у 8 дітей.

Практично в 50% випадків захворювання починалося з проявів інтоксикаційного синдрому, що відповідало підвищенню температури тіла, млявості або надмірному збудженню дитини, адинамії, зниженню апетиту або відмові від їжі та прийому рідини. При об'єктивному огляді значна блідість або «мармуровість» шкірних покривів дитини доповнювали прояви інтоксикаційного синдрому.

У 16 дітей в перші дні захворювання спостерігався помірний катаральний синдром у вигляді утрудненого носового дихання, малопродуктивного кашлю, гіперемії задньої стінки глотки. Прояви катарального синдрому суттєво не впливали на тяжкість перебігу захворювання, однак ускладнювали ранню діагностику РВІ.

При лабораторному дослідженні запальні зміни в крові виявлялися у 37 дітей (85,5% спостережень) і характеризувалися лейкоцитозом у 17 (38,6%), дітей, виразним лімфоцитозом у 29 (45,4%), підвищенням ШОЕ у 30 (68,2% спостережень).

Копрологічне дослідження, яке було проведено у розпал хвороби, дозволило констатувати наявність проявів порушення процесів перетравлення та всмоктування: рН калу

≤ 5,5 практично у всіх пацієнтів; йодофільна флора — у 31 (71,4%) дитини, слиз — у 7 (14,3%), м'язові волокна — у 30 (69,6%), нейтральний жир — у 32 (73,2%), жирні кислоти — у 39 (87,5%), мила — у 28 (64,2%), крохмаль — у 24 (55,4%), перетравлювана клітковина — у 30 (67,9% досліджень).

Оцінка ефективності різних схем лікувального харчування проводилася за основними клінічними критеріями захворювання з урахуванням тривалості та виразності основних клінічних симптомів і синдромів ГКІ ротавірусної етіології.

Аналіз отриманих даних дозволив стверджувати, що включення ферменту лактазу у комплексне лікування ОКІ ротавірусної етіології призводить до позитивної динаміки в стані дитини.

Насамперед слід зазначити, що жодна дитина не була переведена на штучне вигодовування у зв'язку з РВІ. Усі діти продовжували перебувати на грудному вигодовуванні весь період захворювання. Виявлено вірогідно значуще скорочення тривалості проявів симптоматичного вторинної лактазної недостатності (діареї, абдомінального болю, метеоризму), режиму сну і неспання у дітей, що одержували під час годування грудьми фермент лактазу «Мамалак», порівняно з дітьми контрольної групи.

Вже на третю добу лікування у 15 (65,2%) дітей основної групи спостерігалася покращення загального стану, що проявлялося у нормалізації режиму сну та неспання, позитивному емоційному стані, появі та покращенні апетиту. У дітей тривалість сну наближалася до середньовікової норми, нівелювалися напади занепокоєння й плачу, схожі із проявами дитячої кишкової коліки. При об'єктивному обстеженні цих дітей позитивною динамікою було зменшення проявів кишкового метеоризму, нормалізація перистальтики кишечника. Покращення загального стану дозволяло підвищити ефективність оральної регідраційної та дезінтоксикаційної терапії завдяки тому, що діти починали охоче та у достатній кількості пити рідину та розчини для оральної регідрації. Це дозволило уникнути призначення інфузійної терапії 13 дітям основної групи.

Аналогічна позитивна динаміка у стані здоров'я дітей контрольної групи в ці терміни спостерігалася тільки у 9 малюків (42,8% спостережень). Батьки 12 пацієнтів (57,2% спостережень) контрольної групи продовжували скаржитися на напади занепокоєння у дітей, пов'язані, імовірно, з абдомінальним болем, що супроводжувались здуттям живота, посиленою перистальтикою. У цих дітей частіше, ніж у дітей основної групи, відзначалося зригування внаслідок підвищеного газоутворення та утруднення при відходженні газів. Загальне занепокоєння, повторні зригування та блювота у дітей цієї групи значно утруднювали проведення оральної регідрації, що вимагало тривалої інфузійної терапії у 15 (71,4%) дітей.

У групі дітей, що одержували з першого дня лікування фермент лактазу, спостерігалися позитивні тенденції і у динаміці діарейного синдрому. У дітей основної групи з 2–3 дня перебування в стаціонарі вірогідно зменшувалася середня частота дефекацій порівняно з дітьми контрольної групи. Цей показник в I групі зменшився з 9,5 разу на добу (у перший день хвороби) до 6,3 разу (до третього дня). У II групі ці показники були 9,3 разу (у перший день хвороби) і 8,1 разу (до третього дня) на добу відповідно. Одночасно зі зменшенням частоти випорожнень у дітей основної групи істотно зменшувалася кількість патологічних домішок у калі.

Зіставлення результатів копрологічного дослідження у дітей основної та контрольної груп свідчило на користь

призначення фермента лактази. Результати проведеного порівняльного аналізу свідчили про швидкі темпи відновлення процесів перетравлювання та всмоктування у дітей основної групи, особливо щодо показників вуглеводного та жирового обміну. При повторному копрологічному дослідженні (наприкінці стаціонарного лікування) у калі дітей основної групи йодофільна флора виявлялася в 2,3 разу, крохмаль — у 2,7 разу, перетравлювана клітковина — у 1,8 разу, м'язові волокна — у 1,9 разу, нейтральний жир — у 2,1 разу рідше, ніж у контрольній групі.

Призначення «Мамалаку» з першої доби лікування ротавірусного гастроентериту призводило до скорочення тривалості проявів діарейного синдрому. Так, середній

показник тривалості діареї у дітей основної групи становив 6,7 дня, а тривалість діарейного синдрому у дітей групи контролю — 8,2 дня.

Висновки

Включення дієтичної добавки «Мамалак» у лікування дітей раннього віку, хворих на гостру ротавірусну кишкову інфекцію, прискорює одужання, сприяє зменшенню тривалості та виразності діарейного синдрому та покращенню загального стану дитини. Застосування дієтичної добавки дозволяє не відмовлятися від грудного вигодовування у дітей з виразними проявами лактазної недостатності під час ротавірусної діареї.

ЛІТЕРАТУРА

1. Проблема ротавірусної діареї у дітей / Чернишова Л. І., Харченко Ю. П., Юрченко І. В. [та ін.] // Совр. педиатрия. — 2011. — № 1(35). — С. 31—34.
2. Крамарев С. А. Ротавірусная инфекция: эпидемиология и профилактика / С. А. Крамарев, Л. В. Закардонцев // Здоровье ребенка. — 2011. — № 1 (28). — С. 53—55.
3. Воротынцева Л. Н. Острые кишечные инфекции у детей / Л. Н. Воротынцева, Л. Н. Мазанкова. — М.: Медицина, 2001. — 480 с.
4. Мазанкова Л. Н. Ротавірусная инфекция у детей на современном этапе: клиника, диагностика, лечение / Л. Н. Мазанкова, Н. О. Ильина // Вопр. практич. педиатрии. — 2010. — Т. 5, № 6. — С. 43—49.
5. An NSP4-dependant mechanism by which rotavirus impairs lactase enzymatic activity in brush border of human enterocyte-like Caco-2 cells/ Beau I., Cotte-Laffitte J., Geniteau-Legendre M. [et al.] // Cell Microbiol. — 2007. — Vol. 9(9). — P. 2254—66.
6. Rotavirus NSP4: a multifunctional viral enterotoxin / Ball J.M., Mitchell D.M., Gibbons T. F., Parr R. D. // Viral Immunol. — 2005. — Vol. 18(1). — P. 27—40.
7. Lorrot M. Mechanisms of net chloride secretion during rotavirus diarrhea in young rabbits: do intestinal villi secrete chloride? / M. Lorrot, H. Benhamadouche-Casari, M. Vasseur // Cell Physiol Biochem. — 2006. — Vol. 18 (1—3). — P. 103—12.
8. Lorrot M. Physiopathologie de la diarrhee a rotavirus / M. Lorrot, M. Vasseur // Arch. Pediatr. — 2007. — Vol. 14 (3). — P. 145—51.
9. NSP4 enterotoxin of rotavirus induces paracellular leakage in polarized epithelial cells / Tafazoli F., Zeng C. Q., Estes M. K. [et al.] // J. Virol. — 2001. — Vol. 75 (3). — P. 1540—6.
10. Malnutrition modified pig small intestinal inflammatory responses to rotavirus / Zijlstra R. T., McCracken B. A., Odle J. [et al.] // J. Nutr. — 1999. — Vol. 129. — P. 838—843.

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

А.Е. Абатуров, Ю.Ю. Степанова, О.Л. Кривуша, О.М. Герасименко

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Украина

Цель: Изучение клинической эффективности заместительной ферментотерапии с использованием фермента лактазы при лечении ротавирусной инфекции у детей раннего возраста.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 44 ребенка в возрасте от 3 до 18 месяцев с ОКИ ротавирусной этиологии. Для верификации диагноза проведен сбор анамнеза заболевания, физикальный осмотр, общеклиническое лабораторное обследование, бактериологическое исследование кала с целью идентификации возможного бактериального возбудителя ОКИ. Для выявления антигенов ротавирусов использовали тест-систему CITO TEST ROTA. Базисная терапия в условиях стационара включала проведение регидратационной и дезинтоксикационной терапии (оральной и/или инфузионной), противовирусной терапии и применение пробиотических препаратов.

23 ребенка основной группы с первого дня стационарного лечения получали во время кормления диетическую добавку «Мамалак». 21 ребенок контрольной группы продолжал грудное кормление в обычном режиме.

Результаты. Включение в терапию заболевания диетической добавки «Мамалак» способствовало ускорению позитивной динамики за счет уменьшения проявлений вторичной лактазной недостаточности и сокращения длительности диарейного синдрома. Улучшение общего состояния позволяло повысить эффективность оральной регидратационной и дезинтоксикационной терапии. На фоне заместительной терапии происходило быстрое восстановление процессов переваривания и всасывания у детей основной группы, особенно показателей углеводного и жирового обмена.

Выводы. Заместительная ферментотерапия с использованием диетической добавки «Мамалак» позволяет ускорить выздоровление и сберечь грудное вскармливание во время болезни.

Ключевые слова: дети раннего возраста, грудное вскармливание, кишечная инфекция, лактазная недостаточность, заместительная ферментотерапия.

APPROACHES TO THE TREATMENT OF ROTAVIRUS INFECTION IN CHILDREN

A.E. Abatur, Yu.Yu. Stepanova, O.L. Krivusha, O.M. Gerasimenko

SU «Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Ukraine

Purpose: To study the clinical effectiveness of substitutive enzymotherapy using the enzyme lactase in the treatment of rotavirus infection in infants.

Patients and methods. A total of 44 children aged from 3 to 18 months with acute intestinal infection of rotavirus etiology were under observation. For verification of the diagnosis data were collected the data of medical history, physical examination, general clinical laboratory test, bacteriological examination of feces with the aim of identification of possible bacterial acute intestinal infection agent. For the rotavirus antigen detection was used CITO TEST ROTA test system.

Basic therapy in the hospital included the conduct of rehydration and detoxication therapy (oral and / or infusion), antiviral therapy and the use of probiotics. 23 children of the main group from the first day of hospital treatment received dietary supplement «Mamalak» during the feeding. 21 children of the control group continued breastfeeding in the ordinary course.

Results. Inclusion of the dietary supplement «Mamalak» to the treatment of diseases contributed to an acceleration of positive dynamics by reducing the manifestations of secondary lactase deficiency and reducing of diarrhea syndrome duration. Improving of overall condition allowed improving the effectiveness of oral rehydration and detoxification therapy. In the setting of a substitutive therapy were a rapid rehabilitation of digestion and absorption processes in children of the main group especially the data of carbohydrate and fat metabolism.

Conclusions. Substitutive enzymotherapy with the use of dietary supplement «Mamalak» promotes quick recovery and breastfeeding preservation during the illness.

Key words: infants, breastfeeding, intestinal infection, lactase deficiency, substitutive enzymotherapy.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З ЦИТОМЕГАЛІЄЮ ТА ПІДХОДИ ДО ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

О.В. Усачова*, Т.М. Пахольчук*, Є.А. Сіліна*, Т.Б. Матвеева**, О.В. Шульга**, В.В. Печугина **, І.В. Берестова***, А.В.Штіблер***, В.А.Турлюн***

*Запорізький державний медичний університет

**Запорізька обласна інфекційна клінічна лікарня

***Запорізький міська дитяча багатопрофільна клінічна лікарня №5, Україна

Мета: вивчення особливостей перебігу ротавірусної інфекції у дітей раннього віку на тлі персистуючої ЦМВ-інфекції та обґрунтування доцільності патогенетичного лікування таких форм хвороби рекомбінантним інтерферон альфа-2b (Ліпоферон).

Пацієнти і методи. Під спостереженням були 95 дітей раннього віку, хворі на ротавірусну інфекцію (РВІ), з них 65 дітей на фоні персистуючої ЦМВ-інфекції (основна група), 30 не інфікованих ЦМВ дітей склали контрольну групу. Усім дітям проводили фізикальне та лабораторне обстеження: клінічний і біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, аналізи калу (копроцитограма, бактеріологічні дослідження калу, протеолітична активність). За показаннями проводилися УЗД органів черевної порожнини та нейросонографія.

Діти основної групи з РВІ на тлі ЦМВ були розподілені на дві групи. До 1-ї увійшло 35 пацієнтів, які додатково отримували препарат «Ліпоферон» перорально 5–7 днів. 30 пацієнтів 2-ї групи отримували лише стандартну терапію.

Результати. На тлі застосування Ліпоферону відмічено швидку ліквідацію загальних проявів системної запальної реакції, прискорення нормалізації випорожнень та припинення блювання, також вдалося запобігти хвилюподібному перебігу хвороби з ураженням слизових оболонок трахеобронхіального дерева. При контрольному обстеженні калу на антиген ротавірусу результат був негативним у 91,4% пацієнтів першої групи, а серед дітей другої групи п'ятеро (16,6%) повторно виділили ротавірус.

Висновки. У дітей раннього віку з ЦМВ-інфекцією РВІ має схильність до затяжного перебігу за рахунок приєднання на 5–8 добу катаральних проявів з боку трахеобронхіального дерева та ураження печінки. Включення препарату Ліпоферон до комплексної терапії РВІ у дітей з персистуючою цитомегалією сприяє швидкому нівелюванню основних клінічних проявів захворювання та прискорює одужання. Ліпоферон є безпечним препаратом при лікуванні ротавірусної інфекції у дітей раннього віку.

Ключові слова: ротавірусна інфекція, цитомегаловірусна інфекція, діти раннього віку, діагностика, клініка, лікування, Ліпоферон.

Вступ

Діарейні захворювання є актуальною проблемою педіатрії, які за частотою у дітей поступаються лише гострим респіраторним інфекціям [1,3,5]. За даними МОЗ України, щороку реєструється 45–50 тис. випадків гострих кишкових інфекцій (ГКІ) серед дітей, близько 40 з яких завершуються летально. У структурі дитячої смертності серед малюків у віці до 5 років ГКІ займають друге місце і щорічно обумовлюють приблизно 1,5 млн випадків у світі [1,3,9,10].

У сучасних умовах однією з найбільш актуальних проблем дитячої інфектології є збільшення долі опортуністичних інфекцій, до яких належать персистуючі, частіше герпесвірусної етіології, зокрема цитомегалія. Велика частка інфікованих цитомегаловірусами (ЦМВ) дітей раннього віку визначає не тільки високу перинатальну захворюваність, але й значні відхилення в стані здоров'я у подальші роки [2,6,7,11,13,14]. Абсолютно доведена роль герпесвірусних інфекцій у формуванні хронічних процесів з ураженням різних відділів травної та респіраторної систем. Тривале клітинне паразитування цих вірусів є чинником розвитку патологічного процесу у слизових оболонках зі схильністю до рецидивування [4,7,11].

Домінуючими збудниками ГКІ є ротавіруси, які в різних країнах зумовлюють понад 40% усіх випадків діарейних захворювань дітей [15]. При цьому етіотропна терапія вірусних кишкових інфекцій залишається мало розробленою. Постійно ведеться пошук нових препаратів, які мають противірусну та імуномодулюючу дію. До них належать препарати реком-

бінантного інтерферону-α (інтерферон альфа-2b). ІФН має антипроліферативну, імуномодулюючу, противірусну активність та є одним з найважливіших регуляторів міжклітинної взаємодії. Противірусний ефект інтерферон альфа-2b здійснюється опосередковано через експресію нових ферментів, таких як олігоаденілатсинтетаза і ендонуклеаза, які викликають блокаду синтезу вірусних поліпептидів і нуклеїнових кислот із розщеплення вже утворених [16–18].

Оскільки ІФН належить до високомолекулярних білкових сполук, істотним моментом для їх орального застосування є підвищення біодоступності та безпечності. Одним з таких напрямків є створення ліпосомальних форм. Ліпосоми — це мікроскопічні сферичні частки, заповнені рідиною, з оболонкою з фосфоліпідів, аналогічних тим, які входять до складу клітинних мембран. Утворення ліпосом пов'язане зі здатністю деяких ліпідів за певних умов формувати у водному середовищі концентричні біошари, що відокремлені один від одного водними проміжками. Гідрофільні (водорозчинні) лікарські речовини можуть бути поміщені у внутрішній водний простір ліпосом, тоді як гідрофобні (жиророзчинні) включаються безпосередньо в ліпідну мембрану. За рахунок того, що оболонка ліпосом складається з природних компонентів, вона повністю біодеградується та є біосумісною [16]. Включені в ліпосоми лікарські речовини виявляються стійкішими в організмі, оскільки захищені ліпідною мембраною від дії зовнішніх умов, зокрема від руйнування у травному тракті, що дозволяє здійснювати пероральний прийом ліпосомних препаратів [16]. Унікальною особли-

вістю ліпосом є можливість транспорту діючої речовини всередину клітини, з якою вони взаємодіють шляхом ендцитозу чи злиття.

Виходячи з цього, ліпосоми мають наступні переваги: пролонгована дія лікарського засобу, захист лікарських речовин від деградації під дією біологічно активних середовищ організму, підвищена специфічність за рахунок селективного проникнення в тканини, висока фармакологічна ефективність препаратів [17,18].

Ліпосомальним препаратом інтерферон альфа-2b є Ліпоферон. У літературі відображений досвід застосування Ліпоферону у дітей з вітряною віспою, інфекційним мононуклеозом, серозним менінгітом, гострими і хронічними вірусними гепатитами, для профілактики ГРЗ тощо [17–21].

Метою дослідження було вивчення особливостей перебігу ротавірусної інфекції у дітей раннього віку на тлі персистуючої ЦМВ-інфекції та обґрунтування доцільності патогенетичного лікування таких форм хвороби рекомбінантним інтерферон альфа-2b (Ліпоферон) на підставі аналізу анамnestичних, клінічних даних та результатів динамічного лабораторного обстеження хворих.

Матеріал і методи дослідження

Нами проаналізовані результати клінічного та лабораторного обстеження 95 дітей раннього віку, хворих на ротавірусну інфекцію (РВІ), які перебували на лікуванні у 2010–2011 рр. у дитячому кишковому відділенні Обласної інфекційної клінічної лікарні (ОІКЛ) та дитячому інфекційно-боксіваному відділенні Міської багатопрофільної дитячої клінічної лікарні №5 (МБДКЛ) м. Запоріжжя. Серед них 65 дітей переносили РВІ на фоні персистуючої ЦМВ-інфекції (основна група), 30 дітей не були інфіковані ЦМВ (контрольна група). Діти обох груп були рандомізовані за статтю та віком. Діагноз РВІ встановлювали на підставі епідеміологічних даних та типових клінічних проявів і підтверджували позитивним результатом на наявність антигену ротавірусу у фекаліях (ІФА). Наявність специфічних імуноглобулінів класу М і G у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу; наявність ДНК вірусу в слині чи сечі визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Усім дітям крім фізикального обстеження проводили лабораторні дослідження: клінічний і біохімічний аналіз крові (визначення рівня креатиніну, сечовини, білірубину, АЛТ, глюкози, натрію, калію), загальний аналіз сечі, аналізи калу (копроцитограма, бактеріологічні дослідження калу, протеолітична активність). За показаннями проводилися УЗД органів черевної порожнини та нейросонографія (НСГ).

Всі обстежені хворі отримували стандартну терапію, яка складалась з дієтичного низьколактозного харчування та регідратації. Залежно від важкості стану дитини та ступеня зневоднення поповнення втрат рідини та солей в організмі проводилося двома шляхами — оральним та парентеральним. Крім того, діти основної групи з РВІ на тлі ЦМВ були розподілені на дві групи. До 1-ї увійшло 35 пацієнтів, які разом із стандартною терапією додатково отримували препарат «Ліпоферон» (ЗАТ „Вектор-Медика», РФ). Другу групу склали 30 пацієнтів, які отримували стандартну терапію відповідно до Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей [22]. Суттєвих відмінностей у розподілі хворих за віком, статтю в групах 1 та 2 не було. Препарат призначали перорально. Дози препарату добирали, виходячи з розрахунку 1 млн МО на м² площі тіла. Кратність введення препарату становила 2 рази на добу з інтервалом 12 годин. Тривалість курсу становила 5–7 днів.

Оцінку ефективності лікування проводили на основі вивчення динаміки основних клінічних симптомів захворювання: інтоксикаційного синдрому (слабкість, головний біль, зниження апетиту, анорексія), тривалості лихоманки, тривалості диспептичного синдрому. Контрольне дослідження калу на антиген ротавірусу проводили через 1 день після проведеного курсу лікування Ліпоферону.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою MS Excel 2003. Визначалися середні показники та стандартні відхилення ($M \pm m$). Різницю частот визначали за методом оцінки різниці між частотами появи ознаки в окремих серіях спостереження (t-тест Student). Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Діти обох груп надходили до стаціонару переважно на 1–2-й день хвороби. Практично всі хворі госпіталізувалися в стані токсикозу з ексикозом.

Аналіз анамnestичних даних дітей груп спостереження показав, що переважна більшість інфікованих ЦМВ народилися від матерів, у яких вагітність та пологи перебігали з ускладненнями (у 59,3% проти 28,7% в контролі; $p < 0,05$). Вагітність у 56% випадків перебігала на тлі повторних епізодів респіраторного захворювання і в 49% із загрозою переривання на різних термінах. Крім того, 83% дітей основної групи перенесли жовтяницю новонародженого, у 62% мали місце гострі респіраторні захворювання, після яких відмічався тривалий субфебрилітет (проти 69% та 32% в контролі відповідно; $p < 0,05$).

Також встановлено, що майже всі діти основної групи мали несприятливий преморбідний фон: у 52,4% відмічались прояви рахіту, у 32,4% — атопічного дерматиту, у 29% — анемія I ст., у 18% анемія — середньої тяжкості. Майже половина дітей (48,3%, проти 27,2% в контролі, $p < 0,05$) мали наслідки перинатального ураження ЦНС.

Аналіз клінічних даних показав, що у дітей як основної, так і контрольної груп захворювання переважно починалось гостро і розвивалось бурхливо з підвищення температури тіла, інтоксикації, діареї та повторної блювоти впродовж 1–2, іноді 3–4 діб.

Підвищення температури понад 39°C відмічалось у 34% хворих, 38,1–39,0°C — у 26%, 37,0–38,0°C — у 37,4%. У 1,6% хворих температура не підвищувалась. Лихоманка продовж 1 доби зберігалась у 36%, близько 2 діб мала місце у 48% хворих, а у 16% тривала до 5 діб. Синдром інтоксикації також характеризувався погіршенням самопочуття, змінами настрою, млявістю, зниженням апетиту, блідістю шкіри, появою «мармурового» малюнку шкіри, приглушенням серцевих тонів, систолічним шумом на верхівці серця. У більшості дітей (53%) основної групи та контрольної групи тривалість інтоксикаційного синдрому була не більше 2-х днів, але у 35% він зберігався до 5 днів, а у 12% хворих тривав понад 6 діб.

Катаральні явища з боку слизових оболонок верхніх дихальних шляхів і ротоглотки в дебюті захворювання відзначалися майже у 75% хворих, а у третини вони передували розвитку кишкових розладів. У більшості хворих катаральний синдром був виражений незначно чи помірно: неяскрасва гіперемія слизової оболонки твердого та м'якого піднебіння, піднебінних дуг, мигдаликів; гіперемія та зернистість задньої стінки. У 2% пацієнтів мали місце прояви ларинготрахеїту.

Діарейний синдром у 65% дітей з ЦМВІ тривав на 3–4 дні більше, ніж у дітей контрольної групи, тобто мав затяжний характер. Діарея та блювота у більшості пацієнтів цієї групи зумовили зневоднення організму, і у 64% хворих

**Динаміка основних клінічних симптомів РВІ у дітей при різних методах лікування
(абсолютна кількість хворих дітей, у яких виявлявся клінічний симптом)**

Клінічний симптом	При госпіталізації		2 день лікування		3 день лікування		5 днів лікування	
	1 група (n=35)	2 група (n=30)	1 група (n=35)	2 група (n=30)	1 група (n=35)	2 група (n=30)	1 група (n=35)	2 група (n=30)
Млявість	29	22	16	19	0*	4	0	0
Зниження апетиту	32	22	10*	16	0	2	0	0
Блідість шкіри	31	27	28	21	2*	7	0*	3
Лихоманка	35	27	18	24	1*	8	0	2
Блювота	35	28	4*	12	0	2	0	0
Діарея	35	30	11*	33	3*	8	0	2

Примітка: * – достовірна різниця між показниками у дітей першої і другої групи ($p < 0,05$).

було встановлено II ступінь ексикозу. У результаті 30% дітей основної групи потребували проведення активної парентеральної регідраційно-дезінтоксикаційної терапії. У контрольній групі з метою відновлення водного балансу переважно використовували оральну регідрацію, і тільки 6 дітей проводили парентеральну терапію.

У гострому періоді хвороби у пацієнтів обох груп зміни гемограми переважно відповідали проявам гемо-концентрації: збільшення кількості еритроцитів, гемоглобіну, відносний лейкоцитоз з прискоренням ШОЕ. За даними біохімічного дослідження крові дітей з ЦМВ, хворих на РВІ, у 35,8% (проти 9,8% у контролі $p < 0,05$) в період розпаду захворювання було зареєстровано підвищення активності АЛТ на фоні нормобілірубінемії. При цьому у 24,6% пацієнтів АЛТ була підвищена у 1,5, у 7,7% – в 2; у 3,1% – в 3–4 рази. Слід зазначити, що цитолітичний синдром у більшості хворих на РВІ з ЦМВ був короткотривалим, і в період реконвалесценції була зареєстрована нормалізація рівня АЛТ. Проте у 6 хворих цитолітичний синдром тривав понад 2 тижні. У 4 дітей контрольної групи було також виявлено підвищення рівня АЛТ, з нормалізацією показника на фоні зниження симптомів інтоксикації. Хворих з цитолітичним синдромом обстежили на маркери вірусних гепатитів за допомогою ІФА, і результати були негативними у всіх випадках. При проведенні дітям з цитолітичним синдромом УЗД органів черевної порожнини патологічних змін не виявлено.

Серед особливостей перебігу хвороби на тлі цитомегалії ми відмітили те, що біля 65,4% дітей цієї групи на 5–8 дні хвороби мали другу хвилю лихоманки із проявами ураження трахеобронхіального дерева (підвищення температури тіла до 38–38,5°C, поява катаральних симптомів з боку верхніх дихальних шляхів). У 62,4% таких пацієнтів були ознаки бронхообструктивного синдрому із сухим нав'язливим кашлем, задишкою. У таких випадках одужання затягувалося до 10–14 днів хвороби, і середній термін стаціонарного лікування склав 12,3±3,2 днів (7,1±1,8 у контрольній, $p < 0,05$).

Порівняльний аналіз клінічної ефективності лікування з використанням Ліпоферону показав, що у дітей 1-ої групи швидше, ніж у дітей 2-ої, зникали симптоми інтоксикації та ознаки диспептичного синдрому та блювоти (табл. 1). Так, у дітей, що одержували Ліпоферон, блювота і діарея зникали раніше, ніж у пацієнтів контрольної групи (2,6±0,2 проти 1,2±0,1 дня щодо блювоти, $p < 0,05$; 3,9±1,1 проти 5,1±0,9 дня в контролі щодо діареї, $p < 0,05$).

Аналіз динаміки частоти випорожнень у хворих РВІ показав, що у дітей, які отримували Ліпоферон, з другого дня хвороби кількість випорожнень поступово знижувалася і до 3 дня нормалізувалася практично у всіх. Водночас у дітей другої групи до 4 дня кількість випорожнень залишалася понад 4 рази на день, а нормалізація відбувалася тільки на 5–6 добу лікування.

У більшості дітей першої групи (88,2%) вже на третю добу лікування зникали ознаки ексикозу, що майже на 1 день раніше, ніж у дітей другої групи (2,1±0,9 проти 3,2±0,8 дня, $p < 0,05$).

Крім того, на тлі призначення Ліпоферону майже у всіх дітей з фоновою ЦМВІ не відбувалося формування другої хвилі лихоманки і приєднання бронхообструктивного синдрому (був зареєстрований лише у одного хворого, а в контролі – у 10 пацієнтів; $p < 0,05$).

Швидка ліквідація загальних проявів системної запальної реакції, прискорення нормалізації випорожнень та припинення блювання, запобігання хвилеподібному перебігу хвороби з ураженням слизових оболонок трахеобронхіального дерева, що було відмічено на тлі додаткового призначення Ліпоферону в комплексну терапію РВІ у дітей раннього віку, прискорило одужання. Пацієнти першої групи виписувалися з відділення на 2,2 доби раніше – на 10,1±1,4 доби проти 12,3±3,2 доби в контролі ($p < 0,05$).

Крім того, при контрольному обстеженні калу на антиген ротавірусу результат був негативним у 32 (91,4%) пацієнтів першої групи, а серед дітей, які не отримували Ліпоферон, п'ятеро (16,6%) повторно виділили ротавірус. На час проведення досліджень небажаних побічних ефектів Ліпоферону не спостерігалось у жодного пацієнта.

Висновки

1. У дітей раннього віку з ЦМВ-інфекцією РВІ має схильність до затяжного перебігу за рахунок приєднання на 5–8 добі катаральних проявів з боку трахеобронхіального дерева та ураження печінки.
2. Включення препарату Ліпоферон до комплексної терапії РВІ у дітей з персистуючою цитомегалією сприяє швидшому нівелюванню основних клінічних проявів захворювання, скорочує тривалість діареї, прискорює одужання.
3. Ліпоферон є безпечним препаратом при лікуванні ротавірусної інфекції у дітей раннього віку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Незгода І. І. Ротавірусна інфекція у дітей (огляд літератури). Сучасний стан захворюваності дітей на ротавірусну інфекцію / І. І. Незгода, О. В. Боднарюк // Клин. иммунол. Аллергол. Инфектол. — 2012. — № 5/6. — С. 26–32.
2. Бут Г. Проблема инфекций TORCH-комплекса по-прежнему актуальна / Г. Бут // Здоров'я України. — 2002. — № 12. — С. 26.
3. Крамарев С. О. Сучасні погляди на лікування гострих кишкових інфекцій у дітей: [посібн. для лікарів] / С. О. Крамарев. — К., 2006. — 20 с.

4. Незгода И. И. Клинико-иммунологические особенности течения ротавирусной инфекции у детей: современные подходы к лечению / И. И. Незгода, Е. В. Боднарчук // Совр. педиатрия. — 2012. — № 4 (44). — С. 142—147.
5. Ожегов А. М. Клинико-иммунологическая характеристика активной цитомегаловирусной и сочетанной с ней инфекцией у детей первого года жизни / А. М. Ожегов, С. А. Мальцев, Л. С. Мякишева // Педиатрия. — 2001. — № 2. — С. 26—32.
6. Проблема внутрішньоутробних інфекцій на сучасному етапі / Сміян І. С. Павлишин Г. А., Пасяка Н. В. [та ін.] // ПАГ. — 2001. — № 4. — С. 27—30.
7. Юлиш К. И. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей / К. И. Юлиш, А. П. Волосовец. — Донецк : Регина. — 2005. — 215 с.
8. Цитомегаловирусная инфекция у детей / Е. И. Юлиш, О. Е. Чернышева, И. Г. Самойленко [и др.] // Антимикробная и противовирусная терапия. — 2008 — № 236. — С. 12—19.
9. Focus on acute diarrheal disease / F. Baldi, M. A. Bianco, G. Naedone [et al.] // Word J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15 (27). — P. 3341—3348.
10. WHO estimates of the causes of death in children / J. Bryce, C. Boschi-Pinto, K. Shibuya, R. E. Black // Lancet. — 2005. — Vol. 365 (9465). — P. 1147—1152.
11. Bradshaw J. H. Perinatal cytomegalovirus infection associated with lung cysts / Bradshaw J. H., Moore P. P.; Children and Youth Service, Hawke's Bay Hospital, Hastings, New Zealand // J. Paediatr. Child. Health. — 2003. — Vol. 39 (7). — P. 563—6.
12. Human cytomegalovirus load in various body fluids of congenitally infected Newborns / Halwachs-Baumann G., Genser B., Pailer S. [et al.]; Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Hospital Graz, Austria // J. Clin. Virol. — 2002. — Vol. 25, Suppl. 3. — P. 81—7.
13. Infection by cytomegalovirus in patients with neonatal cholestasis / Oliveira N. L., Kanawaty F. R., Costa S. C., Hessel G.; Department of Medical Clinic of the State University of Campinas, Campinas, Brazil // Arq. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 39 (2). — P. 132—6.
14. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection / Rivera L. B., Boppana S. B., Fowler K. B. [et al.]; Department of Pediatrics, University of Alabama School of Medicine, Birmingham, Alabama, USA // Pediatrics. — 2002. — Vol. № 110 (4). — P. 762—7.
15. Parashar U. D. Enrg Infect. Pis. — 2003. — Vol. 9. — P. 565—72.
16. Швець В. І. Ліпосоми в фармації. Продукти нанотехнології / В. І. Швець, Ю. М. Краснопольський // Хіміко-фарм. журн. — 2006. — № 3. — С. 36—38.
17. Перспективи використання ліпосомальних препаратів у медичній практиці / Бажутін Н. Б., Золін В. В., Колокольцов А. А., Таргонський С. Н. // Здоров'я України. — 2007. — № 3. — С. 71—72.
18. Терапевтична ефективність Ліпоферону ліпосомального в профілактиці і лікуванні вірусних інфекцій / Колокольцов А. А., Золін В. В., Таргонський С. Н., Бажутін Н. Б. // Здоров'я України. — 2007. — № 7. — С. 74—75.
19. Лобзин Ю. В. Клінічна ефективність препарату Ліпоферон в комплексній терапії хворих гриппом та другими ГРЗ / Ю. В. Лобзин, Н. І. Львов, А. А. Колокольцов // Нов. медицини і фармації. — 2007. — № 14 (220).
20. Інфекційний мононуклеоз Епштейн—Барра етіології у дітей: клінічні прояви, лікування із застосуванням ліпосомальних препаратів інтерферону / Крамарев С. О., Виговська О. В., Каменська Т. М. [та ін.] // Нов. медицини і фармації. — 2010. — № 9—10. — С. 3—6.
21. Ефективність застосування ліпосомальної форми рекомбінантного інтерферону а-2b (Ліпоферон) у комплексній терапії серозного менінгіту вірусної етіології у дітей / Крамарев С. О., Палатна Л. О., Виговська О. В. [та ін.] // Клин. иммунол. Аллергол. Инфектол. — 2009. — №2. — С. 1—4.
22. Про затвердження протоколу лікування гострих кишкових інфекцій у дітей : наказ МОЗ України №803 від 10.12.2007. — [Електронний документ]. — Режим доступу : <http://www.moz-docs.kiev.ua>. — Назва з екрану.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ЦИТОМЕГАЛИЕЙ И ПОДХОДЫ К ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Е.В. Усачова*, Т.М. Пахольчук*, Е.А. Силина*, Т.Б. Матвеева, О.В. Шульга**, В.В. Печугина**, И.В. Берестова***, Штиблер А.В.***, Турлюн В.А.*****

*Запорожский государственный медицинский университет, Украина

**Областная инфекционная клиническая больница, г. Запорожье

***Городская детская многопрофильная клиническая больница №5, г. Запорожье

Цель: изучение особенностей течения ротавирусной инфекции у детей раннего возраста на фоне персистирующей ЦМВ-инфекции и обоснование целесообразности патогенетического лечения таких форм болезни рекомбинантным интерферон альфа-2b (Липоферон).

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 95 детей раннего возраста, больные ротавирусной инфекцией (РВИ), из них 65 детей на фоне персистирующей ЦМВ-инфекции (основная группа); 30 не инфицированных ЦМВ детей составили контрольную группу. Всем детям проводили физикальное и лабораторное обследование: клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, анализы кала (копроцитограмма, бактериологические исследования кала, протеолитическая активность). По показаниям проводились УЗИ органов брюшной полости и нейросонография. Дети основной группы с РВИ на фоне ЦМВ были распределены на две группы. В 1-ю вошли 35 пациентов, которые дополнительно получали препарат «Липоферон» перорально 5–7 дней. 30 пациентов 2-й группы получали только стандартную терапию.

Результаты. На фоне применения Липоферона отмечена быстрая ликвидация общих проявлений системной воспалительной реакции, нормализация испражнений и прекращение рвоты, также удалось предотвратить волнообразное течение болезни с поражением слизистых оболочек трахеобронхиального дерева. При контрольном обследовании кала на антиген ротавируса результат был негативным у 91,4% пациентов первой группы, а среди детей второй группы пятеро (16,6%) повторно выделили ротавирус.

Выводы. У детей раннего возраста с ЦМВ-инфекцией РВИ свойственно затяжное течение за счет присоединения на 5–8 сутки катаральных проявлений со стороны трахеобронхиального дерева и поражения печени. Включение препарата Липоферон в комплексную терапию РВИ у детей с персистирующей цитомегалией способствует более быстрому купированию основных клинических проявлений заболевания и ускоряет выздоровление. Липоферон является безопасным препаратом при лечении ротавирусной инфекции у детей раннего возраста.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, цитомегаловирусная инфекция, дети раннего возраста, диагностика, клиника, лечение, Липоферон.

FEATURES OF ROTAVIRUS INFECTION COURSE IN INFANTS WITH CYTOMEGALOVIRUS AND THE WAY OF PATHOGENIC THERAPY

*E.V. Usachova * T.M. Paholchuk *, E.A.Silina, * T.B. Matveeva, ** O. V. Shulga, ** V.V. Pechugina ** I.V. Berestovaya *** A.V. Shtibler *** V.A. Turlyun****

* Zaporizhia State Medical University, Ukraine

** Regional Infectious Clinical Hospital, Zaporizhia

*** City Children's Multidisciplinary Clinical Hospital № 5, Zaporozhye

Purpose: To study the features of rotavirus infection course in infants in the setting of persistent CMV infection and rationale of the treatment of pathogenic form of this disease with recombinant interferon alpha-2b (Lipoferon).

Patients and methods. A total of 95 infants with rotavirus infection (RVI) were under observation, the 65 of them children, who are in the setting of persistent CMV infection (main group); 30 of them a children from the control group, who are not infected with CMV. Physical and laboratory examination is carried out for all children: clinical and biochemical blood tests, general urinalysis, fecal (coprocytogram, bacteriological studies of feces, proteolytic activity). According to orders is carried out ultrasound of the abdomen cavity organs and neurosonography.

Children of the main group with RVI in the setting of CMV were divided into two groups. In the 1st were included 35 of patients, who had received the «Lipoferon» orally 5–7 days. 30 patients of the 2nd group received only standard therapy.

Results. Against the Lipoferon application the rapid elimination of the common manifestations of systemic inflammation, normalization of bowel movements and the cessation of vomiting were marked, it is also succeed to prevent the fluctuating course of disease involving the mucous membranes of the tracheobronchial tree. At follow-up examination of the feces on rotavirus antigen the result was negative in 91.4% of patients from the first group and the five (16.6%) from the second group had re-allocated rotavirus.

Conclusions. In infants with CMV infection of RVI the long term course is peculiar for accession on the 5-8 day catarrhal symptoms of the tracheobronchial tree and liver damage. The inclusion of Lipoferon preparation to the complex therapy of RVI in children with persistent cytomegalovirus promotes more rapid relief of main clinical manifestations of the disease and speed recovery. Lipoferon is a safe preparation for the treatment of rotavirus infection in infants.

Key words: rotavirus infection, cytomegalovirus infection, infants, diagnosis, clinic, treatment, Lipoferon.

НОВОСТИ

Белый халат играют важную роль в налаживании доверительных отношений с доктором

Первое впечатление о враче играет особую роль в отделениях реанимации и интенсивной терапии, где у врача нет времени на налаживание отношений с пациентом и его родными.

Исследователи из Университета Калгари, Канада изучили взаимосвязь между формой одежды врача и оценкой его компетентности.

В период с ноября 2010 года по декабрь 2011 года, авторы опросили 337 членов семей пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии в Калгари. Участники оценили значение 10 факторов, влияющих на мнение о враче при первой встрече, таких, как возраст, пол, раса, аккуратный вид, видимые татуировки, а так же бейдж с именем. Затем их попросили выбрать лучшего врача из 4 фотографий врачей в различной одежде.

Легко читаемое имя было важным для 77% участников, а затем шли аккуратный вид (65%) и врачебная

одежда (59%). Только 32% указали, что белая одежда играет большое значение.

Тем не менее, при оценке фотографий, 52% испытуемых сочли врачей в традиционных белых халатах самыми лучшими, затем шли врачи в медицинской форме, с раздельными брюками и пиджаком (24%), гражданский костюм (13%), и простая одежда с джинсами (11%).

Полученные данные свидетельствуют, что узнаваемые формы, такие как белые халаты или врачебная форма могут вызвать «подсознательные ассоциации» с профессионализмом и компетентностью в умах многих людей, пишут авторы.

«Врачи, носящие форму, либо белый халат, были признаны наиболее компетентными в спасении больных и самыми заботливыми» — объясняют они.

Источник: <http://medexpert.org.ua>

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕБНОГО ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ

Н.В. Рымаренко, С.В. Усова, С.Т. Четко, С.П. Романенко, Е.М. Соболева

ГУ «Крымский медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь

КРУ «Детская инфекционная клиническая больница», г. Симферополь

Целью исследования было повышение эффективности терапии ротавирусной инфекции (РИ) у детей раннего возраста с использованием низколактозной лечебной смеси Нутана HN.

Пациенты и методы. Обследовано 107 детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет, больных тяжелой формой РИ. Всем пациентам проводилось клиничко-лабораторное обследование, включавшее мониторинг динамики основных патологических синдромов, рутинные исследования (анализ крови, мочи, копрограмму, контроль ацетона в моче), бактериологическое исследование кала по стандартным методикам. Всем детям проводилась комплексная медикаментозная терапия, включающая регидратационную (оральную и парентеральную), противовирусную, заместительную ферментную терапию. 96,0% больных в первые дни лечения назначались антибактериальные препараты из групп цефалоспоринов и аминогликозидов, остальным — нитрофураны (нифуроксазид).

С момента поступления и весь острый период заболевания 45 (42,0%) детей грудного возраста и 23 (21,5%) больных в возрасте 1–3 лет получали в качестве основного питания низколактозную смесь Нутана HN.

Результаты. У всех детей с РИ отмечались проявления эксикоза II степени. Изолированная РИ была установлена у 94% больных, у 6% определялась микст-инфекция. На фоне применения Нутана HN наблюдалось раннее прекращение рвоты, уменьшение кратности и более быстрая нормализация характера испражнений, снижение метеоризма и улучшение аппетита по сравнению с больными, получавшими обычные молочные смеси.

Выводы. Установлено положительное влияние применения в питании детей с РИ лечебной смеси Нутана HN в виде сокращения длительности гастроэнтеритного синдрома, проведения регидратационной терапии (парентеральным методом) и, соответственно, длительности пребывания в стационаре.

Ключевые слова: дети раннего возраста, ротавирусная инфекция, лечебное питание, Нутана HN.

Введение

Ротавирусная инфекция (РИ) продолжает занимать одну из лидирующих позиций в структуре диарейных заболеваний у детей, как в мире, так и в Европейском регионе. По данным ВОЗ, ротавирусы являются причиной более 125 млн. случаев гастроэнтерита и 450 тыс. летальных исходов в год у детей младше 5 лет [1]. В Украине на долю этой инфекции приходится до 40% в теплое время года и до 80% в холодное время года от общего числа острых кишечных инфекций у детей [2]. Наиболее часто РИ регистрируется в возрасте от 6 месяцев до 3 лет [3,4]. Именно в этот период жизни наиболее высок риск заражения и тяжелого течения заболевания с развитием дегидратации и возможным летальным исходом.

Основным механизмом развития секреторной диареи при ротавирусном гастроэнтерите является мальабсорбция углеводов, обусловленная приобретенной дисахаридазной (преимущественно лактазной) недостаточностью, возникающей вследствие поражения эпителиоцитов тонкого кишечника [3]. В результате нерасщепленные углеводы (дисахариды) не всасываются и, накапливаясь в просвете кишечника, вызывают осмодиарею. В толстом кишечнике под влиянием микрофлоры дисахариды подвергаются брожению, сопровождающемуся образованием органических кислот и большого количества газа, усиливающих перистальтику кишечника [4–6]. Поэтому, помимо оральной и парентеральной регидратации — основного направления патогенетической терапии РИ, важным элементом лечения является купирование дисахаридазной недостаточности, для чего больным назначают рациональную диету и ферментные препараты. С целью уменьшения количества углеводов в пище для кормления этих больных в настоящее время активно используются низколактозные и безлактозные смеси.

Целью нашего исследования было повышение эффективности терапии РИ у детей раннего возраста посредством применения низколактозной лечебной смеси Нутана HN.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 107 больных в возрасте от 6 мес. до 3 лет с тяжелой формой ротавирусной инфекции, которые были госпитализированы в КРУ «Детская инфекционная клиническая больница» г. Симферополя в 2011–2012 гг. Большинство — 61 (57,0%) — составили дети от 6 мес. до 1 года, остальные 46 (43,0%) детей были в возрасте от 1 года до 3 лет. Из общего числа пациентов мальчиков было 58 (54,2%), девочек — 49 (45,8%). На момент госпитализации у всех обследованных больных отмечались проявления эксикоза II степени. Какая-либо сопутствующая патология у обследованных больных отсутствовала.

Всем пациентам проводилось клиничко-лабораторное обследование, включавшее мониторинг динамики основных патологических синдромов, рутинные исследования (анализ крови, мочи, копрограмму, контроль ацетона в моче). Кроме того, определялись электролиты крови, содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови больных. С целью идентификации вероятных возбудителей заболевания проводилось бактериологическое исследование кала по стандартным методикам (8). Изолированная РИ была установлена у 94% обследованных больных с помощью экспресс-теста (CITOTESTROTA), у остальных 6% определялась микст-инфекция (наряду с ротавирусом возбудителями заболевания являлись условно-патогенные микроорганизмы *Citrobacterspp.*, *KlebsiellaSpp.*, *Proteus spp.*).

Всем детям проводилась комплексная медикаментозная терапия, включающая регидратационную (оральную

Таблица 1

Показатели клинической эффективности и длительности лечебных мероприятий у детей грудного возраста, больных РИ, в зависимости от характера питания (n=61)

Симптом заболевания (длительность в днях)	1-я группа наблюдения (n=45)	1-я группа сравнения (n=16)
Лихорадка	3,8	4,0
Нормализация эмоционального состояния	4,3	5,0
Восстановление аппетита	4,5*	5,8
Рвота	3,5	4,1
Снижение частоты испражнений (менее 4–5 раз)	5,8*	7,2
Нормализация характера стула	8,5*	10,2
Метеоризм	4,4	5,3
Парентеральная регидратационная терапия	3,5	4,8
Сроки пребывания в стационаре	10,2*	12,4

Примечание: * — достоверность различий между показателями $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Показатели клинической эффективности и длительности лечебных мероприятий у детей раннего возраста, больных РИ, в зависимости от характера питания (n=46)

Симптом заболевания (длительность в днях)	2-я группа наблюдения (n=23)	2-я группа сравнения (n=23)
Лихорадка	3,2	3,8
Нормализация эмоционального состояния	3,5	3,5
Восстановление аппетита	3,8*	5,2
Рвота	2,8	3,9
Снижение частоты испражнений (менее 4–5 раз)	4,6	4,9
Нормализация характера стула	6,4	7,0
Метеоризм	4,4*	5,8
Парентеральная регидратационная терапия	3,7	3,6
Сроки пребывания в стационаре	9,1*	11,0

Примечание: * — достоверность различий между показателями $p \leq 0,05$.

и парентеральную), противовирусную (лаферобион, виферон), заместительную ферментную терапию. Большинство детей (96,0%), учитывая тяжесть состояния, в первые дни лечения назначались антибактериальные препараты из групп цефалоспоринов и аминогликозидов, остальным — нитрофураны (нифуроксазид), которые отменялись после получения положительных результатов исследования на ротавирус и отсутствия копатогенов в виде условно-патогенных энтеробактерий.

С момента поступления и весь острый период заболевания 45 (42,0%) детей грудного возраста (1 группа наблюдения) и 23 (21,5%) больных в возрасте 1–3 лет (2 группа наблюдения) получали в качестве основного питания низколактозную смесь Humana HN (в виде смеси или в виде каши). Известно, что Humana HN включает повышенное содержание белка, представленного казеиновой фракцией, что замедляет перистальтику и стимулирует восстановление защитного слизистого барьера желудочно-кишечного тракта. Пониженное содержание жира в смеси, 15% которого представлено среднецепочечными триглицеридами, которые преимущественно всасываются в тонком кишечнике без эмульгации, снижает нагрузку на ферментную систему.

Питание остальных 16 (15,0%) детей в возрасте до 1 года (1 группа сравнения) составляли адаптированные молочные смеси (те же, что использовались до начала болезни и не относились к низколактозным). У 23 (21,5%) детей от 1 до 3 лет (2 группа сравнения) из диетического рациона исключались молочные продукты и продукты, усиливающие перистальтику кишечника. Дети, находящиеся на естественном вскармливании, в исследование не включались.

Результаты исследования и их обсуждение

У большинства детей (98 человек — 91,6%) заболевание начиналось остро, с превалирования гастроинтестинального или интоксикационного синдромов, у остальных 9 (8,4%) — подостро. Катаральный синдром встречался у незначительного количества больных и проявлялся покраснением, заложенностью носа — у 14 (13,1%) больных.

В качестве пищевого фактора родителями 18 детей упоминались молочные продукты (16,8%), 12 — мясные продукты (11,2%), 17 — овощи (15,9%), 25 — фрукты (25,0%); у 20 (18,7%) больных заболевание не связывалось с употреблением пищи. В 15 (14,0%) случаях родственники больных указывали на контакт детей со взрослыми, страдающими острой диареей.

Основными проявлениями интоксикационного синдрома были повышение температуры тела (в том числе у 68 (63,6%) детей более 38,5–39°C), вялость, слабость, адинамия, отказ от еды, бледность кожных покровов.

Гастроинтестинальный синдром характеризовался «классической» симптоматикой: многократной рвотой, обильным жидким пенистым водянистым слабоокрашенным стулом без патологических примесей (слизи, зелени, крови), но с резким запахом, метеоризмом. Причем частота испражнений составляла до 10 раз у 74 (69,2%) детей и более 10 раз у 33 (30,8%) больных.

Анализ результатов оценки эффективности терапии РИ у детей грудного возраста в зависимости от характера питания показал, что применение смеси Humana HN выразительно улучшало динамику гастроинтестинального синдрома у больных (табл. 1). Так, у детей, получавших в качестве основного питания лечебную смесь Humana

HN, наблюдались раннее прекращение рвоты ($p \leq 0,05$), уменьшение кратности и более быстрая нормализация характера испражнений ($p \leq 0,05$) по сравнению с больными, получавшими обычные молочные смеси. Это способствовало сокращению на 1 сутки ($p \leq 0,05$) сроков проведения регидратационной терапии (парентеральным методом) и на 2 суток длительности пребывания в стационаре ($p \leq 0,05$) больных из группы наблюдения по сравнению с больными группы сравнения. Однако различия в длительности симптомов интоксикации у больных обеих групп оказались статистически недостоверными.

Анализ результатов исследования, полученных у детей в возрасте от 1 до 3 лет, представлен в таблице 2. Так же, как и у детей грудного возраста, у больных раннего возраста не отмечалось достоверных различий в длительности сохранения симптомов интоксикации между группами исследования. Однако применение смеси (в виде каши) Нумапа HN положительно влияло на сроки прекращения рвоты и восстановление аппетита у больных 2-й группы наблюдения по сравнению с пациентами 2-й

группы сравнения ($p \leq 0,05$). Кроме того, применение в питании больных детей смеси Нумапа HN проявлялось уменьшением длительности метеоризма ($p \leq 0,05$), сокращением на 2 суток сроков пребывания в стационаре по сравнению с пациентами группы сравнения.

Выводы

Применение низколактозной смеси Нумапа HN в питании детей раннего возраста, больных РИ, способствует купированию проявлений гастроинтестинального синдрома. На фоне применения Нумапа HN наблюдались раннее прекращение рвоты, уменьшение кратности и более быстрая нормализация характера испражнений, снижение метеоризма и улучшение аппетита по сравнению с больными, получавшими обычные молочные смеси. Это способствовало сокращению на 1 сутки сроков проведения регидратационной терапии (парентеральным методом) и на 2 суток длительности пребывания в стационаре больных из группы наблюдения по сравнению с больными группы сравнения.

ЛІТЕРАТУРА

- Новокшенов А. А. Этиопатогенетическая терапия острых кишечных инфекций вирусной и вирусно-бактериальной этиологии у детей / А. А. Новокшенов, Н. В. Соколова, Т. В. Бережкова // Детские инфекции. — 2009. — № 2. — С. 53—57.
- Ротавірусна інфекція: клініка, діагностика і комплексна терапія : [метод. реком.] / за ред Л. І. Чернишової; КМАПО ім. П. Л. Шупіка. — К., 2003. — 21 с.
- Малов В. А. Острые инфекционные диарейные заболевания / Малов В. А., А. Н. Горобченко // Лечащий врач. — 2005. — № 2. — С. 68.
- Малый В. П. Вирусные диареи / В. П. Малый, И. И. Незгода, Е. В. Бондарюк. — Х. : ООО «ЭДЭНА», 2010. — 110 с.
- Гострі кишкові інфекції у дітей / за ред. С.О. Крамарєва. — К. : Червона Рута Турс, 2007. — 132 с.
- Оцінка ефективності та безпечності препарату «Триглобулін» у лікуванні секреторних діарей ротавірусної етіології у дітей перших трьох років життя / Л. І. Чернишова [та ін.] // Совр. педиатрия. — 2008. — № 1 (18). — С. 98—100.

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА РОТАВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ, НА СТАЦІОНАРНОМУ ЕТАПІ

Н.В. Римаренко, С.В. Усова, С.Т. Чвєтко, С.П. Романенко, О.М. Соболева

ДУ «Кримський медичний університет ім. С.І. Георгієвського», м. Симферополь, Україна

КРЗ «Дитяча інфекційна клінічна лікарня», м. Симферополь, Україна

Метою дослідження було підвищення ефективності терапії ротавірусної інфекції (РІ) у дітей раннього віку із застосуванням низьколактозної лікувальної суміші Нумапа HN.

Пацієнти і методи. Обстежено 107 дітей віком від 6 міс. до 3 років, хворих на важку форму РІ. Усім пацієнтам проводилося клініко-лабораторне обстеження, що включало моніторинг динаміки основних патологічних синдромів, рутинні дослідження (аналіз крові, сечі, копрограму, контроль ацетону у сечі), бактеріологічне дослідження кала за стандартними методиками. Усім дітям проводилася комплексна медикаментозна терапія, що включала регідраційну (оральну і парентеральну), протівірусну, замісну ферментну терапію. 96,0% хворих у перші дні лікування призначалися антибактеріальні препарати з груп цефалоспоринів і аміноглікозидів, решті — нітрофурані (ніфуроксизид).

З моменту поступлення і весь гострий період захворювання 45 (42,0%) дітей грудного віку і 23 (21,5%) хворих у віці 1–3 років отримували у якості основного харчування низьколактозну суміш Нумапа HN.

Результати. У всіх дітей з РІ відмічалися прояви ексикозу II ступеня. Ізольована РІ була виявлена у 94% хворих, у 6% визначалась мікст-інфекція. На тлі застосування Нумапа HN спостерігалось раннє припинення блювоти, зменшення частоти і швидша нормалізація характеру випорожнень, зникнення метеоризму та покращання апетиту порівняно з хворими, що отримували звичайні молочні суміші.

Висновки. Встановлено позитивний вплив застосування у харчуванні дітей з РІ лікувальної суміші Нумапа HN у вигляді скорочення тривалості гастроентеритного синдрому, проведення регідраційної терапії (парентеральним методом) та, відповідно, тривалості перебування у стаціонарі.

Ключові слова: діти раннього віку, ротавірусна інфекція, лікувальне харчування, Нумапа HN.

THE FEATURES OF CLINICAL NUTRITION IN INFANTS WITH ROTAVIRUS INFECTION ON THE INPATIENT STAGE

N.V. Rymarenko, S.V. Usova, S.T. Chvetko, S.P. Romanenko, O.M. Soboleva

SU «S.I. Georgievskiy Crimea Medical University», Simferopol, Ukraine

KRD «Children's Infectious Clinical Hospital», Simferopol, Ukraine

The aim of the study was to increase the effectiveness of the treatment of rotavirus infection (RI) in young children with the use of the lowlactose medical mixture Humana HN.

Patients and methods. A total of 107 children aged from 6 months to 3 years with the acute form of rotavirus infection were examined. All patients had clinical and laboratory examination which is included monitoring of the dynamics of the main pathological syndromes, routine investigations (blood and urine analyses, coprogram, control of acetone in the urine), bacteriological examination of feces by standard methods. All children underwent a comprehensive medical therapy including rehydration (oral and parenteral), antiviral, enzyme replacement therapy. Antibiotics of cephalosporin and an aminoglycoside were administered to the 96.0% of patients in the first days of treatment, the rest of them had got nitrofurans (nifuroxazide). Since hospitalization and all acute phase of disease the 45 (42.0%) of infants, and the 23 (21.5%) of patients aged 1-3 years had received lowlactose mixture Humana HN as a basic nutrition.

Results. The exsiccosis of the II degree is marked in all children with rotavirus infection. Isolated rotavirus infection was established in 94% of patients, in 6% was determined the mixed infection. In the setting of Humana HN application the early cessation of vomiting, reduction of multiplicity and character more rapid normalization of bowel movements, decreased appetite, bloating and improved are marked in comparison with the patient who had received routine infant formula.

Conclusions. The positive influence of application of the treatment mixture Humana HN to nutrition of the children with rotavirus infection is marked by a shortening of gastroenteric syndrome, conduction of rehydration therapy (by parenteral method) and also by the duration of hospital stay.

Key words: infants, rotavirus infection, clinical nutrition, Humana HN.

ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ, В УСЛОВИЯХ КУРОРТА

Н.Н. Каладзе, Е.И. Слободян

ГУ «Крымский медицинский университет им. С.И. Георгиевского», кафедра педиатрии с курсом физиотерапии ФПО

Цель исследования: оптимизация реабилитации детей, больных хроническим пиелонефритом (ХП), в условиях курорта с использованием иммуномодулирующего фитопрепарата «Имупрет».

Пациенты и методы. Обследовано 45 детей, больных ХП, в возрасте от 6 до 17 лет. Обструктивным пиелонефритом страдали 38 (86,3%); необструктивным — 7 (13,7%) человек. Комплекс лабораторных исследований, помимо традиционно принятого в нефро-урологической практике, включал определение гормонального статуса, состояния Т-клеточного и гуморального звеньев иммунитета; рентгеноурологическое и ультразвуковое обследование. Дети основной группы (n=23) получали базисную терапию, включавшую санаторно-курортный режим, диету №5, лечебную гимнастику, климатотерапию по I–II режиму, санацию очагов хронической инфекции, пелоидотерапию и препарат «Имупрет». Группу сравнения составили 22 ребенка, получавшие только базисную восстановительную терапию. Группу контроля составили 15 практически здоровых детей аналогичного возраста.

Результаты. Очаги хронической инфекции были выявлены у 34 (75,5%) детей, причем 14 (31,1%) пациентов имели 2 и более очага. Родители 16 (35,5%) детей предъявляли жалобы на частые и продолжительные сезонные ОРВИ, 22% связывали с ними обострения ХП. Под влиянием проводимой терапии произошли однонаправленные изменения иммунологических показателей в обеих группах, причем только у пациентов с частыми обострениями ХП, ОРВИ, с несанированными очагами инфекции и только тех показателей, которые имели изначальные значимые отклонения от нормы. Результаты каталитических наблюдений в течение года свидетельствуют о статистически достоверном снижении частоты госпитализаций по поводу обострения ХП — на 30,4% в основной группе и 11,1% во группе сравнения.

Выводы. В результате длительного антигенного воздействия на организм ребенка, стресс-реализующая и иммунная система детей, страдающих ХП, характеризуется напряженностью процессов реагирования, нарушением межклеточной кооперации и недостаточностью резервных возможностей. Комплексная санаторно-курортная терапия с включением препарата Имупрет эффективно воздействует на вторичный патогенетический механизм прогрессирования ХП — состояние иммунного гомеостаза.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, реабилитация, комбинированная иммунотерапия, Имупрет.

Введение

Согласно современным представлениям, нарушения иммунитета при хроническом пиелонефрите (ХП) выступают в роли вторичных патогенетических механизмов на фоне уростаза, расстройств гемодинамики и дисплазий почечной ткани. Состояние иммунного гомеостаза определяет во многом течение и исход ХП, что диктует необходимость введения эффективных методов иммунореабилитации (ИР) в патогенетическую терапию данного заболевания на всех этапах восстановительной терапии [3,4,10].

Иммунореабилитация — это восстановление функциональной активности иммунной системы и здоровья человека при применении комплекса медикаментозных и немедикаментозных лечебных мероприятий [1,7,8,9]. Санаторно-курортное (СК) лечение является одним из этапов ИР пациентов, страдающих ХП. Оно носит комплексный характер и направлено на гипосенсибилизацию, укрепление естественной резистентности организма, улучшение функций мочевыделительной системы и санацию хронических очагов инфекции. В его основе лежат общие и местные термоадаптационные, трофические и иммунологические реакции [11,12,13].

Стойкие иммунные нарушения определенной категории лиц, страдающих ХП, обусловили введение в объем лечебных СК мероприятий, помимо естественных и преформированных физических факторов, дополнительных

медикаментозных воздействий. В настоящий момент единой концепции применения иммуностропных препаратов у детей не существует, поскольку нет воздействий с абсолютной специфичностью иммуностропного эффекта [1,14]. Нами было выбрано направление иммунотерапии (ИТ) — иммуномодуляция (ИМ) — повышение эффективности иммунного ответа в рамках неизменного направления его разворачивания, с целью которой мы использовали фитопрепарат «Имупрет». Это комбинированное растительное лекарственное средство, разработанное немецкой фармацевтической компанией «Бионорика СЕ». Основные свойства препарата — иммуномодулирующее, противовоспалительное и противовирусное — обусловлены входящими в его состав семью растительными ингредиентами (табл. 1).

Например, иммуномодулирующий эффект травы одуванчика осуществляется за счет повышения пролиферации лимфоцитов. Экстракт корня алтея оказывает ИМ и противовоспалительное действие за счет стимуляции фагоцитоза. Биологически активные вещества, входящие в состав цветков ромашки аптечной, оказывают противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты за счет способности ингибировать ферменты циклооксигеназу и липоксигеназу, вследствие чего снижается продукция простагландинов и лейкотриенов и уменьшается активность воспалительного процесса.

При выборе средства ИТ мы исходили из того, что дети, страдающие хроническим пиелонефритом, как пра-

Таблица 1

Состав препарата «Имупрет» и его основные свойства

Компонент препарата	Наиболее активные вещества	Действие
Цветки ромашки	Терпеноиды, Флавоноиды, Мукополисахариды	Противовоспалительное, Антибактериальное, Иммуномодулирующее, Антиоксидантное
Трава хвоща полевого	Кремниевая кислота, Флавоногликозиды, Производные кверцетина	Противовоспалительное, Противовирусное, Иммуномодулирующее
Листья ореха	Эллаговая, Галловая кислоты, Флавоноиды	Противовоспалительное, Противовирусное, Вяжущее, ранозаживляющее
Кора дуба		
Трава тысячелистника	Полисахариды, Алкамиды, Апигенин, Азулен	Противомикробное, Противовоспалительное, Антиоксидантное, Иммуномодулирующее
Трава одуванчика	Полисахариды, Флавоноиды	Иммуномодулирующее, Противовоспалительное
Корень алтея	Полисахариды, Флавоноиды	Иммунокорректирующее, Противовоспалительное

вило, подвержены частым простудным заболеваниям и имеют хроническую патологию верхних дыхательных путей. Все это, несомненно, способствует рецидивированию пиелонефрита, угнетению и дальнейшему извращению иммунной реактивности и, в конечном счете, прогрессированию заболевания.

Материал и методы исследования

Обследовано 45 детей, больных ХП, — 34 (75,6%) девочек и 11 (24,4%) мальчиков (рис. 1). Возраст обследованных детей колебался от 6 до 17 лет. Обструктивным пиелонефритом страдали 38 (86,3%); необструктивным —

7 (13,7%) человек (рис. 2). Указанный диагноз устанавливался на основании общепринятых критериев [5,6], в соответствии с МКБ-Х.

Данные анамнеза свидетельствовали, что длительность заболевания до 5 лет была у 13 (28,9%), более 5 лет — у 32 (71,1%) детей (рис. 3). Обострения 2 раза в год и чаще имели 12 (26,6%), реже 2-х раз в год — 33 (73,3%) больных (рис. 4).

Все дети, по данным планового обследования, находились в состоянии стойкой клинко-лабораторной ремиссии продолжительностью 4 месяца, имели нормальные показатели клинических анализов крови и мочи, сохра-

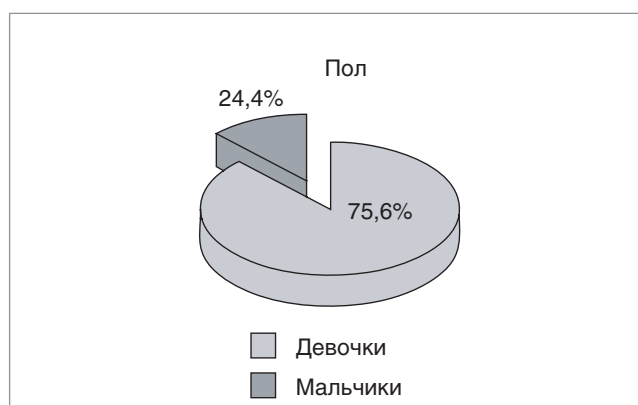


Рис.1



Рис.2

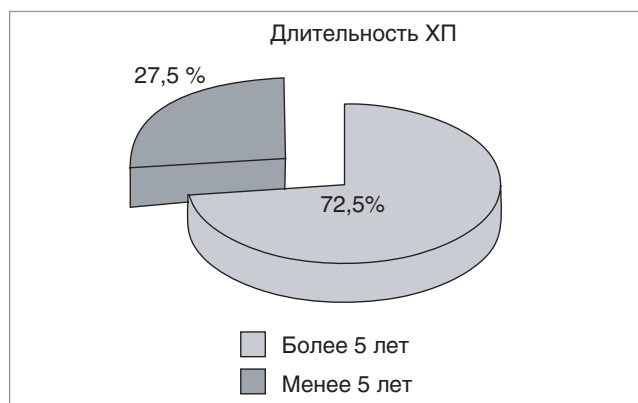


Рис.3



Рис.4

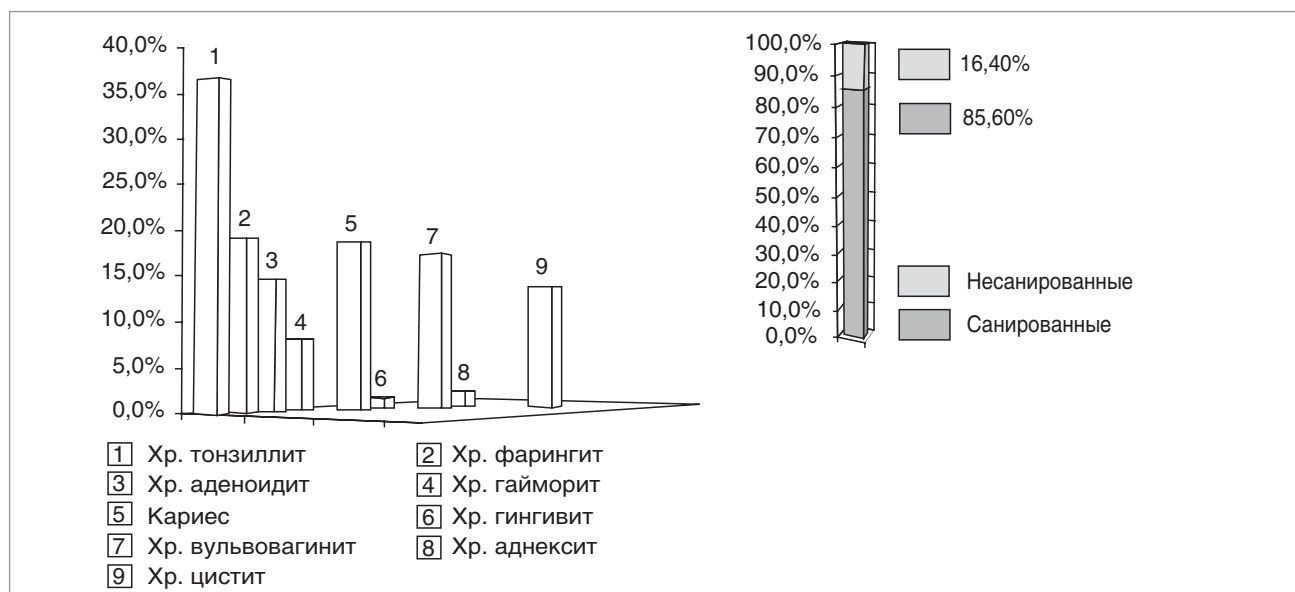


Рис. 5. Частота очагов хронической инфекции

ненные функции почек, не имели диагностически значимой бактериурии. У большинства пациентов (91%) отсутствовали специфические жалобы (болевой, дизурический, водно-электролитных нарушений, мочевого синдрома), у остальных (9%) имели неспецифический характер и соответствовали синдрому хронической интоксикации.

У 34 (75,5%) детей были выявлены очаги хронической инфекции, 6 (17,6%) из них нуждались в санации (рис. 5), причем 14 (31,1%) пациентов имели 2 и более очага. Родители 16 (35,5%) предъявляли жалобы на частые и продолжительные сезонные ОРВИ, 22% связывали с ними обострения ХП.

Ретроспективный анализ факторов, способствующих возникновению и течению ХП, показал, что у 23,0% больных имело место сочетание нескольких факторов риска: отягощенная наследственность, наличие одного или нескольких очагов инфекции, частые ОРВИ, сопутствующая патология.

В зависимости от схемы лечения, все пациенты были рандомизированы методом случайных выборок в две группы, сопоставимые по возрасту и полу.

Дети основной группы (n=23) получали базисную терапию, включавшую санаторно-курортный режим, диету №5, лечебную гимнастику, климатотерапию по I–II режиму, санацию очагов хронической инфекции, пеллоидотерапию, которая проводилась на базе Международного детского медицинского центра «Евпатория». В дополнение к базисной терапии назначался препарат Имупрет в возрастных дозировках сроком на 6 недель.

Группу сравнения составили 22 ребенка, получавшие только базисную восстановительную терапию.

Группу контроля составили 15 практически здоровых детей аналогичного возраста.

Комплекс лабораторных исследований, помимо традиционно принятого в нефро-урологической практике, включал определение в сыворотке крови пациентов концентрации адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола методом твердофазного иммуноферментного анализа (DRG International Inc., USA), относительного количества лимфоцитов, имеющих поверхностные антигены с кластерами дифференцировки CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+,

CD95+ с использованием флуоресцентных моноклональных антител (ООО «Сорбент», Россия). IgA, IgM, IgG определяли иммуноферментным методом («Вектор-Бест», Россия). Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли с помощью метода преципитации полиэтиленгликолем. Констатацию обструктивной уропатии производили на основании стандартного рентгеноурологического и ультразвукового обследования. Лабораторные исследования проводились всем детям дважды: до лечения и через 6 недель. Все исследования были проведены в соответствии с этическими принципами, принятыми Хельсинской декларацией и Качественной Клинической Практикой (GCP) относительно медицинского исследования, проводимого на людях. От родителей и детей старше 12 лет, принимавших участие в исследовании, было получено письменное информированное согласие на проведение данного исследования.

Статистический анализ результатов обследования и лечения пациентов проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 for Windows.

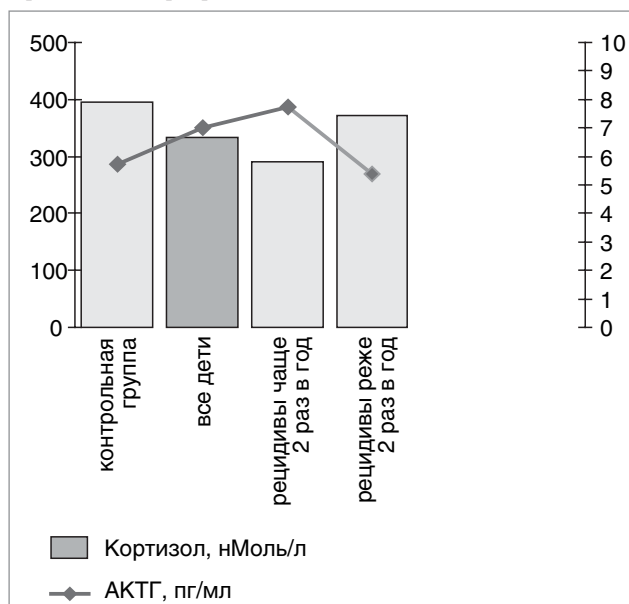


Рис. 6. Содержания кортизола, АКТГ в сыворотке крови

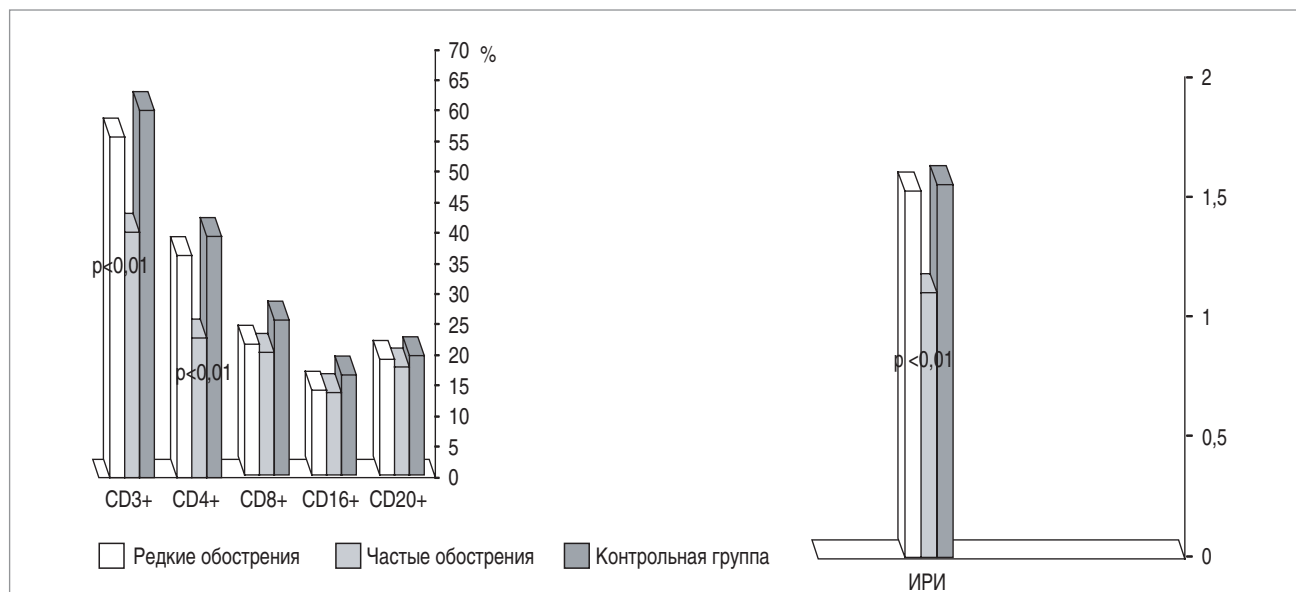


Рис. 7. Показатели клеточного звена иммунитета у детей с различным течением ХП до лечения

Результаты исследования и их обсуждение

Анализируя гормональный статус, следует отметить, что уровень кортизола и АКТГ у больных с ХП в общей группе находился в пределах нормы и не зависел от клинической формы заболевания. Однако проведенный корреляционный анализ показал отсутствие связей между изучаемыми показателями, что свидетельствовало о нарушении взаимоотношений в системе гипотиз-надпочечники (у здоровых детей данные показатели связаны обратной корреляционной связью — $r = -0,385$; $p < 0,05$).

У детей, длительно болеющих ХП, имеющих частые обострения и неблагоприятный преморбидный фон, уровень кортизола был достоверно ($p < 0,05$) снижен, а уровень АКТГ — повышен ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми детьми (рис. 6).

Данный факт свидетельствовал о повышении активности стресс-реализующей системы, в основном за счет ее гипотизарного компонента. При этом не наблюдалось адекватного повышения уровня кортизола, что свидетельствует о снижении адаптации к стрессовым воздействиям.

Со стресс-реализующей системой тесно связана иммунная система, как система «быстрого реагирования» на чужеродные воздействия, поскольку структуры центрального аппарата регуляции иммунной системы локализованы в гипоталамусе, где находится ключевое звено аппарата нервной регуляции иммунной системы, т.е. топически совпадают с центральными структурами стресс-системы. Анализ индивидуальных данных выявил значительные колебания показателей иммунной системы больных ХП, зависящие от многих факторов: длительности заболевания, частоты обострений, давности последнего обострения, наличия хронических очагов инфекции.

Нами выявлены значительные изменения Т-клеточного звена иммунитета у пациентов, имеющих частые обострения (2 раза в год и чаще) пиелонефрита, вне зависимости от наличия или отсутствия у них обструктивной уропатии (рис. 7). Так, для них было характерно достоверное снижение ($p < 0,001$) процентного содержания CD3+ в периферической крови, что составило $40,32 \pm 0,73\%$ (68,36% от нормы). Снижение количества циркулирующих Т-л может быть обусловлено их миграцией в зону воспаления, фиксацией в почечной ткани,

особенностями их рециркуляции, связанными с развивающимися при ХП расстройствами кровообращения в почках и, наконец, истощением иммунной системы вследствие повторных обострений ХП.

Уровень CD4+ достоверно ($p < 0,001$) снижен до $22,85 \pm 2,11\%$ (59,7% от нормы) и свидетельствует о недостаточном регуляторном влиянии. Индекс соотношения CD3/CD4 (ИРИ), являющийся важным иммунорегуляторным соотношением и играющий существенную роль в поддержании нормального иммунного ответа, также был достоверно ($p < 0,001$) снижен до $1,01 \pm 0,12$ (69,3% от нормы) по сравнению с показателями здоровых детей — $1,60 \pm 0,11$. Снижение ИРИ в периферической крови является маркером ХП и при отсутствии хронической почечной недостаточности указывает на расстройство клеточ-

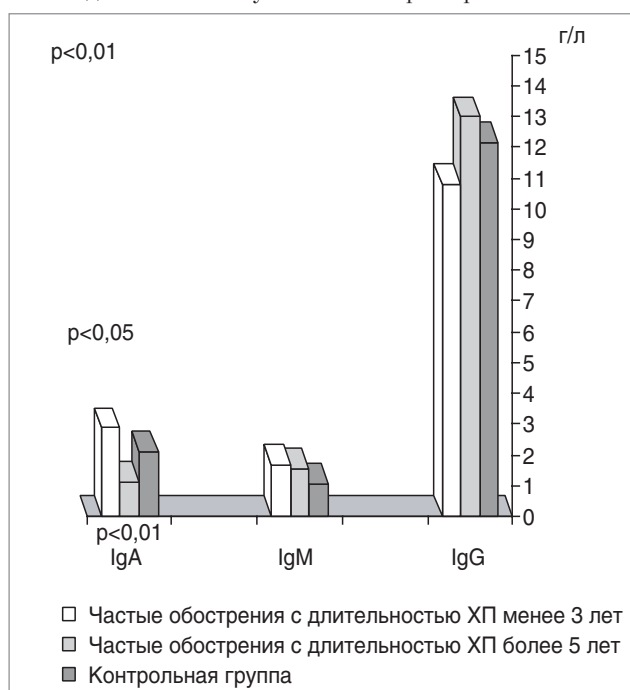


Рис. 8. Показатели гуморального звена иммунитета у детей с различной длительностью и частотой обострений ХП до лечения

Динамика показателей клеточного звена иммунитета у больных ХП

Показатели Группы	CD3+, %	CD4+, %	CD8+, %	ИРИ	CD16+, %	CD20+, %
1 группа	40,43±1,86 56,04±2,00 p<0,001	22,59±1,45 32,50±1,78 p<0,01	22,67±0,97 21,14±1,23	0,99±0,09 1,54±0,10 p<0,05	14,28±1,12 15,30±0,88	21,81±1,26 20,62±1,15
2 группа	42,37±1,21 52,43±2,98 p<0,01	21,10±1,55 28,74±1,16 p<0,05	20,14±1,07 22,02±1,81	1,04±0,11 1,30±0,16	14,38±1,41 16,13±1,14	22,42±2,50 21,28±1,88

Примечание: p — достоверность различий по отношению показателей до и после лечения.

ного иммунитета. Значения CD8+, CD16+, CD20+ достоверных отличий от нормы не имели.

Достоверных отличий в показателях клеточного звена иммунитета в зависимости от длительности заболевания у пациентов не выявлено, в отличие от гуморального, где обнаружена зависимость и от частоты обострений, и от длительности заболевания (рис. 8). Данные изменения особенно ярко продемонстрированы в отношении IgA.

У пациентов, имеющих частые обострения, но незначительную длительность заболевания (до 3 лет), установлен достоверно повышенный ($p<0,05$) уровень IgA, что можно связать с наличием факторов, которые требуют постоянной активации иммунной системы и повышенной выработки секреторного IgA, даже при отсутствии клинических признаков активности пиелонефрита. Например, присутствие в очаге воспаления инфекционного агента и его антигенов у детей с высокой частотой заболеваемости острыми респираторными инфекциями и наличием несанированных очагов инфекции.

Напротив, достоверно ($p<0,01$) сниженный уровень IgA мы определили у пациентов с частыми обострениями и длительным стажем заболевания (более 5 лет), что может быть следствием длительной антигенной перегрузки, приводящей к снижению IgA-продуцирующей способности лимфоцитов, инактивацией сывороточного IgA под влиянием IgA-протеаз, которые продуцируются некоторыми микроорганизмами, способными вызвать воспалительный процесс в чашечно-лоханочной системе и интерстициальной ткани почек. Не исключено, что снижение его продукции является изначальной причиной хронизации микробно-воспалительного процесса.

Накопление бактериальных антигенов микробной клетки вследствие длительной их персистенции и выра-

женности антигенемии у пациентов с частыми обострениями ХП, болеющих частыми ОРИ и имеющих несанированные очаги хронической инфекции, привело к увеличению уровня циркулирующих комплексов антиген-антитело до $0,32\pm0,03$ ед, $p<0,05$, без выраженного отличия данного показателя у детей с обструктивным и необструктивным ХП.

Мы не выявили иммунного дисбаланса клеточного и гуморального звеньев иммунитета у детей с длительностью заболевания более 4 лет и редкими обострениями, а также не имеющими или имеющими ранее тщательно санированные сопутствующие очаги хронической инфекции.

Следует отметить, что большинство детей с редкими обострениями ХП не имели очагов хронической инфекции, либо они у них были регулярно и тщательно санированы. И, напротив, дети, имеющие частые обострения ХП, имели один или несколько несанированных очагов инфекции. Это свидетельствует об их негативном влиянии на характер течения ХП, поскольку они подавляют повторными обострениями активность иммунной системы и приводят к изменению реактивности организма.

В результате проведенного лечения в обеих группах отмечалась положительная динамика, которая выражалась в увеличении уровня кортизола и снижении АКТГ (рис. 9).

В основной группе, в отличие от группы сравнения, была восстановлена обратная корреляционная связь между уровнем кортизола и АКТГ ($r=-0,43$; $p<0,05$). Таким образом, мы можем предположить, что применение пеллоидов стимулировало функцию коры надпочечников, и это, в свою очередь, выражалось в повышении уровня глюкокортикоидов (в обеих группах). А применение комбинированной иммуномодуляции (пеллоиды+Имупрет) привело к репарации нарушенного внутреннего механизма ограничения активности стресс-реализующей системы.

Под влиянием проводимой терапии мы получили однонаправленные изменения иммунологических показателей в обеих группах, причем только у тех «неблагополучных» пациентов (с частыми обострениями ХП, ОРИ, с несанированными очагами инфекции) и только тех показателей, которые имели изначальные значимые отклонения от нормы (табл. 2)

Имело место увеличение значения CD3+ и CD4+, однако только в 1 группе, пациенты которой получали Имупрет, был достоверно ($p<0,05$) повышен уровень ИРИ в силу преимущественного роста CD4+. Величины CD16+ и CD20+ колебались в пределах нормы в обеих группах.

Показатели же, которые изначально находились в пределах нормальных значений (у пациентов с редкими обострениями, без или с ранее тщательно санированными очагами инфекции), остались без изменений.

С нормализующим регуляторным воздействием достоверно увеличившихся в процессе лечения уровней CD3+ и CD4+ мы связываем динамику Ig A. Изменения содержания

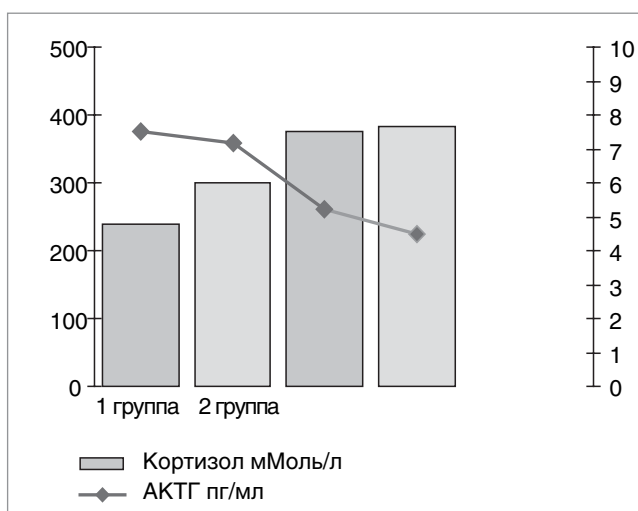


Рис. 9. Динамика содержания кортизола, АКТГ в сыворотке крови



Bionorica®

Захворювання органів дихання?

Імупрет®



- 🌿 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 с 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. (Прохоров) "Здоров'я України" 29 № 3 (88) лютий 2004.
2. Імуномодуючі властивості препарату Тонзилгон Н (Мельников) "Здоров'я України" № 5 (136) Лютий 2006; Експериментальне дослідження імуномодуючих властивостей Тонзилгону 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. (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: P.C. №UA/6909/01/01 от 26.07.12. Імупрет® таблетки: P.C. №UA/6909/02/01 от 26.07.12.

ТОВ "Біонорика", 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9. тел.: (044) 521-86-00, факс (044) 521-86-01, e-mail: office@bionorica.com.ua.
Матеріал призначений для розповсюдження серед лікарів під час спеціалізованих медичних заходів.

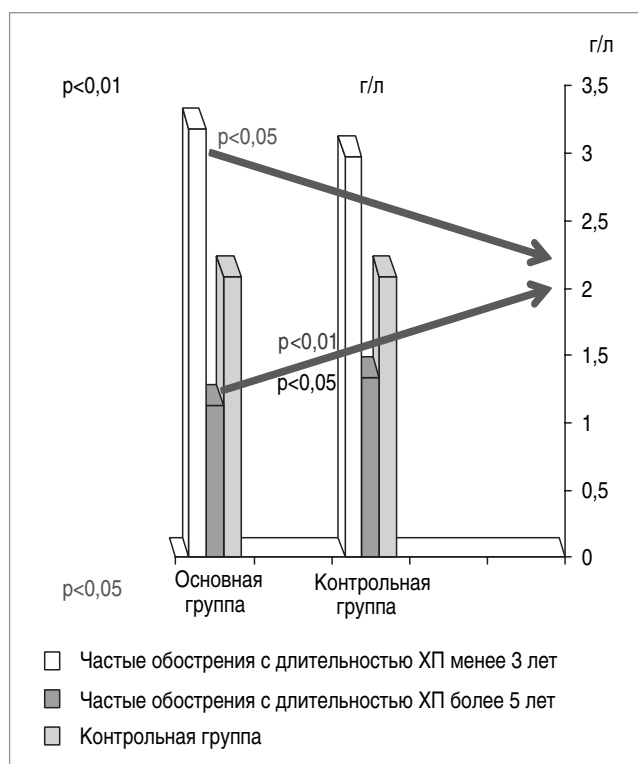


Рис. 10. Динамика Ig A у детей с различным течением ХП до и после лечения

Ig A неоднозначны, как и его исходные значения. Так, у больных с длительностью ХП более 5 лет с частыми обострениями, имеющими изначально дефицит IgA, положительная достоверная ($p<0,01$ и $p<0,05$) динамика, связанная с его ростом, имеет место в обеих группах. У других детей, с изначально высоким уровнем IgA, также имеющих частые обострения ХП, но при этом стаж заболевания менее 3 лет, проявляется тенденция к снижению его показателей во 2 группе и нормализация ($p<0,05$) у пациентов 1 группы.

Динамика IgM и IgG, не имевших изначально достоверных отличий от нормы, практически отсутствует. Концентрация ЦИК снизилась от $0,30\pm 0,04$ ед, до $0,11\pm 0,02$, $p<0,05$, в 1 группе и от $0,33\pm 0,03$ до $0,24\pm 0,08$ во 2 группе.

Результаты катamnестического наблюдения в течение года свидетельствуют о статистически значимом снижении частоты госпитализаций по поводу обострения ХП на 30,4% в основной группе и 11,1% в группе сравнения. Данный факт мы объясняем мобилизацией иммунной сопротивляемости и, как следствие, снижением частоты факторов риска рецидивирования ХП — сезонных ОРИ на 35,5%, очагов несанированной хронической инфекции с 16,4% до 4,4%.

Таким образом, в результате длительного антигенного воздействия на организм ребенка, стресс-реализующая и иммунная система детей, страдающих ХП, характеризуется напряженностью процессов реагирования, нарушением межклеточной кооперации и недостаточностью резервных возможностей. Особенно очевидны данные изменения у пациентов, подверженных частым респираторным инфекциям, имеющих рецидивирующее течение ХП, несанированные очаги хронической инфекции.

Полученные результаты свидетельствуют, что проведенная комплексная санаторно-курортная терапия с включением препарата Имупрет позволяет эффективно воздействовать на вторичный патогенетический механизм прогрессирования ХП — состояние иммунного гомеостаза.

Выводы

Больные ХП нуждаются в эффективной ИР на всех этапах восстановительного лечения.

СК терапия с использованием естественных и преформированных физических факторов обладает мощным ИР потенциалом.

Детям с частыми рецидивами ХП и неблагоприятным преморбидным фоном (многократными ОРИ, несанированными и/или комбинацией нескольких очагов хронической инфекции) целесообразно введение в комплексное СК лечение растительного иммуномодулирующего препарата Имупрет.

Лабораторными показаниями для назначения комбинированной ИТ (физические факторы + препарат Имупрет) пациентам, страдающим ХП, на СК этапе реабилитации является депрессия Т-клеточного звена иммунитета, дисиммуноглобулинемия класса А, повышение активности стресс-реализующей системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клінічна імунологія та алергологія: підручник / Драннік Г. М., Прилуцький О. С., Бажора Ю. І. [та ін.]; за ред. проф. Г. М. Дранніка. — К.: Здоров'я, 2006. — 888 с.
2. Роль сезонних факторів в розвитку болезней мочової системи у дітей / А. Н. Ни, В. Н. Лучанинова, В. К. Ковальчук [и др.] // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2011. — № 1. — С. 41–46.
3. Основы нефрологии детского возраста / Возианов А. Ф., Майданик В. Г., Бидный В. Г., Багдасарова И. В. — К.: Книга плюс, 2002. — 347 с.
4. Папаян А. В. Клиническая нефрология детского возраста: [рук-во для врачей] / А. В. Папаян, Н. Д. Савенкова. — СПб.: SOTIS, 1997. — 718 с.
5. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія»: наказ МОЗ України № 365 від 20.07.2005 р. — К., 2005. — 19 с.
6. Протокол лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом: наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008р. — К., 2008. — 24 с.
7. Сепиашвили Р. И. Иммунореабилитация: определение и современная концепция / Р. И. Сепиашвили // Int. J. on Immunorehabil. — 1998. — Vol. 10. — P. 5–7.
8. Сепиашвили Р. И. Иммунореабилитация: истоки, будни, перспективы / Р. И. Сепиашвили // Int. J. on Immunorehabil. — 1994. — Vol. 1. — P. 7–13.
9. Сепиашвили Р. И. Иммунореабилитология на рубеже веков / Р. И. Сепиашвили // Int. J. on Immunorehabil. — 2000. — Vol 2, № 1. — P. 5–11.
10. Серова Г. А. Инфекция мочевой системы у детей (Обзор литературы) / Г. А. Серова, С. С. Паунова // Нефрол. и диализ. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 8691.
11. Ушаков А. А. Практическая физиотерапия / А. А. Ушаков. — М.: МИА, 2009. — 605 с.
12. Физиотерапия: Национальное руководство / под ред. Г. Н. Пономаренко. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2009. — 864 с.
13. Хан М. А. Восстановительное лечение детей с хроническим пиелонефритом / М. А. Хан, Е. В. Новикова // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 3. — С. 128–131.
14. Хаитов Р. М. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунол. — 2000. — № 5. — С. 4–7.

ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ, В УМОВАХ КУРОРТУ*М.М. Каладзе, Е.І. Слободян*

ДУ «Кримський медичний університет імені С.І. Георгієвського», м. Симферополь, Україна

Мета дослідження: оптимізація реабілітації дітей, хворих на хронічний пієлонефрит (ХП), в умовах курорту з використанням імуномодуючого фітопрепарату «Імупрет».**Пацієнти і методи.** Обстежено 45 дітей, хворих на ХП, віком від 6 до 17 років. На обструктивний пієлонефрит страждали 38 (86,3%); необструктивний — 7 (13,7%) осіб. Комплекс лабораторних досліджень, крім традиційних у нефро-урологічній практиці, включав визначення гормонального статусу, стану Т-клітинної і гуморальної ланок імунітету; рентгеноурологічне і ультразвукове обстеження. Діти основної групи (n=23) отримували базисну терапію, що включала санаторно-курортний режим, дієту №5, лікувальну гімнастику, кліматотерапію за I–II режимом, санацію вогнищ хронічної інфекції, пелоїдотерапію і препарат «Імупрет». Групу порівняння склали 22 дитини, що отримували лише базисну відновну терапію. Групу контролю склали 15 практично здорових дітей аналогічного віку.**Результати.** Вогнища хронічної інфекції виявлено у 34 (75,5%) дітей, причому 14 (31,1%) пацієнтів мали 2 і більше вогнища. Батьки 16 (35,5%) дітей скаржилися на часті і тривалі сезонні ОРІ, 22% пов'язували з ними загострення ХП. Під впливом проведеної терапії відбулися односпрямовані зміни імунологічних показників в обох групах, причому тільки у пацієнтів з частими загостреннями ХП, ОРІ, з несанованими вогнищами інфекції і лише тих показників, які мали первинно значущі відхилення від норми. Результати катamnестичного спостереження протягом року свідчать про статистично достовірне зниження частоти госпіталізацій з приводу загострень ХП — на 30,4% в 1 групі і 11,1% у 2 груп.**Висновки.** У результаті тривалого антигенного впливу на організм дитини, стрес-реалізуюча та імунна система дітей, що страждають на ХП, характеризується напруженням процесів реагування, порушенням міжклітинної кооперації і недостатністю резервних можливостей. Комплексна санаторно-курортна терапія з включенням препарату Імупрет ефективно впливає на вторинний патогенетичний механізм прогресування ХП — стан імунного гомеостазу.**Ключові слова:** хронічний пієлонефрит, реабілітація, комбінована імунотерапія, Імупрет.**IMMUNOREHABILITATION OF CHILDREN WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS IN THE RESORT CONDITIONS***N.N. Kaladze, E.I. Slobodyan*

SU «S.I. Georgievskyi Crimea Medical University», Simferopol, Ukraine

Objective: to optimize the rehabilitation of children with chronic pyelonephritis (CP), in the resort conditions with the use of immunomodulating phytopreparation «Imupret.»**Patients and methods.** A total of 45 children with chronic pyelonephritis aged from 6 to 17 years were examined. The 38 (86.3%) of patients were suffered from obstructive pyelonephritis, the 7 (13.7%) of them from non-obstructive. A set of laboratory studies in addition to the traditionally accepted in nephro-urology includes the determination of hormonal status, state of the T-cell and humoral components of immune system; X ray urological and ultrasound examination. Children of the main group (n = 23) had received standard treatment which included sanatorium-resort treatment, diet number 5, remedial gymnastics, climatotherapy on I-II regime, sanitation of the focuses of chronic infection, pelotherapy and preparation «Imupret.» Experimental group is consisted from 22 children who had received only basic rehabilitation therapy. The control group is consisted from 15 apparently healthy children of similar age.**Results.** Focuses of chronic infection were detected in 34 (75.5%) of children while 14 (31.1%) of patients had 2 or more focuses. Parents of 16 (35.5%) of children raised complaints of frequent and prolonged seasonal ARI, 22% associated with acute chronic pyelonephritis. Under the influence of the therapy occurred unidirectional changes of immunological parameters in both groups, but only in patients with frequent exacerbations of chronic pyelonephritis, ARI, with not clear focuses of infection and only those indicators that have significant deviations abnormalities. Results of follow-up examination during the year had shown a statistically significant reduction of hospitalization for the reason of aggravation of chronic pyelonephritis — 30.4% in the 1st group and 11.1% in the 2nd group.**Conclusions.** As a result of long-term antigenic effect on the child body stress-realizing and immune system of children with chronic pyelonephritis is characterized by tensions response process, a violation of intercellular cooperation and lack of spare capacity. Complex of sanatorium-resort therapy with the use of the Imupret preparation has effective influence at secondary pathogenetic mechanism of chronic pyelonephritis progression — on the immune homeostasis state.**Key words:** chronic pyelonephritis, rehabilitation, combined immunotherapy Imupret.

МАРКЕРЫ АПОПТОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ

Н.Н.Тарадий¹, И.В.Багдасарова², Я.П.Мандзюк¹, Р.В.Багдасарова¹, В.С.Терещенко³, Я.М.Распопа³.

¹Международный центр астрономических и медико-экологических исследований НАНУ, Государственное учреждение

²«Институт нефрологии АМНУ»,

³Детская клиническая больница №7, Киев.

Цель: исследование состояния маркеров апоптоза в циркулирующих иммунокомпетентных клетках у детей с хроническим пиелонефритом.

Пациенты и методы. Исследовали с помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в циркулирующих иммунокомпетентных клетках (ИКК), субпопуляциях Т-лимфоцитов CD4 и CD8 экспрессию интрацеллюлярных рецепторов к INFγ и TNFα, индуцибельную оксидазотсинтазу (iNOs), Fas/Аро, проапоптотический белок Вах — и антиапоптотический белок Bcl-2, аннексина V (AnnV) у 23 больных хроническим пиелонефритом и 25 практически здоровых детей.

Результаты. Установлено, что TNFα, Fas/Аро, iNOs и AnnV значительно активизируются в ИКК на фоне высокой экспрессии в них белка Bcl-2. Отмечается высокая экспрессия дифференцировочных маркеров Т-лимфоцитов с преобладанием CD8 над CD4. В лимфоцитах CD4 в пределах контроля экспрессируется INFγ, TNFα, iNOs и AnnV, но снижена экспрессия Fas/Аро, Вах и Bcl-2. В лимфоцитах CD8 установлена значительная активизация экспрессии iNOs, Fas/Аро и AnnV, при нормальном уровне экспрессии TNFα и Bcl-2 и сниженной экспрессии Вах и INFγ. Предполагается, что основную элиминационную функцию выполняют цитотоксические Т-лимфоциты (CD8) при активизации апоптоза по оксид азот (NO)- и Fas-опосредованному пути.

Выводы. При хроническом пиелонефрите у детей роль изучаемых маркеров апоптоза, с одной стороны, определяется участием в компенсаторных реакциях иммунной системы при инфицировании почечной ткани, с другой — объясняет возможность хронизации процесса за счет усиления экспрессии гена Bcl-2 в мононуклеарах циркулирующей крови и уменьшение экспрессии гена Вах в обеих Т-субпопуляциях CD4 и CD8.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, маркеры апоптоза и дифференцировки, иммунокомпетентные клетки.

Введение

Пиелонефрит доминирует в ряде нозологических форм почечных заболеваний и занимает ведущее место в структуре соматической патологии детского возраста. Заболевание протекает с нарушением уродинамики и при неадекватной традиционной терапии, как правило, сопровождается частым рецидивированием микробно-воспалительного процесса в почках. В связи с этим механические воздействия, охлаждения, интоксикация, бактериальные и вирусные инфекции при слабо выраженной регенерации создают высокую степень уязвимости почечных структур. В защите почки от инфекции важнейшая роль принадлежит Т-лимфоцитам (CD4 и CD8), макрофагам и натуральным киллерам (NK/CD16). Т-лимфоциты CD8 (цитотоксические — CTL или Т-супрессоры) и NK способны связывать антиген на поверхности клеток-мишеней и уничтожать инфицированную клетку при участии перфорина, грамзина и сериновых протеаз [5,10,12,27,32,34]. Для поддержания гомеостаза, направленного на элиминацию инфицированных и отживших свой срок клеток, иммунокомпетентные клетки (ИКК) способны экспрессировать в зависимости от вида инфекционного антигена (бактериального или вирусного, внутри- или внеклеточного) мембранные и интрацеллюлярные маркеры и цитокины [3,9,10]. Наилучшим способом удаления из организма инфицированных, отживших и разрушенных клеток является апоптоз (запрограммированная гибель клеток/ЗГК), поскольку ферменты деградации нуклеиновых кислот и белков, активизирующиеся при этом процессе, разрушают ДНК и белок, как самой клетки, так и антигена [4,12,42]. Процесс элиминации возбудителя при этом может быть связан напрямую с аутокринным разрушением пораженной клетки. В настоящее время известны соединения, способствующие выживанию (Bcl-2, Bcl-xl, Bag-1, Bik) и предрасполагающие к гибели клетки (Вах, Bak, Bad, Bid). Поддержание процессов клеточного выживания и пролиферации связано с антиапо-

птотическим геном bcl-2, который кодирует синтез мембраноассоциированного белка Bcl2, расположенного на митохондриальной и перинуклеарной мембранах [7,18,22,26,32]. Белки Вах и Bad, продукты соответствующих проапоптотических генов, способны формировать гетеродимеры с Bcl-2 и Bcl-xl вследствие их высокой аминокислотной гомологии. Связывание этих белков в гетеродимеры отменяет антиапоптотические свойства Bcl-2 и Bcl-xl [14,23,25]. Поэтому развитие или предотвращение гибели клетки определяет баланс про- и антиапоптотических молекул [5,47]. Некоторые исследователи отводят процессу апоптоза при воспалении в органах мочевой системы негативное значение, основывая свои заключения на результатах антибактериальной терапии, при которой даже малые дозы препаратов обладают выраженным проапоптотическим действием, осложняя процесс репарации почечной ткани [8,11]. Хорошо известно, что апоптоз протекает без лейкоцитарной инфильтрации и перифокального воспаления. Хронизация патологического процесса в почках, в ряде случаев, приводит к развитию почечной недостаточности, особенно при обструктивном пиелонефрите. При этом признаки деструкции почечной ткани обнаруживаются не только непосредственно в очаге инфекционного воспаления, но и в прилегающих зонах. На активизацию гибели клеток кортикального слоя почки при пиелонефрите указывают результаты морфологических исследований [17,30]. Отмечается активизация гибели клеток кортикального слоя почки на фоне замедления роста органа [5,13,16,24]. Анализируя научные данные о роли апоптоза при пиелонефрите, следует отметить, что они касаются в основном патоморфологических деструктивных изменений ткани почки и не касаются характеристики апоптоза циркулирующих ИКК. При некрозе происходит выход в окружающую ткань неповрежденных вирусных частиц и нуклеиновых кислот, способных заражать другие клетки [9,32,35]. Регуляторное влияние на апоптоз оказывают цитокины, циркулирующие в крови или связанные с мем-

браной [3,18]. К биохимическим изменениям при апоптозе относятся процессы, которые затрагивают мембранные фосфолипиды, в частности выделение фосфатидилсерина (PS). При нормальных условиях PS локализуется с цитоплазматической стороны клеточной мембраны, а при апоптозе располагается на наружной поверхности. Передислокация PS на поверхность мембраны клетки наблюдается, начиная с ранней стадии апоптоза, до полной деградации клетки. Аннексин V с высокой степенью аффинности связывается с экспонированным на поверхности апоптотических клеток PS и ингибирует прокоагулянтную и провоспалительную активности гибнущих клеток, покрывает PS по типу ковра и оказывает местный антикоагулянтный эффект. Аннексин V известен как плацентарный, сосудистый антикоагулянтный протеин принадлежит к семейству кальций-зависимых белков, связывающих фосфолипиды [28]. Он представлен во многих тканях, главным образом на эндотелиальных клетках и плаценте. В низких концентрациях аннексин V присутствует в тромбоцитах, в более высоких — в эритроцитах и лейкоцитах. Выраженные антикоагулянтные свойства обусловлены его высоким сродством к анионным фосфолипидам и способностью препятствовать активированным факторам свертывания крови связываться с фосфолипидами клеточных мембран. Сродство аннексина V к PS в 1000 раз выше, чем протромбина [4,28,43].

Т-лимфоциты, находящиеся в состоянии покоя, характеризуются низкой экспрессией молекул Fas/Аро и рецепторов к TNF α и относительно высоким уровнем экспрессии антиапоптозного белка Bcl-2, что характеризует неактивные лимфоциты как достаточно резистентные к ЗГК. При активации ИКК чувствительность к апоптозу возрастает в десятки раз, в цитоплазме Т-лимфоцитов резко снижается экспрессия белка Bcl-2, а на мембране появляется значительное количество молекул Fas/Аро и TNF α [12,29]. У активированной клетки наряду с приобретенной способностью усиленно делиться проявляется чувствительность к регуляторным влияниям, ограничивающим ее пролиферацию [32,36]. Провоспалительные цитокины и iNOS, вырабатываемые макрофагами, могут приводить к атрофии канальцев и потере функционирующей массы почечной паренхимы при ПН [14,15]. С другой стороны, существует мнение об антиапоптозном эффекте оксида азота, согласно которого оксид азота стабилизирует каспазы, препятствуя их активации, и блокирует Fas-индуцированный путь развития клеточной гибели [20,24,27,38]. Установленные факты

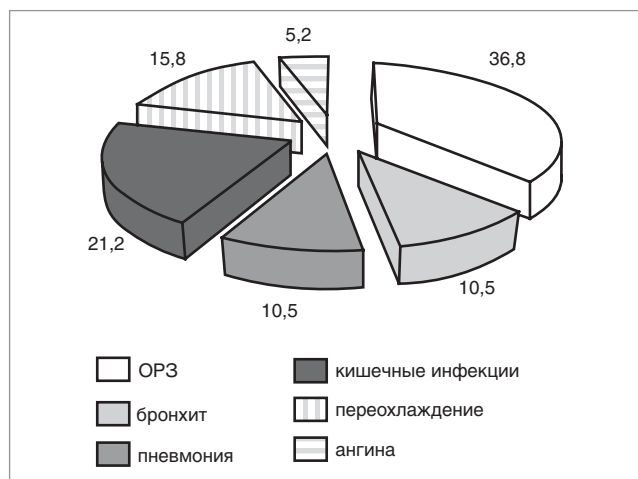


Рис. 1. Диаграмма заболеваний, предшествующих развитию ХПН у детей, %

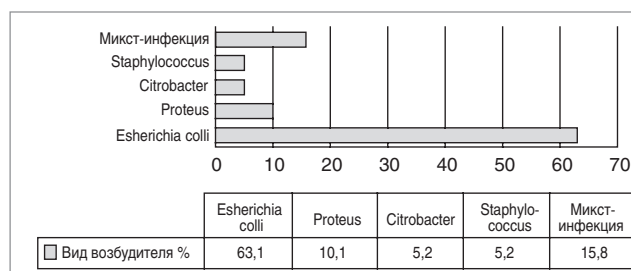


Рис. 2. Идентификация микрофлоры мочи при ХПН у детей

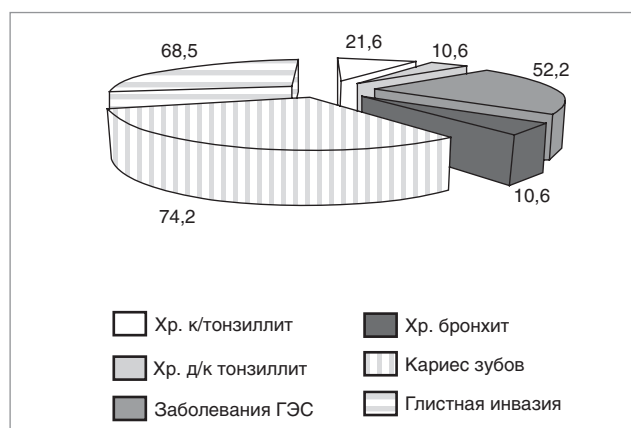


Рис. 3. Сопутствующие заболевания у обследованных детей с ХПН, %

взаимосвязи микробно-воспалительного процесса и нарушения уродинамики с интенсивностью апоптоза в почечной паренхиме [8,13,30,43] не поясняют, тем не менее, хронизацию патогенетического процесса. В связи с этим огромный фундаментальный интерес вызывает исследование при хроническом пиелонефрите у детей состояние маркеров апоптоза в циркулирующих иммунокомпетентных клетках.

Материал и методы исследования

Предметом исследования явились 23 детей, у которых были исключены воспалительные заболевания наружных половых органов и отсутствовали рентгеноструктурные изменения почек при визуальной оценке экскреторных урограмм. Среди обследованных пациентов с ХПН по возрасту доминировали дети до 6-ти лет (63,1%), по полу — девочки (84,2%). Соотношение девочек к мальчикам составляло 5,3:1. Длительность заболевания до 6 месяцев отмечалась у 15,8%, от 6 мес. до 1 года — у 26,3%, от 1 года до 3-х лет — у 36,8%, более 3-х лет — у 21,1%. Развитию ХПН у обследованных пациентов предшествовали (рис. 1): ОРЗ (36,8%), переохлаждения (15,8%), кишечные инфекции (21,2%), пневмония (10,5%), ангина (10,5%).

Лабораторно-клинические исследования показали, что микрофлора мочи была представлена различными микроорганизмами, среди которых доминировала кишечная палочка (63,2%), реже выделялись протей (10,1%) и микст-инфекция (15,8%). Бактериурия определялась в 78,9% случаев, из них истинная — в 52,6% наблюдений (рис. 2). Среди обследованных нами детей с ХПН сопутствующие заболевания документировались в 68,9% случаев. В структуре сопутствующей патологии (рис. 3) преобладали кариез зубов (74,2%), глистная инвазия (68,5%), заболевания гастродуоденальной системы (52,2%). Контрольную группу составили 25 практически здоровых детей в возрасте от 7 до 14 лет, которые были обследованы в соответствии с международным этическим протоколом.

Лимфоциты для определения маркеров дифференцировки и апоптоза выделяли из стабилизированной ЭДТА (50 ммоль/10мл) венозной крови разведенной 1:2 средой RPMI 1640 (Sigma, США) с добавлением 10% инактивированной фетальной телячьей сыворотки (GidcoBRL, Англия) в градиенте плотности фиколл — верографина («Pharmacia», плотность 1,077), трехкратно отмывали раствором PBS (pH7,2; «Flow Labs»). Жизнеспособность клеток составляла 95–98%. Фиксацию препаратов проводили на предметных стеклах в маркированных лунках (1×10^6 клеток в 1 мл) в течение 3 минут в парах 10% нейтрального формалина. Образцы хранились при -40°C до последующего окрашивания. Перед окрашиванием мазки дважды промывали в PBS. Мембранные дифференцировочные маркеры определяли методом прямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител к CD4, CD8, CD16 антигенам, меченных FITC или Cy5 (НПЦ «МедБиоСпектр», Москва, ОНЦ РАМН). На фиксированные клетки наносили по 20 мкл моноклональных антител в оптимальной концентрации ($\leq 0,5$ мкг), инкубировали 30 мин при 4°C в темноте, дважды промывали PBS. На первом этапе проводили окрашивание поверхностных антигенов, на втором этапе интрацеллюлярных маркеров апоптоза. Исследовали экспрессию и колокализацию маркеров апоптоза в ИКК и субпопуляциях Т-лимфоцитов CD4 и CD8. Следует отметить, что под ИКК в проведенных исследованиях подразумевается совокупность мононуклеаров, выделенных при указанных условиях (Т- и В-лимфоциты, NK, моноциты). Маркеры апоптоза Fas/Apo, Bax, Bcl2, iNOs, IFN γ , TNF α выявляли с помощью моноклональных антител. Фиксированные препараты предварительно пермеабилizировали в 10 мкл раствора Cytofix/Cytoperm (BD™PhosFlow) в течение 10–20 мин при 4°C , дважды промывали в растворе Perm/Wash (BD™PhosFlow). Далее клетки окрашивали 30 мин при 4°C моноклональными АТ, конъюгированными с флуоресцентными метками (FITC, PE, Bcl2, PerCP, Cy5) разного спектра свечения, дважды промывали PBS. Методики приготовления и окрашивания препаратов проводили в соответствии с протоколами BD Transduction Laboratories, Pharmingen™, США. Моноклональные АТ для выявления белка Bcl2 конъюгированы с фикоэритрином (PE) и светятся в желтой части спектра. Белок Bax определяли непрямым иммунофлуоресцентным методом с применением очищенных мышинных моноклональных антител против человеческого Bax в конечной концентрации 5 мкг/мл на 10^6 ИКК. Связавшиеся первичные антитела визуализировали с помощью вторичных АТ, меченных PerCP. Вторичные АТ — кроличьи антимышинные IgG1, конъюгированные с PerCP — светятся в красной части спектра. iNOs определяли с помощью моноклональных антител, конъюгированных с FITC. Для выявления маркера Fas/Apo (CD95) использовали три вида моноклональных АТ: конъюгированных с FITC, либо с Cy5 (НПЦ «МедБиоСпектр», Москва, ОНЦ РАМН) или с PE (Pharmingen, США). Ядра клеток окрашивали Hoechst в синий цвет (Sigma, США). Апоптотические клетки определяли с помощью аннексина V и пропидиум йодида (PI). Окрашивание проводили с помощью набора Pharmingen (США). Количество клеток, экспрессирующих определенный маркер, переводили в абсолютные значения в соответствии с системой СИ — гига/л (Г/л) = 10^9 /л. Колокализацию, дислокацию и подсчет маркеров исследовали на двух конфокальных лазерных сканирующих микроскопах Axioskop-2 LSM 5 PASCAL и AxioCam HRO LSM PASCAL 510 META (Carl ZEISS). Объектив — 100/1,4 160/017, окуляр 10 (23), масляная иммерсия. Полученные изображения

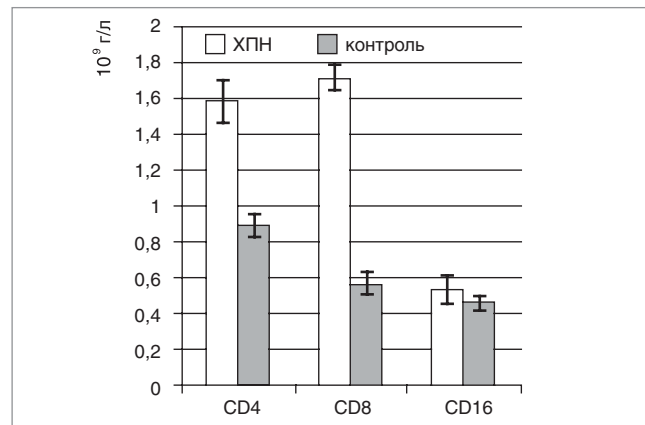


Рис.4. Экспрессия маркеров CD4, CD8, CD16 при хроническом ПН у детей

Экспрессия маркера натуральных киллеров (NK) CD16 соответствует контрольному уровню ($0,53 \pm 0,08 \times 10^9$ /л).

сканировали и обрабатывались с помощью компьютерной программы LSV510. Статистическую обработку результатов проводили методами описательной статистики и корреляционного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование маркеров дифференцировки у детей при ХПН показало, что в выделенных лимфоцитах экспрессия CD4 и CD8 значительно повышена ($1,59 \pm 0,11 \times 10^9$ /л и $1,72 \pm 0,07 \times 10^9$ /л, соответственно, $p < 0,001$). Соотношение CD4(Th) к CD8(CTL) снижено до $0,97 \pm 0,07$ по сравнению с контрольной группой ($1,56 \pm 0,09$, $p < 0,001$) за счет более высокой экспрессии CD8 (рис. 4).

Иммунокомпетентные клетки у детей при хроническом ПН значительно усиливают экспрессию внутриклеточного рецептора к TNF α , iNOs, Bcl-2, Fas/Apo и AnnV (на рис.5 — ICC). Наиболее высокая экспрессия характерна для iNOs, уровень которой в 2,2 раза выше контроля. При этом в пределах нормы в ИКК циркулирующей крови сохраняется экспрессия проапоптотического белка Bax и внутриклеточного рецептора к IFN γ . На рис. 6 (а) представлен типичный результат дислокации Bax и IFN γ в ИКК здорового ребенка. При двойном окрашивании ИКК антителами против Bax(PerCP) и IFN γ (FITC) отмечается распределение красно-малинового свечения Bax по периферии клетки с колокализованными рядом зелеными конгломератами IFN γ . Преимущественно IFN γ экспрессируется раздельно в цитозоле в виде точечных конгломератов $\varnothing 0,2\text{--}0,3 \mu\text{m}$.

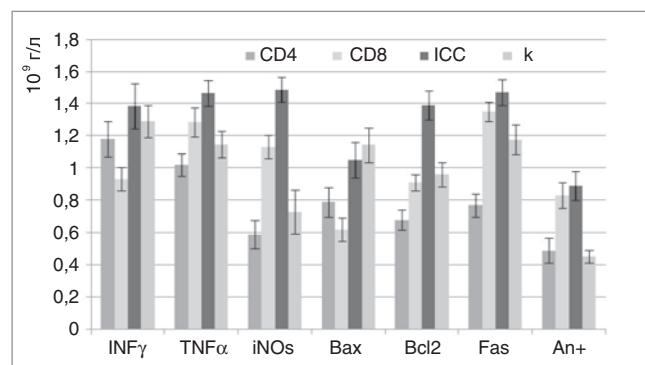


Рис.5. Экспрессия маркеров апоптоза при хроническом ПН у детей. ICC — циркулирующие ИКК больных ХПН детей, k — циркулирующие ИКК условно здоровых детей.

По вертикальной оси — абсолютное количество клеток $\times 10^9$ /л

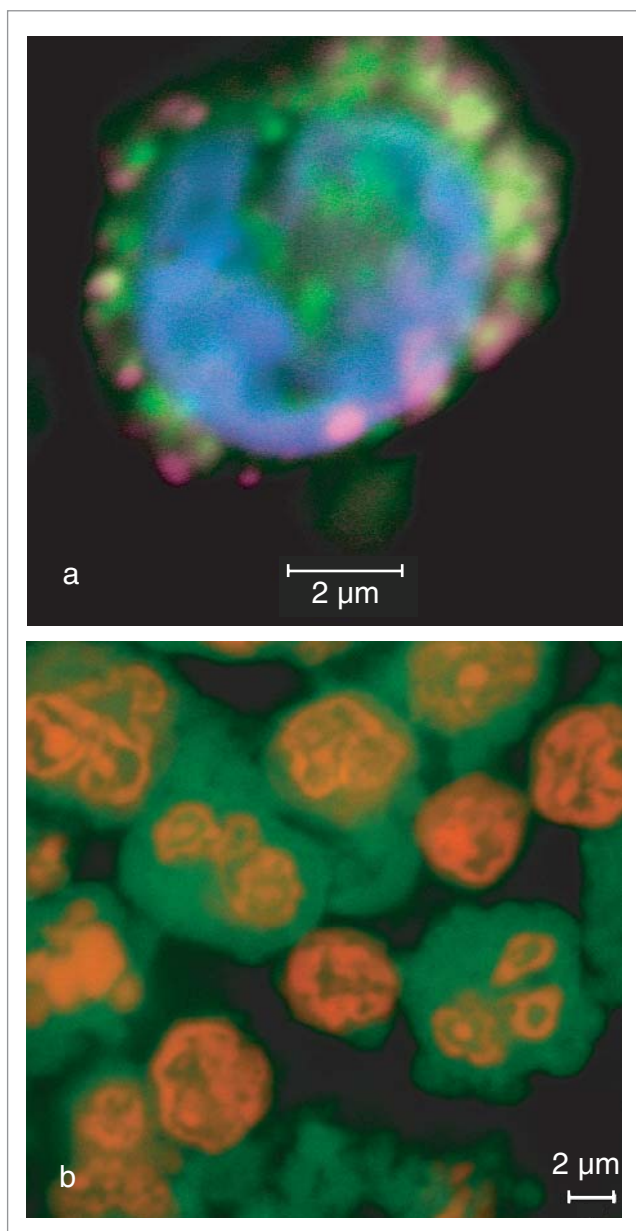


Рис.6 (a) — Экспрессия белка Bax (малиновое свечение PrCP) и рецепторов к $\text{INF}\gamma$ (зеленое свечение FITC) в ИКК здорового ребенка. КЛСМ. Ядро окрашено в синий цвет Hoechst, маркер — 2 µm, ув.х 3900; (b) Зеленое свечение iNOS (FITC) в ИКК больного ХПН. Ядра окрашены в красный цвет PI. По результатам КЛСМ, маркер — 2 µm ув. х 3000, масл. имм.

На рис. 6 (b) представлен типичный результат дислокации iNOS, меченной FITC (окрашивает цитоплазму клеток в зеленый цвет) в ИКК больного ХПН. Часть клеток с высокой экспрессией iNOS имеют фрагментированные ядра либо ядерный хроматин в деконденсированном состоянии. Распределение изучаемых маркеров в субпопуляциях CD4 и CD8 отличалось от суммарной экспрессии в ИКК и друг от друга. В CD4-клетках уровень экспрессии $\text{INF}\gamma$, $\text{TNF}\alpha$, iNOS и AnnV соответствовал контролю, тогда как экспрессия Bax, Bcl-2 и Fas была значительно снижена. В лимфоцитах CD8 определяется соответствующий контролю уровень $\text{TNF}\alpha$ и Bcl-2, снижение экспрессии $\text{INF}\gamma$ и Bax на фоне высокой экспрессии iNOS, Fas и AnnV. При сравнении присутствия маркеров апоптоза в субпопуляциях Т-лимфоцитов отмечается превалирование активиза-

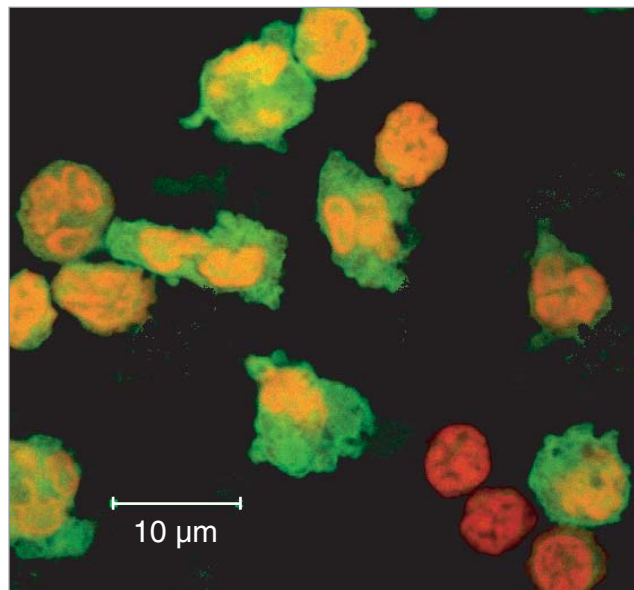


Рис.7 Апоптоз ИКК циркулирующей крови у больного хроническим ПН. Апоптотные клетки с фрагментированными оранжево-красными ядрами (PI), в цитоплазме — зеленое свечение AnnV, меченного FITC. КЛСМ, маркер 10 µm, ув. х2000, мас.имм.

ции экспрессии в CD8-клетках $\text{TNF}\alpha$, iNOS, Bcl-2, Fas и AnnV. В наибольшей степени различия затрагивают iNOS (> в 1,92 раза), Fas-маркер (> в 1,75 раза) и AnnV (> в 1,69 раза). Вместе с тем в CD8-лимфоцитах экспрессия $\text{INF}\gamma$ и белка Bax ниже, чем в CD4. Лимфоциты CD8 одновременно с высоким уровнем экспрессии AnnV содержат большее число клеток с фрагментированными ядрами, чем CD4. На рис. 7 представлен препарат ИКК больного хроническим ПН, в котором визуализируются лимфоциты в различных стадиях апоптоза с широкой вуалеподобной зеленой цитоплазмой (соответствует свечению AnnV, меченного FITC, и связанного с фосфотидилсерином) и фрагментированными красными ядрами (окраска PI).

Причиной активации экспрессии дифференцировочных маркеров Т-лимфоцитов CD4 и CD8 при хроническом ПН у детей является инициация воспалительного процесса в почках, которая вызвана инфекционными агентами. Это подтверждается нашими микробиологическими исследованиями, в результате которых отмечалась бактериурия с доминированием бактерий кишечной палочки, протей и микст-инфекции у 78,9% детей. Согласно иммунологическим критериям, ведущая роль в защите от внеклеточных и визикюлярных инфекций принадлежит CD4-лимфоцитам, поскольку только эти клетки способны распознавать антиген-пептидные комплексы с молекулами МНС-II [5,10,12]. В наших исследованиях увеличение числа CD8-лимфоцитов в циркулирующей крови при ХПН у детей характеризуется высокой экспрессией в этих клетках маркеров апоптоза Fas/Apo и iNOS, что опровергает мнение авторов [20,24,27,38] об антиапоптозном эффекте оксида азота, который блокирует Fas-индуцированный путь клеточной гибели. Цитотоксические Т-лимфоциты CD8 имеют высокую экспрессию в них AnnV, за счет которого ингибируется прокоагулянтная и провоспалительная активность гибнущих клеток. Следует отметить, что к снижению апоптоза могут приводить экзогенные факторы, действующие через специализированные рецепторы для Fas/Apo, факторы роста нервов, $\text{TNF}(\alpha, \beta)$, CD27, CD30, CD40 или экзогенные факторы, действующие через рецепторы для глюко-

кортикоидов, цитокинов (TNF α , INF γ), β -токоферола, ИЛ-1, а также подавляться индукцией сигналов, локализующихся внутри самой клетки [4,26].

При ХПН у детей в ИКК повышена экспрессия внутриклеточного TNF α . Известно, что при увеличении числа рецепторов к TNF α возрастает возможность более активного их связывания с лигандом и мобилизации в клетке белка TRADD (TNF receptor-associated death domain). Экспрессия интрацеллюлярных TNF α -рецепторов, в свою очередь, индуцирует экспрессию дополнительных Fas-рецепторов на Т-лимфоцитах, HLA-DR и рецептора IL-2 [22].

Патогенетическая роль Вах в программе апоптоза объясняется его способностью вызывать разрушение митохондриальной мембраны и направлять процесса ЗКГ по каспазо-зависимому пути [12]. Белок Вах, продукт проапоптозного гена *bax*, не способен сам по себе вызывать апоптоз. Увеличение его экспрессии ускоряет развитие апоптоза после предварительных сигналов смерти, к которым можно отнести активацию цитокинами (INF γ и TNF α) или взаимодействие Fas-R с Fas-L [37]. Экспрессия Вах в ИКК у больных ХПН детей соответствовала контролю, а в CD4- и CD8-лимфоцитах была снижена, поэтому можно предположить, что каспазо-зависимый путь активации апоптоза в этом случае уступает Fas — iNOs-индуцированному (экспрессия рецепторов для INF γ в CD8 и Fas/Apo в CD4 значительно ниже контроля, при $p < 0,0001$). Таким образом, при прочих равных условиях преобладание продукции белка Вах над белком Bcl-2 будет способствовать гибели клетки (если поступил к тому соответствующий сигнал), а при преобладании белка Bcl-2 клетка с большей вероятностью будет защищена от гибели, поскольку Bcl-2 стабилизирует митохондриальные мембраны и препятствует выходу цитохрома С в цитоплазму, предотвращая активацию проапоптотических факторов.

При ХПН у детей экспрессия CD16 соответствует контрольному уровню, что можно расценивать как благоприятный показатель. Маркер CD16 известен как киллер-ингибирующий рецептор (killer cell inhibitory receptor) нормальных киллеров (NK) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) и является единственным из ингибиторных маркеров, работающий с растворимыми лигандами. Через активацию CD16 осуществляется антителозависимая цитотоксичность, запуск ионов кальция в клетку, индуцируется активность фосфолипазы С и продукция ИЛ-2 [12]. На активацию апоптоза по Fas-индуцированному пути при хроническом ПН у детей указывает совокупность полученных при исследовании факторов: активация экспрессии аннексина V, который связывается с фосфотидилсерином, фрагментация ядер и высокий уровень экспрессии Fas/Apo в общей совокупности выделенных ИКК и CD8-лимфоцитах. Необходимо отметить, что основная функция Fas-регулируемого пути гибели клетки заключается в завершении иммунного ответа посредством стимуляции делеции активированных зрелых Т-лимфоцитов. Высокая степень сохранности ИКК при ХПН у детей, обусловленная активацией экспрессии гена Bcl-2, крайне необходима на этапе острого воспалительного процесса. Если неактивные лимфоциты достаточно резистентны к ЗКГ, то воспалительный процесс неизбежно приводит к антигенной активации, при которой чувствительность ИКК к апоптозу многократно возрастает. В нашем случае при хроническом ПН незавершенный инфекционный процесс приводит к патологическому апоптозу, при котором в выделенных ИКК экспресси-

руется большое количество молекул Fas/Apo, TNF α , iNOs, передислоцируется PS на фоне высокой экспрессии в них белка Bcl2. Результаты исследования маркеров апоптоза Т-субпопуляций указывают, что CD8-CTL при хроническом ПН у детей в определенной мере следуют классической картине апоптоза при инфекционном процессе: они значительно увеличивают экспрессию Fas/Apo, TNF α , iNOs, AnnV, хотя не снижают, но сохраняют нормальный уровень экспрессии антиапоптозного белка Bcl2. Продукция проапоптозного гена Вах снижена в CD8 больше, чем в CD4-лимфоцитах. CD4 Th в данном случае не активируют экспрессию TNF α , INF γ , iNOs и AnnV. Все эти маркеры экспрессируются в CD4-лимфоцитах в пределах здоровой группы, что может быть недостаточно для активизации компенсаторной активности иммунной системы больного ребенка. Слабая экспрессия Fas/Apo в CD4 не способна, вероятно, активизировать экспрессию гена Вах. При этом уровень экспрессии белка Bcl2 в CD4 статистически равнозначен уровню экспрессии в них белка Вах. Сниженная ниже контроля экспрессия Вах в CD4 указывает на блокирование в них Fas-опосредованной активации апоптоза.

Выводы

Таким образом, при хроническом пиелонефрите у детей роль изучаемых маркеров апоптоза, с одной стороны, определяется участием в компенсаторных реакциях иммунной системы при инфицировании почечной ткани, с другой — объясняет возможность хронизации процесса за счет усиления экспрессии гена Bcl-2 в мононуклеарах циркулирующей крови и уменьшение экспрессии гена Вах в обеих Т-субпопуляциях CD4 и CD8. Активация экспрессии проапоптозного рецептора к TNF α приводит к индукции экспрессии дополнительных Fas-рецепторов. Высокая экспрессия Fas/Apo в ИКК у больных хроническим ПН детей с одновременной активацией экспрессии маркера CD8 и высокой экспрессией iNOs свидетельствуют об активации апоптоза по NO- и Fas-опосредованному пути. Следовательно, основную роль в элиминации инфицированных клеток у больных ХПН детей выполняют цитотоксические Т-лимфоциты. Активизация экспрессии iNOs приводит к паракринному и аутокринному высвобождению оксида азота, который индуцирует выделение токсических для патогенов субстанций, способствуя усилению апоптотической гибели внутриклеточно персистировавших антигенов. Субпопуляция CD4 Т-лимфоцитов на фоне клинических признаков болезни сохраняет способность к апоптозу в пределах нормы. Другим аргументом в пользу компенсаторных реакций иммунной системы при хроническом ПН у детей может быть уровень экспрессии внутриклеточного INF γ (идентичный контролю), представляющего собой резерв макрофагальной и цитотоксической активности в антивирусной и антипролиферативной защите. Активация экспрессии AnnV у больных ХПН обеспечивает прокоагулянтную и провоспалительную защиту гибнущих клеток, значительно снижает тем самым тромбообразование в ткани почки. Снижение экспрессии внутриклеточного рецептора к INF γ в CTL и Th является показателем к назначению иммунокорректирующей терапии препаратами интерферона или усиливающими выработку циркулирующих интерферонов в сочетании с антибактериальной этиотропной терапией и может способствовать благоприятному завершению воспалительного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

- Григорьева Т. Ю. Различная чувствительность к индукции апоптоза Т-лимфоцитов субклассов CD4 и CD8 / Т. Ю. Григорьева, М. Ф. Никонова, А. А. Ярилин // Иммунология. — 2002. — Т. 23, № 4. — С. 200—2005.
- Ковальчук Л. В. Роль оксида азота в иммунопатогенезе стафилококковых инфекций / Л. В. Ковальчук, З. Ф. Хараева // Иммунология. — 2003. — Т. 24, № 3. — С. 186—188.
- Потапнев М. П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами / М. П. Потапнев // Иммунология. — 2002. — Т. 23, № 4. — С. 237—243.
- Программированная клеточная гибель / под ред. Я. С. Новикова. — СПб.: Наука, 1996. — 276 с.
- Паунова С. С. Апоптоз — физиология и патология / С. С. Паунова // Нефрология и диализ. — 2002. — Т. 6, № 2. — С. 132—137.
- Оксид азота в механизмах патогенеза внутриклеточных инфекций / Проскуряков С. Я., Бикетов С. И., Иванников А. И. [и др.] // Иммунология. — 2000. — № 4. — С. 920.
- Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. — М.: Мир, 2000. — 582 с.
- Цаликова Ф. Д. Апоптоз в патогенезе нефропатий / Ф. Д. Цаликова // Нефрология и диализ. — 1999. — № 2. — С. 54—62.
- Экспрессия маркеров иммунокомпетентных клеток, цитокинов и метаболизм L-аргинина при комплексной крайневысококачественной и интерферонотерапии воспалительных заболеваний у женщин, длительно проживающих в условиях высокогорья / Тарадий Н. Н., Багдасарова И. В., Узденова З. Х. [и др.] // Физиологич. журн. — 2003. — Т. 49, № 3. — С. 80—90.
- Труфакин В. А. Проблемы гистофизиологии иммунной системы / В. А. Труфакин, А. В. Шурлыгин // Иммунология. — 2002. — Т. 23, № 1. — С. 48.
- Хаитов Р. М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. — 2003. — Т. 24, № 4. — С. 196—202.
- Хаитов Р. М. Иммунология / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатъева, И. Г. Сидорович. — М.: Медицина, 2000. — 432 с.
- Bonegio R. Role of apoptosis in the pathogenesis of acute renal failure / R. Bonegio, W. Lieberthal // Curr Opin Nephrol Hypertens. — 2002. — Vol. 11, № 3. — P. 301—308.
- An investigation into the role of Bcl2 in neuroendocrine differentiation / Cadden I. S., Johnston B. T., Connolly R. [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2005. — Vol. 326, № 2. — P. 442—448.
- Cbertin B. The role of nitric oxide in reflux nephropathy / B. Cbertin, U. Rolie, P. Puri // Pediatr Surg Int. — 2002. — Vol. 18. — P. 630—634.
- Carbon monoxide prevents apoptosis induced by uropathogenic Escherichia coli toxins / Chen M., Tofighi R., Bao W. [et al.] // Pediatr Nephrol. — 2006. — Vol. 21, № 3. — P. 382—389.
- Annexin 5 mediates a peroxide—induced Ca²⁺ influx in B cells / Kubista H., Hawkins T. E., Patel D. R. [et al.] // Current Biology. — 1999. — Vol. 9, № 23. — P. 1403—1408.
- IL1beta sensitizes rat intervertebral disc cells to Fas ligand mediated apoptosis in vitro / Cui L.Y., Liu S.L., Ding Y. [et al.] // Acta Pharmacol. Sin. — 2007. — Vol. 28, № 10. — P. 1671—1676.
- P53mediated cell cycle arrest and apoptosis through a caspase3 independent, but caspase9dependent pathway in oridonintreated MCF7 human breast cancer cells / Cui Q., Yu J. H., Wu J. N. [et al.] // Acta Pharmacol. Sin. — 2007. — Vol. 28, № 7. — P. 1057—1066.
- A dual role of IFNalpha in the balance between proliferation and death of human CD4+ T lymphocytes during primary response / Dondi E., Roue G., Yuste V. J. [et al.] // J. Immunol. — 2004. — Vol. 15, № 9, 173(6). — P. 3740—3747.
- Apoptosis via the B cell antigen receptor requires Bax translocation and involves mitochondrial depolarization, cytochrome C release, and caspase9 activation / Eldering E., Mackus W. J., Derks I. A. [et al.] // Eur. J. Immunol. — 2004. — Vol. 34, № 7. — P. 1950—1960.
- Caspase family proteases and apoptosis / Fan T. J., Han L. H., Cong R. S. [et al.] // Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai). — 2005. — Vol. 37, № 11. — P. 719—727.
- Alterations in mRNA expression of apoptosisrelated genes BCL2, BAX, FAS, caspase3, and the novel member BCL2L12 after treatment of human leukemic cell line HL60 with the antineoplastic agent etoposide / Floros K. V., Thomadaki H., Florou D. [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2006. — Vol. 109, № 6. — P. 89—97.
- TNFlike weak inducer of apoptosis (TWEAK) induces inflammatory and proliferative effects in human kidney cells / Gao H. X., Campbell S. R., Burkly L. C. [et al.] // Cytokine. — 2009. — Vol. 114, № 2. — P. 113—120.
- Green D. The central executioners of apoptosis: Caspases or mitochondria? / D. Green, G. Kroemer // Trends. Cell. Biol. — 1998. — Vol. 8. — P. 267—271.
- Green D. R. Mitochondria and apoptosis / D. R. Green, J. C. Reed // Science. — 1998. — Vol. 281. — P. 1309—1312.
- Greenberg A. H. Activation of apoptosis pathways by granzyme B / A. H. Greenberg // Cell Death Differ. — 1996. — Vol. 3. — P. 269—274.
- In vitro and in silico analysis of annexin V binding to lymphocytes as a biomarker in emergency department sepsis studies / Greineder C. F., Nelson P. W., Dressel A. L. [et al.] // Acad. Emerg. Med. — 2007. — Vol. 14, № 9. — P. 763—771.
- Hou Q. Bax translocates from cytosol to mitochondria in cardiac cells during apoptosis: development of a GFPBaxstable H9c2 cell line for apoptosis analysis / Q. Hou, Y. T. Hsu // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2005. — Vol. 289, № 1. — P. 477—487.
- Hauser P. Tubular apoptosis in the pathophysiology of renal disease / P. Hauser, R. Oberbauer // Wein Klin. Wochenschr. — 2002. — Vol. 114, № 15—16. — P. 671—677.
- Apoptosis and cell proliferation: the paradox of salivary glands in Sjogren's disease / Herrera-Esparza R., Bollainy-Goytia J., Ruvalcaba C. [et al.] // Acta Reumatol. Port. — 2008. — Vol. 33, № 3. — P. 299—303.
- Immunology: understanding the immune system / Klaus D. Elgert, 1996. P. 468
- Bcl2 small interfering RNA sensitizes cisplatinresistant human lung adenocarcinoma cells / Lei X., Huang Z., Zhong M. [et al.] // Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai). — 2007. — Vol. 39, № 5. — P. 344—350.
- Liaudet L. Biology of nitric oxide signaling / L. Liaudet, F. G. Soriano, C. Szabo // Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 28. — P. 37—52.
- Effect of tissue factor pathway inhibitor on apoptosis of rat mesangial cells and Fas and bcl2 expression / Lin Y. F., Ma D., Liang W. [et al.] // Zhonghua Bing. Li Xue. Za Zhi. — 2008. — Vol. 37, № 11. — P. 754—759.
- Curcumin induces cell death without oligonucleosomal DNA fragmentation in quiescent and proliferating human CD8+ cells / Magalska A., Brzezinska A., Bielak-Zmijewska A. [et al.] // Acta Biochim. Pol. — 2006. — Vol. 53, № 3. — P. 531—538.
- Fasinduced caspase denitrosylation / Mannick J. B., Hausladen A., Liu L. [et al.] // Science. — 1999. — Vol. 284. — P. 651—665.
- Increased p53 level, Bax/Bcl(L) ratio, and TRAIL receptor expression in human emphysema / Morissette M. C., Vachon-Beaudoin G., Parent J. [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 178, № 3. — P. 240—247.
- Determination of nitric oxide synthase activity and apoptosis of germ cells in different obstruction models / Oktem G., Altay B., Turna B. [et al.] // Acta Histochem. — 2009. — Vol. 111, № 2. — P. 119—126.
- The role of alpha-helical structure in p53 peptides as a determinant for their mechanism of cell death: necrosis versus apoptosis / Rosal R., Brandt-Rauf P., Pincus M. R. [et al.] // Adv. Drug Deliv. Rev. — 2005. — Vol. 28, № 4. — P. 653—660.
- Apoptosis and necrosis in the ischemic zone adjacent to third degree burns / Singer A. J., McClain S. A., Taira B. R. [et al.] // Acad. Emerg. Med. — 2008. — Vol. 15, № 6. — P. 549—554.
- Bcl-2 expression and apoptosis in nephrotoxic nephritis / Sugiyama H., Kashiwara N., Onbe T. [et al.] // Exp. Nephrol. — 1997. — Vol. 5, № 6. — P. 481—489.
- Tichy A. Apoptotic machinery: the Bcl2 family proteins in the role of inspectors and superintendents / A. Tichy // Acta Medica (Hradec Kralove). — 2006. — Vol. 49, № 1. — P. 13—18.
- The profile of gene expression and role of nuclear factor kappa B on glomerular injury in rats with Thy1 nephritis / Wang H., Jiang X. M., Xu J. H. [et al.] // Clin. Exp. Immunol. — 2008. — Vol. 152, № 3. — P. 559—567.

46. Glucoseregulated protein 75 suppresses apoptosis induced by glucose deprivation in PC12 cells through inhibition of Bax conformational change / Yang L., Liu X., Hao J. [et al.] // *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*. — 2008. — Vol. 40, № 4. — P. 339—348.
47. Role of Apoptosis and Bcl-2/Bax in the Development of Tubulointerstitial Fibrosis during Experimental Obstructive Nephropathy / Zhanga G., Oldroyda S., Huangb L. [et al.] // *Exp. Nephrol.* — 2001. — № 9. — P. 71—80.

МАРКЕРИ АПОПТОЗА

ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПІЄЛОНЕФРИТІ У ДІТЕЙ

*Н.Н. Тарадий¹, І.В. Багдасарова², Я.П. Мандзюк¹,
Р.В. Багдасарова¹, В.С. Терещенко³, Я.М. Распопа³*

¹Міжнародний центр астрономічних і медико-екологічних досліджень НАНУ, Україна

²Державна установа «Інститут нефрології НАМНУ», Україна

³Дитяча клінічна лікарня №7, Київ, Україна

Мета: дослідження стану маркерів апоптозу у циркулюючих імуноткомпетентних клітинах у дітей з хронічним пієлонефритом.

Пацієнти і методи. Досліджували за допомогою конфокальної лазерної скануючої мікроскопії у циркулюючих імуноткомпетентних клітинах (ІКК), субпопуляціях Т-лімфоцитів CD4 і CD8 експресію інтрацелюлярних рецепторів до ІNFγ і TNFα, індукцибельну окисазотсинтазу (іНОs), Fas/Аро, проапоптозний білок Вах — і антиапоптозний білок Bcl-2, аннексинаV (AnnV) у 23 хворих на хронічний пієлонефрит і 25 практично здорових дітей.

Результати. Встановлено, що TNFα, Fas/Аро, іНОs та AnnV значно активуються в ІКК на тлі високої експресії у них білка Bcl-2. Визначається висока експресія диференційованих маркерів Т-лімфоцитів з переважанням CD8 над CD4. У лімфоцитах CD4 у межах контролю експресується ІNFγ, TNFα, іНОs і AnnV, але знижена експресія Fas/Аро, Вах і Bcl-2. У лімфоцитах CD8 встановлена значна активізація експресії іНОs, Fas/Аро і AnnV, при нормальному рівні експресії TNFα і Bcl-2 та зниженій експресії Вах і ІNFγ. Висловлюється припущення, що основну елімінаційну функцію виконують цитотоксичні Т-лімфоцити (CD8) при активізації апоптозу окисазот (NO) — і Fas-опосередкованим шляхом.

Висновки. При хронічному пієлонефриті у дітей роль маркерів апоптозу, що вивчалися, з одного боку, визначається участю у компенсаторних реакціях імунної системи при інфікуванні ниркової тканини, з іншої — пояснює можливість хронізації процесу за рахунок посилення експресії гена Bcl-2 у мононуклеарах циркулюючої крові та зменшення експресії гена Вах в обох Т-субпопуляціях CD4 і CD8.

Ключові слова: хронічний пієлонефрит, маркери апоптозу і диференціювання, імуноткомпетентні клітини.

APOPTOSIS MARKERS DURING THE CHRONIC PYELONEPHRITIS IN CHILDREN

*N.N. Taradiy¹, I.V. Bagdasarova², Ya.P. Mandzyuk¹,
R.V. Bagdasarova¹, V.S. Tereschenko³, Ya.M. Raspopa³*

¹International Center of Astronomical, Medical and Ecological Researches of NASU,

²State Institution «Institute of Nephrology NAMSU»

³Children's Hospital № 7, Kiev

Purpose: To study apoptosis marker status in the circulating immune competent cells in children with chronic pyelonephritis.

Patients and methods. In 23 patients with chronic pyelonephritis, and 25 healthy children the expression of intracellular receptors to ІNFγ and TNFα, inducible nitrogen oxide synthase (іНОs), Fas/Apo, proapoptotic protein Bax – and anti-apoptotic protein Bcl-2, annexing V (AnnV) is examined through the use of confocal laser scanning microscopy in the circulating immune competent cells (ICC), subpopulations of T lymphocytes CD4 and CD8.

Results. It is found that TNF, Fas /Apo, іНОs AnnV much more activated in the ICC against the high expression of protein Bcl-2 in their composition. A high expression of differentiation markers of T lymphocytes with a predominance of CD8 CD4 is marked. In CD4 lymphocytes within the control ІNFα, TNFγ, іНОs and AnnV were expressed while Fas/Apo, Bax and Bcl-2 has reduced expression. In the CD8 lymphocytes significant activation of іНОs, Fas / Apo and AnnV expression during the normal level of TNFα and Bcl-2 expression and Bax and ІNFγ decreased expression was established. It is assumed that the main elimination function is performed by cytotoxic T lymphocytes (CD8) during the activating apoptosis by nitrogen oxide (NO) — and Fas-mediated way.

Conclusions. In chronic pyelonephritis in children the role of studied markers of apoptosis on the one hand is defined by participation in the compensatory reactions of the immune system during the kidney tissue infection, on the other hand- explains the possibility of chronic process due to enhancing of expression the Vcl-2 gene expression in the mononuclear of circulating blood and decreased expression of the Bax gene in both T- subpopulations CD4 and CD8.

Key words: chronic pyelonephritis, markers of apoptosis and differentiation, immune cells.



Best social
projects
of Ukraine

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФОРУМ "Лучшие социальные проекты Украины"

17 апреля 2013г.

"УКРАИНСКИЙ ДОМ" (г. Киев, ул. Крещатик, 2, 5-й этаж)

При поддержке:

Министерства здравоохранения Украины,
Министерства социальной политики Украины,
Министерства образования и науки,
молодежи и спорта Украины,
Министерства экологии и природных ресурсов Украины,
КГГА.

Организатор:



**Знаете ли вы
какие социальные
программы и проекты
в сфере здравоохранения
реализовываются в Украине**



**Посетите экспозицию социальных проектов,
в рамках форума**

**"Лучшие социальные проекты Украины"
и узнайте больше.**

* Посещение экспозиции социальных проектов бесплатное
при заполнении анкеты посетителя на стойке регистрации.

Контакты Организатора: Компания социального маркетинга "О два",
тел.: +38 (044) 591-28-48, 223-09-32,
e-mail: pr@o2.ua,
www.forum.o2.ua

Генеральный ТВ-партнер:



Официальный медиа-партнер:



MARKETING
MEDIA
REVIEW

Экспертный партнер:



Информационные партнеры:



PROPR.COM.UA

СТАН СЕРОТОНІНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ ІЗ ДИФУЗНИМ НЕТОКСИЧНИМ ЗОБОМ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ФОРМУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ

М.Є. Маменко, О.А. Бугасенко, Т.В. Буднік

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Мета: вивчити значення порушень продукції серотоніну в генезі функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей із дифузним нетоксичним зобом.

Пацієнти і методи. Загалом обстежено 695 дітей у віці 5–11 років (суцільна вибірка). Визначення рівнів ТТГ, вільного Т₄, серотоніну проведено 88 дітям із зобом, відібраним під час скринінгового дослідження на базі молодших класів загальноосвітніх шкіл. Групу контролю склали 39 дітей аналогічного віку та статі без ознак тиреоїдної патології, гострих та хронічних інфекційних і соматичних захворювань.

Визначення розмірів ЩЗ та її структури проводили за допомогою ультрасонографії (апарат Aloka SSD-1400 із лінійним датчиком з частотою 7,5 МГц). Результати порівнювалися з нормативними даними ВООЗ 2001 та 2007 рр. Функціональний стан ГТС оцінювали за рівнем гормонів: ТТГ, вільного тироксину. Дослідження проводили методом конкурентного твердофазного хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу з використанням стандартних тест-наборів «Immulite 1000 RapidTSN», «Immulite 1000» на автоматичному аналізаторі «DiagnostikProductsCorporation». Результати порівнювали з чинними стандартами надання допомоги дітям із захворюваннями ендокринної системи. Для верифікації гастроентерологічної патології додатково проводилися УЗД органів черевної порожнини, ФЕГДС, копрограма, іригографія за стандартними методиками.

Для оцінки стану серотонінергічної системи проводилося кількісне визначення серотоніну у сироватці крові методом конкурентного твердофазного хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу за допомогою діагностичних тест-систем Serotonin ELISA («IBLHamburg», Німеччина).

Результати. Встановлено, що більшість дітей із зобом мають ознаки зниження функціональної активності ЩЗ на рівні мінімальної тиреоїдної дисфункції ($42,0 \pm 5,3\%$) та субклінічного гіпотиреозу ($10,2 \pm 3,2\%$). Зниження функціональної активності ЩЗ у дітей із зобом підвищує ризик розвитку функціональних гастроінтестинальних розладів, переважно за рахунок гіпокінетичних станів, та призводить до зниження концентрації серотоніну із мінімальним рівнем даного трансмітера у дітей із субклінічним гіпотиреозом ($2,84 \pm 0,71$ нг/мл) та за наявності з СПК із закрепамі ($3,78 \pm 0,06$ нг/мл).

Висновки. Порушення продукції серотоніну є одним із можливих механізмів розвитку функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей із захворюваннями щитовидної залози.

Ключові слова: зоб, гіпофізарно-тиреоїдна система, функціональні гастроінтестинальні розлади, серотонін, діти.

Вступ

Дифузний нетоксичний зоб у дітей розглядається останнім часом як одне з найпоширеніших ендокринних захворювань. Найчастіше він є наслідком йодного дефіциту, який призводить до порушень тиреоїдного синтезу переважно у вигляді прихованої гіпотироксинемії та субклінічного гіпотиреозу. Незважаючи на те, що в науковій літературі більш детально описані прояви маніфестного гіпотиреозу, дослідники вказують на можливість асоціації окремих позатиреоїдних клінічних проявів із навіть незначним дефіцитом гормонів щитовидної залози (ЩЗ).

Патологія шлунково-кишкового тракту (ШКТ) займає одне з провідних місць у структурі соматичних захворювань дитячого віку [1]. Серед хвороб ШКТ у дітей переважають функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГР), розвиток яких є наслідком порушень вегетативної та гуморальної регуляції. Важливу роль у гуморальній регуляції органів травлення відіграють пептидні гормони та біогенні аміни, які синтезуються клітинами APUD-системи [2]. Особливе місце серед них займає серотонін.

Як відомо, серотонін (5-гідроксітриптамін) є біогенним аміном, який утворюється в організмі у результаті

перетворення амінокислоти L-триптофану. Він міститься у різних органах та тканинах, у тому числі в нейроендокринних клітинах кишечника та в клітинах мозкового шару наднирників. Фізіологічна роль серотоніну багатогранна. У ЦНС він виступає як медіатор. Вважається, що механізм розвитку нудоти та блювоти може бути пов'язаний із стимуляцією 5-НТ-рецепторів, розташованих у ділянці блювотного центру. Периферійна дія серотоніну пов'язана із скороченням гладкої мускулатури матки, кишечника, бронхів, кровоносних судин. Крім того, серотонін є одним із медіаторів запалення [12].

У кишечнику серотонін знаходиться в ентерохроматинних клітинах та в групі низхідних нейронів. Серотонін впливає на моторику ШКТ через активацію рецепторів, які розташовані на ефекторних клітинах та в нервових закінченнях. 5-НТ-3 та 5-НТ-4 рецептори є найбільш вивченими. Припускають, що ці рецептори відіграють важливу роль у ноцицепції через модулювання аферентної частки вісцеральних рефлексів [13]. Стимуляція 5-НТ-3 рецепторів призводить до викиду ацетилхоліну та субстанції Р, які є трансмітерами гастроінтестинальної чутливості [12]. Доведено, що майже 95% серотоніну утворюється в ШКТ, зокрема у

ентерохромафінних та тучних клітинах, і тільки 5% — у ЦНС [4,5]. Серотонін опосередковує функції ЦНС у ШКТ, впливаючи на рухливість, чутливість та секрецію [13,14]. Так, перебіг синдрому подразненого кишечника (СПК) із діареєю характеризується постпрандіальним підвищенням серотоніну, тоді як недостатня концентрація його у плазмі крові після їжі може бути особливістю СПК із запорами [15]. Натепер продемонстрована участь даного регулятора у патогенезі хвороби Крона, неспецифічного виразкового коліту, гастроентерофугальної рефлюксної хвороби.

Встановлено, що нейромедіатори модифікують тиреоїдну продукцію, як на рівні ЩЗ, так і через гіпоталамо-гіпофізарні механізми, змінюючи процеси синтезу та секреції тиреоїдних гормонів, органіфікацію йоду, проліферативну активність ЩЗ. Ще у 60-х роках минулого століття у роботах Фалька та співавторів було висловлене припущення про важливу роль тучноклітинного серотоніну в синтезі тиреоїдних гормонів. У ході досліджень було встановлено, що тканинні базофіли ЩЗ не синтезують серотонін, а шляхом захоплення його з оточуючих тканин регулюють рівень біоамінів в оточенні фолікулів. Характер серотонінергічної регуляції тиреоїдної функції залежить від умов дії медіатора. Результати дослідження дозволили заключити, що присутність серотоніну в інкубаційному середовищі чинить подібну тиреотропному гормону (ТТГ) пряму стимулюючу дію на тиреоцити і підвищує чутливість тиреоцитів до ТТГ. Також було доведено, що серотонін стимулює проліферацію тиреоцитів, активує анаболічні процеси через гуанілатциклазні механізми клітинної регуляції. Крім того встановлено, що обмін біоамінів головного мозку є чутливим до змін у тиреоїдному статусі: при гіпертиреозі вміст серотоніну у тканинах головного мозку збільшується, а при гіпотиреозі навпаки — знижується. Таким чином, нейромедіатори модифікують тиреоїдну продукцію, а з іншого боку синтез нейромедіаторів знаходиться під контролем ТГ [9].

Мета дослідження: вивчити значення порушень продукції серотоніну в генезі функціональних гастроентеринальних розладів у дітей із дифузним нетоксичним зобом.

Матеріал і методи дослідження

Наведені дані є часткою скринінгового дослідження, що проводилося у 2010–2012 рр. на базі молодших класів 7 загальноосвітніх шкіл м. Краснодон Луганської області. Загалом обстежено 695 дітей у віці 5–11 років (суцільна вибірка). Дослідження здійснювалося після одержання висновку етичної комісії при ДЗ «Луганський державний медичний університет», згоди органів місцевої влади, вчителів та батьків дітей. Воно передбачало анкетування родини, антропометрію та огляд дітей, визначення йодурії у разових порціях сечі з подальшим розрахунком медіани, пальпацію щитовидної залози. При визначенні розмірів ЩЗ методом пальпації користувалися класифікацією ВООЗ/ЮНІСЕФ/МРКІДЗ (2001) [4,5].

Частині дітей (n=88), батьки яких дали інформовану згоду на поглиблене обстеження, було проведено вивчення функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи (ГТС) та шлунково-кишкового тракту. Визначення розмірів ЩЗ та її структури проводили за допомогою ультрасонографії (апарат AlokaSSD-1400 із лінійним датчиком з частотою 7,5 МГц). Результати

порівнювалися з нормативними даними ВООЗ 2001 та 2007 рр. [16,17]. Функціональний стан ГТС оцінювали за рівнем гормонів: ТТГ, вільного тироксину (віль.Т4). Дослідження проводили методом конкурентного твердофазного хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу з використанням стандартних тест-наборів «Immulite 1000 RapidTSN», «Immulite 1000» на автоматичному аналізаторі «DiagnostikProductsCorporation» (Лос-Анджелес, США) на базі Луганської діагностичної лабораторії. Результати порівнювали з чинними стандартами надання допомоги дітям із захворюваннями ендокринної системи. Рівень ТТГ в межах 0,4–2,0 мОд/л при нормальних показниках віль. Т4 вважали за оптимальний функціональний стан ГТС; рівень ТТГ 2,0–4,0 мОд/л — за мінімальну тиреоїдну недостатність; субклінічний гіпотиреоз діагностували при підвищенні рівня ТТГ від 4,0 до 10,0 мОд/л та зниженні значень віль.Т4 до нижньої межі нормальних [5].

Діагноз функціональних гастроентеринальних розладів встановлювався відповідно до чинних протоколів надання допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча гастроентерологія» із використанням Римських критеріїв II та III (1999, 2006) [6,7,8,10,18]. Для верифікації гастроентерологічної патології додатково проводилися УЗД органів черевної порожнини, ФЕГДС, копрограма, іригографія за стандартними методиками [6,8].

Для оцінки стану серотонінергічної системи проводилося кількісне визначення серотоніну у сироватці крові методом конкурентного твердофазного хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу за допомогою діагностичних тест-систем Serotonin ELISA («IBLHamburg», Німеччина).

В якості групи контролю були обрані 39 дітей аналогічного віку та статі без ознак тиреоїдної патології, гострих та хронічних інфекційних і соматичних захворювань.

Математичну обробку даних здійснювали методом варіаційної статистики з розрахунком середніх величин, їх стандартних похибок, стандартних відхилень та довірчих інтервалів. Перед порівнянням середніх величин проводили перевірку відповідності даних закону нормального розподілу Гауса та дисперсійний аналіз. Для встановлення рівня значущості відмінностей застосовували параметричний t-критерій Стьюдента для рівних та нерівних дисперсій та непараметричний критерій Мана–Вітні. При проведенні статистичної обробки якісних змінних для порівняння рівності часток використовували z-критерій та критерій χ^2 для чотирипільної таблиці спряженості з корекцією на безперервність по

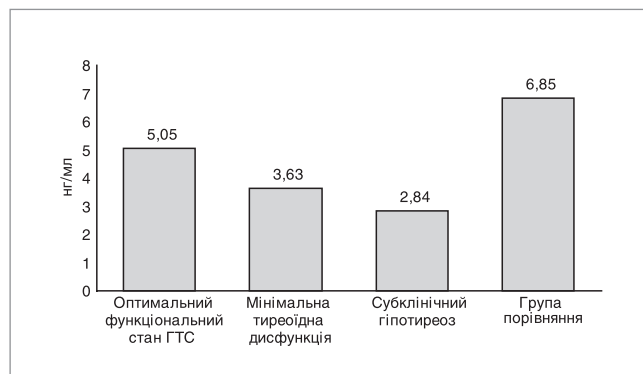


Рис. 1. Рівні серотоніну у дітей із дифузним нетоксичним зобом залежно від функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи

Таблиця 1

Функціональний стан гіпофізарно-тиреїдної та серотонінергічної систем у дітей із зобом залежно від характеру функціональних гастроінтестинальних розладів

Показ- ник	ФД за виразко- подібним варіантом (n=15)	ФД за дискінетичним варіантом (n=24)		ФРЖМ за гіпокінетичним типом (n=39)		ФРЖМ за гіперкінетичним типом (n=21)		СПК із закрепами (n=19)	
	M±m [95 % ДІ]	M±m [95 % ДІ]	p	M±m [95 % ДІ]	p	M±m [95 % ДІ]	p	M±m [95 % ДІ]	p
ТТГ, мОд/л	1,20±0,09 [1,02; 1,31]	2,48±1,31 [2,29; 2,70]	p ₁ =0,019	2,77±0,23 [2,36; 3,19]	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	2,10±0,18 [1,68; 2,38]	p ₁ =0,002 p ₂ =0,130 p ₃ =0,005	3,77±0,30 [3,18; 4,37]	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,377 p ₄ =0,020
Віл.Т4, пмоль/л	16,29±0,74 [14,97; 17,81]	14,76±0,36 [13,97; 15,42]	p ₁ =0,020	16,02±0,40 [15,25; 16,79]	p ₁ =0,236 p ₂ =0,044	15,74±0,58 [14,60; 16,88]	p ₁ =0,368 p ₂ =0,032 p ₃ =0,353	16,33±0,56 [15,23; 17,42]	p ₁ =0,246 p ₂ =0,079 p ₃ =0,467 p ₄ =0,348
Серотонін, нг/мл	4,53±0,97 [2,63; 6,43]	4,89±0,86 [3,18; 6,61]	p ₁ =0,336	3,99±0,57 [2,86; 5,11]	p ₁ =0,387 p ₂ =0,183	4,09±0,74 [2,70; 5,49]	p ₁ =0,277 p ₂ =0,128 p ₃ =0,338	3,78±0,46 [2,90; 4,70]	p ₁ =0,007 p ₂ =0,001 p ₃ =0,005 p ₄ =0,021

Примітка. M±m — середнє арифметичне та помилка середньої величин. ДІ — довірчий інтервал. p₁ — достовірність різниці з показниками дітей із ФД за виразкоподібним варіантом. p₂ — достовірність різниці з показниками дітей із ФД за дискінетичним варіантом. p₃ — достовірність різниці з показниками дітей із ФРЖМ за гіпокінетичним типом. p₄ — достовірність різниці з показниками дітей із ФРЖМ за гіперкінетичним типом.

Етсу. За рівень значущості (α) при порівнянні статистичних гіпотез приймали ймовірність відхилити нульову гіпотезу при її правильності у 5% ($\alpha=0,05$). При порівнянні двох величин різницю між ними вважали достовірною при досягнутому рівні $p<0,05$. При обробці результатів дослідження використовували стандартні засоби Microsoft Excel 2007 [11].

Результати дослідження та їх обговорення

Проведене скринінгове дослідження дозволило встановити наявність зоба за даними пальпації у 25,8±1,6% (179/695) обстежених учнів молодших класів. За результатами анкетування скарги на періодичні болі в животі мали місце у 77,0±1,6% (535/695) обстежених. Диспептичний синдром різного ступеня спостерігався у 60,1±1,9% (418/695) школярів і проявлявся у вигляді нудоти, блювоти, відрижки, підвищеного газоутворення, болю та важкості у правому підребер'ї. Закрепи батьки відмічали у 22,2±1,6% (154/695) школярів. Об'єктивне обстеження дозволило встановити симптоми ураження ШКТ загалом у 62,3±1,8% (433/695) обстежених дітей.

Під час поглибленого обстеження дітей із збільшеною ЩЗ (n=88) підтверджено наявність зоба у 100% випадків за даними УЗД згідно нормативів ВООЗ 2007 року. У 96,6±1,9% (85/88) дітей структура залози була однорідною, у 3,4±1,9% (3/88) — неоднорідною, але без вузлових утворень. Рівень ТТГ в межах оптимальних значень мали 47,7±5,5% (42/88) дітей із зобом, у 42,2±5,3% (37/88) встановлено ознаки мінімальної тиреоїдної дисфункції, а 10,2±3,2% (9/88) дітей знаходилися в стані субклінічного гіпотиреозу.

Серед дітей, що взяли участь у поглибленому обстеженні, гастроінтестинальні скарги мали місце у 92,0±2,9% (81/88) випадків. За результатами поглибленого обстеження дітей із зобом наявність функціональної гастроінтестинальної патології було підтверджено у 92,0±2,9% (81/88) випадків. Симптоми функціональної диспепсії (ФД) спостерігалися у 44,3±5,3% (39/88) обстежених, у тому числі за дискінетичним варіантом згідно Римських критеріїв II — у 61,5±7,8% (24/39) дітей, за виразкоподібним — у 38,5±7,8% (15/39).

Діагноз «синдром подразненого кишечника» (СПК) було встановлено 25,0±4,6% (22/88) обстежених. В абсолютній більшості випадків СПК перебігав із закрепами (86,4±7,3%, 19/22). Функціональні розлади біліарного тракту (ФРБТ) мали місце у 68,2±5,0% (60/88) дітей: із них симптоми функціонального розладу жовчного міхура (ФРЖМ) за гіпокінетичним типом мали 65,0±6,2% (39/60) обстежених, ФРЖМ за гіперкінетичним типом — 35,0±6,2% (21/60).

Характер ФГР у обстежених дітей залежав від функціональної активності гіпофізарно-тиреїдної системи. Так, дискінетичний варіант функціональної диспепсії достовірно частіше спостерігався у дітей із мінімальною тиреоїдною дисфункцією — 43,2±8,1% (16/37), ніж у обстежених із нормальним функціональним станом ГТС — 16,7±5,8% (7/42, $p=0,019$). Синдром подразненого кишечника із закрепами мав місце у більшості дітей із субклінічним гіпотиреозом (88,9±10,5%, 8/9, $p<0,001$) та у пацієнтів із високо нормальними показниками ТТГ (27,0±7,3%, 10/37, $p=0,005$). Серед клінічних варіантів ФРБТ переважали функціональні розлади жовчного міхура за гіпокінетичним типом. У дітей із субклінічним гіпотиреозом останній мав місце у 88,9±10,5% (8/9) випадків проти 28,6±7,0% (12/42) серед дітей з нормальним рівнем ТТГ ($p=0,003$) та 51,4±8,2% (19/37) — серед пацієнтів із мінімальною тиреоїдною дисфункцією ($p=0,094$).

Кількісне визначення серотоніну у сироватці крові показало, що середнє значення концентрації даного нейротрансмітера було достовірно нижчим у групі дітей із дифузним нетоксичним зобом (4,19±0,32 нг/мл), ніж аналогічний показник у дітей контрольної групи — (6,85±0,80 нг/мл, $p<0,001$).

Продукція серотоніну різнилася у обстежених дітей залежно від функціонального стану гіпофізарно-тиреїдної системи (рис. 1). Так, у пацієнтів із ДНЗ за наявності мінімальної тиреоїдної недостатності середня концентрація серотоніну становила 3,63±0,31 нг/мл проти 5,05±0,63 нг/мл ($p=0,001$) у дітей з оптимальним станом ГТС. У групі дітей із субклінічним гіпотиреозом рівень серотоніну був найнижчим та складав 2,84±0,71 нг/мл ($p=0,029$).

Показники функціональної активності гіпофізарно-тиреоїдної та серотонінергічної систем у дітей з ДНЗ варіювали залежно від характеру функціональної гастроінтестинальної патології (табл. 1). Так, середня концентрація ТТГ була достовірно вищою у дітей з ознаками функціональної диспепсії за дискінетичним варіантом ($2,48 \pm 1,31$ мОд/л, $p=0,019$) та у пацієнтів із ФРЖМ за гіпокінетичним типом ($2,77 \pm 0,023$ мОд/л, $p<0,001$), ніж аналогічний показник у дітей з ФД за виразкоподібним варіантом ($1,2 \pm 0,09$ мОд/л). Найвищі показники тиреотропіну мали місце у дітей із СПК за наявності закрівів — $3,77 \pm 0,30$ мОд/л. У останніх спостерігалася найнижча концентрація серотоніну в сироватці крові ($3,78 \pm 0,46$ нг/мл), що достовірно нижче, ніж у школярів із ФД за виразкоподібним варіантом ($4,53 \pm 0,97$ нг/мл, $p=0,007$) та ФРЖМ за гіперкінетичним типом ($4,09 \pm 0,74$ нг/мл, $p=0,021$).

Висновки

1. Наявність тиреоїдної патології та зниження функціональної активності ГТС сприяють збільшенню часто-

ти функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей переважно за рахунок гіпокінетичних станів (дискінетичний варіант функціональної диспепсії, синдром подразненого кишечника із закрепами, функціональні розлади жовчного міхура за гіпокінетичним типом тощо).

2. У дітей із тиреоїдною патологією має місце зниження серотонінергічної активності, переважно за рахунок пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом та мінімальною тиреоїдною недостатністю.

3. Найнижчий рівень функціональної активності гіпофізарно-тиреоїдної та серотонінергічної систем спостерігається у дітей із СПК за наявності закрівів та із функціональними розладами жовчного міхура за гіпокінетичним типом, що дає підстави вважати порушення продукції серотоніну одним із можливих механізмів розвитку функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей із захворюваннями щитовидної залози.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ігнатова Т. Б. Стан моторно-евакуаторної функції шлунка у здорових дітей молодшого шкільного віку / Т. Б. Ігнатова, Л. В. Квашніна, О. П. Клименко // Перинатол. та педіатрія. — 2007. — № 29 (1). — С. 80—83.
2. Роль диффузной эндокринной системы и клеточного обновления колоноцитов в формировании клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника у лиц молодого возраста / Осадчук А. М., Осадчук М. А., Балашов А. В., Кветной И. М. // Клин. мед. — 2008. — № 3. — С. 33—36.
3. Барінов Э. Ф. Роль серотонина в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта / Э. Ф. Барінов, О. Н. Сулаева // РЖГГК. — 2012. — № 2. — С. 4—13.
4. Зоб у дітей: клініка, диференційна діагностика, лікування (Методичні рекомендації) / Зелінська Н. Б., Резнікова А. Л., Маменко М. Є., Єрохіна О. І. // Сучасна педіатрія. — 2006. — № 10 (1). — С. 57—66.
5. Протокол надання допомоги дітям хворим на зоб простий нетоксичний (ендемичний і спорадичний): наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
6. Протоколи лікування дітей за спеціальністю «Дитяча гастроентерологія»: додаток до наказу МОЗ України №471 від 10.08.2007 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
7. Пиманов С. И. Римский III Консенсус. Избранные разделы и комментарии: [пособ. для врачей] / С. И. Пиманов, Н. Н. Силивончик. — Витебск, 2006.
8. Белоусов Ю. В. Функциональные заболевания пищеварительной системы у детей / Ю. В. Белоусов, О. Ю. Белоусова. — Х.: Инжек, 2005. — 252 с.
9. Особенности нарушений нейромуморальной регуляции, цитокинового и тиреоидного статуса у больных с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта / Родионова О. Н., Трубина Н. В., Реутова Э. Ю. [и др.] // Вестн. Санкт-Петербургского ун-та. — 2009. — № 11 (1). — С. 51—56.
10. Функціональна диспепсія: сучасний погляд на етіологію, патогенез, діагностику та лікування / Бабак О. Я., Чекман І. С., Степанов Ю. М. [та ін.] // Сучасна гастроентерол. — 2006. — № 4. — С. 102—105.
11. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К.: Морион, 2001. — 394 с.
12. Michel W. King. Gastrointestinal hormones and peptides / Michel W. King. // Med. Biochemistry. — 2006. — Vol. 5. — P. 14—16.
13. Gershon M. D. 5-HT (serotonin) physiology and related drugs / M. D. Gershon // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 16. — P. 113—120.
14. Gershon M. D. Nerves, reflexes and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome / M. D. Gershon // J. Clin. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 39. — P. 184—193.
15. Gershon M. D. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders / M. D. Gershon, J. Task // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 132. P. 397—414.
16. Updated Provisional WHO/CCIDD Reference Values for Sonographic Thyroid Volume in Iodine-Replete School-age Children / Zimmermann M. B., Molinari L., Spehl M. [et al.] // IDD Newsletter. — 2001. — Vol. 17 (1). — P. 1.
17. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report / Zimmermann M. B. [et al.] // Am. J. of Clinical Nutrition. — 2005. — Vol. 82. — P. 388—392.
18. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process / D. A. Drossman // Gastroenterol. — 2006. — Vol. 130 (5). — P. 1377—1390.

СОСТОЯНИЕ СЕРОТОНИНЭРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ДИФУЗНЫМ НЕТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ.

М.Е. Маменко, О.А. Бугаенко, Т.В. Будник

ДУ «Луганський державний медичний університет», Україна

Цель: изучить значение нарушений продукции серотонина в возникновении функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей с диффузным нетоксическим зобом.

Пациенты и методы. В целом обследовано 695 детей в возрасте 5–11 лет (общая выборка). Определение уровней ТТГ, свободного Т4, серотонина проведено 88 детям с зобом, отобранных во время скринингового исследования на базе младших классов общеобразовательных школ. Группу контроля составили 39 детей аналогичного возраста и пола без признаков тиреоидной патологии, острых и хронических инфекционных и соматических заболеваний.

Определение размеров ЩЗ и ее структуры проводили при помощи ультразвукографии (аппарат AlokaSSD-1400 с линейным датчиком с частотой 7,5 мГц). Результаты сравнивали с нормативными данными ВОЗ 2001 та 2007 гг. Функциональное состояние ГТС оценивали по уровню гормонов: ТТГ, свободного тироксина. Исследование проводили методом конкурентного твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-наборов «Immulate 1000 RapidTSN», «Immulate 1000» на автоматическом анализаторе «DiagnostikProductsCorpo-

ration». Результаты сравнивали с действующими стандартами оказания помощи детям с заболеваниями эндокринной системы. Для верификации гастроэнтерологической патологии дополнительно проводились УЗИ органов брюшной полости, ФЭГДС, копрограмма, ирригография по стандартным методикам.

Для оценки состояния серотонинергической системы проводилось количественное определение серотонина в сыворотке крови методом конкурентного твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа при помощи диагностических тест-систем Serotonin ELISA («IBLHamburg», Германия).

Результаты. Установлено, что большинство детей с зобом имеют признаки снижения функциональной активности щитовидной железы на уровне минимальной тиреоидной дисфункции ($42,0 \pm 5,3\%$) и субклинического гипотиреоза ($10,2 \pm 3,2\%$). Снижение функциональной активности ЩЖ у детей с зобом повышает риск развития функциональных гастроинтестинальных расстройств, преимущественно за счет гипокинетических состояний и приводит к снижению концентрации серотонина с минимальным уровнем данного трансммитера у детей с субклиническим гипотиреозом ($2,84 \pm 0,71$ нг/мл) и при наличии с СПК с запорами ($3,78 \pm 0,06$ нг/мл).

Выводы. Нарушение продукции серотонина является одним из возможных механизмов развития функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей с заболеваниями щитовидной железы.

Ключевые слова: зоб, гипотизарно-тиреоидная система, функциональные гастроинтестинальные расстройства, серотонин, дети.

SEROTONERGIC SYSTEM STATE IN CHILDREN WITH DIFFUSE NONTOKIC GOITER AND ITS INFLUENCE ON FORMATION OF FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS

M.E. Mamenko, O.A. Bugaenko, T.V. Budnik

SU «Lugansk State Medical University», Ukraine

Purpose: To study the significance of violations of serotonin production in the emergence of functional gastrointestinal disorders in children with diffuse nontoxic goiter.

Patients and methods. Overall 695 children by the age of 5-11 years (total sample) were under observation. Determination of levels of TSH, free T4 and serotonin are held to 88 children with goiter, taken during a screening study on the base of junior classes of the secondary schools. The control group is included 39 children of similar age and sex without signs of thyroid pathology, acute and chronic infectious and somatic diseases.

Determination of the size of thyroid gland and its structure was performed with the help of ultrasonography (AlokaSSD-1400 apparatus with linear transducer and frequency of 7.5 MHz). The results were compared with normative data of World Health Organization for the periods 2001 and 2007yy. Functional state of gastrointestinal disorders was assessed by the level of hormones: TSH and free T4. The study was carried out by the method of solid-phase competitive chemiluminescent enzyme multiplied immunoassay with the use of standard test kits «Immulite 1000 RapidTSN», «Immulite 1000» on the automatic analyzer «DiagnostikProductsCorporation». The results were compared with the current standard of medical care for children with the endocrine system diseases. For verification of gastroenterological diseases additionally were performed such tests as ultrasound of the abdomen, fibroesophagogastroduodenoscopy, coprogram, ergography by standard methods.

For estimation of the serotonergic system status was carried out quantitative determination of serotonin in the blood serum by the method of solid-phase competitive chemiluminescent enzyme multiplied immunoassay with the help of diagnostic test systems Serotonin ELISA («IBLHamburg», Germany).

Results. It is found that most children with goiter has decreased signs of functional activity of the thyroid gland on the level of minimum thyroid dysfunction ($42,0 \pm 5,3\%$) and subclinical hypothyroidism ($10,2 \pm 3,2\%$). Decreasing of functional activity of the thyroid in children with goiter increases the risk of functional gastrointestinal disorders development mainly due to hypokinetic conditions and reduces the low concentration of serotonin with a minimum level of the transmitter in children with subclinical hypothyroidism ($2,84 \pm 0,71$ ng / ml) and for the presents of irritable bowel syndrome with constipation ($3,78 \pm 0,06$ ng / ml).

Conclusions. Impaired production of serotonin is one of the possible mechanisms for the development of functional gastrointestinal disorders in children with thyroid cancer.

Key words: goiter, pituitary-thyroid system, functional gastrointestinal disorders, serotonin, children.

ДЕФІЦИТ МІКРОНУТРИЄНТІВ (ЙОДУ ТА ЗАЛІЗА) У ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ

Н.А. Бєлих

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Метою дослідження було оцінити забезпеченість йодом та залізом дітей грудного віку та визначити чинники, що сприяють формуванню дефіциту цих мікронутрієнтів.

Пацієнти і методи. Проведено аналіз медичної документації та результатів неонатального скринінгу на вроджений гіпотиреоз 948 дітей, з них 456 (48,1 %) хлопчиків та 492 (51,9%) дівчат. Концентрацію гемоглобіну крові визначали у всіх дітей у 9-місячному віці. Концентрацію йоду в сечі з розрахунком медіани визначали у 138 дітей грудного віку (середній вік — $5,2 \pm 1,1$ міс., 73 хлопчики, 65 дівчаток), з яких 61 дитина перебувала на виключно грудному вигодовуванні, 77 отримували адаптовані молочні суміші, збагачені йодом (60–100 мкг/л), та у 81 матері-годувальниці (середній вік $26,2 \pm 2,2$ року). Функцію гіпофізарно-тиреоїдної системи дітей ($n=138$) оцінювали за рівнем тиреотропіну та вільного тироксину імунохемілюмінесцентним методом з використанням стандартних тест-наборів «Immulite 1000». Транспортний фонд організму оцінювали у 60 дітей грудного віку за рівнем сироваткового заліза, загальної залізо зв'язувальної здатності сироватки та розрахованим коефіцієнтом насиченості трансферину. Стан депо заліза визначали за рівнем сироваткового феритину хемілюмінесцентним методом з використанням тест-системи «FER Immulite 2000».

У грудному молоці визначали концентрацію заліза фотометричним методом з використанням набору реактивів фірми «Пліва» (Чехія), йоду — церій-арсенітовим методом після попередньої обробки зразків (осаджування білків 1 % розчином фтороцтової кислоти та наступного центрифугування).

Результати. Встановлено, що у другому півріччі життя більшість дітей мають латентний дефіцит заліза (52,6 %), а кожна третя дитина має залізодефіцитну анемію (34,9 %). Діти, які перебувають на виключно грудному вигодовуванні, споживають недостатню кількість йоду (медіана йодурії — 82,9 мкг/л). Чинниками, які сприяють розвитку дефіциту заліза на першому році життя, є передчасні пологи, ускладнений перебіг вагітності, нераціональне харчування матері-годувальниці. Формування йодного дефіциту обумовлено недостатнім надходженням йоду при природному вигодовуванні (медіана вмісту йоду в грудному молоці — 68,0 мкг/л).

Висновки. Поряд із заходами антенатальної охорони плоду доцільно підвищувати поінформованість матерів-годувальниць з питань раціонального харчування та негативного впливу дефіциту йоду та заліза на стан здоров'я дітей, своєчасного проведення профілактичних заходів.

Ключові слова: харчування, залізодефіцитні стани; йодний дефіцит; діти грудного віку; грудне вигодовування.

Вступ

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) найчастіше причиною формування патологічних станів, пов'язаних із нестачею мікронутрієнтів у харчуванні, є дефіцит йоду, заліза та вітаміну А [7,9].

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) та дефіцит заліза (ДЗ) займають перше місце серед 38 найбільш поширених захворювань. Близько 1,5 млрд людей на планеті страждають на залізодефіцитні стани (ЗДС), а половина цих випадків припадає на долю залізодефіцитної анемії [7]. На територіях із недостатнім вмістом йоду в ґрунті та продуктах харчування живе понад 2 млрд жителів планети, при цьому 740 млн людей мають ендемічний зоб, 43 млн страждають на розумову відсталість внаслідок дефіциту йоду [9].

Безумовно, поширеність дефіцитних станів залежить від віку, географічних і соціально-економічних факторів, але найбільш «уразливими» до їх розвитку є діти, особливо грудного віку, вагітні, матері-годувальниці та підлітки [7,9,10]. Ранній вік дитини з фізіологічних позицій розглядається як критичний період у її житті, що характеризується бурхливим зростанням, активним формуванням адаптивної імунної відповіді. Саме у цей період відбувається остання фаза розвитку головного мозку, коли завершується формування гіпокампу, відбувається активний дендрито- та синаптогенез і мієлінізація. Тому навіть незначний дефіцит мікронутрієнтів, перенесений дитиною у цей період, може мати низку негативних наслідків у

становленні психомоторних та мовних навичок, абстрактного мислення, пам'яті та поведінки [1,6,7,10].

Між всіма мікронутрієнтами (вітамінами, макро- та мікроелементами) існує тісний зв'язок: вони мають інтенсивний взаємний вплив на рівні всмоктування у шлунково-кишковому тракті, транспорті та участі у різних метаболічних реакціях. Нестача чи надлишок одного з них може обумовлювати істотні порушення засвоєння або здійснення функцій інших пов'язаних з ним есенційних компонентів їжі [10].

Йод, як відомо, є основним субстратом для утворення гормонів щитовидної залози (ЩЗ), які визначають активність перебігу практично всіх метаболічних процесів в організмі. Для нормального використання йоду в синтезі тиреоїдних гормонів (ТГ) організм людини потребує задовільного забезпечення, перш за все залізом, селеном та вітаміном А. Саме залізо є активним центром пероксидази, що відповідає за переведення йоду в органічну форму та зв'язування йодованих залишків тирозину з тиреоглобуліном.

Причинами дефіциту заліза, як відомо, є аліментарні чинники (недостатнє надходження мікроелемента) та інтенсивний зріст (підвищена потреба в залізі). Тривалий дефіцит заліза призводить до розвитку ЗДА [1–3,6,7]. Організм здорового доношеного немовляти містить 70–75 мг/кг заліза, що на 20 % перевищує показник дорослої людини завдяки його депонуванню під час внутрішньоутробного розвитку та високої концентрації фетального

гемоглобіну (Hb). Найбільш інтенсивно накопичення Fe в організмі плода відбувається у третьому триместрі гестації, проте на 4–6 місяці життя його запаси виснажуються [6].

Ріст і розвиток дитини потребують інтенсивного надходження мікроелементів, але вікова добова потреба в основних мікроелементах має свої особливості. За даними Американської національної академії, для забезпечення нормального росту та розвитку доношена дитина першого півріччя життя щоденно потребує 0,27 мг заліза [6], а за російськими нормами — 4 мг/добу у віці до 3 місяців та 7 мг/добу — з 3 до 6 місяців [4]. Потреба дітей перших місяців життя у залізі звичайно легко покривається за рахунок грудного молока, що пов'язане із високим рівнем біодоступності мікронутрієнта. Проте активні обмінні процеси, що відбуваються в організмі дитини, призводять до того, що з 4 5-місячного віку вона стає залежною від екзогенного надходження заліза [6].

Потреба в йоді в перерахунку на 1 кг маси тіла є максимальною у період новонародженості (у доношеного новонародженого — 15 мкг/кг, у недоношеного — 30 мкг/кг) та значно знижується з віком, зменшуючись майже у 2 рази на кінець 1-го року життя (у дорослих — 2 мкг/кг). Тому навіть легкий йодний дефіцит у грудному віці здатний негативно впливати на тиреоїдний гормоногенез дитини та її психомоторний розвиток [8–10].

Метою дослідження було оцінити забезпеченість йодом та залізом дітей грудного віку та визначити чинники, що сприяють формуванню дефіциту цих мікронутрієнтів.

Матеріал і методи дослідження

В межах 30-кластерного регіонального епідеміологічного дослідження поширеності анте- та післянатального дефіциту мікронутрієнтів у дітей було проведено аналіз медичної документації та результатів неонатального скринінгу на вроджений гіпотиреоз 948 дітей, з них 456 (48,1 %) хлопчиків та 492 (51,9%) дівчат. Концентрацію гемоглобіну (Hb) крові визначали у всіх дітей у 9-місячному віці відповідно до клінічного протоколу догляду за здоровою дитиною віком до 3-х років. Концентрацію йоду в сечі з розрахунком медіани (Me) визначали у 138 дітей грудного віку (середній вік — 5,2±1,1 міс., 73 хлопчики, 65 дівчаток), з яких 61 дитина перебувала на виключно грудному вигодовуванні, 77 отримували адаптовані молочні суміші, збагачені йодом (60–100 мкг/л), та у

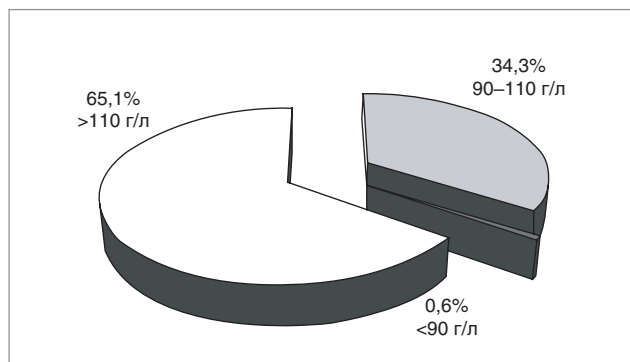


Рис. 1. Розподіл різних концентрацій Hb крові у дітей грудного віку

81 матері-годувальниці (середній вік 26,2±2,2 року). Функцію гіпофізарно-тиреоїдної системи дітей (n=138) оцінювали за рівнем тиреотропіну (ТТГ) та вільного тироксину (fT4) імунохемілюмінесцентним методом з використанням стандартних тест-наборів «Immulate 1000». Транспортний фонд організму оцінювали у 60 дітей грудного віку за рівнем сироваткового заліза (СЗ), загальної залізов'язувальної здатності сироватки (ЗЗЗС) та розрахованим коефіцієнтом насиченості трансферину (КНТ) відповідно до сучасних рекомендацій [3]. Стан депо заліза визначали за рівнем сироваткового феритину (СФ) хемілюмінесцентним методом з використанням тест-системи «FER Immulite 2000» в умовах Луганської діагностичної лабораторії

У грудному молоці визначали концентрацію заліза фотометричним методом з використанням набору реактивів фірми «Пліва» (Чехія), йоду — церій-арсенітовим методом після попередньої обробки зразків (осаджування білків 1 % розчином фтороцтової кислоти та наступного центрифугування) в умовах Центральної науково-дослідної лабораторії Донецького національного медичного університету ім. М. Горького (n=61). Обробку результатів проводили за допомогою стандартного пакету програм Microsoft Excel 2007 з розрахунком параметричних та непараметричних критеріїв.

Результати дослідження та їх обговорення

При проведенні епідеміологічних досліджень забезпеченості популяційних груп залізом ВООЗ рекомендує використовувати найбільш дешеві способи (оцінку часто-

Таблиця 1
Лабораторні показники, що характеризують стан обміну заліза в організмі обстежених дітей

Показник	Всього (M±m) [95% ДІ] n=60	Хлопчики (M±m) [95% ДІ] n=31	Дівчатка (M±m) [95% ДІ] n=29
Гемоглобін, г/л	114,1±0,6 [112,8; 115,5]	116,5±0,6 [115,30; 117,70]	112,9±0,8 [11,23; 114,27]
Сироватковий феритин, мкг/л	37,4±5,0 [25,5; 47,1]	37,6±8,33 [21,10; 54,23]	31,25±8,18 [15,84; 46,85]
Сироваткове залізо, мкмоль/л	7,14±1,51 [4,18; 10,10]	6,97±1,56 [3,43; 10,50]	7,67±1,67 [5,49; 9,85]
Загальна зв'язувальна здатність заліза, мкмоль/л	69,99±3,07 [63,97; 76,01]	68,90±3,31 [61,41; 76,39]	73,25±2,25* [62,37; 84,13]
Латентна зв'язувальна здатність заліза мкмоль/л	62,81±2,40 [58,11; 67,51]	61,89±2,72 [55,74; 68,05]	65,57±0,71* [62,16; 68,97]
Коефіцієнт насиченості трансферину, %	9,96±1,92 [6,21; 13,72]	9,92±2,02 [5,32; 14,51]	10,1±1,84 [1,28; 18,92]

Примітка: * — вірогідність різниці з показником хлопчиків.

ти анемії за концентрацією Hb та/або гематокриту), проте можна застосовувати й більш високоартісні методи (визначення сироваткового заліза та загальної залізов'язувальної здатності сироватки, трансферину тощо). Для встановлення залізодефіциту в окремої людини комплекс обстеження також повинен включати одночасно декілька показників [7].

За офіційними статистичними даними, у 2011 р. в області було зареєстровано 1090 випадків анемії серед дітей грудного віку (поширеність склала 52,9/1000). Проведене дослідження продемонструвало наявність анемії у $34,9 \pm 1,5\%$ (331/948) дітей першого року життя, поширеність анемії перебільшувала офіційні дані у 6 разів ($349,2/1000$). Більшість обстежених дітей у 9-місячному віці мали нормальний рівень гемоглобіну ($65,1 \pm 4,8\%$). Серед дітей, які мали показник $Hb < 110$ г/л, у 331 була встановлена анемія легкого ступеня, в т.ч. у 6 випадках було діагновано анемію середнього ступеня тяжкості ($0,6 \pm 0,5\%$) (рис. 1).

Середній показник вмісту Hb крові склав $114,1 \pm 0,6$ г/л [95 % ДІ: 112,8; 115,5] із діапазоном коливань від 78 до 173 г/л ($Mo=110$, $Me=115$) (табл. 1). Проте зменшення концентрації гемоглобіну, як відомо, є вже маніфестним проявом ЗДС. Для розвитку лабораторних проявів сидеропенії характерне послідовне зменшення запасів феритину із зниженням його рівня у сироватці крові, підвищення 333С, зменшення рівня сироваткового заліза, поява мікроцитозу, зменшення кількості еритроцитів [3].

В групі обстежених дітей середній вміст СЗ був майже вдвічі нижчим за норму, а середній показник загальної зв'язувальної здатності сироватки перебільшував граничний рівень. Сироваткове залізо в нормальних умовах становить 1/3 загальної залізов'язувальної здатності сироватки, при його зниженні відбувається зростання 333С за рахунок зростання латентної залізов'язувальної здатності сироватки, через збільшення питомої ваги вільного «не зв'язаного із залізом» трансферину. В свою чергу одночасно визначалося й зниження КТН, оскільки при цьому зменшується кількість «зв'язаного із залізом» трансферину. Ці показники, що характеризують обмін заліза в організмі, не мали вірогідної різниці за статтю, окрім 333С та ЛЗЗЗ, які були вірогідно вищими у дівчат ($p < 0,05$).

Зниження рівня СЗ із збільшенням загальної зв'язувальної здатності сироватки реєструвалося у $87,5 \pm 6,1\%$ дітей, з них у кожній третій ($34,9 \pm 1,5\%$) визначався знижений вміст гемоглобіну, що свідчило про наявність залізодефіцитної анемії, а ще $52,6 \pm 6,4\%$ мали латентний дефіцит заліза (співвідношення ЛДЗ:ЗДА дорівнювало 1:1,5).

Вміст сироваткового феритину, як відомо, відображає запаси Fe в організмі та використовується для діагностики залізодефіцитних станів, тісно корелює з його тканинним депо та є міжнародно визнаним маркером запасів заліза в організмі [7]. Середній показник СФ у обстежених дітей перебував у межах норми та становив $37,4 \pm 5,0$ мкг/л ($min=2,4$, $max=163,0$) [95 % ДІ: 27,5; 47,1]. Критерієм виснаження тканинних запасів заліза, як відомо, вважається рівень СФ < 20 мкг/л незалежно від віку. Зниження показника нижче цього значення було встановлено у кожній другій дитині ($51,7\%$), з них $35,0 \pm 6,1\%$ обстежених дітей мали концентрацію СФ нижче 12 мкг/л, що підтверджувало залізодефіцитний характер анемії.

Серед дітей, у яких біла встановлена анемія, $8,2 \pm 1,5\%$ були народжені передчасно, в той час як серед дітей без анемії — $3,2 \pm 0,7\%$. Відношення шансів (ВШ) склало

2,8, [95% ДІ: 1,5; 5,3], відносний ризик (ВР) — 2,7 [95% ДІ: 1,4; 4,9], ($p_{\chi^2} < 0,01$).

Частота формування ЗДА у дітей, народжених матерями, які страждали на анемію під час вагітності, була вдвічі більшою, ніж у тих дітей, матері яких не мали цього патологічного стану: $23,9 \pm 1,9\%$ (79/331) проти $10,8 \pm 1,4\%$ (67/617), ($p_{\chi^2} < 0,05$); ВШ — 2,6 [95 % ДІ: 1,8; 3,7], ВР — 2,2 [95 % ДІ: 1,6; 3,0]. Це можна пояснити погіршенням стану матково-плацентарного кровотоку та функціонального статусу плаценти, які часто супроводжують анемію під час гестації та заважають адекватному формуванню внутрішньоутробного депо заліза. Крім того, вагітність у матерів, які мали анемію, частіше перебігала на фоні фето-плацентарної недостатності — 16,3%, проти 10,5% (ВШ — 1,7 [95% ДІ: 1,7, 2,5], ВР — 1,5 [95% ДІ: 1,1, 2,2], $p_{\chi^2} < 0,05$). Отримані дані збіглися з результатами інших дослідників, які довели, що у процесах антенатального депонування заліза в організмі плода вирішальну роль не застосовували феропротектори матково-плацентарний кровообіг та функціональний стан плаценти.

Профілактичне вживання матерями під час гестації залізовмісних вітамінно-мінеральних комплексів не завадило розвитку анемії у дітей в грудному віці: на фоні отримання дотації заліза вагітними анемія реєструвалася у $26,9 \pm 2,6\%$ дітей проти $17,4 \pm 1,9\%$ серед дітей, матері яких не застосовували феропротектори ($p_{\chi^2} > 0,05$).

Водночас антенатальна йодна профілактика мала позитивний вплив на забезпечення плоду мікронутрієнтами, що відбулося у зменшенні частоти неонатальної гіпертиреотропіємії, яка реєструвалася у $6,7 \pm 1,5\%$ новонароджених, проти $11,4 \pm 1,5\%$ у дітей, народжених матерями, які не отримували дотації йоду ($p < 0,05$). Крім того, серед немовлят, матері яких застосовували протягом всієї вагітності індивідуальну йодну профілактику, середній показник вмісту ТТГ склав $2,7 \pm 0,1$ мМО/л, $Me=1,8$ мМО/л, що було вірогідно менше, ніж у дітей, матері яких не вживали йодовмісних препаратів ($3,2 \pm 0,2$ мМО/л, $Me=2,3$ мМО/л, $p < 0,05$).

Природною профілактикою дефіциту макро- та мікроелементів у дітей перших місяців життя вважається виключно грудне вигодовування до 6-місячного віку. Проте при досягненні дитиною цього віку антенатальні запаси заліза виснажуються, та його метаболізм стає абсолютно залежним від надходження з їжею, а забезпечення йодом потребує щоденного постачання цього мікронутрієнту з перших днів життя, оскільки тривалих запасів йоду організм не депонує.

Серед обстежених дітей з анемією закінчили грудне вигодовування в першому півріччі життя $53,4 \pm 2,7\%$ (в т.ч. кожна третя — у перші 3 місяці), $46,5 \pm 2,7\%$ продовжували отримувати грудне молоко після 6-місячного віку поряд із введеними продуктами прикорму. У групі дітей без анемії спостерігалися аналогічні дані: $52,6\%$ дітей закінчили отримувати грудне вигодовування у першому півріччі життя, а $47,3\%$ продовжували природно вигодовуватися понад 6 місяців. Серед замінників грудного молока зазначалися дитячі молочні суміші, як вітчизняного, так і закордонного виробництва, що містили $0,8-1,2$ мг заліза на 100 мл готового продукту та $40-100$ мкг йоду в 1 літрі готової суміші. Тобто виключно грудне вигодовування протягом 6 місяців не зменшило ризик формування анемії на першому році життя порівняно із застосуванням адаптованих збагачених залізом молочних сумішей ($p_{\chi^2} > 0,05$).

У свою чергу йодне забезпечення дітей мало певні особливості. Так, медіана йодурії, яка є міжнародно визна-

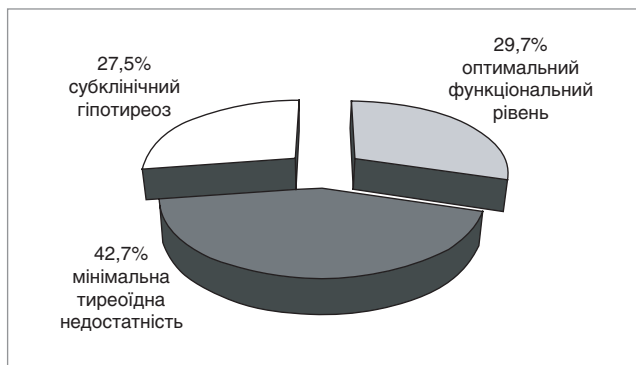


Рис. 2. Функціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи у обстежених дітей

ним критерієм оцінки йодної забезпеченості, у обстежених немовлят, які перебували на виключно грудному вигодовуванні, склала 82,9 мкг/л (min=24,5, max=445,5 мкг/л, 25 перцентиль — 62,2 мкг/л, 75 перцентиль — 178,4 мкг/л), була нижче граничного рівня та свідчила про недостатнє надходження мікронутрієнту. Лише у 36,8±7,1 % малюків йодурія була >100 мкг/л. Показник не залежав від паритету пологів, статі дитини, її маси при народженні та способу родорозрішення ($p>0,05$). Водночас, у дітей, які вигодовувалися адаптованими молочними сумішами, збагаченими йодом, та ще не отримували продуктів прикорму, Ме йодурії склала 268,0 мкг/л (min=58,6, max=481,3 мкг/л, 25 перцентиль — 179,1 мкг/л, 75 перцентиль — 414,3 мкг/л), а вміст йоду в сечі >100 мкг/л реєструвався у 96,0% дітей.

Враховуючі, що визначення розмірів щитовидної залози у дітей раннього віку не є інформативною ознакою функціонування тиреоїдної системи, вивчення стану гіпофізарно-тиреоїдної системи є оптимальним способом оцінки її функції. Дослідження показало, що рівень ТТГ в межах оптимальних значень (0,4–2,0 мОд/л) мали лише третина обстежених дітей грудного віку — 29,7±3,9% (рис. 2). Ще у 42,7±4,2% малюків встановлено ознаки мінімальної тиреоїдної дисфункції (підвищення ТТГ в межах 2,0–4,0 мОд/л), а 27,5±3,9% дітей знаходилися в стані субклінічного гіпотиреозу (рівень ТТГ вище 4,0 мОд/л при зниженні вільного Т4 до нижньої межі нормальних значень). Такі зміни мали місце як у дітей із неонатальною гіпертиреотропінемією, так і у тих, хто мав нормальний вміст неонатального ТТГ ($p>0,05$).

Середній вміст тиреотропіну у дітей першого року життя також перебував у межах мінімальної тиреоїдної дисфункції та склав 3,08±0,14 мМО/л [95% ДІ: 2,80; 3,36] (Ме=2,53, 25 перцентиль — 1,85 мМО/л, 75 перцентиль — 4,24 мМО/л). Встановлено помірний зворотний кореляційний зв'язок між вмістом ТТГ та гемоглобіну крові ($r=-0,4$).

Середній показник вільного тироксину у обстежених дітей перебував у межах норми та склав 15,44±0,51 пмоль/л [95% ДІ: 14,44; 16,44], 25 перцентиль — 13,7 пмоль/л, 75 перцентиль — 16,91 пмоль/л. Питома вага дітей, які мали низьконормальний (нижче 10 перцентиль) та знижений вміст fT4, становив 11,59±2,7 % (16/138). Встановлено інтенсивний кореляційний зв'язок між концентрацією вільного тироксину та сироваткового заліза ($r=0,7$) та зворотний зв'язок між рівнем fT4 та сироваткового феритину ($r=-0,4$).

Дослідження вмісту мікроелементів у грудному молоці встановило, що вміст заліза відповідав нормальному значенню (5,4 16,1 мкмоль/л) лише у 27,9±5,7 % (44/61)

проб (min=0,18, max=18,8 мкмоль/л). Середній показник не досягав нормального значення — 4,49±0,57 мкмоль/л [95 % ДІ: 3,42; 5,56], Ме=3,10 мкмоль/л (25 перцентиль — 1,60 мкмоль/л, 75 перцентиль — 5,50 мкмоль/л). У 73,7±5,6 % обстежених матерів концентрація мікроелементу у грудному молоці була меншою за нижню межу, а в 22,9±5,4 % зразків рівень заліза в грудному молоці був критично низьким (<25 перцентиль).

Вміст йоду в грудному молоці залежить виключно від його споживання матір'ю. За результатами проведеного дослідження концентрація йоду в грудному молоці також була низькою: середній показник склав 81,4±5,86 мкг/л [95 % ДІ: 69,98; 92,97], Ме=68,01 мкг/л (25 перцентиль — 53,61 мкг/л, 75 перцентиль — 90,21 мкг/л). Вміст йоду в грудному молоці, що відповідав нормативному показнику (>100 мкг/л), був виявлений лише у 21,3±5,2 % зразків; в 78,7±5,2 % встановлений знижений рівень, в т. ч. у 22,9±5,4% він був критично низьким.

За орієнтовними розрахунками дитина, яка перебуває на виключно природному вигодовуванні, в нормі щоденно отримує близько 854±118 мл молока. Невисока потреба дітей перших місяців життя у Fe звичайно легко покривається за рахунок грудного молока, що пов'язане із інтенсивним його всмоктуванням завдяки вмісту лактоферину та наявності специфічних рецепторів на епітеліальних клітинах слизової оболонки кишечника [6]. Проте добова потреба в залізі поступово зростає від 0,27 мг у новонародженого до 5–7 мг/добу у дітей у другому півріччі життя, тому очевидно, що більшість обстежених дітей не отримує адекватної кількості заліза, навіть враховуючі високий рівень біодоступності даного мікронутрієнту.

Засвоєння йоду з грудного молока є ще більшим (близько 95 %) [4,16]. Якщо враховувати, що об'єм грудного молока складає від 0,6 до 1,1 л/добу, та ґрунтуючись на рекомендаціях ВООЗ щодо потреби у йоді на першому році життя (90 мкг/добу), материнське молоко повинно містити мінімум 111 мкг/л йоду для покриття фізіологічної потреби дитини. Отримані результати щодо вмісту мікронутрієнту в грудному молоці свідчать, що лише кожна п'ята обстежена дитина отримувала необхідну кількість йоду.

Таким чином, переважна більшість дітей на першому році життя отримує недостатню кількість йоду та заліза, що сприяє формуванню дефіцитних станів. Така ситуація потребує застосування заходів індивідуальної профілактики дефіциту мікронутрієнтів у дітей грудного віку.

Висновки

1. Розвитку дефіциту заліза в грудному віці сприяють такі чинники, як недоношеність і дисфункція плаценти, які впливають на антенатальне депонування мікронутрієнту та обумовлюють скоріше виснаження цих запасів, а також знижений вміст заліза у грудному молоці внаслідок нераціонального харчування матері-годувальниці.
2. Недостатнє споживання йодовмісних продуктів матерями під час лактації обумовлює зменшення концентрації йоду в грудному молоці та знижене надходження мікронутрієнту до організму дитини.
3. З метою запобігання негативному впливу дефіциту мікронутрієнтів на фізичний та психомоторний розвиток дитини поряд із заходами антенатальної охорони плоду доцільно запроваджувати заходи щодо підвищення інформованості матерів-годувальниць з питань раціонального харчування та негативного впливу дефіциту йоду та заліза на стан здоров'я дітей, своєчасного застосування профілактичних заходів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анемии у детей: диагностика, дифференциальная диагностика, лечение / под ред. А. Г. Румянцев. — 2-е изд., доп. и перераб. — М.: МАКС Пресс, 2004. — 216 с.
2. Захарова М. Н. Коррекция дефицита железа у детей / М. Н. Захарова, Н. А. Коровина, А. Л. Заплатников // Лечащий врач. — 2008. — № 7. — С. 34—38.
3. Марушко Ю. В. Діагностика та терапія залізодефіцитної анемії у дітей / Ю. В. Марушко, О. О. Лісоченко // Дитячий лікар. — 2009. — № 1. — С. 63—66.
4. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. — М., 2010. — 68 с.
5. Діагностика залізодефіцитних станів у дітей: сучасний погляд на проблему / О. І. Сміян, Х. І. Васишин, М. Климовець, А. Шишчук // Вісн. СумДУ. — 2012. — № 1. — С. 105—110.
6. 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 // Pediatrics. — 2010. — Vol. 126(5). — P. 1040—1050.
7. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. — Geneva: WHO, 2001. — WHO/NHD/01.3.
8. Breast-milk iodine concentration declines over the first 6 mo postpartum in iodine-deficient women / H. M. Mulrine, S. A. Skeaff, E. L. Ferguson [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. — 2010. — Vol. 92(4). — P. 849—856.
9. WHO. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. — 3rd ed. — Geneva: WHO, 2007. — P. 1—98.
10. Zimmermann M. B. Iodine deficiency / M. B. Zimmermann // Endocr. Rev. — 2009. — Vol. 30(4). — P. 376—408.

ДЕФИЦИТ МИКРОНУТРИЕНТОВ (ЙОДА И ЖЕЛЕЗА) У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

Н. А. Белых

ДУ «Луганский государственный медицинский университет», Украина

Целью исследования было оценить обеспеченность йодом и железом детей грудного возраста и определить факторы, способствующие формированию дефицита этих микронутриентов.

Пациенты и методы. Проведен анализ медицинской документации та результатов неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз 948 детей, из них 456 (48,1 %) мальчиков и 492 (51,9 %) девочек. Концентрацию гемоглобина крови определяли у всех детей в 9-месячном возрасте. Концентрацию йода в моче с учетом медианы определяли у 138 детей грудного возраста (средний возраст — $5,2 \pm 1,1$ мес., 73 мальчика, 65 девочек), из них 61 ребенок находился исключительно на грудном вскармливании, 77 получали адаптированные молочные смеси, обогащенные йодом (60–100 мкг/л), и у 81 кормящей матери (средний возраст $26,2 \pm 2,2$ года). Функцию гипофизарно-тиреоидной системы детей ($n=138$) оценивали по уровню тиреотропина и свободного тироксина иммунохемилюминесцентным методом с использованием стандартных тест-наборов «Immolute 1000». Транспортный фонд организма оценивали у 60 детей грудного возраста по уровню сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки и вычисленным коэффициентом насыщенности трансферрина. Состояние депо железа определяли по уровню сывороточного ферритина хемилюминесцентным методом с использованием тест-системы «FER Immolute 2000».

В грудном молоке определяли концентрацию железа фотометрическим методом с использованием набора реактивов фирмы «Плива» (Чехия), йода — церий-арсенитовым методом после предварительной обработки образцов (осаждение белков 1 % раствором фторуксусной кислоты с последующим центрифугированием).

Результаты. Установлено, что во втором полугодии жизни у большинства детей выявлен латентный дефицит железа (52,6 %), а каждый третий ребенок имеет железодефицитную анемию (34,9 %). Дети, находящиеся на исключительно грудном вскармливании, получают недостаточное количество йода (медиана йодурии — 82,9 мкг/л). Продemonстрировано, что факторами, способствующими развитию дефицита железа на первом году жизни, являются недоношенность, осложненное течение беременности, нерациональное питание кормящей матери. Формирование йоддефицита обусловлено недостаточным поступлением йода при естественном вскармливании (медиана концентрации йода в грудном молоке — 68,0 мкг/л).

Выводы. Одновременно с мероприятиями антенатальной охраны плода целесообразно повышать информированность кормящих матерей по вопросам рационального питания и негативного влияния дефицита йода и железа на состояние здоровья детей, своевременного применения мер профилактики.

Ключевые слова: вскармливание, железодефицитные состояния; йодный дефицит; дети грудного возраста; грудное вскармливание.

MICRONUTRIENT DEFICIENCY (IODINE AND IRON) IN INFANTS

N.A. Belykh

SU «Lugansk State Medical University», Ukraine

The aim of the study was to assess the availability of iodine and iron in infants and to identify the factors which are contributing to the formation of this micronutrient deficiency.

Patients and methods. The analysis of the medical records and the results of neonatal screening on congenital hypothyroidism of 948 children the 456 (48.1%) of them boys and 492 (51.9%) of girls are conducted. The concentration of blood hemoglobin was measured in all children at the age of 9 months. The concentration of iodine in the urine taking into account the median is measured in 138 infants (median age $3,2 \pm 1,1$ months., 73 boys, 65 girls), the 61 of them were exclusively at breastfeeding, 77 of them received adapted milk formulas enriched with iodine (60–100 mg / L), and 81 of them nursing mothers (median age $26,2 \pm 2,2$ years). The function of the pituitary-thyroid system of children ($n = 138$) was evaluated by the level of thyrotrophin and free thyroxine by the method of immunohemiluminestentym with the use of standard «Immolute 1000» test kits. The transport fund body was evaluated in 60 infants by the level of serum iron, total iron binding capacity of serum and calculation of transferrin saturation. A state of iron repository was determined by the level of serum ferritin by chemiluminescence method using «FER Immolute 2000» test system.

The Concentration of iron in the breast milk is measured by the photometric method using a set of reagents by «Pliva» (Czech Republic), iodine 3 cerium-arsenite method after samples conditioning (protein precipitation with a solution of 1% trifluoroacetic acid followed by centrifugation).

Results. It is found that on the second half of life most children diagnosed latent iron deficiency (52.6%), and one in three children have iron deficiency anemia (34.9%). Children who are exclusively at breastfeeding do not get enough iodine (median of ioduria 82.9 mg / l). It is demonstrated that the factors which contribute the development of iron deficiency in the first year of life are prematurity, complicated pregnancy, poor nutrition of nursing mother. Formation of iodine deficiency is caused by insufficient intake of iodine during the breastfeeding (median iodine concentration in the breast milk 68.0 mg / l).

Conclusions. Along with the activities of antenatal care it is necessary raise awareness of breastfeeding mothers on nutrition and the negative impact of iodine deficiency and iron on children's health and timely use of prevention measures.

Key words: feeding, iron deficiency state, iodine deficiency, infants, breastfeeding.

ИСТОРИЯ ДЕТСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

Ребенок — это не взрослый в миниатюре. Об этом в 1847 году писал в своей книге «Педиатрика» Степан Хотовицкий. Прошло еще почти полвека, и ведущие медицинские умы пришли к выводу, что особый подход к пациентам детского возраста нужен и в стоматологии.



А.К.Лимберг (1856–1906), выдающийся врач-стоматолог, почетный член множества одонтологических обществ, в том числе Одесского, а также почетный член Киевского зубоврачебного общества.

Основателем детского зубо врачевания в России является Александр Карлович Лимберг. **В 1886 году** он организовал первую в стране бесплатную стоматологическую (зубо врачебную) амбулаторию для школьников. Через три года, **в 1889-м**, он выступил перед участниками Российского общества народного здоровья с докладом «О зубах учащихся и организации зубо врачебной помощи в школах». Комиссия под руководством А.К.Лимберга создала проект стоматологиче-

ской помощи детям — его представили российскому медицинскому сообществу **в 1896 году**. Этот проект стал основой мероприятий по плановой санации полости рта у детей школьного возраста. К такому решению подтолкнули выводы самого А.К.Лимберга: проанализировав пятилетние результаты работы школьных зубо врачебных амбулаторий, он отметил, что зубы у детей приходится удалять значительно реже, если проводится регулярная санация ротовой полости.

По данным на начало 1900-х годов, 95,4% московских детей нуждались в лечении зубов. Первые амбулатории, оказывавшие стоматологическую помощь детям, в российской столице организовывали за счет благотворительных взносов. **В 1919 году** в Москве работали уже 8 специализированных кабинетов, в которых обслуживали именно детей.

В 20–30 годах прошлого века врачи пришли к выводу, что оздоравливать нужно не только постоянные, но и молочные зубы. В этот же период в детскую стоматологическую практику вошло предупреждение аномальных прикусов. Тем не менее, специальность «врач-стоматолог детский» была введена в номенклатуру врачебных специальностей **в 1984-м**, через три года после обращения VII Всесоюзного съезда стоматологов к Минздраву СССР.

Удивительно, каким долгим был путь к признанию детской стоматологии. Еще Гиппократ (**460–372 гг. до н.э.**) описал клинику прорезывания зубов, отмечая, что при этом наблюдается зуд в области десен, лихорадка и понос, который особенно часто появляется в этот период у детей, склонных к запорам. Н.М.Максимович-Амбодик в своей книге «Искусство повивания или наука о бабичьем деле» **в конце XVIII века** изложил множество полезных данных о гигиене полости рта ребенка, описал заболевания зубов и слизи-

стой оболочки полости рта. Причины неправильного прорезывания зубов, виды аномалий и методы их устранения изложил российский хирург И.Ф.Буш в книге «Руководство к преподаванию хирургии», вышедшей в **1807 году**. В книге «Дентистика или зубное искусство лечения с приложением детской гигиены» А.М.Соболева, изданной в **1829 году**, детской стоматологии уделялось больше внимание. Алексей Соболев давал в своей работе рекомендации относительно того, «как содержать детей с самого рождения, дабы соблюсти их здоровье и сохранить зубы от порчи». Он же предложил классификацию аномалий прикуса и способы их лечения. О прорезывании зубов у детей, детских стоматологических заболеваниях и их профилактике, а также о гигиене полости рта в своей работе **1896 года** «Общая и частная терапия детского возраста» писал и выдающийся русский врач-педиатр Н.П.Гундобин.

В современных условиях обязательным атрибутом ухода за ротовой полостью и зубами как для взрослых, так и для детей является зубная щетка. Ее история начинается с жевательных пластинок. Ими пользовались жители Вавилона за много столетий до нашей эры. Постепенно жевательная пластинка превратилась в жевательную палочку. С одной стороны ее жевали, чтобы сделать чистящую поверхность шире, а другая сторона была заостренной и применялась в качестве зубочистки. Некоторые австралийские и африканские племена используют похожие чистящие палочки до сих пор.

Зубную щетку со щетиной придумали в Китае в **1498 году**. В качестве ручки использовали бамбук или фрагмент кости животного, а чистящим элементом служил ворс вепря. На Руси после трапезы также пользовались подобием современной зубной щетки, хотя ее скорее можно назвать «зубной метлой». Это была палочка с пучком щетины. Такой предмет гигиены среди крестьян распространен не был, его использовали в основном бояре. Им же Петр I велел применять для чистки зубов

толченый мел, нанесенный на влажную тряпочку. В народе же был в ходу способ попроще: уголь из березовой древесины. Зубы после такой чистки действительно белели, но вот выполоскать рот было непросто.

В Европе довольно долго чистка зубов при помощи щетки считалась делом неприличным. До **XVII века** там предпочитали пользоваться зубочисткой из гусиного пера или меди. Когда европейцы ознакомились с китайским изобретением, щетина вепря показалась им слишком жесткой, и ее заменили конским волосом. В XVII–XVIII веках особо прогрессивные европейские дантисты даже рекомендовали использовать щетку для зубов каждый день. Колонисты, прибывшие на Американский континент, также привезли с собой идею о необходимости использовать зубную щетку.

В **1938 году** натуральный ворс в зубной щетке заменили нейлоном, изобретенным годом ранее. Однако «искусственная» щетка была очень жесткой, и не пользовалась популярностью до **1950 года**, когда технологии позволили сделать нейлоновый ворс более мягким. Такие щетки не только больше понравились взрослым, но и активно начали использоваться для детей.

Идея электрической зубной щетки возникла еще в **1880 году**, но первая полноценно работающая от сети щетка была запатентована в Швейцарии лишь после Второй мировой войны. В **1960 году** она появилась на американском рынке, а в 1961 «научилась» работать от батареек.

Зубная щетка стала неотъемлемым элементом современности, и привыкать к ней мы начинаем с первых лет жизни. Насколько быстро ребенок принимает необходимость ежедневно чистить зубы, зависит в первую очередь от родителей. Но роль врача — не только стоматолога, но и педиатра — тоже приуменьшать не стоит, ведь именно специалист рассказывает родителям о том, когда и как приучать ребенка к этой гигиенической процедуре, и как воспринимать неудачи, сопровождающие процесс.

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

+IMF IV МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

Інновації в медицині-здоров'я нації

16 - 19 квітня 2013 року

Україна, Київ
ВЦ «КиївЕкспоПлаза», вул. Салютна, 2-6

Офіційна підтримка:

- Кабінет Міністрів України
- Комітет Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерство охорони здоров'я України
- Державна служба України з лікарських засобів

Генеральний партнер: **TOSHIBA**
Leading Innovation >>

Організатори:

Національна академія
медичних наук України

Співорганізатори:



Партнери:



MEDICAEXPO – Міжнародна виставка охорони здоров'я

Увесь спектр обладнання, техніки,
інструментарію для медицини

Всесвітньо відомі бренди

Нові торгові марки

Інновації та технології

MEDRadiology

MEDRehab&Physio

MEDLab

MEDCleanTech

MEDTech

MEDInnovation

MEDSolutions

MEDDent

PHARMAEXPO – Міжнародна фармацевтична виставка



II МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

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

Понад 40 науково-практичних заходів

Понад 14 000 спеціалістів

Понад 300 доповідачів-експертів галузі

Передбачена видача сертифікатів

MEDZoom – школи та майстер-класи
на діючому устаткуванні

InnovationZone – відкриті презентації
інноваційних розробок галузі охорони здоров'я



Одночасно з Форумом відбудеться
Міжнародна виставка медичного туризму, wellness та spa

Генеральний стратегічний партнер:



Генеральний інформаційний партнер:



Офіційні інформаційні партнери:



Фармацевтичний Кур'єр

Спеціалізований партнер:



Генеральний інтернет-партнер:



3 питань участі у Форумі:
3 питань участі у Конгресі:

+380 (44) 526-93-09 @ med@lmt.kiev.ua
+380 (44) 361-07-21 @ marketing@lmt.kiev.ua

www.lmt.kiev.ua



ІНСПІРОН®

Склад:

діюча речовина:

- 1) 1 таблетка містить фенспіриду гідрохлориду, у перерахуванні на 100% речовину, 80 мг;
- 2) 5 мл сиропу містять фенспіриду гідрохлориду 10 мг;

Лікарська форма. 1) Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
2) Сироп.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на респіраторну систему. Код АТХ R03D X03.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування гострих і хронічних запальних процесів ЛОР-органів і дихальних шляхів, хронічні обструктивні захворювання легень, в складі комплексної терапії бронхіальної астми.
- Сезонний та цілорічний алергічний риніт та інші прояви алергії з боку респіраторної системи та ЛОР-органів.
- Респіраторні прояви кору, грипу.
- Симптоматичне лікування коклюшу.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до фенспіриду або будь-якого з компонентів препарату.

Побічні реакції.

Рідко з боку серцево-судинної системи, нервової системи і з боку шкіри та підшкірної клітковини, з боку шлунково-кишкового тракту, астения, втомлюваність.

Фармакологічні властивості.

Інспірон® проявляє антибронхоконстрикторні та протизапальні властивості, зумовлені взаємодією декількох взаємопов'язаних механізмів:

- блокує H1-гістамінові рецептори і чинить спазмолітичну дію на гладку мускулатуру бронхів;
- чинить протизапальну дію;
- інгібує α1-адренорецептори, які стимулюють секрецію в'язкого слизу.

Дітям препарат застосовують тільки у вигляді сиропу.

Регістраційне посвідчення: ІМН1435/01/01 від 12.04.2011 р., ІД9922/01/01 від 18.05.2011 р.



Інспірон® – перший генеричний фенспірид в Україні

- цілеспрямована комплексна протизапальна дія по відношенню до дихальних шляхів¹
- дозволене застосування у дітей з перших днів життя²

¹на підставі інструкції з використання.

²зітям у віці від народження до 14 років рекомендовано використання тільки форми сиропу.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і АТ «Галичфарм».

Інформація виключно для лікарів та фармацевтів.

ЛІПОФЕРОН®

єдиний в Україні ліпосомальний
інтерферон альфа-2b
для перорального застосування¹

КОМФОРТНА АЛЬТЕРНАТИВА

ІН'ЄКЦІЙНИМ ФОРМАМ ТА РЕКТАЛЬНИМ СУПОЗИТОРІЯМ



Показання для застосування²:

- комплексна терапія уrogenітальної хламідійної інфекції у дорослих;
- профілактика і лікування грипу, гострих респіраторних захворювань у дорослих і дітей.

Побічна дія²

Враховуючи, що активною речовиною є рекомбінантний інтерферон альфа-2b, при парентеральному введенні викликає грипозоподібні побічні явища.

З приводу більш детальної інформації щодо препарату Ліпоферон® дивіться інструкцію для медичного застосування.

1. Дані незалежної маркетингової агенції ТОВ «СМД» від 05.09.12

2. Інструкція для медичного застосування препарату Ліпоферон®

Наказ МОЗ України № 133 від 24.02.2012. С. Р. № 863/11-300200000

