

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

ISSN 1992-5913

2(58)2014

Подписной индекс 09850

**Формула счастья
по-киевски**
стр. 12

**Терапия хронического
кандидоза полости рта
у детей**
стр. 32

**Медикаментозная
терапия кашля у детей**
стр. 53

**Универсальные протоколы
лечения по детской
гастроэнтерологии**
стр. 79

**Клинический случай
бруцеллеза**
стр. 116

**Отривін
Бебі**

Допоможемо носику малюка
дихати вільно разом з Отривін Бебі

**Отривін Бебі — ефективний і комфортний
комплекс для догляду за порожниною носа
у малюків від 0 до 2 років**



Легкість використання:

КРОК 1: зволжити порожнину носа
розчином для зрошення Отривін Бебі



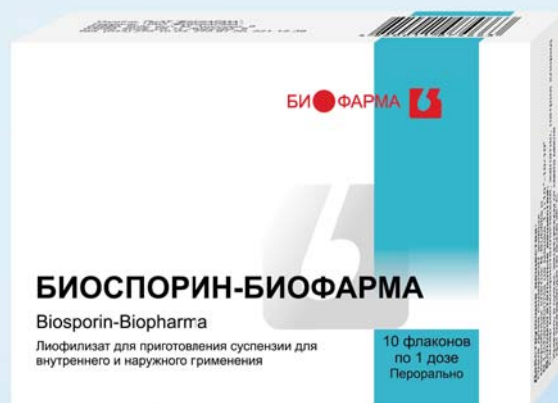
КРОК 2: звільнити порожнину носа
від слизового секрету за допомогою
аспіратора назального Отривін Бебі



Виробник усіх медичних виробів — Невардс Комаксим Хелс С.А., Швейцарія, Представництво в Україні: (02068, м. Київ, вул. Березняківська, 25) Тел: (044) 490-53-38; Факс: (044) 490-53-39. Рішення медичного виробу. Об'єктом торгівельного розпорядження, виданого Держздравом на підставі контролю якості лікарських засобів МОЗ України. № ЦА10556/2011 від 10.06.2011 р. — Рішення для зрошення порожнини носа Отривін Бебі кратів 5 мл №18; № ЦА10555/2011 від 10.06.2011 р. — Аспіратор назальний зі зміними насадками Отривін Бебі; зміни насадки Отривін Бебі — 3 шт.; зміни насадки Отривін Бебі — 10 шт. Зберігати у недоступному для дітей місці.

БИОСПОРИН-БИОФАРМА

- ✓ Самоэлиминирующий антагонист*
- ✓ Вырабатывает антибиотикоподобные вещества*
- ✓ Оказывает высокую антагонистическую активность по отношению к патогенной и условно-патогенной микрофлоре*
- ✓ Не влияет на представителей нормальной микрофлоры*



Р. с. № 677/12-300200000 приказ МЗ Украины № 554 от 23.07.2012

**Используется у детей с 3-х месяцев.
Разрешен к применению у беременных женщин
и кормящих матерей.**

Показания к применению:

- Лечение хронического афтозного стоматита**
- Острые кишечные инфекции (ОКИ)**
- Лечение реконвалесцентов после ОКИ**
- Лечение вульвовагинального кандидоза и бактериального вагиноза**
- Лечение дисбактериоза кишечника у детей **

Побочные действия: не выявлено.

Информация о лекарственном средстве для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических специалистов. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом и ознакомиться с инструкцией. Хранить в недоступном для детей месте.

* Похиленко В.Д., Перельгин В.В. Пробиотики на основе спорообразующих бактерий и их безопасность // Химическая и биологическая безопасность. – 2007. – № 2–3. – С. 27–28, 32–33.
** Выдержка из инструкции по медицинскому применению препарата.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ

03680, г. Киев,
ул. Николая Амосова, 9



тел./факс (044) 277 36 10
www.biofarma.ua



Плюс ефект

Для усунення болю у горлі*.



Плюс ефект
**Спеціальний механізм
точного розпилення.**

Септолете плюс має:

- **протівірусну***
- **антибактеріальну**
- **протигрибкову дію****
- **+ усуває біль у горлі.**



Випускається у формі спрею (для застосування вдома)
та у формі пастилок (для застосування на роботі та в дорозі).

Септолете® плюс

Септолете плюс. Містить цетилпіридинію хлорид і бензокаїн. Застосовується при болю у горлі.
Антисептик. Побічні ефекти: порушення з боку травного тракту, реакції підвищеної чутливості.

ТОВ «КРКА УКРАЇНА»

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



МАКСИМАЛЬНЕ ЗРОЩЕННЯ



Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання в професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками.

Рп. МОЗ України UA/12236/01/01 від 23.05.2012 р. Рп. МОЗ України UA/8560/02/01 від 25.11.2011 р.

Рп. МОЗ України UA/8560/01/01 від 16.08.2013 р.

* Септолете плюс у формі спрею, Септолете плюс мед та лайм.

www.krka.ua

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

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 — Антишкин 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. — чл.-корр. НАМН Украины, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии №2 НМУ им. А.А. Богомольца,
 зам. директора департамента кадровой политики, образования и науки МЗ Украины, начальник отдела образования МЗ Украины
 Научный редактор Л.И. Омельченко, доктор мед. наук, профессор, зам. директора
 ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

Директор проекта Бахтиярова Д.О.
 Ответственный редактор Космин Д.Е.
 Верстка и дизайн Щербатых В.С.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель редакционной коллегии Моисенко Р.А.

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

Абатуров А.Е.	Горбатиук О.М.	Каладзе Н.Н.	Лаббе Андре (Франция)	Осидак Л.В. (Россия)	Уманец Т.Р.
Багдасарова И.В.	Горленко Л. М.	Калюжная Л.Д.	Левцкий А.Ф.	Охотникова Е.Н.	Усонис В. (Литва)
Багмат Л.Ф.	Губертус фон Фосс (Германия)	Квашнина Л.В.	Маргынюк В.Ю.	Пагава К.И. (Грузия)	Чернышова Л.И.
Безруков Л.А.	Денисова М.Ф.	Клименко Т.М.	Марцинковский И.А.	Пархоменко Л.К.	Шадрин О.Г.
Бекетова Г.В.	Донская С.Б.	Климнюк Г.И.	Марушко Ю.В.	Прохоров Е.В.	Шамсиев Ф.С.
Белогорцева О.И.	Дука Е.Д.	Козлов Р.С. (Россия)	Мизерницкий Ю.Л. (Россия)	Рыков С.А.	(Узбекистан)
Беш Л.В.	Емец И.Н.	Козьярин И. П.	Нагорная Н.В.	Сенаторова А.С.	Шейман Б.С.
Богадельников И.В.	Ершова И.Б.	Кожара Ю.А.	Няньковский С.Л.	Смиян А. И.	Шишко Г.А. (Беларусь)
Буряк В.Н.	Зелинская Н.Б.	Коржинский Ю.С.	Овчаренко Л.С.	Сокур П.П.	Шулько Е.Е.
Георгиянц М.А.	Иванов Д.Д.	Коровина Н.А. (Россия)	Орлов Ю.А.	Терешенко А. В.	Юлиш Е.И.
Геппе Н.А. (Россия)		Косаковский А.Л.		Токарчук Н.И.	Юрцева А.П.
Гойда Н.Г.		Крамарев С.А.		Тяжкая А.В.	

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель редакционного совета Слабкий Г.А.

Аряев Н.Л.	Голубчиков М.В.	Дудина Е.А.	Корнев Н.М.	Проданчук Н.Г.
Бебешко В.Г.	Гордиенко С.М.	Дыкан И.Н.	Майданник В.Г.	Семиноженко В.П.
Бережнов С.П.	Горovenko Н.Г.	Кожара Ю.А.	Осташко С.И.	Смиян И.С.
Венцовский Б.М.	Гнатейко О.З.	Козьякин В.И.	Подольский В.В.	Янковский Д.С.

ЗАСНОВНИКИ ТА ВИДАВЦІ

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П.Л. ШУПИКА
 УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ СТРАТЕГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ МОЗ УКРАЇНИ
 БАХТІЯРОВА Д.О.
 ВИДАВНИЦТВО «ЕКСПЕРТ»

Видається при науковій підтримці Інститута педіатрії, акушерства та гінекології АМН України
 Затверджено вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика Протокол № 4 від 09.04.2014 р.
 Затверджено вченою радою Українського інституту стратегічних досліджень МОЗ України Протокол № 3 від 26.03.2014 р.
 Агестовано 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/>

Свідоцтво 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 28.03.2014 р.

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

Загальний наклад 10 000 прим. Зам. №18.04/01 від 18.04.2014

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

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

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи: А00 №77897 від 06.07.2009 р.

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

Переплатний індекс 09850

Усі статті рецензовані. Цілковите або часткове розмноження в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

© Національна медична академія післядипломної освіти МОЗ України, 2014

© Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України, 2014

© Бахтиярова Д.О., 2014

Журнал «Современная педиатрия» включен в науко-метрические базы данных:

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

Журнал «Современная педиатрия» реферировується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України

Внимание! Подписаться на журнал «Современная педиатрия»

Вы можете во всех отделениях связи Украины

Подписной индекс 09850

Киев 2014

НУРОФЕН®
ОРИГІНАЛЬНИЙ АНГЛІЙСЬКИЙ ІБУПРОФЕН

ВІД ЖАРУ ТА БОЛЮ

- **Препарат першого вибору - ібупрофен, згідно з рекомендаціями ВООЗ, для широкого використання у педіатричній практиці¹**
- **Виражений жарознижувальний ефект з 15-ї хвилини² та до 8 годин³**
- **Оптимальне співвідношення ефективності та профілю безпеки⁴**
- **Дозозалежний знеболюючий ефект⁵**



Нурофен® для дітей*
Суспензія з апельсиновим або
полуничним смаком,
100 мг/5 мл, по 100 мл у флаконі:

- Не містить цукру, барвників та консервантів
- Зручний шприц-дозатор



Нурофен® для дітей**
Суполіторії по 60 мг №10:

- Єдині суполіторії з ібупрофеном в Україні⁶
- При ускладненому пероральному прийомі
- Зручні під час сну



Нурофен®***
Таблетки вкриті, оболонкою, по 200 мг №8:

- Оптимальна, середньотерапевтична доза у кожній таблетці⁷
- Для дітей від 6 років, масою тіла від 20 кг

Література: 1. Использование ибупрофена для лечения детей: сравнительная аналгетическая и антипиретическая эффективность и безопасность, ВООЗ, 2011 www.who.int/entity/selection_medicines/committees/expert/18/applications/Ibuprofen_children.pdf. 2. Pelen F, Verriere F et al. Treatment of fever: Monotherapy with ibuprofen. Ibuprofen paediatric suspension containing 100mg per 5ml. Multi centre acceptability study conducted in hospital. *Annales de Pédiatrie* 1998; 45 (10): 719-728. 3. Kelsey M., Watson P et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1992; 52: 181-189. 4. Lesko S. M., Mitchell A. A. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA* 1995; 273 (12): 929-33. 5. Berlin L., Pons G. et al. Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus paracetamol (acetaminophen) in febrile children. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1992; 52: 182-189. 6. Proxima Research (R), 2013. 7. Perrott D.A. Efficacy and Safety of Acetaminophen vs Ibuprofen for Treating Children's Pain or Fever *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:521-526.

* Нурофен для дітей, суспензія оральна з полуничним смаком, Р.П. №UA/8233/01/01, дата останнього перегляду інструкції 23.08.2012; Нурофен для дітей, суспензія оральна з апельсиновим смаком, Р.П. №UA/7914/01/01, дата останнього перегляду інструкції - 23.08.2012

** Р.П. №UA/6642/02/01, дата останнього перегляду інструкції 29.03.2013

*** Р.П. №UA/6313/02/02, дата останнього перегляду інструкції 05.04.2013

Показання для застосування. Суспензія*, суполіторії** — симптоматичне лікування гарячки та болю різного походження у дітей віком від 3 міс. до 12 років з масою тіла не менше 5 кг (включаючи гарячку після імунізації, гострі респіраторні вірусні інфекції, грип, біль при прорізуванні зубів, біль після видалення зуба, зубний біль, головний біль, біль у горлі, біль при розтягненні зв'язок та інші види болю, у тому числі запального генезу). Таблетки*** — симптоматична терапія головного та зубного болю, дисменореї, невралгії, болю у спині, суглобах, м'язях, при ревматичних болях, а також при симптоматичній застуді і грипу у дітей від 6 років масою тіла > 20 кг. Побічна дія. Гіперчутливість може проявлятися у вигляді: неспецифічної алергічної р-ції та анафілаксії; загострення бронхіальної астми, бронхоспазму; різноманітних висипів на шкірі; з боку ШКТ: нудота, блювання, дискомфорт чи біль в епігастрії, послаблюючий ефект, можливе загострення або виникнення виразкової хвороби шлунка, кровотечі; з боку нервової системи: головний біль, запаморочення; з боку органів кровообігу: анемія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, лейкопенія; з боку системи сечовиділення: порушення функції нирок. При виникненні будь-якої побічної дії слід негайно припинити застосування препарату та забезпечити належний догляд. Протипоказання. Підвищена чутливість до ібупрофену або до компонентів препарату. Р-ції гіперчутливості (наприклад бронхіальна астма, риніт, набряк Квінке чи кропив'янка) після застосування ацетилсаліцилової к-ти або інших НПЗЗ. Виразкова хвороба шлунка у даний час або в анамнезі (2 і більше чітких епізодів загострення виразкової хвороби чи кровотеч). Кровотеча у верхніх відділах ШКТ або прорив в анамнезі, пов'язані з попереднім лікуванням НПЗЗ. Тяжка печінкова недостатність, ниркова недостатність, серцева недостатність, останній тримістр вагітності. За формами: спадкова непереносимість фруктози (суспензія); застосування одночасно з НПЗЗ, включаючи специфічні інгібітори ЦОГ-2 (таблетки). Повна інформація про препарат міститься в Інструкції для медичного застосування.

Інформація призначена для фахівців сфери охорони здоров'я для публікації у спеціалізованих виданнях, а також у матеріалах, що розповсюджуються на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Виробники. Суспензія*: Рекітт Бенкізер Хелскер (ЮКей) Лімітед, Денсом Лейн, Халл, Східний Йоркшир, NU8 7DS, Великобританія; **Суполіторії**:** Фамар С.А., Греція, Фамар Планта 49 км Афіни, Ламія Нешнл Роуд, 19011 Авлон, Греція; **Таблетки***:** Рекітт Бенкізер Хелскер Інтернешнл Лімітед, Тейн Роуд, Ноттінгем, Ноттінгемшир, NG90 2DB, Великобританія. Представник заявника в Україні: ТОВ "Рекітт Бенкізер Хаусхолд енд Хелс Кер Україна", м. Київ, просп. Московський, 28а, літера "Г", оф. 80. Тел.: +38 (044) 390 50 41.

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

MODERN PEDIATRICS

Scientific and Practical Journal

EDITORIAL BOARD AND COMMITTEE OF «MODERN PEDIATRICS» JOURNAL

Editor-in-Chief – Berezhnoi V.V.,
Doctor of Medical Science, Professor, Head of Pediatrics Department № 2
P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education 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)	Usonis V. (Lithuania)
Bagdasarova I.V.	Gorbatyuk O.M.	Kaladze N.N.	Levitsky A.F.	Parkhomenko L.K.	Chernyshova L.I.
Bagmat L.F.	Gorlenko L.M.	Kalyuzhnaya L.D.	Martinyuk V.Yu.	Prokhorov E.V.	Shadrin O.G.
Bezrukov L.A.	Hubertus von Voss	Kvashina L.V.	Martsinkovskiy I.A.	Rykov S.A.	Shamsiev F.S.
Beketova G.V.	(Germany)	Klimenko T.M.	Marushko Yu.V.	Senatorova A.S.	(Uzbekistan)
Belogortseva O.I.	Denisova M.F.	Klymnyuk G.I.	Nagornaya N.V.	Smiyan A.I.	Sheyman B.S.
Besh L.V.	Donskaya S.B.	Kozlov R.S. (Russia)	Nyan'kovskiy S.L.	Sokur P.P.	Shyshko G.O. (Belarus)
Bogadel'nikov I.V.	Duka E.D.	Kozyarin I.P.	Ovcharenko L.S.	Tereschenko A.V.	Shun'ko E.E.
Buryak V.N.	Yemets I.M.	Korzhinskii Yu.S.	Orlov Yu.A.	Tokarchuk N.I.	Yulish E.I.
Georgiyani M.A.	Ershova I.B.	Korovina N.A. (Russia)	Osidak L.V. (Russia)	Tyazhkaya A.V.	Yurtseva A.P.
Gepp N.A. (Russia)	Zelinskaya N.B.	Kosakovskiy A.L.	Okhotnikova E.N.	Umanets T.R.	

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.	Seminozhenko V.P.
Berezhnoi S.P.	Gorovenko N.G.	Zalesskaya V.V.	Ostashko S.I.	Smiyan I.S.
Ventskovskiy B.M.	Gnateyko O.Z.	Kozhyavkin V.I.	Podolskiy V.V.	Yankovskiy D.S.

FOUNDERS AND PUBLISHERS

P.L. SHUPIK NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION
 UKRAINIAN INSTITUTE OF STRATEGIC STUDIES, MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
 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 P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol № 4 from 09.04.2014 y.

Recommended by the Academic Council of the Ukrainian Institute of Strategic Studies, the Ministry of Health of Ukraine, Protocol № 3 from 26.03.2014 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 28.03.2014 y.

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

Total circulation is 10,000 copies. Ord. №18,04/01 from 18,04.2014

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, 2014

© Ukrainian Institute of Strategic Studies, Ministry of Health of Ukraine, 2014

© Bakhtiyarova D.O., 2014

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

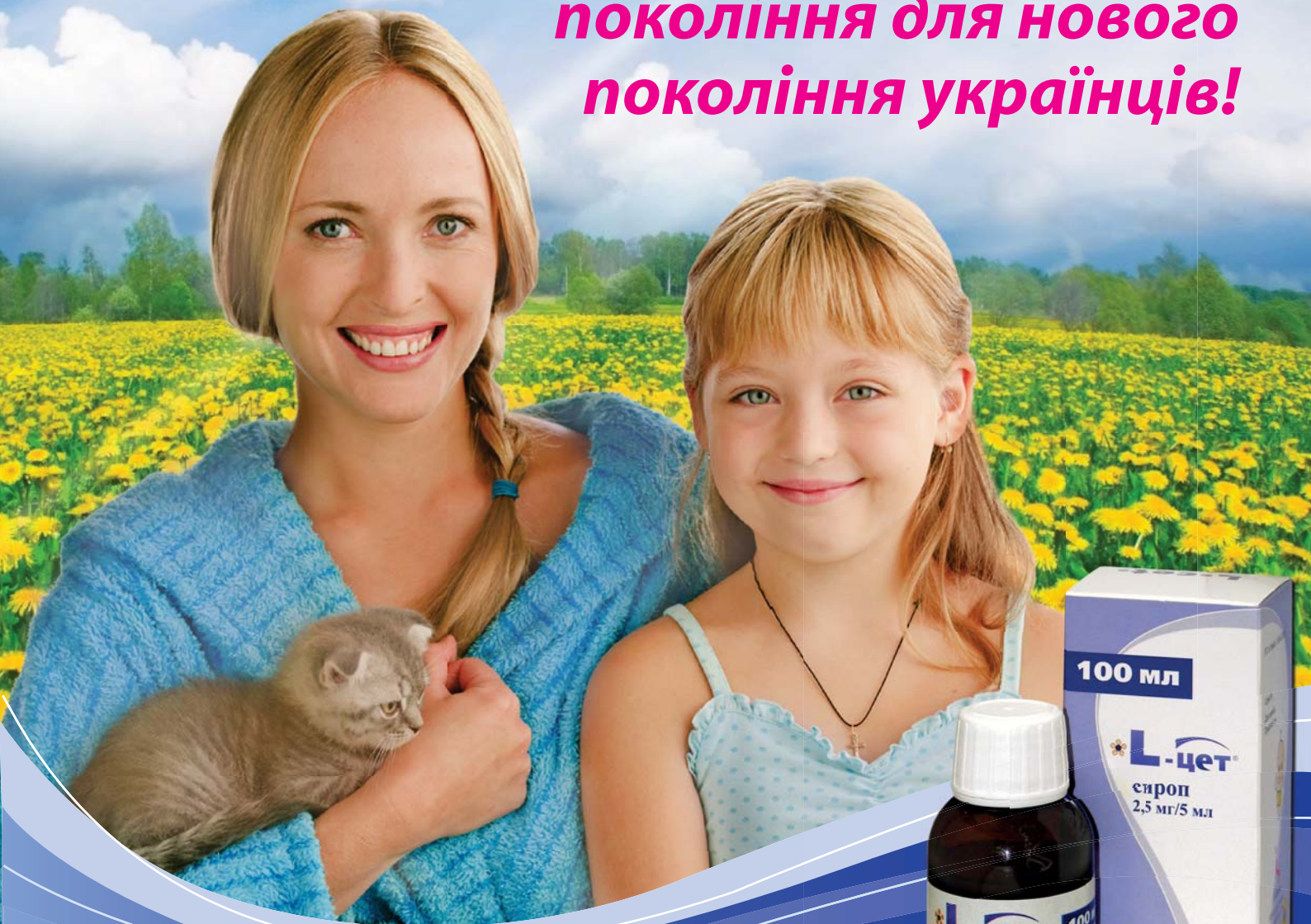
**Attention! Subscribe to «Modern Pediatrics» journal at all post offices of Ukraine
Subscription index 09850**

Kiev 2014



L-цет[®] сироп

**Антигістамінний
препарат нового
покоління для нового
покоління українців!**



Виробник:
«Кусум Фарм»
Україна, м. Суми
0 (44) 495 82 88
www.kusumpharm.com



Р. П. М03 України № UA/8612/02/01.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Склад лікарського засобу: діюча речовина: levocetirizine dihydrochloride; 5 мл сиропу містять левоцетиризину дигідрохлориду 2,5 мг. **Лікарська форма.** Сироп. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Похідні піперазину. **Показання до застосування.** Симптоматичне лікування алергічних ринітів, у тому числі цілорічних алергічних ринітів; хронічна ідіопатична кропив'янка. **Протипоказання.** Гіперчутливість до левоцетиризину, цетиризину або його первинної сполуки – гідазину. **Побічні ефекти.** З боку нервової системи: головний біль, сонливість, стомлюваність, слабкість. З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття. З боку органів зору: порушення зору. З боку гепатобіліарної системи: гепатит.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

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

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

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

MODERN PEDIATRICS

Scientific and Practical Journal

2(58)/2014

СОДЕРЖАНИЕ

СОЦИАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Формула счастья по-киевски. Вечные ценности, или как киевляне понимают категорию «счастье» в период тревожных и кризисных ситуаций

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Крамарьов С.О., Виговська О.В.

Досвід застосування препарату на основі гіпертонічного розчину морської води у практиці педіатра, сімейного лікаря: огляд літератури

Волоха А.П.

Інфекційні захворювання у пацієнтів з первинними імунodefіцитами

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ

Голюк К.О.

Сучасні аспекти проблеми недоношеності та перинатальної патології

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

Савичук Н.О.

Пробіотикотерапія хронічного кандидозу порожнини рота у дітей

Громнацька Н.М.

Значення вегетативного гомеостазу у формуванні метаболічного синдрому у дітей

Чернишова Л.І., Степановський Ю.С., Донської Б.В., Чернишов В.П., Раус І.В., Юрченко О.В.

Предиктори швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у перинатально інфікованих дітей

CONTENTS

SOCIAL INVESTIGATION

12 **The formula of happiness «a la Kiev». Eternal values, or as the people of Kiev understand the category of «happiness» between anxiety and crisis situations**

LECTURES AND REVIEWS

15 *Kramarev S.A., Vygovskaya O.V.*

Experience of the use of preparation based on hypertonic saline seawater in the pediatrician practice, family doctor. Literature review

20 *Volokha A. P.*

Infectious diseases in patients with primary immunodeficiency

PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

27 *Goliuk K.O.*

Modern aspects of problem of prematurity and perinatal pathology

TOPICAL QUESTIONS OF PEDIATRICS

32 *Savichuk N.O.*

Probiotic therapy of chronic oral candidiasis in children

35 *Gromnatska N.M.*

Importance of vegetative homeostasis in metabolic syndrome formation in children

40 *Chernyshova L.I., Stepanovskyy Y.S., Chernyshov V.P., Donskoy B.V., Raus I.V., Yurchenko O.V.*

Predictors of rapid HIV-infection progression of in perinatally infected children

Ідеальною їжею для грудної дитини є молоко матері, але, коли грудне вигодовування неможливе, NAN® може стати підходящою альтернативою.



Захист з маминою любов'ю

Ми створили дитячі суміші NAN® з комплексом «Перший захист», «Захист плюс» і «Захист та Ріст» для повторення функціональних переваг грудного молока. Дитячі суміші NAN® містять **живі біфідобактерії B_L®**, подібні тим, що існують у грудному молоці. Вони **сприяють укріпленню імунітету малюка**¹.

Тільки суміші NAN® містять білок OPTIPRO® – найбільш наближений до білка грудного молока². **Білок OPTIPRO®** не лише забезпечує **гармонійний ріст та розвиток дитини**³, але й допомагає захистити в майбутньому від захворювань, пов'язаних з надмірною вагою⁴.



¹Fukushima Y., 1998, Saavedra J. M. с соавт., 1994. ²Патент № EP 1220620B1. ³K. Mace, 2006, Ziegler E. с соавт., 2000.

⁴Koletzko B., von Kries R., Closa R. et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. AJCN, 2009;89:1.

Інформація тільки для медичних працівників. NAN® 1 – для дітей з народження, NAN® 2 – для дітей з 6 місяців.

NAN® 3 – для дітей з 12 місяців, NAN® 4 – для дітей з 18 місяців, не є замінниками грудного молока.

Питання і побажання направляти за адресою: ТОВ «Нестле Україна» а/с 125, Київ, 04070.

info@ua.nestle.com – www.nestle.ua; www.nestlebaby.com.ua Тел.: 0 800 500 604 (дзвінки зі стаціонарних телефонів в Україні безкоштовні).

© Власник торговельних марок : Сосьете де Продюї Нестле С.А., Ве́ве, Швейцарія

* Від дати заснування компанії в Швейцарії.



ВАЖЛИВЕ ЗАУВАЖЕННЯ: Ідеальною їжею для дитини є молоко матері. Перед застосуванням потребує консультації з лікарем. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ)** рекомендує винятково грудне вигодовування. Компанія НЕСТЛЕ підтримує цю рекомендацію. Відповідно до рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ)**, вагітних та породілей необхідно інформувати про переваги грудного вигодовування, звертаючи особливу увагу на те, що саме воно забезпечує найраціональніше харчування та імунітет дітей. Жінкам, які народили дітей, потрібно пояснити методи підготовки та підтримки лактації, роблячи акцент на необхідності збалансованого харчування самої жінки, як під час вагітності, так і після пологів. Слід переконати жінку в неприпустимості необґрунтованого введення часткового харчування дитячими сумішами із пляшечки або іншої їжі та напоїв, тому що це може негативно позначитися на грудному вигодовуванні. Крім того, жінки повинні знати про те, що повернутися до грудного вигодовування дуже складно. Даючи пораду молодій матері про використання дитячої суміші, необхідно звернути її увагу на соціальні та фінансові наслідки такого рішення. Отже, якщо дитина перебуває винятково на штучному вигодовуванні, то в тиждень потрібно більше 1 упаковки (400 г) суміші. Тому при прийнятті рішення про штучне вигодовування жінка повинна враховувати витрати та фінансові обставини родини. Жінкам необхідно нагадати, що грудне молоко не тільки найкраще, але й найбільш заощадливе харчування для грудних дітей. Якщо прийнято рішення про штучне вигодовування, дуже важливо навчити жінку методам правильного готування суміші. При цьому особливу увагу слід звернути на те, що використання некип'яченої води, нестерилізованих пляшечок, а також неправильне розведення суміші можуть стати причиною захворювання дитини. **Див. Міжнародний кодекс з маркетингу замінників грудного молока, схвалений Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я в резолюції WHA 34.22 у травні 1981 року.

Ковтюк Н.І., Нечитайло Ю.М.

Якість харчування та особливості ліпопротеїнового профілю у дітей з вегетативними дисфункціями

Marushko R.V.

Effect of intakes of N-3 long chain polyunsaturated fatty acids during pregnancy and early childhood on development, morbidity and immunity of infants in first year of life: cross-sectional study

ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Марушко Ю.В., Грачова М.Г.

Кашель у дітей: медикаментозна терапія

Чернишова Л.І., Гільфанова А.М., Бондаренко А.В., Якимович С.А., Рабош О.В., Яновська В.В., Глушкевич Т.Г., Лимар Т.В., Помаз Г.М., Власенко Н.О.

Вплив ранньої соціальної активності на назофарингеальне носійство *S. pneumoniae* та розподіл серотипів пневмокока у дітей перших п'яти років життя

Тяжка О.В., Ванханова Т.О., Яременко Л.М.

До питання профілактики респіраторної захворюваності дітей дошкільного віку, які перебувають під впливом тютюнового диму внаслідок паління батьків

КАРДИОРЕВМАТОЛОГИЯ

Бережний В.В., Романкевич І. В.

Функціональний стан ендотелію у дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит

Секелик Р.І., Острась О.В., Артеменко Є.О., Павлова А.О., Куркевич А.К.

Діагностика аномального відходження лівої коронарної артерії від легеневої артерії

УНИВЕРСАЛЬНЫЕ ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ ПО ДЕТСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді

Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки

44 *Kovtyuk N.I., Nechitailo Y.M.*

Quality of eating and features of lipoprotein profile in children with vegetative disfunctions

47 *Marushko R.V.*

Effect of intakes of N-3 long chain polyunsaturated fatty acids during pregnancy and early childhood on development, morbidity and immunity of infants in first year of life: cross-sectional study

THE UPPER AND LOWER RESPIRATORY TRACT DISEASES

53 *Marushko Y., Grachova M.G.*

Cough in children: medical therapy

58 *Chernysheva L.I., Gilfanova A.M., Bondarenko A.V., Yakimovitch S.A., Rabosh O.V., Yanovskaya V.V., Glushkevichi T.G., Limar T.V., Pomaz G.M., Vlasenko N.O.*

Effect of early social activity in *S. pneumoniae* nasopharyngeal carriage and distribution of pneumococcus serotypes in children of the first five years of life

64 *Tyazhka O.V., Vankhanova T.O., Yaremenko L.M.*

Prevention of respiratory morbidity in preschool age children, effected by tobacco smoke because of smoking parents

CARDIORHEUMATOLOGY

70 *Beregnoi V., Romankevych I.*

Endothelial function status in children with juvenil rheumatoid arthritis

76 *Sekelyk R.I., Ostras O.V., Artemenko E.A., Pavlova A.A., Kurkevich A.K.*

Diagnostics of anomalous origin of the left coronary artery arising from pulmonary artery

UNIVERSAL TREATMENT PROTOCOLS FROM PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY

79 **Uniform clinical protocol of health care for children with functional disorders gallbladder and sphincter of Oddi**

83 **Uniform clinical protocol of health care for children with gastric ulcer and duodenal ulcer**

Цефіікс

Вчасно в потрібному місці



- Широкі клінічні випробування та багаторічний досвід застосування цефіксиму показали його високу ефективність при гострих та ускладнених формах урологічної інфекції^{1,2}.
- Цефіксим ефективний при кишкових інфекціях, що викликані штамми сальмонел, шигел, патогенних ешерихій, що стійкі до дії антибіотиків, які традиційно використовуються при лікуванні цих захворювань¹.
- Може використовуватися на пероральному етапі ступеневої терапії після застосування парентеральних цефалоспоринів III-IV генерації³.

1. ИЛ. Фомина, ЛБ. Смирнова. Современное значение орального цефалоспорина III поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций.
2. НА. Корвина, ЗБ. Мукулдза, ИН. Захарова, ЕМ. Овсянникова, ВИ. Свиницкая. Пероральные цефалоспорины III поколения при воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей.
3. ЛС. Странчунский, СН. Козлов. Современная антимикробная химиотерапия. /Руководство для врачей/.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФІКС

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

Р.л.:NeUA/4151/01/01, NeUA/4151/02/01.



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.

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Абатуров О.Е., Герасименко О.М.

Эффективность эрадикации *helicobacter pylori* при поеднаному застосуванні антибактеріальної та пробіотичної терапії у дітей, хворих на хронічний гастродуоденіт

Абдуллин Р.Ф., Кондратенко Е.Г., Кошик Е.А., Иванов Д.В.

Морфологическая характеристика интрупанкреатической добавочной селезенки у новорожденных и детей первого года жизни

Иванько О.Г.

Клинические аспекты антибиотикоассоциированной диареи у детей

Пархоменко Л.К., Страшок Л.А., Бузницкая Е.В., Исакова М.Ю., Завеля Е.М., Ещенко А.В.

Неалкогольная жировая болезнь печени — компонент метаболического синдрома в детском и подростковом возрасте

НЕФРОЛОГИЯ

Буряк В.Н., Бабич В.Л.

Характер общей иммунологической резистентности у детей с хроническим необструктивным пиелонефритом

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Рымаренко Н.В., Дедюра Е.Н., Мазина Э.Р., Ивановский С.В., Джемилева Х.Ш.

Бруцеллез — редкое, но все еще существующее заболевание (клинический случай)

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Детская коляска, «запряженная» мамой

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

90 Abaturov A.E., Gerasymenko O.N.

Eradication efficacy *helicobacter pylori* the combined use of antibacterial and probiotic therapy in children with chronic gastroduodenitis

95 Abdullin R.F., Kondratenko E.G., Koshyk E.A., Ivanov D.V.

The morphological characteristic of intrapancreatic accesory spleen at newborns and children of the first year of life

101 Ivanko O.G.

Clinical aspects of antibiotic-associated diarrhea in children

107 Parkhomenko L.K., Strashok L.A., Buznitskaya E.V., Isakova M.Yu., Zavelya E.M., Eshenko A.V.

Nonalcoholic fatty liver disease — a component of the metabolic syndrome in the infancy and adolescence

NEFROLOHYIA

111 Buryak V.N., Babich V.L.

The character of the general immunologic resistance of chronic non-obstructive pyelonephritis in children

CLINICAL CASES

116 Rymarenko N.V., Dedura E.N., Mazinova E.R., Ivanovskiy S.V., Dzhemilova H.S.

Brucellosis — rare but stil existing illness (case study)

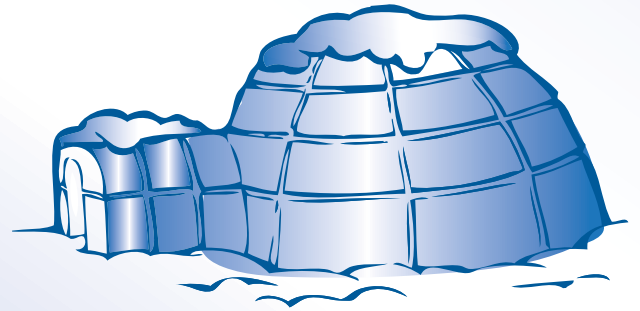
HISTORY OF MEDICINE

119 Buggy «harnessed» by mom

Cefpodoxime Proxetil

Цефодокс

Дружній,
завдяки технології Prodrug*



* Проліки

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: 5 мл суспензії містять цефподоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг; 1 таблетка містить цефподоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг. Лікарська форма: порошок для оральної суспензії, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: протимікробні засоби для системного застосування, інші β-лактамні антибіотики, цефалоспорины III покоління, Код АТС J01D D13. Показання: інфекції, спричинені чутливими до цефподоксиму збудниками: ЛОР-органі (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, ускладнені 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); неускладнені інфекції уретрит. Протипоказання: підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспоринових, пеніцилінів, дитячий вік до 5 місяців (суспензія) або до 12 років (таблетки); суспензія: спадкова непереносимість галактози, дефіцитом лактази або синдром мальабсорбції глюкози/галактози. Спосіб застосування та дози: слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Дітям віком від 5 місяців до 12 років призначають у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у два прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальною функцією нирок рекомендовані такі дози: Інфекції ЛОР-органів: синусит - 200 мг двічі на добу, інші інфекції (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) - 100 мг двічі на добу; інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) - 100-200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції сечовивідних шляхів: верхніх (гострий пієлонефрит) - 200 мг двічі на добу; нижніх (цистит) - 100 мг двічі на добу; інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки) - 200 мг двічі на добу; неускладнені гонококові уретрит - 200 мг одноразово. Побічні реакції: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибами роду *Candida*, нечутливими до цефподоксиму, еозинофілія, гіперчутливість, анафілактичні реакції, зневоднення, подагра, периферійний набряк, збільшення маси тіла, 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, макульозні висипання, грибовий дерматит, злушчування, сухість шкіри, випадання волосся, везикулозні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, гематурія, інфекції сечових шляхів, метрорагія, дизурія, часті сечовиділення, протейнурія, вагінальний кандидоз, застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцебиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія, порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах, дискомфорт, втомлюваність, астенія, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у попереку), гарячка, генералізований біль, мікробіологічне дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція, набряк обличчя, бактеріальні інфекції, паразитарні інфекції, підвищення показників функціональних печінкових тестів АСАТ, АлаТ, рівня лужної фосфатази, білірубіну, сечовини і креатиніну, 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.н.: №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 ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення в 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.

Вечные ценности, или как киевляне понимают категорию «счастье» в период тревожных и кризисных ситуаций

Сегодня, когда в нашей стране так много беспокойства и смятения, раздоров, ссор, непонимания, очень важно найти что-то, что нас может объединить и придать силы для дальнейших действий с целью свершение положительных, правильных и обязательно добрых, гуманных дел. События последних месяцев, которые произошли в Украине, не оставили никого равнодушным. Напряженная политическая и экономическая ситуация в стране породила отрицательные эмоции — страх, растерянность, разочарование, панику и даже элементы агрессии. Казалось бы, в таких стрессовых ситуациях не время думать о счастье. Но в то же время именно сейчас, когда много поставлено на кон, а каждый день несет в себе тревожную неопределенность, происходит переоценка ценностей. И именно сейчас важно и необходимо задуматься о вечных и неизменных вещах, таких, как, например, счастье.

Именно в такие тяжелые и неоднозначные периоды, человек возвращается к истокам и действительно важным жизненным принципам, а все второстепенное уходит на второй план. Не закрывая глаза на то, что сегодня происходит, и принимая сегодняшний день таким, какой он есть, мы должны стремиться во что бы то ни стало и не смотря ни на что — к лучшему, более светлому, радостному и... счастливому будущему. Это и должно быть нашим ориентиром.

Каким образом это можно сделать? Для этого мы спросили у тысячи жителей Киева, что они думают о счастье, насколько они счастливы сейчас, чего им не хватает для счастья и что они делают для того, чтобы быть счастливыми. Нашими собеседниками были люди разного возраста (от 18 до 77 лет) и разных профессий, с разными уровнями дохода и занимаемыми должностями.

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

Формула счастья для каждого человека индивидуальна. Общего рецепта, как «заставить» человека радоваться жизни, не существует. На протяжении многих веков люди пытались найти те потребности, удовлетворение которых сделало бы их счастливыми. Бывает, порой, что человек достигает всевозмож-

ных высот, имеет высокий социальный статус и всевозможные материальные блага, но при этом чувствует себя глубоко несчастным. А бывает наоборот, не имея ничего за душой, человек ощущает себя абсолютно счастливым.

Из чего же тогда состоит счастье для киевлян?

Многие киевляне склонны к мысли, что счастье — это чувство, ощущение эмоционального подъема от осознания действительности. Оно может быть долгосрочным или может длиться всего лишь одно мгновение. Однако основой счастья являются неизменные человеческие ценности: наличие семьи, ее благосостояние и обеспеченность, крепкое здоровье, любовь, материальное благополучие, внутренняя гармония с собой (рис. 1).

В эти суровые и сложные для Украины дни очень важной составляющей счастья стали мир и спокойствие в стране, стабильность и уверенность в завтрашнем дне, а также наличие достаточной суммы денег. Поэтому, думаем, что с тезисом о счастье в современных условиях «чтоб на улицах было мирно, чтоб не стреляли, чтоб люди улыбались» согласятся все.

Если говорить о гендерных различиях в понимании счастья, то такая ценность, как «наличие семьи,



Рис. 1. Понимание «счастья» глазами киевлян

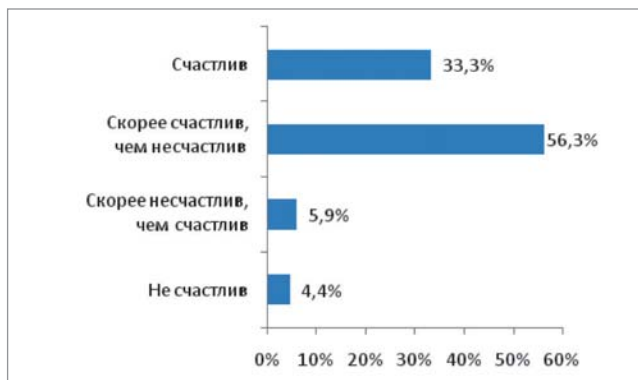


Рис. 2. Ощущение собственного счастья киевлянами

ее благосостояние и обеспеченность», является очень важной составляющей ощущения счастья, как для мужчин, так и для женщин. Но мужчины больше, чем женщины, обеспокоены материальным благополучием своих семей.

Однако среди мужчин весомость семьи как важной составляющей счастья возрастает с возрастом. Так, если в возрасте от 18–25 лет только 2,3% мужчин называют семью и ее благосостояние как счастье, то в возрасте 26–35 лет — это уже 4,65%, а старше 45 лет — 9% населения. А вот понимание счастья среди представительниц прекрасного пола зависит от возраста и напоминает комические и анекдотические истории. В возрасте от 18 до 25 лет юные леди считают, что счастье можно найти в большой и взаимной любви. Но затем, в возрасте от 26 до 35 лет, в понима-



Рис. 3. Чего киевлянам не хватает для счастья

нии о счастье преобладают материально-денежные представления. А уже в более старших возрастных группах женщины снова возвращаются к семейным ценностям и считают главной основой своего счастья большую и благополучную семью и настоящие гармоничные взаимоотношения.

О состоянии здоровья, как о составляющей счастья, больше переживают женщины. Причем, упоминание его в «формуле счастья» становится тем чаще, чем старше человек.

В большинстве своем, женщины более эмоциональны и, по всей видимости, отдают себе отчет

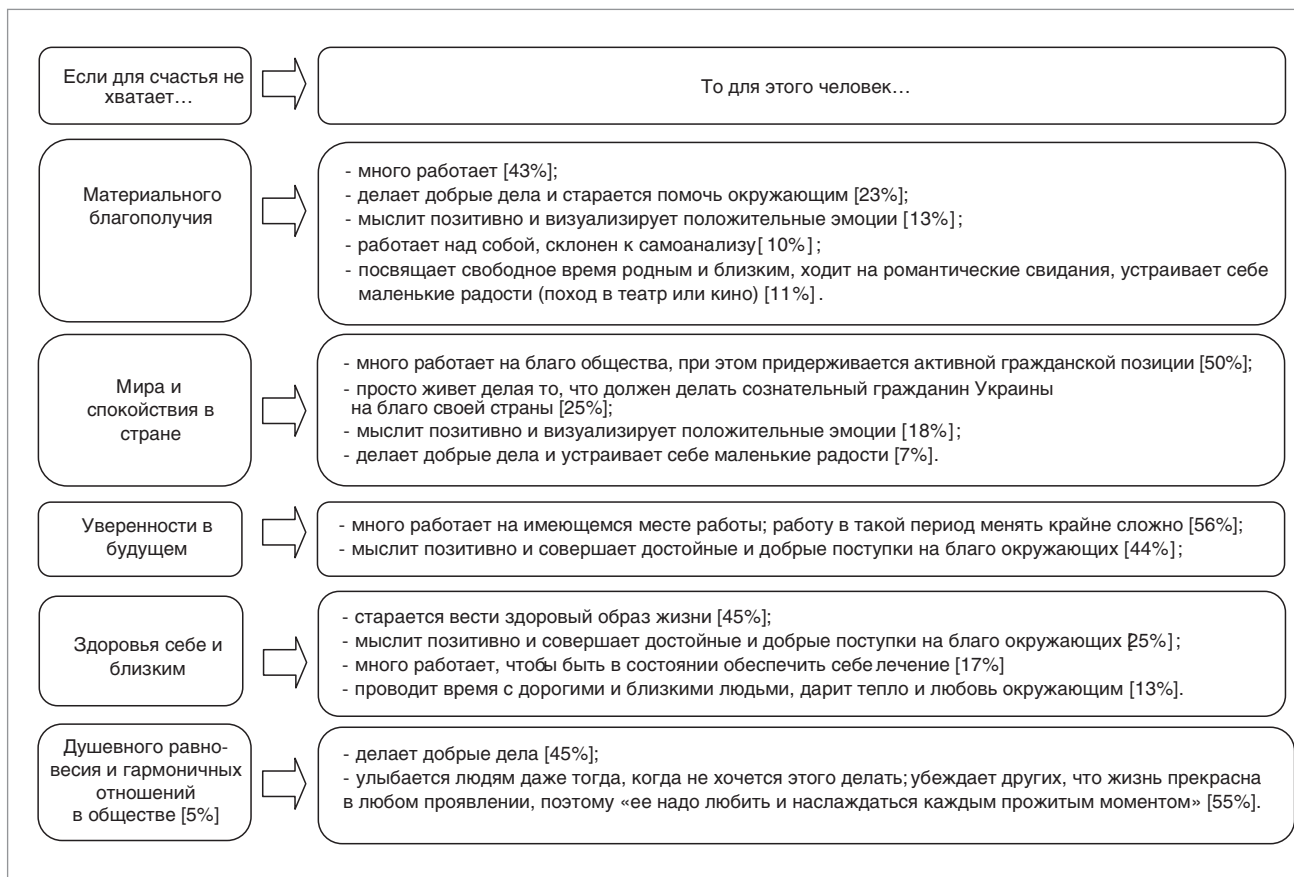


Рис. 4. Что люди делают, чтобы быть счастливыми в разных жизненных ситуациях

в том, что они испытывают или могут испытывать ощущение счастья чаще, чем мужчины. Но есть вещи, которые мужчин волнуют больше, чем женщин. Это счастье, которое возникает на фоне чувства, что ты кому-то нужен, нормальных отношений с родственниками, уважение в обществе друг к другу.

Насколько счастливы киевляне сегодня?

Несмотря на все события, которые произошли, происходят и обязательно произойдут у нас в стране, большая часть киевлян считает себя счастливыми людьми (рис. 2). Это значит, что давление мегаполиса, стресс и суета, нестабильность и агрессия не сломили в наших гражданах воли к победе, оптимизма и веры в лучшее будущее, ответственность за которое они не боятся на себя взять.

Мы хотим еще раз подчеркнуть, что скорбим вместе со всем народом о погибших и раненых. Мы склоняем головы перед теми, кто боролся и борется за идею и лучшее будущее. Но при этом хотим обратить внимание на положительный факт, что несмотря на произошедшие события, народ Украины не утратил веру в лучшее будущее. За что спасибо каждому нашему гражданину.

Чего же не хватает киевлянам для счастья сегодня?

В целом, большинству опрошенных киевлян для ощущения себя счастливыми, не хватает материального благополучия. Так, отсутствие денег, как основную преграду к счастью, отметило 29,4% респондентов (рис. 3). Данная причина лидирует как среди мужчин, так и среди женщин.

Революционные события в стране также были названы одной из причин, почему 10,3 % киевлян не могут быть счастливыми сегодня. Отсутствие уверенности в будущем и стабильности, семьи и детей, любви, вызывает больше поводов для беспокойства у мужчин, а вопросы недостаточного материального благополучия, сохранения мира и спокойствия, здоровья, душевной гармонии в себе и с окружающими больше волнуют женщин.

А теперь, что же делают киевляне, чтобы быть счастливыми?

Надо отметить, что киевляне оказались очень сознательными в своей погоне за синей птицей счастья. В целом, для того, чтобы быть счастливыми, вне зависимости от причины, жители столицы много

и усердно работают. Также можно сказать, что ритмы большого города не сказались негативно на его гражданах — многие киевляне для того, чтобы ощущать себя счастливыми, стараются делать добрые дела и помогать людям. А также киевляне стараются позитивно мыслить и визуализировать приятные эмоции. О том, что люди делают для того, чтобы быть счастливым в зависимости от разных причин, показано на рисунке 4.

Приятно видеть и осознавать, что наши люди стремятся к лучшему и прикладывают усилия для того, чтобы обрести то загадочное ощущение счастья, которое у каждого свое. Примечательно, что в данном случае получили равномерные результаты по возрастным квотам и гендерному признаку: и мужчины, и женщины, и молодые и взрослые одинаково понимают, что само ничего не приходит. А значит, чтобы реализовать свою мечту к точно запланированному сроку, необходимо над этим работать.

Счастье, в целом, очень абстрактная и зыбкая категория. О ней, наверное, можно говорить по-разному. Человек может иметь все, и при этом оставаться несчастным, а может лишиться многого, но при этом не утратить веру в светлое будущее. Главное, наверное, о чем не стоит забывать, так это то, что, как говорил Л. Н. Толстой, «человек обязан быть счастливым».

Пройдет время и, возможно, представление людей о счастье изменится. Дай Бог, чтобы «Мир, благополучие и процветание» нашей страны были понятны по определению, и об этом не приходилось задумываться.

Мы желаем счастья всем, прочитавшим данную статью, их друзьям, семьям и родственникам.

А напоследок предлагаем запустить цепную реакцию добра. Пусть каждый прочитавший эту статью, сделает что-то доброе и приятное в адрес окружающих его людей. Посмотрим, может работа над собой изменит нашу жизнь быстрее, чем политики?

**Татьяна Примак,
д.э.н., профессор,
Катерина Яворская
Украинское Рейтинговое Агентство
www.ratingua.com.ua**

С.О. Крамарьов, О.В. Виговська

Досвід застосування препарату на основі гіпертонічного розчину морської води у практиці педіатра, сімейного лікаря: огляд літератури

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

Резюме. Показано благотворні властивості морської води на організм людини. Наведено досвід використання препарату Аква Маріс спрей для горла у лікуванні гострих та хронічних запальних захворювань глотки у дітей. Показано високу клінічну ефективність та гарну переносимість препарату.

Ключові слова: морська вода, гіпертонічний розчин, аква маріс спрей для горла, досвід.

Морська вода являє собою водний розчин багатьох хімічних речовин і містить майже усі відомі хімічні елементи. Основні з розчинених речовин — солі практично повністю дисоціюють на іони (позитивні — катіони та негативні — аніони) [13,16]. У чистій морській воді виділяють 11 головних розчинених компонентів: іони натрію, іони магнію, кальцію, калію, стронцію, хлоридні іони, сульфатні іони, гідрокарбонатні іони, бромідні іони, молекули борної кислоти, фторидні іони [17]. На них припадає понад 99,9% усіх розчинених у морській воді речовин. У відсотковому відношенні солі розподіляються наступним чином: хлористий натрій займає домінуюче місце і складає 77,8%, потім йдуть хлористий магній (англійська сіль) — 4,7%, сірчаноокислий кальцій — 3,6%, сірчаноокислий калій — 2,5%, вуглекислий калій — 0,3%, бромистий магній — 0,2% та ін. [16,17].

Морська вода — складний природний комплекс, фізичні та хімічні властивості якого можна використовувати з лікувальною метою [16,17].

Враховуючи вищенаведене, **метою** роботи стало вивчення даних літератури стосовно ефективності та переносимості використання гіпертонічного розчину морської води.

Результати дослідження та їх обговорення

У сольовому складі морської води переважають хлориди, у річковій воді більше карбонатів і органічних сполук. Солоний смак води залежить від вмісту у ній хлористого натрію (тобто кухонної солі), гіркий смак формують хлористий магній, сульфати натрію, магнію [13]. До мікроелементів у морській воді умовно відносять елементи, вміст яких у 1 літрі морської води менше 1 мг. Води світового океану містять не тільки солі, але й розчинені органічні речовини із сумарною концентрацією порядку декількох мг/л. Крім мінеральних солей та органічних речовин у морській воді містяться розчинені гази, в основному кисень, значно у менших кількостях — азот і діоксид вуглецю, у незначних — інертні гази (гелій, неон, криптон, ксенон) [17]. Численними дослідженнями встановлено, що подальше від берегів океану морська вода має практично один і той самий сольовий склад [16]. Внаслідок цього можна розглядати морську воду як суміш чистої води та солі. Світовий океан, тобто сукупність окремих океанів і морів, займає 70,8% усієї земної поверхні. Вміст солей у морській воді коливається залежно від географічної широти, розташування морів, величини випаровування, кількості опадів, розбавлення морської води прісними водами річок. Морська вода являє собою рухливу масу, сильною течією вона переміщується в усьому Світовому океані, а тому її сольовий склад один і той же. Це харак-

Таблиця 1
Склад солей у морській воді (А.М. Муромцев, 1966)

Назва солей	Вміст солей у морській воді, %
Хлориди	88,6
Сульфати	10,8
Карбонати	0,4
Інші: сполуки кремнію, азоту, фосфору, органічних речовин	0,2

терна властивість морської води — сталість її складу (табл. 1) [16].

Початок використання морської води з лікувальною метою сягає у прадавні часи. Відомо, що морські купання своїм пацієнтам призначали лікарі Стародавнього Єгипту, жителі Еллади поєднували купання із прийомом сонячних ванн, хворим на туберкульоз рекомендували морські подорожі. Гіппократ звернув увагу на сприятливий вплив морської води на загоєння ран у рибалок, що попереджає нагноєння. Медики античного світу давали пити морську воду при ряді захворювань шлунка, сечового міхура, при запорах, малокрів'ї. Гален наполегливо рекомендував легневим хворим дихати морським повітрям. Відомості про медичне використання морської води та піни наводить Авіцена, він рекомендував теплою морською водою промивати рани, виразки, тріщини на шкірі [16].

Лікувальну цінність морської води визначають її фізико-хімічні особливості. При цьому її слід розглядати як природний розчин, що знаходиться в еквілібірованому стані, тобто коли токсичність окремих солей погашається присутністю інших солей [14].

Вчені давно помітили схожість складу морської солі з соляним розчином крові і тканинної рідини. Кілька десятиліть тому морську воду з успіхом використовували як кровозамінник, вводячи її внутрішньовенно після опромінення ультрафіолетовими променями. Ефективним засобом лікування хронічних захворювань, зокрема верхніх дихальних шляхів, є іригаційна терапія з використанням морської води у вигляді зрошення, полоскання, промивання носа, порожнини рота, горла. Для проведення процедур у ділянці верхніх дихальних шляхів найбільш придатними є води з концентрацією хлористого натрію від 0,5% до 3%, рідше — до 5% і, як виняток, — до 10%, тому морська вода розбавляється дистильованою водою [14,16]. Було встановлено, що стерилізована морська вода, приведена до ізотонічного стану, підтримує нормальний фізіологічний стан слизової оболонки носоглотки. Солі сприяють розрідженню слизу та нормалізації його вироблення у келихоподібних клітинах

слизової оболонки. Мікроелементи покращують функцію війчастих клітин миготливого епітелію, що посилює резистентність слизової оболонки носо- і ротоглотки до проникнення хвороботворних бактерій і вірусів, призводить до очищення останньої від забруднюючих домішок [2,8]. Морська вода зволожує сухі слизові оболонки, сприяє швидкому розм'якшенню та відділенню кірок і щільного ексудату. При цьому на слизові оболонки чиниться механічний та тепловий вплив водного струменя, а також специфічна трофічна дія солей та мікроелементів, сприяє відновленню захисної функції оболонки носо- і ротоглотки [1,5].

Слизова оболонка носо- і ротоглотки відіграє важливу роль захисного бар'єру для величезної кількості потенційно шкідливих органічних і неорганічних зовнішніх агентів. Ця здатність реалізується за рахунок роботи мукоциліарного транспорту. Піднебінні мигдалики розташовуються на бічних стінках ротоглотки, на перехресті респіраторного та травного трактів, і є основною ланкою у лімфоїдному кільці Вальдеєра–Пирогова. Захисна функція мигдаликів полягає в активній участі у формуванні місцевого та загального імунітету [4,9]. Розташовуючись на місці перехрещення дихального та травного трактів, піднебінні мигдалики безпосередньо контактують з різними антигенами, що надходять до організму, а анатомічна особливість (звивистий характер крипт) забезпечує тривалий контакт екзогенного подразника з клітинами органу, необхідний для вироблення специфічних і неспецифічних біологічно активних речовин і клітинних елементів (лізоциму, інтерферону, інтерлейкіну, імуноглобулінів А, М, G, sIgA, лімфоцитів, плазмоцитів, макрофагів), які секретуються в просвіт глотки і розносяться гематогенно і лімфогенно по всьому організму. Пошкодження одного з компонентів мукоциліарного апарату призводить до неспроможності даного захисного механізму та сприяє виникненню і хронізації патологічного процесу у верхніх дихальних шляхах. Тривале подразнення і запалення слизової носо- і ротоглотки сприяє дисрегуляції венозного і лімфатичного відтоку, відповідні реакції з боку імунної системи виявляються неспроможними. Запальний процес в носо- і ротоглотці набуває рецидивного перебігу, сприяє формуванню хронічних вогнищ інфекції і розвитку системних захворювань, пов'язаних з активацією різноманітної персистуючої мікрофлори [10,11]. У нормі при акті ковтання відбувається видалення з крипт продуктів фагоцитозу та злущеного епітелію. При запаленні цьому перешкоджає звивистість крипт, наявність піднебінних дужок, різного ступеня виразності трикутна складка [11]. Знижена здатність верхніх дихальних шляхів протистояти постійним атакам патогенних, умовно-патогенних мікроорганізмів призводить до частих епізодів гострих запальних захворювань (ринофарингіти, аденоїдити, ангіни), їх переходу в рецидивну і хронічну форму через відсутність ліквідації збудників. Виникає дисбіоз верхніх дихальних шляхів, порушується колонізаційна резистентність біотопу, відбувається морфологічна перебудова лімфоїдної тканини з розвитком ознак запального процесу (аденоїдит, тонзиліт, фарингіт) з подальшим поглибленням порушень місцевих захисних механізмів [18]. Важливу ланкою розвитку тонзиліту служить порушення самоочищення лакун піднебінних мигдаликів із затримкою в них казеозних мас (злущений епітелій, загиблі лейкоцити), які створюють сприятливі умови для розмноження мікроорганізмів. Такий стан верхніх дихальних шляхів (дисбіоз, порушення самоочищення, запалення) на фоні зниження

захисних властивостей організму, зокрема місцевих захисних реакцій, призводить до хиткої рівноваги між макроорганізмом та умовно-патогенною флорою глотки. При впливі несприятливих факторів зовнішнього середовища, коли виникає необхідність адаптації організму (частіше таким чинником служить переохолодження — місцево або загальне), ця рівновага порушується, виникає запалення, при хронічному процесі — загострення запалення і подальше поглиблення патологічного процесу [3]. Інфекція у піднебінних мигдаликах часто є пусковим механізмом для патологічних змін серцево-судинної системи, нирок, сполучної тканини, ендокринних органів [19]. Враховуючи те, що піднебінні мигдалики виконують важливі функції в імунній системі організму, для запобігання та ліквідації запалення необхідна підтримка оптимального фізіологічного рівня процесів імунного очищення, що полягають в елімінації будь-якого політанту з поверхні слизової носо- і ротоглотки. З цією метою здійснюється туалет носа і глотки, який рекомендується проводити як у здорових людей, так і при різних запальних захворюваннях носо- і ротоглотки [1]. Доведено, що виконання цих простих гігієнічних заходів здатне попереджати зараження респіраторними вірусами [5]. Важливим аспектом ефективності даного лікувально-профілактичного заходу є правильність його проведення, що пов'язано з певними складнощами, як у дорослих, так і у дітей. Тому найбільш зручною формою використання розчинів, які містять морську воду, для проведення туалету рото- і носоглотки є спрей.

На українському фармацевтичному ринку представлений спрей «Аква Маріс для горла» виробництва компанії Jadran — Galenski Laboratorij d.d. (Хорватія) [6].

Аква Маріс спрей для горла являє собою гіпертонічний очищений та стерилізований розчин води Адріатичного моря (вода з натуральними мікроелементами без консервантів, з іонами натрію (Na⁺) — не менше 7,5 мг/мл; кальцію (Ca) — не менше 0,25 мг/мл; калію (K) — не менше 0,3 мг/мл; магнію (Mg) — не менше 1 мг/мл; хлоридів (Cl) — не менше 16,5 мг/мл; сульфатів (SO₄) — не менше 1,8 мг/мл; гідрогенкарбонату (HCO₃) — не менше 0,1 мг/мл; бромідів (Br) — не менше 0,04 мг/мл). Завдяки такому складу препарат чинить осмотичний і тканинний тиск на мікрофлору, в результаті порушується функція клітинних мембран, викликаючи, таким чином, загибель патогенних агентів. Крім загибелі патогенних мікроорганізмів через дію гіпертонічного розчину на клітинні бактеріальні мембрани, препарат має антисептичний ефект за рахунок йоду і хлориду натрію. Також видаляє віруси та бактерії з мигдаликів, слизової оболонки задньої стінки глотки, сприяє підвищенню місцевого імунітету, має місцеву протизапальну дію. Антибактеріальна дія спрею для горла Аква Маріс складається з елімінації мікроорганізмів, антисептичної дії йоду, хлориду натрію і руйнуючої осмотичної дії гіпертонічного розчину на клітинні мембрани мікроорганізмів. Спрей для горла Аква Маріс зволожує слизову оболонку глотки, а також підвищує місцевий імунітет завдяки стимулюванню ретикуляції епітелію крипт, ефективність якої залежить від присутності та концентрації іонів магнію і калію у навколишньому середовищі епітеліальної клітини. Застосовується з лікувальною, профілактичною та гігієнічною метою при інфекційно-запальних захворюваннях горла. Режим застосування: місцево по 3–4 вприскування 6 разів на добу, направляючи розпилювач на задню стінку глотки [2,6].

Експериментальні роботи вітчизняних та закордонних вчених довели вплив магнієвісних розчинів на

Таблиця 2

Досвід застосування препарату Аква Маріс спрей для горла в практиці

Нозологічна форма	Кількість хворих	Результати	Автори
Гострий тонзилофарингіт	40 хворих, у яких застосовували лише Аква Маріс спрей для горла. В групу порівняння увійшло 40 пацієнтів, у яких використовували місцево нестероїдні протизапальні препарати.	Ліквідація сухості, болючості задньої стінки глотки. Зменшення набряку та гіперемії слизової оболонки мигдаликів. Ефективність терапії відповідає результатам традиційної терапії у контрольній групі.	С.В. Рязанцев, Л.Е. Тимчук, Санкт-Петербурзький НДІ вуха, горла, носа та мови [15]
Хронічний тонзиліт у дітей	84 дитини з хронічним тонзилітом, компенсована форма. Дітям основної групи (64 хворих) промивали лакуни препаратом Аква Маріс спрей для горла, дітям контрольної групи (20 дітей) – розчином фурациліну.	Отримано виразний стійкий клінічний ефект з боку ознак одинофагії, дисфагії, гіперемії та інфільтрації слизової оболонки піднебінних дужок. Відмічалось зменшення мікробного пейзажу мигдаликів. Отримана висока терапевтична ефективність в лікуванні хронічного тонзиліту.	Е.П. Карпова, Е.Ф. Фейзуллаєв, кафедра дитячої отоларингології Російська медична академія післядипломної освіти [7]
Хронічний субатрофічний фарингіт	60 пацієнтів з субатрофічним фарингітом, розподілені на 2 групи. 30 пацієнтів 1-ї групи отримували стандартну терапію. 30 хворих 2-ї групи отримували для полоскання горла препарат Аква Маріс по 3-4 дози 4-6 разів на день.	Відмічалася позитивна динаміка суб'єктивних скарг у пацієнтів, значне покращення загального самопочуття, зменшення сухості в глотці, зменшення відчуття дертя у горлі відмічені у всіх пацієнтів. 80% хворих відмічали зникнення відчуття стікання слизу по задній стінці глотки, у інших кількість в'язкого вмісту зменшилась. Значно зменшилась інтенсивність сухого кашлю.	Науково-практичний центр оторино-патології комітету охорони здоров'я м. Москви [12]
Рецидивна інфекційна запальна патологія глотки (фаринготонзиліт) у дітей	60 пацієнтів у віці від 2 до 10 років із рецидивною інфекційною патологією глотки (фаринготонзиліт). Пацієнти були розділені на 2 групи по 30 дітей у кожній. Впродовж 4 тижнів діти 1-ї групи отримували Аква Маріс спрей для горла, діти 2-ї групи – 3% розчин натрію хлориду.	Встановлена протизапальна, антимікробна, регенеративна та локальна імунотропна активність препарату Аква Маріс спрей для горла. Отримано високий профіль безпеки та переносимості препарату.	Л.С. Овчаренко, кафедра педіатрії Запорізької медичної академії післядипломної освіти [6]

функціональну активність епітеліальних клітин [1]. Унікальний склад солей та мікроелементів (кальцій, залізо, калій, магній, мідь та інші) дозволяє стимулювати процес самоочищення слизової оболонки глотки за рахунок секретолітичної, механічної та подразнюючої дії, а також нормалізує функцію її залоз [4].

У зв'язку з цим нами проведений літературний пошук відомостей щодо використання препарату Аква Маріс спрей для горла у практиці (табл. 2).

С.В. Рязанцев, Л.Е. Тимчук (2009 р.) провели дослідження клінічної ефективності препарату Аква Маріс спрей для горла у 40 хворих з гострими тонзилофарингітами. Пацієнтам призначалась терапія із застосуванням лише Аква Марісу спрею для горла 4–6 разів на добу по 3–4 вприскування на задню стінку глотки впродовж 7 днів. Групу порівняння склали 40 пацієнтів із гострими тонзилофарингітами, у яких застосовувалася місцева протизапальна терапія нестероїдними протизапальними препаратами. На третій день лікування відмічалось зниження больового синдрому до 40 балів (з максимальних 60 балів), на п'ятий день – 30 балів, на сьомий день – 20 балів, на 10 день – 5 балів. Також спостерігалася позитивна динаміка з боку інших симптомів. Так, на 3 день виразність гіперемії слизової оболонки глотки становила 45 балів, 5 день – 40 балів, 7 день – 20 балів, 10 день – 10 балів. Інтенсивність набряку мигдаликів на 3 день становила 58 балів (максимальна інтенсивність 100 балів), на 5 день – 45 балів, на 7 день – 30 балів, на 10 день – 25 балів. Загальний стан пацієнтів корелював з показаннями хворих контрольної групи. Дослідники зробили висновок, що лікувальний ефект відбувався за рахунок ефекту елімінації слизово-гнійного нальоту, зволоження

слизової оболонки і, як наслідок елімінації бактерій, – протизапальної дії препарату. За рахунок елімінації патогенної флори з поверхні слизової оболонки глотки відбувається зменшення явищ інтоксикації [14,15].

Е.П. Карпова, Е.Ф. Фейзуллаєв (2009 р.) провели дослідження ефективності препарату Аква Маріс спрей для горла у дітей із хронічним тонзилітом з компенсованою формою. Усі діти були розподілені на дві групи: в основній (64 дітей) групі промивання лакун проводили препаратом Аква Маріс спрей для горла через день курсом 6–8 процедур; у контрольній (20 дітей) – промивали лакуни розчином фурациліну. Аналіз динаміки суб'єктивних даних у процесі лікування виявив більш значні позитивні зміни у дітей основної групи порівняно з дітьми контрольної групи. Так, одинофагія у дітей основної групи до лікування складала $3,4 \pm 0,49$ бала, у контрольній групі – $3,1 \pm 0,45$. Через 7 днів одинофагія у 90,62% дітей основної та у 75% контрольної групи зникла, у інших значно зменшилась: в основній групі у 9,38% дітей до 0,8 бала, у контрольній – у 25% дітей до $1,1 \pm 0,26$ бала. На 14 день одинофагія зникла в обох групах ($p < 0,01$). Дисфагія до початку лікування в основній групі складала $4,4 \pm 0,42$ бала, у контрольній – $4,5 \pm 0,39$ бала. Через 7 днів лікування дисфагія зникла у 60,93% дітей основної групи та у 40% дітей контрольної групи, у інших зменшилась: в основній групі у 39,07% дітей до $2,4 \pm 0,38$ бала, у контрольній – у 60% дітей до $3,3 \pm 0,5$ бала. На 14 день дисфагія повністю зникла у дітей основної групи та у 35% дітей контрольної групи, у інших дітей контрольної групи цей показник склав $1,4 \pm 0,34$ бала ($p < 0,05$). Гіперемія та інфільтрація слизової оболонки піднебінних дужок в основній групі до лікування складала $4,8 \pm 0,37$ бала,

в контрольной — $4,7 \pm 0,35$ бала. На 7 добу у 87,5% дітей основної групи зменшилась до $2,1 \pm 0,44$ бала та у 60% дітей контрольної групи — до $2,9 \pm 0,38$ бала. Через 14 днів у 93,8% дітей основної групи — до $0,8 \pm 0,5$ бала та у 80% дітей контрольної групи — до $1,3 \pm 0,41$ бала ($p < 0,05$). Після проведеного лікування відмічалось зменшення мікробного пейзажу мигдаликів, більш виразне у дітей основної групи — 90,6% і 60% відповідно [7].

Л.С. Овчаренко, 2011 р. проводив дослідження клінічної ефективності та переносимості препарату Аква Маріс спрей для горла у 60 пацієнтів віком від 2 до 10 років з рецидивною інфекційною запальною патологією глотки (фаринготонзилітом). Усі діти були поділені на дві групи по 30 пацієнтів у кожній. Впродовж чотирьох тижнів пацієнтам першої групи призначався Аква Маріс спрей для горла, пацієнтам другої групи — 3% розчин натрію хлориду. У процесі лікування препаратом Аква Маріс спрей для горла відмічався регрес сухості та дертя в горлі, зникненням покашлювання та нічного кашлю. Наприкінці другого тижня вогнища казеозу на мигдаликах не спостерігалися у жодного пацієнта першої групи. Паралельно зменшувалися розміри та гіперемія мигдаликів, гіперемія піднебінних дужок, розміри регіонарних лімфатичних вузлів із максимальною ефективністю на 3–4 тижні терапії. Дослідження клітинного складу поверхні піднебінних мигдаликів показало, що при обробці ротоглотки спреєм Аква Маріс для горла відбувається зменшення кількості мікробних частин, нейтрофільних гранулоци-

тів, фрагментів фібрину, проявляється таким чином протизапальна та антимікробна дія. Пригнічення локальної запальної реакції сприяло відновленню структури тонзиллярного епітелію і зосередженню на його поверхні лімфоцитів. Цей ефект свідчить про регенерацію зони лімфо-епітеліального симбіозу мигдаликів та є позитивним процесом, оскільки свідчить про відновлення імунорегуляторної та бар'єрної функції піднебінних мигдаликів. Бактеріологічні та імунологічні показники після чотиритижневої обробки ротоглотки препаратом Аква Маріс спрей для горла продемонстрували його здатність проявляти антагоністичну активність щодо патогенної мікрофлори глотки у пацієнтів — рецидивних носіїв. Такий ефект обумовлений репарацією гістіо- та цитоархітектоніки слизової оболонки глотки та піднебінних мигдаликів, що виражалось у кількісному та якісному покращенні функціонування фагоцитарної ланки імунітету. Оскільки фагоцитарний імунітет є стартовим елементом місцевої та системної імунної відповіді, то важливим позитивним кінцевим етапом проведеної терапії є підвищення вмісту секреторного sIgA у слині [6].

Таким чином, результати досліджень доводять клінічну ефективність та добру переносимість препарату Аква Маріс спрей для горла і дають підстави рекомендувати його для широкого застосування з метою лікування гострих та хронічних (як в стадії компенсації, так і в стадії декомпенсації) тонзилофарингітів при різноманітній інфекційній та неінфекційній патології.

ЛІТЕРАТУРА

- Абабий И. И. Консервативное лечение больных хроническим неспецифическим тонзиллитом 0,01% раствором мирамистина (материалы Российской конференции оториноларингологов) / И. И. Абабий, В. А. Попа // Вестн. оториноларингол. — М., 2002. — С. 280.
- Александров А. Н. Аэрозольный препарат AQUAMARIS в ринолгической практике / А. Н. Александров, А. Э. Шахназаров // *Foliu otorhinolaringologica*. — 2002. — № 3.
- Бабич Н. Ф. К оценке иммунного статуса у больных хроническим тонзиллитом / Н. Ф. Бабич, Е. С. Арефьева // Актуальные вопросы клинической оториноларингологии : материалы науч.-практ. конф. оториноларингол. — Иркутск — Москва, 1992. — С. 111—112.
- Быкова В. П. Миндалины лимфаденоидного глоточного кольца в системе мукозального иммунитета верхних дыхательных путей / В. П. Быкова // Тез. Всерос. конф. с междунар. уч. [«Проблема реабилитации в оториноларингологии»] и семинара [«Актуальные вопросы фониатрии»]. — Самара, 2003. — С. 344—345.
- Гаращенко Т. И. Элиминационная терапия слизистых оболочек верхних дыхательных путей в профилактике гриппа и ОРВИ / Т. И. Гаращенко, Л. И. Ильенко, М. В. Гаращенко // Рос. оторинолар. — 2003. — № 3. — С. 195—198.
- Изучение эффективности и безопасности препарата Аква Марис спрей для горла в педиатрии [Электронный ресурс]. — <http://www.jadran.ru>. — Название с экрана.
- Карпова Е. П. Опыт применения препарата АкваМарис спрей для горла для местного лечения хронического тонзиллита у детей / Е. П. Карпова, Э. Ф. Фейзуллаев // Здоровье ребенка. — 2009. — № 1 (16).
- Киселев А. С. Спрей AQUAMARIS в лечении патологии носа и околоносовых пазух / А. С. Киселев, И. В. Ткачук // Материалы XVI съезда оториноларингологов РФ. — СПб. : РИА-АМИ, 2001. — С. 598—601.
- Клячко Л. Л. Проблемы иммунологии в оториноларингологии / Л. Л. Клячко, Е. С. Анхимова // Материалы Всерос. Симпозиума. — СПб., 1994. — С. 8.
- Маккаев Х. М. Распространенность, особенности клинических проявлений и осложнения хронических заболеваний лимфоидного глоточного кольца у детей / Х. М. Маккаев // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — М., 2002. — № 1. — С. 28—32.
- Овчинников А. Ю. Хронический тонзиллит и сопряженные с ним заболевания / А. Ю. Овчинников, А. Н. Славский, И. С. Фетисов // РМЖ. — 1999. — Т. 7, № 7.
- Оценка эффективности АкваМарис спрей для горла в терапии субатрофических фарингитов [Электронный ресурс]. — <http://www.jadran.ru>.
- Попов Н. И. Морская вода: справ. рук-во / Н. И. Попов, К. Н. Федоров, В. М. Орлов. — М. : Наука, 1979.
- Рязанцев С. В. Морская вода в ринологии / С. В. Рязанцев // Нов. оториноларингол. и логопатол. — 2002. — С. 33—37.
- Рязанцев С. В. Опыт применения препарата на основе гипертонического раствора морской воды в лечении острого фарингитов / С. В. Рязанцев, Л. Э. Тимчук [Электронный ресурс]. — <http://www.jadran.ru>.
- Шахназаров А. Б. Морская вода и её лечебно-профилактическое применение / А. Б. Шахназаров, Н. В. Лукаш. — М. : Медицина, 1966. — С. 152.
- Шеметило И. Г. Лечебные минеральные воды / И. Г. Шеметило, М. Г. Воробьев. — Л. : Медицина, 1982. — С. 168.
- Investigation of risk factors for tonsillopharyngitis with macrolide resistant *Streptococcus pyogenes* in Turkish children / Ciftci E., Dogru U., Guriz H. [et al.] // *Pediatr. Int.* — 2002. — Vol. 44 (6). — P. 647—651.
- Pichihero M. E. Group A streptococcal tonsillopharyngitis / M. E. Pichihero // *Ann. Emerg. Med.* — 1995. — Vol. 25 (3). — P. 390—403.

Опыт применения препарата на основе гипертонического раствора морской воды в практике педиатра, семейного врача. Обзор литературы**С.А. Крамарев, О.В. Выговская**

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

Резюме. Показаны благотворные свойства морской воды на организм человека. Приведен опыт использования препарата Аква Марис спрей для горла в лечении острых и хронических воспалительных болезней глотки у детей. Показана высокая клиническая эффективность и хорошая переносимость препарата.**Ключевые слова:** морская вода, гипертонический раствор, Аква Марис спрей для горла, опыт.**Experience of the use of preparation based on hypertonic saline seawater in the pediatrician practice, family doctor.****Literature review****SA. Kramarev, O.V. Vygovskaya**

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

The beneficial properties of sea water on the human body are shown. The experience the use of preparation Aqua Maris throat spray in the treatment of acute and chronic inflammatory diseases of the pharynx in children is presented. The high clinical efficacy and good tolerability is demonstrated.

Key words: sea water, hypertonic saline, Aqua Maris throat spray, experience.**Сведения об авторах:****Крамарев Сергей Александрович** — д.мед.н., проф., зав. кафедрой детских инфекционных болезней Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 23. Телефон: 4837462; e-mail: skramarev@yandex.ru.**Выговская Оксана Валентиновна** — к.мед.н., ас. кафедры детских инфекционных болезней Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Дегтяревская, 23. Телефон: 4837484; e-mail: vigovska@online.ua.

Статья поступила в редакцию 20.03.2014 г.

НОВОСТИ**Ученые создали искусственную хромосому — врага гемофилии**

Искусственная хромосома человека (Human artificial chromosome, НАС) представляет собой созданную методами хромосомной инженерии «микрочромосому», содержащую необходимые разработчикам гены. Главное достоинство НАС — стабильная долгосрочная экспрессия без влияния на геном клетки-хозяина. Искусственная хромосома не встраивается и не нарушает ДНК пациента, эффективно работает длительное время, может доставить в клетку гораздо больше генетической информации, чем любые другие векторы, а кроме того, при делении клетки такая хромосома равномерно передастся дочерним клеткам.

Наибольших успехов в области создания и изучения использования НАС достигли Митсуо Ошимура (Япония) и Джулио Коссу (Великобритания). В 2011 году Митсуо Ошимура опубликовал результаты работы, в которой впервые описал возможность использова-

ния искусственных хромосом для лечения наследственного заболевания — миодистрофии Дюшена.

Специалисты ИСКЧ разработали функционирующую искусственную хромосому человека, предназначенную для коррекции наследственных пояснично-конечностных мышечных дистрофий. В настоящее время компания активно проводит исследования данной разработки в экспериментах на клеточных культурах и с животными.

Алексей Томилин, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией молекулярной биологии стволовых клеток Института цитологии РАН, занимающийся данной разработкой совместно с научной группой ИСКЧ, считает, что «искусственные хромосомы человека могут иметь огромную практическую значимость для лечения широкого ряда заболеваний, в том числе наследственных».

Источник: <http://medexpert.com.ua>

А.П. Волоха

Інфекційні захворювання у пацієнтів з первинними імунodefіцитами

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

Важкі рецидивні і хронічні інфекції є основною клінічною ознакою майже всіх форм первинних імунodefіцитів. Хоча більшість інфекцій асоціюється з різними типами вроджених імунodefіцитів, описана селективна генетично детермінована схильність до специфічних збудників. Знання особливостей інфекційного синдрому при різних дефектах імунної системи дозволяє вчасно і правильно встановити діагноз вродженого імунodefіциту та розпочати адекватне лікування.

Ключові слова: інфекції, імунітет, первинні імунodefіцити, діти.

Підвищена схильність до інфекцій — одна з найважливіших клінічних характеристик первинних імунodefіцитів, вимагає негайного обстеження на підозрюваний імунodefіцит. Тяжкі рецидивні і персистуючі інфекції, атипів інфекції, спричинені опортуністичними збудниками, завжди насторожують щодо можливого імунodefіциту. Патологічні рецидивні інфекції слід диференціювати від частих інфекцій, що в нормі супроводжують розвиток дитини і характеризують етапи дозрівання імунної системи у дітей раннього віку [2,5,21]. У той час як рецидивні інфекції є поширеним явищем у дітей з нормальним імунітетом, важливо вчасно визначити пацієнта з підозрою на первинний імунodefіцит, провести відповідне обстеження і призначити необхідне лікування. Вибір імунологічного дослідження залежить від клінічного фенотипу, визначається характером і проявами інфекційного синдрому, а також іншими ознаками, що асоціюються з різними типами імунodefіциту.

Інфекції в імуноскомпрометованого пацієнта можуть бути спричинені маловірулентними збудниками, локалізуватися у нетиповому місці, перебігати в тяжких формах, з ускладненнями, відсутністю адекватної відповіді на лікування. Природа імунного дефекту визначає селективну чутливість до специфічних збудників. Загалом рецидивні піогенні інфекції типові для дефіцитів продукції антитіл. Опортуністичні інфекції вірусної, грибкової, паразитарної природи є ключовою ознакою дефектів клітинного імунітету (табл. 1) [22]. Нетипові прояви і локалізація бактеріальних інфекцій спостерігаються у хворих із дефектами системи комплементу та фагоцитозу. Більшість інфекцій асоціюється з різними типами імунodefіциту, що вимагає диференціальної діагностики варіантів імунodefіциту та виключення інших захворювань.

Останніми роками спектр первинних імунodefіцитів розширився за рахунок виявлення генетичних дефектів вродженого імунітету, які призводять до селективної

схильності до мікобактеріальних інфекцій, герпетичного енцефаліту, інвазивних пневмококових захворювань (табл. 2). Проникнення в природу імунних механізмів, які відповідають за розпізнавання патогенів, активацію і розвиток запалення, є важливою передумовою розуміння характеру багатьох первинних імунodefіцитів і аутозапальних захворювань, розвитку нових терапевтичних стратегій.

Схильність до інфекцій, спричинених піогенними бактеріями

Піогенні бактерії (коки, ентеробактерії) характеризуються позаклітинним розмноженням в організмі, здатністю викликати гнійні інфекції. Основні захисні механізми імунітету проти піогенних бактерій — фагоцитоз, активація системи комплементу, активація запалення, продукція специфічних антитіл.

До введення пневмококової вакцини *Streptococcus pneumoniae* вважався найпоширенішим бактеріальним патогеном, який викликав велику кількість інфекцій у дитинстві, включаючи пневмонію, отит, менінгіт, остеомієліт і сепсис. Сприйнятливність до *S. pneumoniae* притаманна пацієнтам з різними формами первинних і вторинних імунodefіцитів. Полісахаридна капсула захищає цей мікроорганізм від фагоцитозу й обумовлює високу вірулентність. Ефективний фагоцитоз *S. pneumoniae* опосередкований продукцією опсонинів — антитіл субкласу IgG2 до антигенів полісахаридної капсули та компонентів комплементу. Селезінка відіграє ключову роль у кліренсі опсонізованих бактерій із циркуляції. Важливий захисний механізм вродженого імунітету проти пневмокока — активація запалення прозапальними цитокінами (IL-1, IL-6, TNF- α), які продукуються при розпізнаванні збудника імунними клітинами через toll-подібні рецептори (TLR) з подальшою активацією фактора транскрипції NF- κ B і відповідних генів в ядрі клітини [16].

S. pneumoniae спричинює у хворих на імунodefіцити повторні пневмонії, хронічний синусит, рецидивний гній-

Таблиця 1

Інфекційні збудники, що асоціюються з імунними дефектами (E.R. Stiehm, 2004)

Імунний дефект	Бактерії	Грибки	Віруси	Паразити
Дефіцити продукції антитіл	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Mycoplasma</i>		Ентеровіруси	<i>Giardia lamblia</i>
Комбіновані імунodefіцити (Т-клітинні)	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. avium</i> , <i>Salmonella</i>	<i>Candida</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Cytomegalovirus</i> , <i>Varizella-zoster virus</i> , <i>Herpes simplex virus</i> , <i>Epstein-Barr virus</i>	<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i>
Дефекти фагоцитозу	<i>Staphylococci</i> , <i>Streptococci</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>E. coli</i>	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>		
Дефіцити комплементу	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Neisseria</i>			

Таблиця 2

Вроджена схильність до інфекцій, спричинених специфічними збудниками [15]

Збудник	Клінічні прояви	Ген	Функціональний дефект	Інші ознаки
Бактерії				
<i>S. pneumoniae</i>	Інвазивні інфекції	<i>IRAK-4, MyD88</i>	Порушена продукція прозапальних цитокінів	Схильність до стафілококових інфекцій
<i>Neisseria</i>	Інвазивні інфекції	<i>(C5, C6, C7, C8A, C8B, C8G, C9)</i> <i>PFC</i>	Дефіцит МАК Дефіцит пропердину	
Мікобактерії	Спадкова схильність до мікобактеріальних інфекцій	<i>IL12B, IL12RB1, IFNGR1, IFNGR2, STAT1, IKBK</i>	Порушена продукція і відповідь клітин на IFN γ	Схильність до сальмонельозних інфекцій
Віруси				
Herpes simplex	Герпетичний енцефаліт	<i>UNC93B1, TLR3</i>	Порушена продукція IFN I типу	
Epstein-Barr вірус	X-зчеплений лімфопроліферативний синдром	<i>SH2D1A, X1AP</i>		Фулмінантний мононуклеоз, лімфопроліферативні захворювання, дисгаммаглобулінемія
Папіломавірус	Синдром WHIM	<i>CXCR4</i>		Зниження Т-лімфоцитів, нейтропенія
	Бородавчаста епідермодисплазія	<i>EVER1, EVER2</i>		
Грибки				
<i>Candida</i>	Хронічний шкірно-слизовий кандидоз	<i>IL17RA, IL17F, STAT3, TYK2</i>		
	АПС I типу (APECED)	<i>AIRE</i>		Хронічний кандидоз Гіпаратиреоз, Хвороба Аддісона

ний отит, сепсис, менінгіт, інколи флегмону й артрит. Найчутливіші до пневмокока пацієнти з важкими формами гіпогаммаглобулінемії і парціальними дефіцитами антитілоутворення, що характеризуються порушенням продукції антитіл до полісахаридних антигенів: селективний дефіцит субкласу IgG2 і дефіцит специфічних антитіл із нормальною кількістю імуноглобулінів [19].

Інфекції, спричинені *S. pneumoniae*, типові також для дефектів системи комплементу, які характеризуються порушенням продукції опсонінів, необхідних для ефективного фагоцитозу бактерій. У пацієнтів з дефіцитом ранніх компонентів класичного (C1, C2, C4) та альтернативного

шляхів системи комплементу (C3, фактор D, пропердин) відзначається схильність до інвазивних бактеріальних інфекцій, зумовлених капсульними мікроорганізмами *S. pneumoniae* та *H. Influenza* тип b [10]. Генералізовані пневмококові інфекції є характерним клінічним проявом вродженої аспленії, а також виникають після спленектомії.

Надзвичайну чутливість до піогенних бактерій, насамперед, *S. pneumoniae*, описано нещодавно у пацієнтів із дефектами вродженого імунітету – дефіцитом *IRAK-4/MyD88* та *NF- κ B*-опосередкованого імунітету (*NEMO* та *IKBA*), у яких суттєво порушена імунна відповідь до цього збудника [12,15]. Дефіцити *IRAK-4* (interleu-

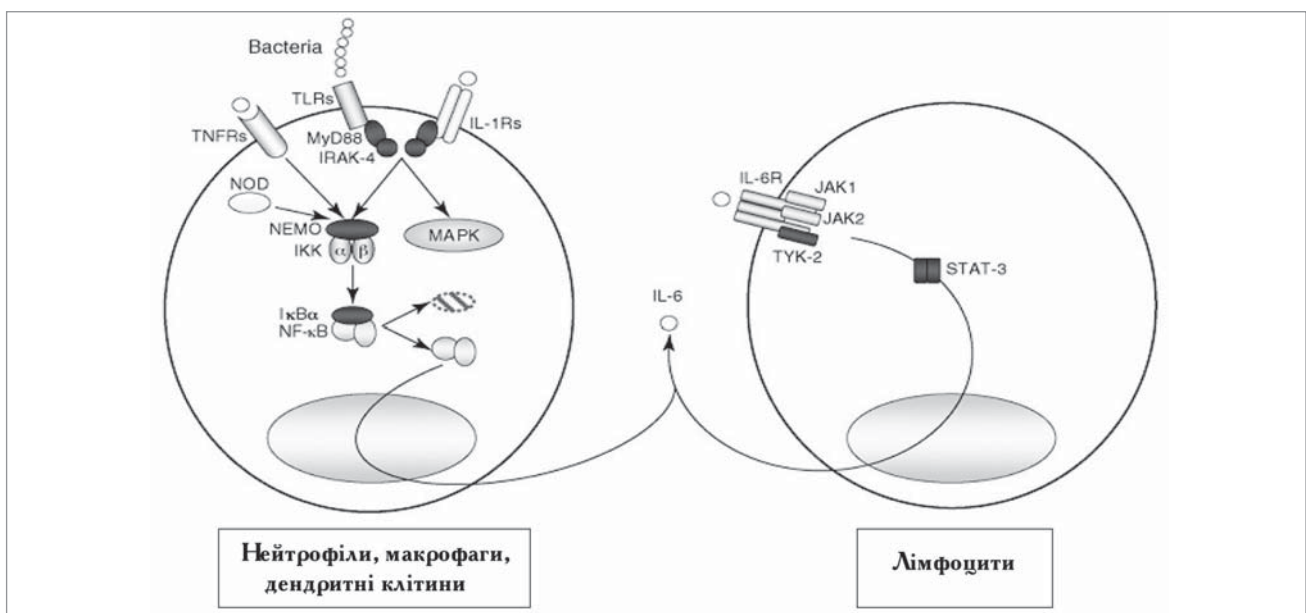


Рис.1. Передача сигналу з toll-подібних рецепторів через *IRAK-4/MyD88* і активація *NF- κ B*-опосередкованої імунної відповіді [14]

kin-1 receptor associated kinase 4) та MyD88 належать до групи імунodefіцитів, пов'язаних із дефектом внутрішньоклітинного сигнального каскаду від рецепторів TLR. Кіназа IRAK-4 активує шлях передачі сигналу від усіх відомих на сьогодні рецепторів TLR (окрім TLR-3) та IL-1R, який отримує через адапторний білок MyD88 (рис. 1). При ауто-сомно-рецесивних дефіцитах IRAK-4 та MyD88 відзначається порушення передачі сигналу з toll-подібних рецепторів через систему цитоплазматичних кіназ до фактора транскрипції NF-κB, який активує гени прозапальних цитокінів у ядрі клітин. У пацієнтів з дефіцитом IRAK-4 та MyD88 спостерігаються інвазивні бактеріальні інфекції, спричинені *S. pneumoniae* та *S. aureus*, рідше — грамнегативними бактеріями. Тяжкі пневмококові та стафілококові інфекції (менінгіт, сепсис) розпочинаються в неонатальному періоді, характерні для дітей перших років життя. Близько 40% смертності описано у перші 8 років життя, з віком інфекції перебігають легше, у пацієнтів старше 14 років інвазивних бактеріальних інфекцій не спостерігають. Лихоманка та інші ознаки системної запальної відповіді у частини хворих виражені недостатньо або відсутні [14,17].

Ангідротична ектодермальна дисплазія з імунodefіцитом (AED-ID) є наслідком мутацій NEMO (X-зчеплений варіант) та IKBA (ауто-сомно-домінантна форма). Молекула NEMO — ключовий регулятор фактора транскрипції NF-κB, який відповідає за передачу сигналу до ядра клітини й активацію генів прозапальних цитокінів TNE, IL-1, IL-6 та IL-8 [14,15]. Спектр клінічних проявів у пацієнтів з AED-ID досить широкий, включає дефекти структур ектодермального походження у вигляді гіпотрихозу, гіпогідрозу, аномалій нігтів, порушення прорізування зубів, конічної форми зубів. У пацієнтів відзначено схильність до тяжких бактеріальних інфекцій дихальної системи і травного тракту, шкіри, м'яких тканин і кісткової системи, менінгіту та септицемії з першого року життя. Часто трапляються піогенні бактеріальні інфекції, зумовлені як грампозитивними, так і грамнегативними збудниками. Найчастіші патогени — *S. pneumoniae* та *S. aureus*. Характерні інфекції, спричинені нетуберкульозними мікобактеріями *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium bovis*. Нерідко на тлі AED-ID спостерігаються вірусні інфекції [16].

Staphylococcus aureus залишається основною проблемою при дефектах фагоцитарної ланки імунної системи.

Відомо, що екзотоксин збудника стафілокіназа нейтралізує мікробіцидну дію α-дефензинів нейтрофілів. Високу схильність до стафілококових інфекцій виявляють у пацієнтів із нейтропеніями та функціональними дефектами фагоцитозу (дефекти адгезії та внутрішньоклітинного знешкодження бактерій). Рецидивні абсцеси шкіри та м'яких тканин стафілококової етіології типові для хронічної грануломатозної хвороби. Абсцеси печінки є ключовою ознакою цього імунodefіциту [20,22].

Часті стафілококові інфекції спостерігаються також у пацієнтів з агаммаглобулінемією, що свідчить про важливу роль специфічних антитіл у захисті від стафілокока. Антитіла нейтралізують токсини стафілокока і запобігають деструкції ними тканин організму, а також виконують роль опсонінів, потрібних для ефективного фагоцитозу штамів *S. aureus*, що містять полісахаридну капсулу [8,19].

Стафілококовий сепсис описано у багатьох пацієнтів із синдромом IPEX (X-зчеплений синдром імунної дизрегуляції, поліендокринопатії та ентеропатії — Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy X-linked syndrome), що виникає внаслідок мутацій гена FOXP3. Надмірна сприйнятливість *S. aureus* спостерігається у пацієнтів із гіпер-IgE-синдромом. Обидва імунodefіцити характеризуються генетичними дефектами регуляторних T-клітин, які зумовлюють суттєві порушення захисних протистафілококових механізмів [2,22].

Neisseria meningitidis. Незвична висока схильність до менінгококових інфекцій — головна ознака інфекційного синдрому у пацієнтів із дефектами термінальних компонентів системи комплементу, що утворюють мембрано-атакуючий комплекс (C5-C9) [10]. Надмірна селективна чутливість лише до цього збудника відтворює ключову роль комплементопосередкованого мікробного лізису у захисті від *N. meningitidis*. У пацієнтів із дефіцитом цих компонентів C5-C9 більше ніж у 1000 разів зростає ризик виникнення менінгококових інфекцій. Понад 50 % цих хворих страждають на рецидивні інфекції, спричинені *N. meningitidis*. Описано повторні випадки менінгококцемії та/або менінгіту. Велика кількість тяжких менінгококових інфекцій виявлена також у пацієнтів із дефіцитом пропердину та інших регуляторних білків альтернативного шляху активації системи комплементу: факторів D, H та I [22]. Хворим із дефіцитом ключової молекули системи

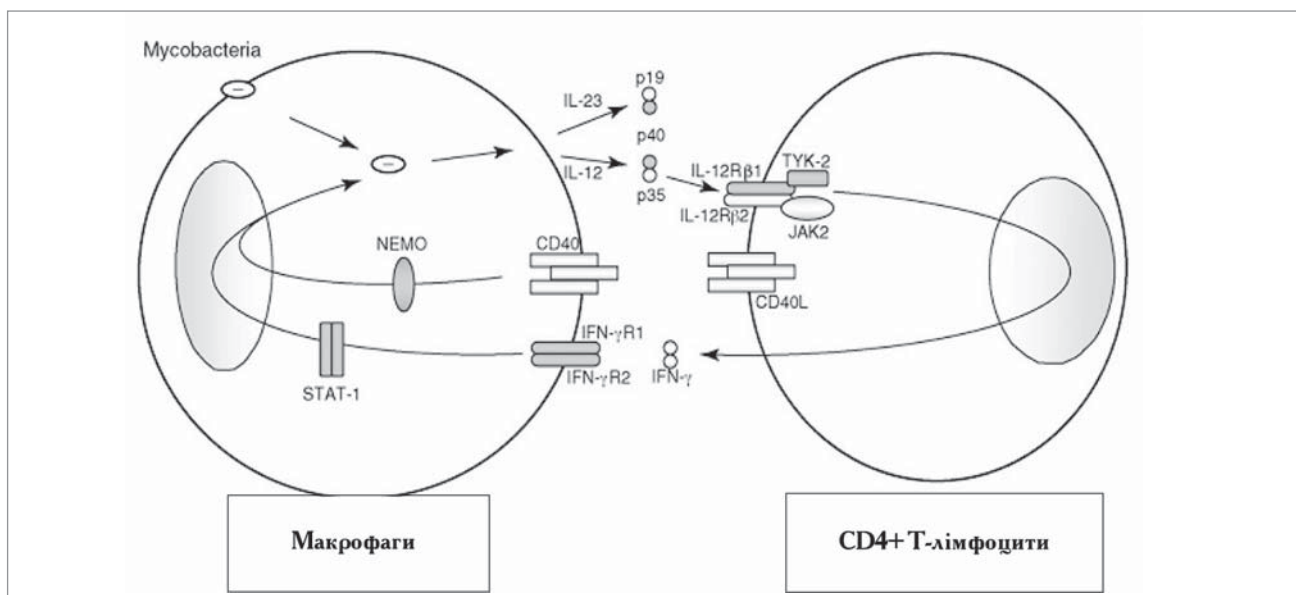


Рис.2. Взаємодія макрофагів і CD4+Т-лімфоцитів (Th1) в імунній відповіді на мікобактерії [14]

Таблиця 3

Первинні імунodefіцити зі схильністю до грибкових інфекцій

<i>Candida</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
APECED Хронічний шкірно-слизовий кандидоз Тяжкий комбінований імунodefіцит Дефіцит молекул МНС II класу Ідіопатична CD4 лімфоцитопенія Ангідротична ектодермальна дисплазія Гіпер-IgE-синдром Синдром Віскотта — Олдріча	Хронічна гранульоматозна хвороба Гіпер-IgE-синдром Тяжкий комбінований імунodefіцит Дефіцит адгезії лейкоцитів Ідіопатична CD4 лімфоцитопенія	Ідіопатична CD4 лімфоцитопенія Гіпер-IgE-синдром

комплементу С3 також притаманні часті інфекції, спричинені *N. meningitides*.

Схильність до інфекцій, спричинених мікобактеріями

Висока сприйнятливість до мікобактерій властива невеликій кількості вроджених імунodefіцитів. Вони супроводжуються інфекціями, спричиненими різними мікобактеріями, навіть маловірулентними штамами мікобактерій, такими як *M. bovis*, штам BCG та нетуберкульозні мікобактерії. Клінічні прояви мікобактеріальних інфекцій варіюють від легких обмежених уражень шкіри або інших органів до тяжких дисемінованих форм інфекцій [1].

Захисний імунітет до мікобактерій опосередкований CD4+ Т-лімфоцитами (Th1) та макрофагами. Ефективне внутрішньоклітинне знешкодження збудників відбувається в макрофагах завдяки активації цих клітин IFN- γ . Інфіковані мікобактеріями макрофаги виділяють IL-12/IL-23, який через відповідні рецептори стимулює продукцію CD4+ Т-лімфоцитами (Th1) IFN- γ (рис. 2) [14]. Інтерферон гамма взаємодіє з рецепторами на макрофагах і активує їх мікробіцидну функцію.

Спадкова (генетична) схильність до мікобактеріальних інфекцій (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease — MSMD) характеризується селективною сприйнятливістю до маловірулентних мікобактерій (нетуберкульозні мікобактерії та *M. bovis*, штам BCG) і обумовлена дефектом шляху передачі сигналу IL-12/IL-23 — IFN- γ . Найчастіша мікобактеріальна інфекція у пацієнтів з MSMD — дисемінована BCG-інфекція. В країнах, де не проводять щеплення BCG, переважають інфекції, спричинені маловірулентними мікобактеріями навколишнього середовища. Зафіксовано поодинокі повідомлення про інфекції, спричинені *M. tuberculosis*. На сьогодні описані дефекти 10 генів і 16 клінічних фенотипів MSMD [11,15]. Найчастіше визначаються дефекти рецепторів IFN- γ (IFNGR1, IFNGR2), які спричиняють порушення відповіді макрофагів на IFN- γ . Аутомно-рецесивна форма дефіциту IFNGR1 — найтяжчий варіант MSMD, з високим рівнем летальності від мікобактеріальних інфекцій у ранньому дитячому віці, тоді як аутомно-домінантний варіант дефіциту IFNGR1 маніфестує пізніше, нерідко у дорослих осіб. Мутації гена STAT1 проявляються клінічними фенотипами з різним ступенем тяжкості мікобактеріальних інфекцій. Клінічні прояви MSMD пацієнтів з дефектами IL12B та його рецептора IL12R β 1 відрізняються від інших форм імунodefіциту схильністю не тільки до мікобактеріальних, але й до салмонельозних інфекцій. У цих хворих суттєво порушена продукція IFN- γ . Дефект субодиниці рецептора IL-12 та IL-23 (IL-12R β 1) — найчастіша форма MSMD [14,15].

Надзвичайно вразливі до мікобактеріальних інфекцій також пацієнти з вродженими дефектами функції фагоцитів (хронічна гранульоматозна хвороба) та тяжкими комбінованими імунodefіцитами (ТКІД) [2]. У пацієнтів із хронічною гранульоматозною хворобою виділено *M. bovis*, штам BCG і *M. tuberculosis*. Дисеміновану BCG-інфекцію

описано у третини пацієнтів із тяжким комбінованим імунodefіцитом. Нетуберкульозні мікобактерії, зокрема *Mycobacterium avium*, переважають у хворих на ідіопатичну CD4 лімфоцитопенію та ангідротичну ектодермальну дисплазію з імунodefіцитом. При AED-ID відсутня здатність продукувати IL-12, TNF та IFN- γ внаслідок NF- κ B-опосередкованого імунітету, що суттєво знижує захист організму від мікобактерій [17]. При ідіопатичній CD4 лімфоцитопенії знижена кількість CD4+ Т-лімфоцитів, що призводить до недостатньої продукції ними IFN- γ і порушує активацію макрофагів і їхню здатність знищувати мікобактерії [6].

Схильність до грибкових інфекцій

Серед грибкових інфекцій у дітей із первинними імунodefіцитами найчастіше діагностують *Candida* та *Pneumocystis jiroveci*, які колонізують організм уже в перші місяці життя. Експозиція іншими грибковими збудниками *Aspergillus fumigatus* та *Cryptococcus neoformans* спорадичніша і відбувається пізніше. У захисті організму від пневмоцистної та інших грибкових інфекцій головну роль відіграють CD4+ Т-лімфоцити, що підтверджено також численними спостереженнями за пацієнтами з ВІЛ-інфекцією. Високу сприйнятливість до кандидозу та *P. jiroveci* відзначено у пацієнтів із ТКІД, дефіцитом молекул головного комплексу гістосумісності МНС II класу («синдром голих лімфоцитів»), ідіопатичною CD4 лімфоцитопенією (табл. 3) [6]. Пневмоцистна пневмонія та кандидозна інфекція в цих випадках характеризуються раннім початком, тяжким перебігом, високим показником летальності. Взаємодія молекул CD40 та CD40L — також надзвичайно важливий елемент захисних механізмів проти грибкових інфекцій. Порушення цих механізмів у пацієнтів з гіпер-IgM синдромом (дефіцит CD40L та CD40) проявляється підвищеною схильністю до опортуністичних інфекцій, спричинених *Candida* та *Pneumocystis jiroveci*, які розвиваються рано, на першому році життя.

Хронічні рецидивні інфекції шкіри та слизових оболонок, викликані *Candida albicans*, — типові прояви хронічного шкірно-слизового кандидозу. Хронічний шкірно-слизовий кандидоз — генетично гетерогенна група первинних імунodefіцитів, спричинених мутаціями різних генів. Він є основним клінічним проявом інфекційного синдрому у хворих на аутоімунну поліендокринопатію з кандидозом та ектодермальною дистрофією (APECED, аутоімунна поліендокринопатія 1 типу), яка викликана дефектом гена AIRE і супроводжується продукцією аутоантитіл до IL-17A, IL17F та IL-22. Важливими компонентами імунopatології хронічного шкірно-слизового кандидозу на сьогодні вважають дефекти імунітету, опосередкованого IL-17 та IL-22, оскільки ці інтерлейкіни відіграють важливу роль у проти-грибковому захисті. Клінічний фенотип з кандидозними інфекціями шкіри та слизових оболонок відзначається також у пацієнтів з аутомно-домінантним варіантом гіпер-IgE-синдрому. Цей імунodefіцит є наслідком гетерозиготних мутацій гена STAT-3, які спричиняють порушення

проліферації Т-хелперів 17 (Th17), що продукують ІЛ-17А та ІЛ-22. Хронічний шкірно-слизовий кандидоз може бути спричинений аутосомно-домінантним дефіцитом ІЛ-17F, аутосомно-рецесивним дефіцитом рецептора ІЛ-17RA, дефектами генів CARD9 та білка дектин-1 [2,3].

Пацієнтам із хронічною гранульоматозною хворобою властива схильність до інфекцій, спричинених *Aspergillus fumigatus*, який зумовлює розвиток тяжкої пневмонії, що є однією з основних причин смерті хворих [20].

Схильність до вірусних інфекцій

Надзвичайно чутливі до вірусних інфекцій, нерідко з летальним наслідком, пацієнти з порушеннями кількості і функції CD4+ Т-лімфоцитів та їхньої взаємодії з молекулою МНС II класу. Для ТКІД характерні вірусні інфекції, переважно зумовлені вірусами герпетичної групи (*Cytomegalovirus*, *Varicella-zoster virus*, *Herpes simplex virus*, *Epstein-Barr virus*), а також респіраторно-синцитіальним вірусом, аденовірусами та ентеровірусами. Тяжкі вірусні інфекції клінічно подібні в усіх хворих із ТКІД незалежно від наявності чи відсутності НК-клітин, асоціюються з розвитком бронхолегеневих захворювань, менінгоенцефаліту, діареї, гепатиту. Високу схильність до вірусних інфекцій описано також у пацієнтів із дефіцитом молекул МНС II класу та ідіопатичною CD4 лімфоцитопенією [2,6].

Пацієнти з агаммаглобулінемією надмірно сприйнятливі до ентеровірусів у тяжких формах, нерідко з хронічним перебігом. Найтяжчим ускладненням імунodefіциту є хронічний ентеровірусний менінгоенцефаліт, переважно з летальним наслідком. Ентеровірусний менінгоенцефаліт описано також у пацієнтів з Х-зчепленим варіантом гіперІgМ-синдрому. Агаммаглобулінемія характеризується підвищеним ризиком виникнення вакцинасоційованого паралітичного поліомієліту після імунізації живою оральною поліомієлітною вакциною [19,23].

У пацієнтів з ангідротичною ектодермальною дисплазією з імунodefіцитом також відзначено високу захворюваність на вірусні інфекції, спричинені CMV, HSV, папіломавірусами, унаслідок порушення продукції IFN- α , IFN- β та IFN- λ [14,15].

Селективну чутливість до папіломавірусів виявлено у хворих із бородавчастою епідермодисплазією та WHIM-синдромом [7,18,24]. Синдром WHIM (Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, Myelokathexis) — рідкісний первинний імунodefіцит, що характеризується наявністю бородавок, гіпогаммаглобулінемії, інфекцій та мієлокахексії. Синдром WHIM розвивається внаслідок мутації гена, що кодує хемокіновий рецептор CXCR4. Клінічні прояви WHIM-синдрому маніфестують у ранньому дитячому віці з рецидивних респіраторних бактеріальних інфекцій. Для WHIM-синдрому характерні пневмонії, отити, тонзиліт, синусити, періодонтити, абсцеси, флегмони. Бородавки, індуковані папіломавірусом, виникають у підлітковому віці, хоча інколи можуть з'явитися навіть у ранньому дитячому віці. Бородавки відсутні в частини хворих із WHIM-синдромом, що свідчить про гетерогенність його фенотипу. У більшості пацієнтів бородавки виявляються у великій кількості, переважно на руках. Можливе виникнення бородавок на статевих органах із розвитком кондилом і малігнізацією.

Бородавчаста (веруциформна) епідермодисплазія — аутосомно-рецесивний дефіцит протеїнів EVER1 та

EVER2, що регулюють імунну відповідь проти папіломавірусів у кератиноцитах. Захворювання маніфестує в дитинстві появою плоских бородавок на відкритій поверхні шкіри (тильна поверхня кистей і стоп, лоб), надалі ураження прогресують на кінцівки, шию, тулуб. Плоскі бородавки нерідко зливаються і формують великі бородавчасті вогнища, рефрактерні до лікування.

Надзвичайно сприйнятливі до EBV пацієнти з *Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом* (синдром Дункана). Дефекти генів SH2D1A та X1AP призводять до порушення цитотоксичної функції НК-клітин та CD8+ Т-лімфоцитів і аномальної імунної відповіді на інфіковані вірусом В-лімфоцити. Описано три найхарактерніші клінічні фенотипи Х-зчепленого лімфопроліферативного синдрому: тяжкий, переважно фатальний інфекційний мононуклеоз, злоякісні лімфопроліферативні стани (лімфоми В-клітинного походження, гемофагоцитарний лімфогістіцитоз) і дисгаммаглобулінемія [7].

Селективна схильність до *герпетичного енцефаліту* виявлена нещодавно у пацієнтів з мутаціями TLR3 та його адапторного білка UNC93B1. Аутосомно-домінантний дефіцит TLR3 та аутосомно-рецесивний дефіцит UNC93B1 характеризуються зниженням продукції IFN- α/β в центральній нервовій системі. Імунна основа герпетичного енцефаліту розширилась за рахунок виявлення мутацій двох адапторних білків: TRIF та TBK1. Мутації TLR3, UNC93B1, TRIF та TBK1 призводять до розвитку герпетичного енцефаліту у дітей віком від 3 місяців до 6 років при первинній герпетичній інфекції. У частини хворих герпетичний енцефаліт носить рецидивний характер. Однак дефекти чотирьох молекул відповідальні за розвиток 10% випадків герпетичного енцефаліту. Отже, природа багатьох випадків захворювання на сьогодні залишається не вивченою [14,15,17].

Схильність до паразитарних інфекцій

У пацієнтів із первинними імунodefіцитами найчастіше виникають інфекції, зумовлені інтестинальними найпростішими *Giardia lamblia* та *Cryptosporidium parvum*. Ці збудники є причиною хронічних діарей із розвитком синдрому мальабсорбції. Висока сприйнятливість до *Giardia lamblia* асоціюється з дефіцитами продукції антитіл — тяжкими гіпогаммаглобулінеміями, селективним дефіцитом ІgА. Відсутність продукції ІgА призводить до порушення захисту слизових оболонок і розвитку хронічної діареї лямбліозної етіології [19,22]. У пацієнтів з гіперІgМ синдромом (дефіцит CD40 та CD40L) відзначається висока чутливість до *C. parvum* внаслідок ураження клітинної ланки імунної системи. Хронічна криптоспоридіозна інфекція спричинює у них розвиток склерозуючого холангіту і, як наслідок, біліарного цирозу печінки. Подібні клінічні прояви описано також у хворих із дефіцитом молекул МНС II класу [6].

Висновки

Знання особливостей інфекційного синдрому, виявлення певних мікроорганізмів нерідко є ключовим моментом у діагностиці первинних імунodefіцитів. Таким чином, клінічний фенотип може допомогти в діагностиці імунологічного дефекту та виявленні молекулярного генотипу захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волоха А. П. Спадкова схильність до мікобактеріальних інфекцій при вроджених порушеннях функції макрофагів / А. П. Волоха // Імунол. та алергол. — 2006. — № 2. — С. 12—16.
2. Дитяча імунологія: підр. / Л. І. Чернишова, А. П. Волоха, Л. В. Костюченко [та ін.]; за ред. проф. Л. І. Чернишової, А. П. Волохи. — К.: ВСВ «Медицина», 2013. — 720 с.

3. Хронічний шкірно-слизовий кандидоз як первинний імунodefіцит у дітей / Чернишова Л. І., Бондаренко А. В., Волоха А. П. [та ін.] // Здоровье ребенка. — 2013. — № 2 (45) — С. 112—121.
4. Arkwright P. D. Recently identified factors predisposing children to infectious diseases / P. D. Arkwright, M. Abinun // *Curr Opin Infect Dis.* — 2008. — Vol. 21 (3). — P. 217—22.
5. Bacterial respiratory pathogens in children with inherited immune and airway disorders: nasopharyngeal carriage and disease risk / Verhaagen L. M., Luesink M, Warris A. [et al.] // *Pediatr Infect. Dis. J.* — 2013. — Vol. 32 (4). — P. 399—404.
6. Carneiro-Sampaio M. Immunity to Microbes: Lessons from Primary Immunodeficiencies / M. Carneiro-Sampaio, A. Coutinho // *Infection and Immunity*, 2007. — Vol. 75 (4). — P. 1545—1555.
7. Dropulic L. K. Severe viral infections and primary immunodeficiencies / L. K. Dropulic, J. I. Cohen // *Clinical Infectious Diseases.* — 2011. — Vol. 53 (9). — P. 897—909.
8. Feigin R. D. Textbook of Pediatric Infectious Diseases / R. D. Feigin, J. D. Cherry, G. J. Demmler. — 5th ed. — Philadelphia, Pa: WB Saunders, 2004. — P. 20—62, 78—100, 967—1054, 2874—941.
9. Figueroa J. E. Infectious diseases associated with complement deficiencies / J. E. Figueroa, P. Densen // *Clinical Microbiology Reviews.* — 1991. — Vol. 4 (3). — P. 359—395.
10. Fleisher T. A. Back to basics: primary immune deficiencies: windows into the immune system / T. A. Fleisher // *Pediatr. Rev.* — 2006. — Vol. 27 (10). — P. 363—72.
11. Genetically determined susceptibility to mycobacterial infection / Patel S. Y, Doffinger R., Barcenas-Morales G., Kumararatne D. S. // *J. Clin. Pathol.* — 2008. — Vol. 61. — P. 1006—1012.
12. Mogensen T. H. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses / T. H. Mogensen // *Clinical Microbiology Reviews.* — 2009. — Vol. 22 (2). — P. 240—273.
13. Netea M. G. Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors / M. G. Netea, J. W. van der Meer // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364(1). — P. 60—70.
14. Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases / Bustamante J., Boisson-Dupuis S., Jouanguy E. [et al.] // *Curr Opin Immunol.* — 2008. — Vol. 20 (1). — P. 39—48.
15. Pessach I. Recent advances in primary immunodeficiencies: identification of novel genetic defects and unanticipated phenotypes / I. Pessach, J. Walter, L. D. Notarangelo // *Pediatr Res.* — 2009. — Vol. 65. — P. 3—12.
16. Picard C. Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or I?Ba deficiency / C. Picard, J. L. Casanova, A. Puel // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2011. — Vol. 24 (3). — P. 490—7.
17. Primary immunodeficiencies of protective immunity to primary infections / Bousfiha A., Picard C., Boisson-Dupuis S. [et al.] // *Clinical Immunology.* — 2010. — Vol. 135. — P. 204—209.
18. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies / Rezaei N., Hedayat M., Aghamohammadi A., Nichols K. E. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2011. — Vol. 127. — P. 1329—41.
19. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review / Wood P., Stanworth S., Burton J. [et al.] // *Clin Exp Immunol.* — 2007. — Vol. 149 (3). — P. 410—23.
20. Rosenzweig S. Phagocyte immunodeficiencies and their infections / S. Rosenzweig, S. M. Holland // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113. — P. 620—626.
21. Slatter M. A. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with recurrent infections in childhood / M. A. Slatter, A. R. Genney // *Clinical and Experimental Immunology.* — 2008. — Vol. 152. — P. 389—396.
22. Stiehm E. R. Immunologic Disorders in Infants and Children / E. R. Stiehm, H. D. Ochs, J. A. Winkelstein. — 5th ed. — Philadelphia, Pa: Elsevier Science, 2004.
23. Turvey S. E. Primary immunodeficiency diseases: a practical guide for clinicians / S. E. Turvey, F. A. Bonilla, A. K. Junker // *Postgrad Med. J.* — 2009. — Vol. 85. — P. 660—666.
24. Walton S. CD4T cell responses in latent and chronic viral infections / S. Walton, S. Mandaric, A. Oxenius // *Frontiers in immunology.* — 2013. — Vol. 4 (105).

Инфекционные заболевания у пациентов с первичными иммунодефицитами

А.П. Волоха

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

Тяжелые рецидивирующие и хронические инфекции — основное клиническое проявление почти всех форм первичных иммунодефицитов. Хотя большинство инфекций ассоциируется с различными типами врожденных иммунодефицитов, описана генетически детерминированная склонность к специфическим возбудителям. Знание особенностей инфекционного синдрома при различных иммунодефицитах позволяет своевременно и правильно установить диагноз врожденного иммунодефицита и начать адекватную терапию.

Ключевые слова: инфекции, иммунитет, первичный иммунодефицит, дети.

Infectious diseases in patients with primary immunodeficiency

A. P. Volokha

National Medical Academy of Postgraduate Education named P.L. Shupyk

Severe recurrent and persistent infections are the major manifestations of primary immunodeficiency. Despite most of pathogens associated with different forms of primary immunodeficiency, it is described genetically determined susceptibility to selected infections. Knowledge of features of infectious syndrome of different immunodeficiency allowed prompt, accurate diagnosis of congenital immunodeficiency and start the most appropriate treatment.

Key words: infections, immunity, primary immunodeficiency, children.

Сведения об авторах:

Волоха Алла Петровна — д.мед.н, проф. НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Статья поступила в редакцию 12.03.2014 г.

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

IMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

5
років

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

14–16 жовтня 2014 року

КИЇВ ПЛАЗА ufi Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

За підтримки:

- Кабінету Міністрів України
- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Міністерства охорони здоров'я АР Крим
- Державної служби України з лікарських засобів

Організатори:



Співорганізатори:



Генеральний партнер: **TOSHIBA** Leading Innovation >>>

Офіційний партнер: Mercedes-Benz

Соціальний партнер: Розвиток України

Міжнародні партнери: TÜRKEL FAIR ORGANIZATION, ufi, etc.

Партнери:



- MEDRadiology
- MEDLab
- MEDTech
- MEDSolutions
- MEDRehab&Physio
- MEDCleanTech
- MEDInnovation
- MEDDent
- MEDEsthetics

MEDICAEXPO
МІЖНАРОДНА
ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

PHARMAEXPO
МІЖНАРОДНА
ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА



III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС*

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

* Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проходять в 2014 році», затверджений МОЗ України та НАМН України

50 науково-практичних заходів

! передбачена видача сертифікатів

600 українських та зарубіжних доповідачів - експертів

практичні майстер-класи, школи, підвищення кваліфікації

16 000 фахівців

весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини

400 компаній учасниць з 20 країн

всесвітньо відомі бренди, нові торгові марки



Одночасно з Форумом відбудеться

III МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА МЕДИЧНОГО ТУРИЗМУ, SPA&WELLNESS



СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!

З питань участі у Форумі: +380 (44) 526-93-09 @ med@lmt.kiev.ua
З питань участі у Конгресі: +380 (44) 526-92-89 @ congress@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua

К.О. Голюк

Сучасні аспекти проблеми недоношеності та перинатальної патології

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Резюме. В оглядовій статті проведено аналіз сучасних аспектів проблеми недоношеності та перинатальної патології. Наведено клініко-епідеміологічну характеристику стану здоров'я дітей першого року життя з перинатальною патологією. Виокремлено особливості стану здоров'я дітей першого року життя, народжених шляхом операції кесарева розтину та із застосуванням інструментальних методів. Обговорено актуальні питання стану здоров'я дітей, що народилися недоношеними та з низькою масою тіла. Висвітлено ряд нерозв'язаних питань щодо цієї проблеми та підкреслено її актуальність. Перспективою подальших досліджень є удосконалення лікувально-профілактичної допомоги дітям першого року життя, які народилися недоношеними з перинатальною патологією, шляхом визначенням, факторів формування перинатальної патології та оцінки їх прогностичного значення для розробки програми медико-соціального супроводу.

Ключові слова: недоношеність, перинатальна патологія, катамнез, огляд літератури.

Сьогодні, як в Україні, так і в усьому світі, демографічна проблема безпосередньо пов'язана зі зниженням народжуваності в результаті погіршення загального, а особливо — репродуктивного здоров'я, передусім жіночого населення [5]. В Україні протягом декади до 2010 року мала місце кризова демографічна ситуація та від'ємний показник приросту населення, загалом було втрачено понад 12% населення, порушено відтворення поколінь, сьогодні частка дитячого населення менша за частку дорослого населення старше 60 років [4,7].

Здоров'я дитини є одним з найважливіших елементів соціо-економічного та соціо-культурного розвитку будь-якої країни. Здоров'я людини починає формуватися в період внутрішньоутробного розвитку на основі оптимального репродуктивного, імунобіологічного, мікробіологічного та соматичного здоров'я подружньої пари. Народження хворої дитини завжди пов'язане з важкими моральними та матеріальними збитками для сім'ї та суспільства.

Попри низку програм, спрямованих на збереження здоров'я дитячого населення, його показники в Україні не мають істотної позитивної динаміки, а за деякими даними — навіть погіршуються [7]. Негативні зміни пов'язують з екологічними, соціо-економічними негараздами, зниженням ефективності традиційних профілактичних заходів, що призводить до збільшення захворюваності та чисельності соціально дезадаптованих дітей [2,7].

Одним із резервів зниження дитячої та підліткової захворюваності вважають структурну перебудову системи надання медичної допомоги на користь первинної ланки щодо своєчасного виявлення патології. Організація медичної допомоги дітям, зокрема першого року життя, в умовах реформування залишається першочерговою щодо підвищення ефективності і якості заходів на всіх рівнях надання медичної допомоги [6,7].

Останніми роками інтерес дослідників до проблеми стану здоров'я дитини після народження шляхом операції кесарева розтину пояснюється зміною акушерської стратегії і розширенням показань до оперативного розродження [12,29]. Щорічне зростання частоти кесарева розтину відбувається приблизно на 1% і більше [12]. Операція кесарева розтину є найпоширенішою в акушерстві. Частота кесаревого розтину не має тенденції до зниження і складає, за даними різних авторів, від 11% до 29%, досягаючи 40% і більше у стаціонарах, що є колекторами акушерської патології [12,29]. Це зумовлено розширенням

показань до абдомінального розродження, зокрема в інтесах плода [1,8,31,34].

Частота цього метода розродження, за даними вітчизняних джерел, за останні 20–30 років в Україні збільшилася у 30 разів за рахунок значного зниження кількості інших розроджувачих інструментальних заходів (накладення акушерських щипців, вакуум-екстракції тощо), застосування кесарева розтину при тазовому передлежанні плода, остереження вести пологи через природні родові шляхи при рубці на матці.

Одним з важливих чинників зростання частоти кесаревого розтину в останні два десятиліття є проведення операції в інтересах плода, про що свідчить обернений зв'язок між частотою кесаревого розтину і перинатальною смертністю [10,35,36]. Підкреслюють роль кесаревого розтину у зниженні перинатальної смертності і дещо менше — малюкової захворюваності [23].

Проте з цим згодні не усі дослідники [1,8,12,30]. Так, за даними клінік ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», останніми роками при явному зростанні частоти кесарева розтину не спостерігається значного зниження перинатальної смертності [12]. Аналіз абдомінальних розроджень у пологовому відділенні ЦРКЛ Симферопольського району дозволив авторам вважати позитивний вплив кесарева розтину на перинатальну смертність дискусійним [1]. З посиланням на рекомендації ВООЗ стверджується, що розширення показань до кесарева розтину з метою зниження перинатальної смертності не повинно перевищувати 10–15%, оскільки цим неможливо розв'язати проблему зниження перинатальних втрат, яка залежить від багатьох факторів, серед яких, окрім акушерсько-гінекологічних аспектів, важливе місце займають допологове виявлення вад розвитку плода, несумісних із життям, і удосконалення методів діагностики та терапії в неонатології [8].

Проте у ряді випадків екстрагенітальні хвороби вагітної, важкі ускладнення, захворювання і затримка розвитку плода диктують необхідність вчасно закінчити вагітність і забезпечити подальший розвиток та догляд новонародженого. Сучасні технології дозволяють зберегти життя глибоконедоношеним дітям, ліквідувати прояви внутрішньоутробної інфекції та аутоімунної патології. У таких випадках кесарів розтин стає основним методом швидкого та дбайливого закінчення вагітності [37].

Аналіз діяльності перинатальних центрів виявив невпинне збільшення питомої ваги недоношених дітей до

16%, захворюваність новонароджених на рівні 15% зі зниженням у структурі захворюваності частки новонароджених, що перенесли асфіксію. Більш ніж триразове збільшення природжених пневмоній пов'язують з підвищенням кількості недоношених дітей. Раціональне і дбайливе розродження, адекватна первинна реанімація у пологовій залі, наступний догляд за новонародженими від матерів з діагностованим внутрішньоутробними порушеннями плоду різної виразності асоціюються зі зниженням питомої ваги новонароджених з перинатальним ураженням ЦНС. При цьому частота сепсису, родової травми, кефалогематоми змінюється мало.

На особливу увагу заслуговує кесарів розтин при недоношеній вагітності. При терміні вагітності до 34 тижнів кесарів розтин не є операцією вибору, і її виконують переважно за екстремними показаннями з боку матері [31].

Сьогодні з'явилися нові показання до операції, частота яких досить висока (10,6%), — це індукована вагітність після екстракорпорального запліднення [19,32]. Зокрема у Нідерландах у ретроспективному когортному дослідженні дітей, зачатих методом запліднення *in vitro* та інтрацитоплазматичною ін'єкцією сперми, у різних групах ризику вивчено 3041 випадок одноплідних вагітностей та 1788 багатоплідних з метою порівняння перинатальних наслідків. Оцінено такі показники, як характеристика початку пологів, тип пологів, гестаційний вік, маса тіла при народженні, оцінка за шкалою Апгар, вроджені мальформації (вади), надходження до неонатального стаціонару, відділення чи палати інтенсивної терапії, смертність. Серед груп низького та середнього ризику при багатоплідності виявлено гірші наслідки щодо частоти кесарева розтину, передчасних пологів, маси тіла при народженні, недоношеності, оцінки за шкалою Апгар, надходження новонароджених до стаціонару, відділення інтенсивної терапії та смертності [19].

Загалом можливості новітніх методів кесаревого розтину сприяють поліпшенню умов вилучення плоду, а отже зменшенню його травматизму, знижують ризик ускладнень з боку матері.

Щодо особливостей стану новонароджених, які народилися шляхом операції кесарева розтину, літературні відомості дуже розбіжні. Одні автори підкреслюють відсутність істотних відмінностей у метаболічному статусі відносно дітей, народжених природним шляхом [21,22], інші дослідники мають діаметрально протилежні відомості [27]. Так, обстеження 1540 здорових доношених дітей показало, що діти, які народилися шляхом операції кесарева розтину, мали значно нижчі рівні глюкози крові у перші чотири години життя порівняно з дітьми, які народилися вагінально [27]. Деякі автори підкреслюють певні особливості постнатальної адаптації та вигодовування дітей, народжених шляхом операції кесарева розтину. При переході до позаутробного існування новонароджений пілягає дії численних факторів, пов'язаних з новим середовищем існування. Від можливості організму дитини адаптуватися до нових умов залежить перебіг неонатального періоду [25,35]. Вагінальні пологи є природною стресовою ситуацією для матері й плоду. Під час пологів на плід впливають різноманітні механічні та метаболічні фактори, на що він відповідає потужним викидом так званих гормонів стресу, які дозволяють йому легше перенести процес адаптації до позаутробного життя [20].

На думку багатьох дослідників [1,28], діти, народжені шляхом кесарева розтину, істотно відрізняються від тих, що народилися через природні шляхи, і потребують пильної уваги. У своєму дослідженні автори [1] на основі ана-

лізу 360 випадків дійшли висновку, що перинатальні результати не мають прямого зв'язку з частотою кесаревого розтину і висловлюють думку, що вони більше залежать від поліпшення антенатальної охорони плода, раціонального ведення пологів тощо.

У більшій мірі особливості клінічного статусу стосуються дітей, що не зазнали впливу регулярної пологової діяльності. При кесаревому розтині, проведеному до початку пологової діяльності, адаптація новонароджених відбувається важче, ніж при природних пологах і кесаревому розтині, проведеному у першому періоді пологів [14,24]. У цих дітей відмічають низьку збудливість ретикулярної формації мозку, що є причиною гальмування реалізації першого вдиху [36]. Ранній період їх адаптації характеризується напруженням функції багатьох систем організму [1,16].

Особливе місце в клінічних наслідках кесарева розтину займає анестезіологічне забезпечення. До тепер не визначено вид знеболювання, який би відповідав усім вимогам до анестезії при абдомінальному розродженні. При цьому будь-який спосіб знеболювання чинить вплив на плід [24]. Аналіз, проведений за результатами обстеження 1337 новонароджених після кесарева розтину, проведеного до початку і в процесі пологової діяльності із застосуванням комбінованого ендотрахеального наркозу і регіонарних методів знеболювання при доношеній вагітності, дозволив виявити, що період ранньої неонатальної адаптації у цих дітей перебігає менш сприятливо порівняно з контрольною групою немовлят, народжених природним шляхом [11]. Встановлено частіший розвиток синдрому пригнічень центральної нервової системи, дихальні порушення, більш пізнє відновлення первинного зниження маси тіла. Відмічено зниження темпів становлення лактації, більшу частоту гіпогалактії у матерів і, як наслідок, високий ризик штучного вигодовування новонароджених.

Повідомляється про вірогідно частіше виявлення бронхолегеневої дисплазії (БЛД) у новонароджених шляхом кесарева розтину [14], хоча не всі дослідники з цим згодні [26].

На нашу думку, вищенаведена суперечливість літературних відомостей про стан новонароджених після кесарева розтину обумовлена, зокрема, неоднаковою порівняльністю груп у кожному з досліджень за пренатальними та інтранатальними факторами, зокрема фоновими акушерсько-гінекологічними та екстрагенітальними захворюваннями у матерів.

Перехід України з 2007 року на критерії реєстрації перинатального періоду за рекомендаціями ВООЗ (реєстрація пологів з 22-х повних тижнів вагітності, новонароджених дітей з ознаками живонародженості у гестаційному віці повних 22 тижнів) поставив важливу практичну задачу збереження життя і здоров'я дітей з дуже низькою масою тіла, примусивши використовувати тактики виходжування за світовими стандартами і досягати високих показників виживаності. Це зумовило збільшення кількості дітей з перинатальними ураженнями ЦНС, які нерідко поєднуються з іншими патологічними станами перинатального періоду.

Середнє значення інтенсивного показника кількості народжень дітей з малою масою тіла при народженні складає 6,2% у країнах Європи [33]. Відсоток недоношених новонароджених, що народилися з дуже низькою масою тіла, коливається на рівні 15–35%.

Частота гіпотрофії у недоношених дітей сягає 53%, в той час як серед доношених складає близько 26% [33].

Перинатальну патологію ЦНС за етіопатологічним принципом поділяють на чотири основні групи: гіпо-

кисичну, травматичну, токсико-метаболичну, інфекційну. Високочинний вплив на показники перинатальної смертності чинять вроджені вади розвитку ЦНС [13].

У структурі патології у недоношених немовлят з малою масою тіла перше місце займає гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, яке зустрічається практично у всіх новонароджених. За іншими даними, інтранатальна асфіксія відбувається у близько половини дітей малого гестаційного віку [33].

Реперфузійні зміни в ЦНС новонароджених реалізуються у вигляді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії та постгіпоксичного ураження багатьох органів і систем. Це призводить до численних поліорганных порушень, як у періоді новонародженості, так і у віддалені періоди дитинства і у майбутньому [15]. Так, збереження вегетативної дисфункції може призводити до формування стійких вегето-вісцеральних порушень, одним з проявів яких є функціональна кардіопатія чи церебро-кардіальний синдром, який отримав назву «постгіпоксичний синдром дезадаптації серцево-судинної системи». Залучення до патологічного процесу шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є закономірним результатом перенесеної гіпоксії і може проявлятися вже у перші дні життя у вигляді парезів, дефектів моторики, некротизуючого ентероколіту чи вегето-вісцеральним синдромом, синдромом блювання і зригування у найближчому прогнозі. Нирки – один із найбільш сприйнятливих до негативної дії гіпоксії орган. У результаті її впливу відбувається перерозподіл кровотоку, звуження ниркових судин та зменшення клубочкової фільтрації, що підвищує ризик реалізації нефрологічної патології у віддаленому періоді тощо [15].

Оскільки частота неврологічних розладів у дітей даної групи залишається високою, потребують подальшого удосконалення методи ранньої діагностики та своєчасної корекції для поліпшення прогнозу їх подальшого розвитку.

Одним з найчастіших порушень у дітей, що народилися недоношеними з перинатальною патологією, є розлади слуху, що спостерігаються у 2–4 випадках на 100 немовлят, які перебували у відділеннях інтенсивної терапії. Скринінгові дослідження, проведені у окремих пологових будинках чотирьох різних міст України, продемонстрували високу частоту порушень слуху, особливо в клініках, що спеціалізуються на висококваліфікованій медичній допомозі у обтяжених випадках вагітності та періоду новонародженості [9].

Важливою супутньою патологією серед дітей малого гестаційного віку з дуже низькою масою при народженні є розлади органу зору, що істотно, іноді майже незворотно, впливають на загальний, особливо нервово-психічний, розвиток дитини. Структура інвалідності дітей внаслідок офтальмопатології включає [3]: аномалії розвитку (26,4%), вроджену катаракту (17,3%), ретинопатію недоношених та іншу патологію сітківки (16,6%), патологію зорового нерва (12,0%), травми ока (10,5%), синдромні порушення, вади розвитку (5,3%) тощо. Серед причин сліпоти та інвалідності з дитинства різко збільшилася роль тяжких форм ретинопатії недоношених. Її частота наростає протягом останнього десятиріччя у всіх розвинених країнах, досягаючи 25 на 10 тис. новонароджених. Захворювання розвивається у 20–40% недоношених дітей з групи ризику і сягає 90% у дітей з екстремально низькою масою тіла.

Однією із задач сучасної неонатології, дитячої офтальмології і педіатрії в цілому є дослідження факторів ризику розвитку патології зорово-нервового апарату, розробка і впровадження у практику нових високотехнологічних

методів діагностики, організація скринінгу новонароджених з високим ризиком розвитку офтальмопатології, раннє виявлення і своєчасне лікування захворювань органу зору.

Серед недоношених новонароджених, особливо з низькою, дуже низькою та екстремально низькою масою тіла при народженні, відмічається велика питома вага БЛД як результат перенесеного респіраторного дистрес-синдрому на рівні 20–40%. Ці діти народжуються із незавершеним органогенезом, виразною незрілістю дихальної, серцево-судинної, травної, ендокринної, нервової та інших систем. Тому їм необхідне заміщення деяких функцій з народження. Ушкодженню підлягають найменш функціонально розвинені структури легенів. Ці діти народжуються в кінці каналікулярної фази (діти з екстремально низькою масою тіла, 16–28 тижнів гестації) або на початку сакулярного періоду (діти з дуже низькою масою тіла, 24–38 тижнів гестації) ембріонального розвитку легенів, які характеризуються тим, що їх газообмінна ділянка ще формується. Сурфактант недосконалий і легко руйнується [17].

Дослідження перинатального анамнезу дозволило асоціювати високий ризик розвитку БЛД з патологією першої половини вагітності, проведенням штучної вентиляції легенів, зокрема у зв'язку з аномаліями розвитку та патологією ЦНС [18].

Розвитку БЛД у цього контингенту також сприяють порушення імунної системи. Так, дослідження вмісту імуноглобулінів класів А, М, G у сироватці крові новонароджених дітей, популяцій лімфоцитів, активності лізоциму й комплемента, фагоцитарної активності й рівня циркулюючих імунних комплексів довело виразну депресію клітинного й гуморального імунітету та неспецифічних факторів захисту у новонароджених недоношених дітей з інфекційно-запальними захворюваннями [17].

Ефективною технологією зниження рівня інвалідності дітей з дуже малою масою тіла при народженні і тяжкою перинатальною патологією є організація катамнестично-консультативних кабінетів (відділень) з комп'ютерною базою даних у перинатальних центрах чи обласних дитячих лікарнях для якісної диспансеризації дітей вищенаведених категорій. Діти, що народилися недоношеними з малою масою тіла, мають підлягати подальшому медичному спостереженню щодо пізнього ризику розвитку соціально важливих захворювань у дорослішому віці [33].

Таким чином, проведений аналіз показав, що існує необхідність формувати суспільну та професійну свідомість, що даний контингент дітей має право на повноцінну медичну допомогу з використанням найкращих організаційних моделей перинатальної служби та найновітніших перинатальних технологій.

Актуальність проблеми стану здоров'я дітей періоду новонародженості після операції кесарева розтину обумовлює доцільність удосконалення моніторингу перинатальної захворюваності дітей цього контингенту.

Нагальним є вивчення зміни структури захворюваності та летальності недоношених новонароджених різного строку гестації з перинатальним ураженням ЦНС, БЛД, порушенням слуху та зору. Слід встановити фактори, що детермінують цю перинатальну патологію передчасно народжених дітей у періоді новонародженості та досягнення постконцептуального віку 40 тижнів.

Одним зі шляхів розв'язання вищенаведених задач є встановлення характеру змін у структурі захворюваності та смертності дітей першого року життя, народжених передчасно з патологією ЦНС, БЛД, порушенням зору та

слуху, у динаміці за кілька років. Має бути оцінено прогностичну інформативність предикторів стану здоров'я передчасно народжених дітей з перинатальною патологією в динаміці.

Встановлення критеріїв ризику прогресування уражень нервової, дихальної систем, органу слуху, ретинопатії з урахуванням організаційних, нозологічних, антропометричних, гендерних та інших чинників дозволить розробити програму медико-соціального супроводу дітей, які

народилися недоношеними з перинатальною патологією, оптимізувати прогноз і, таким чином, покращити якість їхнього життя.

Усе вищенаведене свідчить про ряд нерозв'язаних питань щодо цієї проблеми та підкреслює її актуальність. В якості перспективних напрямків дослідження слід визнати необхідність удосконалення ефективності лікувально-профілактичної допомоги дітям першого року життя, які народилися недоношеними з перинатальною патологією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анализ абдоминальных родоразрешений в родильном отделении ЦРКБ Симферопольского района за 2011 год / И. И. Иванов, Т. Н. Гарина, М. В. Черипко [и др.] // Таврич. медико-биологич. вестн. — 2012. — Т. 15, № 2, ч. 2 (58). — С. 109—111.
2. Антипкін Ю. Г. Вплив факторів навколишнього середовища на стан здоров'я дітей раннього віку / Ю. Г. Антипкін, Ю. Г. Резниченко, М. О. Ярцева // Перинатол. и педиатрия. — 2012. — № 1 (49). — С. 48—51.
3. Блохина С. И. Организация офтальмологической помощи недоношенным детям / С. И. Блохина, Е. А. Степанова, С. А. Коротких // Здравоохран. — 2013. — № 7. — С. 86—93.
4. Богатирьова Р. В. Генетико-демографічні процеси серед населення України / Р. В. Богатирьова, О. В. Линчак, О. І. Тимченко // Журн. НАМН України. — 2012. — № 1 (18). — С. 81—91.
5. Будник А. Ф. Оценка влияния здоровья женщины на состояние физического развития новорожденного ребенка / А. Ф. Будник, Е. М. Пшукова // Морфологич. ведом. — 2013. — № 2. — С. 94—97.
6. Гойда Н. Г. Актуальність створення перинатальних центрів в Україні / Н. Г. Гойда, В. Є. Донець // Здоровье женщины. — 2012. — № 4. — С. 14—16.
7. Гойда Н. Г. Концепція реформування педіатричної служби в Тернопільській області / Н. Г. Гойда, Г. І. Корицький // Укр. мед. часоп. — 2013. — № 8. — С. 135—138.
8. Голота В. Я. Является ли кесарево сечение фактором, снижающим перинатальные потери? / В. Я. Голота, Л. Д. Ластовецкая, В. А. Половинка // Здоровье женщины. — 2009. — № 5 (41). — С. 77—78.
9. Дослідження слуху у новонароджених в Україні / Д. І. Заболотний, Ю. Г. Антипкін, А. І. Розкладка [та ін.] // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. — 2007. — № 3. — С. 28—32.
10. Заболотнов В. А. Частота и показания к кесареву сечению в современном акушерстве / В. А. Заболотнов, С. В. Лепихов, А. Н. Рыбалка // Таврич. медико-биологич. вестн. — 2007. — Т. 10, № 4. — С. 256—260.
11. Ипполитова Л. И. Особенности постнатальной адаптации и вскармливания детей, рожденных путем кесарева сечения / Л. И. Ипполитова, И. И. Логвинова, И. Н. Коротких // Вестн. Волгоград. гос. мед. ун-та. — 2010. — № 3. — С. 84—86.
12. Коломийцева А. Г. Современные принципы ведения родов. Предупреждение агрессии в родах / А. Г. Коломийцева, Н. Я. Скрипченко // Таврич. медико-биологич. вестн. — 2012. — Т. 15, № 2, ч. 2 (58). — С. 290—292.
13. Опыт изучения перинатальных потерь по данным патологоанатомического бюро Сыктывкара / А. В. Козловская, К. В. Шумихин, Л. Г. Бабенко, Е. Р. Бойко // Арх. патол. — 2013. — № 6. — С. 39—41.
14. Особенности течения бронхолегочной дисплазии у детей на современном этапе / А. С. Сенаторова, О. Л. Логвинова, Л. Н. Черненко, Г. Р. Муратов // Здоровье ребенка. — 2011. — № 3. — С. 55—61.
15. Полиорганные нарушения у новорожденных детей с гипоксическими ишемическими поражениями мозга / О. И. Галаянт, О. А. Сенькевич, Л. В. Сацко, Т. Ю. Киршева // Дальневост. мед. журн. — 2013. — № 3. — С. 58—60.
16. Роль органічного ураження апарату зовнішнього дихання у формуванні та перебігу бронхолегеневої дисплазії доношених / Г. С. Сенаторова, О. Л. Логвинова, Л. М. Черненко [та ін.] // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. — 2011. — № 2. — С. 94—96.
17. Сурфактантная терапия в комплексном лечении респираторной патологии у глубоко недоношенных детей / О. В. Ионов, А. Ю. Рындин, А. Г. Антонов, Л. В. Шарипова [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2013. — № 3. — С. 108—114.
18. Черненко Л. М. Особливості перинатального анамнезу дітей із бронхолегеневою дисплазією / Л. М. Черненко // Вісн. наук. досліджень. — 2012. — № 3 (68). — С. 141—144.
19. A comparison of perinatal outcomes in singletons and multiples born after IVF or ICSI, stratified for neonatal risk criteria / M. M. van Heesch, J. L. Evers, J. C. Dumoulin [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2014. !!!
20. Airway expression of the epithelial sodium channel γ -subunit correlates with cortisol in term newborns / C. Jan?, O. M. Pitk?nen, O. Helve, S. Andersson // Pediatrics. — 2011. — Vol. 128, № 2. — P. 414—421.
21. Blood glucose levels in a population of healthy, breast fed, term infants of appropriate size for gestational age / E. Hoseth, A. Joergensen, F. Ebbesen, M. Moeller // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. — 2000. — Vol. 83, № 2. — P. 117—119.
22. Diwakar K. K. Plasma glucose levels in term infants who are appropriate size for gestation and exclusively breast fed / K. K. Diwakar, M. V. Sasidhar // Archives of Disease in Childhood. — 2002. — Vol. 87. — P. 46—48.
23. Does the mode of delivery affect neonatal morbidity and mortality in very low-birth-weight infants? / M. Malek-Mellouli, F. Ben Amara, N. Gallouz [et al.] // Tunis Med. — 2013. — Vol. 91, № 3. — P. 183—187.
24. Effect of anesthesia on neurological status of newborns in abdominal delivery during early postnatal period / Iu. S. Aleksandrovich, O. V. Riazanova, E. A. Murieva [et al.] // Anesteziol. Reanimatol. — 2011. — Vol. 1. — P. 15—18.
25. Global report on preterm birth and stillbirth (3 of 7): evidence for effectiveness of interventions / F. C. Barros, Z. A. Bhutta, M. Batra [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. — 2010. — Vol. 10, Suppl. 1. — P. 3.
26. Gortner L. Respiratory disorders in preterm and term neonates: an update on diagnostics and therapy / L. Gortner, E. Tutdibi // Z. Geburtshilfe Neonatol. — 2011. — Vol. 215, № 4. — P. 145—151.
27. Kay?ran S. M. Screening of blood glucose levels in healthy neonates / S. M. Kay?ran, B. G?rakan // Singapore Med. J. — 2010. — Vol. 51, № 11. — P. 853—835.
28. Late preterm infants — complications during the early period of adaptation / M. Baumert, L. Agnieszka, L. J. Krzych [et al.] // Ginekol Pol. — 2011. — Vol. 82, № 2. — P. 119—125.
29. Maternal request: a reason for rising rates of cesarean section? / A. Kottmel, I. Hoesli, R. Traub [et al.] // Archives Of Gynecology And Obstetrics. — 2012. — Vol. 286, № 1. — P. 93—98.
30. No correlation between cesarean section rates and perinatal mortality of singleton infants over 2,500 g / G. Jonsdottir, A. K. Smarason, R. T. Geirsson, R. I. Bjarnadottir // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2009. — Vol. 88, № 5. — P. 621—623.
31. Previous preterm cesarean delivery and risk of subsequent uterine rupture / A. C. Sciscione, M. B. Landon, K. J. Leveno [et al.] // Obstetrics And Gynecology. — 2008. — Vol. 111, № 3. — P. 648—653.

32. Shufaro Y. Epigenetic concerns in assisted reproduction: update and critical review of the current literature / Y. Shufaro, N. Laufer // *Fertil. Steril.* — 2013. — Vol. 99, № 3. — P. 605—606.
33. Slancheva B. Small for gestational age newborns — definition, etiology and neonatal treatment / B. Slancheva, H. Mumdzhev // *Akush. Ginekol. (Sofia)*. — 2013. — Vol. 52, № 2. — P. 25—32.
34. The effect of mode of delivery on T regulatory (Treg) cells of cord blood / A. Yildiran, E. Yurdakul, D. Guloglu [et al.] // *Indian J. Pediatr.* — 2011. — Vol. 78, № 10. — P. 1234—1238.
35. The health implications of birth by Caesarean section / M. J. Hyde, A. Mostyn, N. Modi, P. R. Kemp // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* — 2012. — Vol. 87, № 1. — P. 229—243.
36. Udy P. Emotional impact of cesareans / P. Udy // *Midwifery Today Int. Midwife.* — 2009. — № 89. — P. 12—13; 63—64.
37. Wankaew N. Neonatal morbidity and mortality for repeated cesarean section vs. normal vaginal delivery to uncomplicated term pregnancies at Srinagarind Hospital / N. Wankaew, J. Jirapradittha, P. Kiatchoosakun // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2013. — Vol. 96, № 6. — P. 654—660.

Современные аспекты проблемы недоношенности и перинатальной патологии

Е.О. Голюк

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Резюме. В обзорной статье проведен анализ современных аспектов проблемы недоношенности и перинатальной патологии. Приведена клинко-эпидемиологическая характеристика состояния здоровья детей первого года жизни с перинатальной патологией. Выделены особенности состояния здоровья детей первого года жизни, рожденных путем операции кесарева сечения и с применением инструментальных методов. Обсуждены актуальные вопросы состояния здоровья детей, родившихся недоношенными и с низкой массой тела. Освещен ряд нерешенных вопросов данной проблемы и подчеркнута ее актуальность. Перспективой дальнейших исследований является усовершенствование лечебно-профилактической помощи детям первого года жизни, которые родились недоношенными с перинатальной патологией, путем определения факторов формирования перинатальной патологии и оценки их прогностического значения для разработки программы медико-социального сопровождения.

Ключевые слова: недоношенность, перинатальная патология, катамнез, обзор литературы.

Modern aspects of problem of prematurity and perinatal pathology

K.O. Goliuk

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Summary. Analysis of modern aspects of problem of prematurity and perinatal pathology is conducted in the review. Clinico-epidemiological characteristics of health state of first-year children with perinatal pathology is represented. Peculiarities of health status of first-year children delivered by cesarean section and with use of instrumental methods are marked out. Actual questions of health state of premature and low-weight at birth children are discussed. A set of non-solved questions of this problem is covered and its actuality is highlighted. The perspective of further investigations is improving of medical care about first year children borned prematurely with perinatal pathology by determining factors of perinatal pathology formation and estimation of their prognostic significance for development of medico-social follow-up program.

Key words: prematurity, perinatal pathology, catamnesis, literature review.

Сведения об авторах:

Голюк Екатерина Олеговна — клин. ординатор каф. неонатологии Харьковской медицинской академии последипломного образования. Адрес: г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (057)711-80-25.

Статья поступила в редакцию 10.02.2014 г.

Н.О. Савичук

Пробіотикотерапія хронічного кандидозу порожнини рота у дітей

Інститут стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Мета: розробка високоефективного протирецидивного методу лікування пацієнтів з хронічним кандидозом порожнини рота (ХКПР).

Пацієнти і методи. Під клінічним спостереженням знаходилась 41 дитина віком 13–15 років (19 хлопчиків, 22 дівчаток) з ХКПР. Діагноз верифікували на підставі даних анамнезу, клінічного і лабораторного обстеження у динаміці. Місцеве лікування передбачало гігієнічну обробку слизової оболонки порожнини рота з використанням 0,1% розчину етонію 3–4 рази на день, через 30–40 хвилин після їжі. До складу комплексного лікування включали пробіотик, що містить *B. subtilis* і *B. licheniformis* (Біоспорин), курсом 7–10 днів, залежно від важкості захворювання.

Результати. За даними мікологічних досліджень, через 14 днів після лікування елімінація грибів роду *Candida* з поверхні слизової оболонки порожнини рота зафіксована у 95,1% випадків. Позитивний ефект терапії впродовж шести місяців зберігався у 87,7% дітей; частота рецидивів склала 9,75%. На тлі застосування препарату відбулося відновлення мікроекології порожнини рота за рахунок зменшення частоти виявлення умовно-патогенних бактерій — традиційних асоціантів грибів роду *Candida* та відновлення *Str. salivarius*.

Висновки. Застосування Біоспорину у складі комплексного лікування дітей з ХК ПР є високоефективним та пряє не лише елімінації збудників захворювання, але й відновленню нормобіоценозу порожнини рота.

Ключові слова: хронічний кандидоз порожнини рота, пробіотики, мікроекологія порожнини рота.

Вступ

Проблема профілактики та лікування захворювань, що спричиняються грибами роду *Candida*, залишається актуальною для практичних лікарів різних спеціальностей. У стоматологічній практиці кандидози реєструються у формі гострих та хронічних форм ураження у дітей з перших днів життя та у дорослих. Підґрунтям для виникнення кандидозу є пригнічення місцевого та загального імунітету та стійкі порушення системи колонізаційної резистентності слизових оболонок, хронічні захворювання, насамперед ендокринної системи, тощо [5,6].

Зростання питомої ваги важких атипичних клінічних форм уражень з ризиком дисемінації кандидозу, резистентності збудників до традиційної терапії обумовлюють актуальність подальшого вивчення головних патогенетичних механізмів виникнення захворювання та необхідність створення ефективних методів профілактики і протирецидивної терапії [4–6].

У структурі стоматологічних захворювань збільшується питома вага інфекційних та інфекційно-алергічних уражень, що спричиняються асоціацією збудників, до складу яких входять гриби роду *Candida*. Ураження слизової оболонки порожнини рота, губ і шкіри навколоротової ділянки є найпоширенішими і доступними для діагностування клінічними проявами інфекції.

У формуванні кандидозу порожнини рота суттєва роль належить порушенню мікроекології порожнини рота різного ступеня (формуванню дисбіозу). Особливістю функціонування мікроекологічних асоціацій, до складу яких входять гриби роду *Candida*, є формування синергічних взаємозв'язків, що підвищують спільну здатність асоціацій протистояти лікуванню та відтворюватись після завершення терапії. Саме тому метою нашого дослідження стала розробка високоефективного протирецидивного методу лікування пацієнтів з хронічним кандидозом порожнини рота (ХКПР) з урахуванням впливу на асоціації грибів роду *Candida* з умовно-патогенними бактеріями.

Матеріал і методи дослідження

Під клінічним спостереженням знаходилась 41 дитина віком 13–15 років (19 хлопчиків, 22 дівчаток) з діагнозом «Хронічний кандидоз порожнини рота». Клініко-лабораторні дослідження проводили з урахуванням вимог Гельсінської декларації Міжнародної асоціації для лікарів з проведення біометричних досліджень на людях.

Діагноз ХК ПР верифікували на підставі даних анамнезу, клінічного і лабораторного обстеження у динаміці з використанням чинної класифікації.

Лабораторний комплекс діагностичних методів верифікації діагнозу включав цитологічні та мікологічні дослідження. Вивчення біологічного матеріалу на наявність грибів роду *Candida* здійснювали у кілька етапів, які включали забір матеріалу від хворих, мікроскопічне і мікологічне дослідження. Забір матеріалу для цитологічного дослідження, його фарбування і оцінку проводили за традиційними методиками. При цитологічній діагностиці кандидозу враховували головні характеристики життєдіяльності грибів роду *Candida* у поєднанні з кількісним та якісним складом клітин епітелію та інших клітинних елементів. Мікологічні методи дослідження використовували для підтвердження діагнозу кандидозу слизової оболонки порожнини рота і кишечнику на підставі виділення культури гриба, її ідентифікації, вивчення видової приналежності грибів роду *Candida*, їх асоціацій з іншими мікроорганізмами. Кількість мікроорганізмів виражали в lg абсолютних чисел на 1 мл (г) досліджуваного матеріалу (lg КУО/мл).

Вирішальними факторами при диференційній діагностиці кандидозу від кандидоносійства вважали: наявність характерних клінічних ознак захворювання; виявлення у цитологічних препаратах ознак інвазивності; діагностування культуральними методами значної (понад 3 lg КУО/мл) кількості колоній грибів роду *Candida* на слизовій оболонці порожнини рота і кишечнику (у динаміці спостереження).

Діагноз середньоважкої форми ХК ПР верифікували на підставі наявності в анамнезі даних про перенесену

гостру форму ураження слизової оболонки порожнини рота (СОПР) і губ з наступними рецидивами захворювання; результатів клінічного обстеження з урахуванням відносно стабільного перебігу захворювання; високої (3–5 ІгКУО/мл) масивності вегетуючої популяції грибів роду *Candida*; ознак інвазивності грибів роду *Candida* у цитологічних препаратах. Діагноз тяжкої форми ХК ПР верифікували на підставі наявності в анамнезі даних про перенесену гостру форму кандидозу ПР з наступними частими чи безперервними рецидивами і неухильним прогресуванням процесу; масивним (4–6 ІгКУО/мл і більше) обсіменінням СОПР; ознак інвазивності грибів роду *Candida* у цитологічних препаратах.

На підставі сучасних уявлень про патогенетичні механізми розвитку ХКПР, виділили такі головні напрямки терапії захворювання: ерадикація грибів роду *Candida* з поверхні СОПР та інших можливих ділянок ураження; зменшення ролі мікотичної сенсibiliзації; подолання неадекватного стереотипу імунної відповіді; відновлення нормального мікробіоценозу СОПР і кишечника; корекція метаболічних порушень; усунення чи зменшення впливу несприятливих факторів і нормалізація порушень гомеостазу, які сприяють розвитку захворювання.

З метою ерадикації грибів роду *Candida* з поверхні СОПР та інших можливих ділянок ураження та відновлення нормального мікробіоценозу СОПР і кишечника до складу комплексного лікування включали пробіотик, що містить *B. subtilis* і *B. licheniformis* (Біоспорин). Препарат використовували по 1 дозі двічі на день, до їжі. Препарат попередньо розчиняли в 5 мл кип'яченої води кімнатної температури. При використанні розчин утримували у порожнині рота 2–3 хвилини і ковтали. Інтервал між використанням Біоспорину та вживанням їжі становив не менше 30 хвилин. Тривалість застосування становила 7–10 днів, залежно від ступеня тяжкості ХК ПР.

У складі пробіотика Біоспорину містяться висушені штами аеробних сапрофітів роду *Bacillus*: *B. subtilis* і *B. licheniformis*, що виявляють антагоністичну активність відносно ряду умовно-патогенних та окремих патогенних мікроорганізмів (*Campylobacter*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella*, ентеропатогенних *E. coli*, золотистого стафілокока, грибів роду *Candida*). Антагоністичні властивості бактеріальних обумовлені продукцією пептидів з антибіотичними властивостями і ферментів, що сприяє підвищенню кислотності середовища та несприятливо позначається на патогенних видах. Препарат може пригнічувати життєдіяльність антибіотикорезистентних штамів. Біоспорин має позитивний вплив на імунну систему за рахунок стимулювання синтезу імуноглобулінів, активації макрофагів, сприяння продукції лізоциму.

Місцеве лікування передбачало гігієнічну обробку слизової оболонки порожнини рота з використанням 0,1% розчину етонію 3–4 рази на день, через 30–40 хвилин після їжі.

Комплекс лікувально-профілактичних заходів включав:

- навчання раціональній гігієні порожнини рота;
- вибір засобів стоматологічної гігієни з урахуванням індивідуальних факторів ризику формування та прогресування стоматологічних захворювань;
- рекомендації щодо заміни зубної щітки;
- стоматологічну санацію;
- рекомендації щодо необхідності збалансованого харчування з урахуванням потреби у нутрієнтах, зменшення кількості простих і швидких вуглеводів та вживання вуглеводів між прийомами їжі.

Результати дослідження та їх обговорення

До початку лікування у всіх обстежених дітей були виявлені гриби роду *Candida* у великій кількості (6,35±0,80 КУО/мл) на слизовій оболонці порожнини рота, а також асоціації умовно-патогенних бактерій. До складу асоціацій з найвищою імовірністю входили *St. aureus* (46,3%; 3,64±0,22 КУО/мл) та *E. coli* (7,31%; 5,52±0,82 КУО/мл). Згідно з класифікацією [1,2], виявлені субкомпенсовані порушення колонізаційної резистентності порожнини рота (табл.).

Через 14 днів після проведеного лікування встановлено позитивну динаміку мікробіологічних показників. Найближчі позитивні результати включали зменшення частоти виявлення грибів роду *Candida* зі 100% до 4,88%, а кількісних показників обсіменіння — з 6,35±0,80 КУО/мл до 3,00±0,30 (p≤0,05). Також відбулося зменшення частоти виявлення та кількісних показників обсіменіння *St. aureus* (з 46,3% до 12,3%; з 3,64±0,22 КУО/мл до 3,30±0,30 КУО/мл). Такі умовно-патогенні бактерії, як *Str. haemolyticus*, *St. epidermidis*, *Kl. pneumonia*, *E. coli*, *Ent. cloacae*, *Ps. aeruginosa*, після лікування не висівались.

Через шість місяців після лікування гриби роду *Candida* висівались зі слизової оболонки 12,3% дітей у кількості 3,55±0,31 КУО/мл, а кількість умовно-патогенних бактерій не збільшувалась.

Позитивний вплив лікування на стан мікробіоценозу порожнини рота підтверджується відновленням *Str. salivarius* у всіх обстежених дітей вже через 14 днів після

Таблиця

Стан мікробіоценозу слизової оболонки порожнини рота дітей з хронічним кандидозом порожнини рота (n=41)

Рід (вид) мікроорганізмів	До лікування		Через 14 днів після лікування		Через 6 місяців після лікування	
	част. (%)	кількість ІгКУО/мл	част. (%)	кількість ІгКУО/мл	част. (%)	кількість ІгКУО/мл
<i>Str. salivarius</i>	26,8	2,75±0,10	100*	4,44±0,14*	100	5,05±0,53*
<i>Str. haemolit.</i>	2,45	5,00±0,00				
<i>St. aureus</i>	46,3	3,64±0,22	12,3	3,30±0,30	4,88	3,00±0,30
<i>St. epidermid</i>	2,45	4,00±0,00	–	–	–	–
<i>Kl. pneumon</i>	2,45	4,00±0,00	–	–	–	–
<i>E. coli</i>	7,31	5,52±0,82	–	–	–	–
<i>Ent. cloacae</i>	2,45	5,00±0,500	–	–	–	–
<i>Ps. aerug.</i>	2,45	3,00±0,00	–	–	–	–
<i>Candida</i>	100	6,35±0,80	4,88	3,00±0,30*	12,3	3,55±0,31*
<i>Neiseria</i>	2,45	4,00±0,00	–	–	–	–

Примітка: * – достовірність різниці з показниками до лікування (p<0,05).

лікування (100%; $4,44 \pm 0,14$ КУО/мл) зі збереженням позитивної динаміки впродовж наступних шести місяців (100%; $5,05 \pm 0,53$ КУ5,05 \pm 0,53О/мл). Як зазначають дослідники, відновлення кількісних показників *Str. salivarius* є позитивним прогностичним критерієм [7,8]. *Str. salivarius* складає основу нормоценозу першого порядку у порожнині рота, що визначає стабільність мікроекології порожнини рота [3]. Таким чином, зростання частоти виявлення і кількісних показників *Str. salivarius* у порожнині рота є позитивною прогностичною ознакою стосовно зменшення імовірності рецидиву кандидозу.

Результати мікробіологічних досліджень підтверджені даними клінічного динамічного спостереження. Прояви рецидиву кандидозу порожнини рота впродовж шести місяців після лікування були виявлені у чотирьох (9,75%) дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Савичук Н. О. Колонізаційна резистентність слизової оболонки порожнини рота (Ч. 1) / Н. О. Савичук // Совр. стоматол. — 2011. — № 2. — С. 66—72.
2. Савичук Н. О. Колонізаційна резистентність слизової оболонки порожнини рота — сучасні підходи до корекції (Ч. 2) / Н. О. Савичук // Совр. стоматол. — 2011. — № 3. — С. 87—91.
3. Томников А. Ю. Микрофлора полости рта / А. Ю. Томников, В. И. Корженевич. — ?, 1996. — 19 с.
4. Candida and invasive candidiasis: back to basics / Lim C. S.— Y., R. Rosli, H. F. Seow, P. P. Chong // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. — 2012. — Vol. 31, Issue 1. — P. 21—31.
5. Cannon R. D. Chaffin Colonization is a Crucial Factor in Oral Candidiasis / R. D., Cannon, W. LaJean // Journal of Dental Education. — 2001. — Vol. 65, № 8. — P. 785—787.
6. Cannon R. D. Oral colonization by *Candida albicans* / R. D. Cannon, W. L. Chaffin // Crit. Rev. Oral Biol. Med. — 1999. — Vol. 10. — P. 359—83.
7. Effect of *Streptococcus salivarius* K12 on the In Vitro Growth of *Candida albicans* and Its Protective Effect in an Oral Candidiasis Model / Fiedler T., Catur Riani, Dirk Koczan [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. — 2012. — Vol. 78, № 7. — P. 2190—2199.
8. Podbielski A. Protective Mechanisms of Respiratory Tract *Streptococcus* against *Streptococcus pyogenes* Biofilm Formation and Epithelial Cell Infection / A. Podbielski // Appl. Environ. Microbiol. February. — 2013. — Vol. 79, № 4. — P. 1265—1276.

Пробиотикотерапия хронического кандидоза полости рта у детей

Н.О. Савичук

Институт стоматологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Цель: разработка высокоэффективного противорецидивного метода лечения пациентов с хроническим кандидозом полости рта (ХКПР).

Пациенты и методы. Под клиническим наблюдением находился 41 ребенок в возрасте 13–15 лет (19 мальчиков, 22 девочки) с ХКПР. Диагноз верифицировали на основании данных анамнеза, клинического и лабораторного обследования в динамике. В состав комплексного лечения включали пробиотик, содержащий *B. subtilis* и *B. licheniformis* (Биоспорин), курсом 7–10 дней, в зависимости от тяжести заболевания.

Результаты. По данным микологических исследований, через 14 дней после лечения элиминация грибов рода *Candida* с поверхности слизистой оболочки полости рта зафиксирована в 95,1% случаев. Положительный эффект терапии в течение шести месяцев сохранялся у 87,7% детей; частота рецидивов составила 9,75%. На фоне применения препарата произошло восстановление микроэкологии полости рта за счет уменьшения частоты выявления условно-патогенных бактерий — традиционных ассоциантов грибов рода *Candida* и восстановления *Str. salivarius*.

Выводы. Применение Биоспорина в составе комплексного лечения детей с ХКПР является высокоэффективным и способствует не только элиминации возбудителей заболевания, но и восстановлению нормобиоценоза полости рта.

Ключевые слова: хронический кандидоз полости рта, пробиотики, микроэкология полости рта.

Probiotic therapy of chronic oral candidiasis in children

N.O. Savichuk

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

Objective: The development of a highly efficient anti-relapsing method of treatment in patients with chronic oral candidiasis (COC).

Patients and methods. A total of 41 children with COC in the age 13–15 years (19 boys, 22 girls) were under clinical observation. The diagnosis was verified on the base of history card, clinical and laboratory examination in dynamics. To the complex treatment was included probiotic containing *B. subtilis* and *B. licheniformis* (Biosporin) by the course of 7–10 days, depending on the severity of the disease.

According to the data of mycological researches, after 14 days of treatment the elimination of *Candida* from the surface of the oral mucosa was marked in 95.1 % of cases. The positive effect from the six months therapy was maintained in 87.7 % of children; recurrence rate was 9.75%. In the setting of preparation application was found restoration of the microecology of the oral cavity by reducing the frequency of occurrence of opportunistic bacteria — of traditional *Candida* associants and restoration of *Str. salivarius*.

Conclusions. Application of Biosporin in the complex treatment of children with COC is highly effective and contributes not only to the elimination of pathogens, but also to restoration of normobiocenosis of oral cavity.

Key words: chronic oral candidiasis, probiotics, microecology, oral cavity.

Сведения об авторах:

Савичук Наталья Олеговна — д.мед.н., проф., зав. каф. стоматологии детского возраста НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

Статья поступила в редакцию 20.03.2014 г.

Висновки

1. Застосування *B. subtilis* і *B. licheniformis* (Биоспорин) у складі комплексного лікування дітей з ХКПР приєє елімінації грибів роду *Candida* з поверхні слизової оболонки порожнини рота у 95,1% випадків, що підтверджено результатами мікологічних досліджень через 14 днів після лікування.

2. Позитивний ефект елімінаційної терапії ХКПР з використанням *B. subtilis* і *B. licheniformis* впродовж шести місяців зберігається у 87,7% дітей. Частота рецидивів ХК ПР впродовж шести місяців становить 9,75%.

3. Висока елімінаційна ефективність *B. subtilis* і *B. licheniformis* супроводжувалась відновленням мікроекології порожнини рота за рахунок зменшення частоти виявлення умовно-патогенних бактерій — традиційних асоціантів грибів роду *Candida* та відновлення *Str. salivarius*.

Н.М. Громнацька

Значення вегетативного гомеостазу у формуванні метаболічного синдрому у дітей

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Мета: вивчити особливості варіабельності серцевого ритму та її зв'язок з основними критеріями метаболічного синдрому у дітей.

Матеріали і методи. У проспективному популяційному динамічному з метою перевірки гіпотези дослідженні взяли участь 39 дітей віком 9–18 років, які мали ознаки метаболічного синдрому за рекомендаціями IDF(2007). Групу контролю склали 35 дітей з нормальною масою тіла ідентичного віку та статі. Дітям проводили антропометрію, визначали ранішню глюкозу та інсулін, загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів високої, низької та дуже низької щільності, тригліцериди, індекси НОМА-IR та Саго, співвідношення ТГ/ХСЛПВЩ, вимірювали артеріальний тиск, реєстрували кардіоритмограму.

Результати. У 74,3% дітей з метаболічним синдромом виявлено виразні порушення вегетативного балансу з напруженням обох відділів вегетативної нервової системи, з них у 69,0% симпатичної і у 31,0% — парасимпатичної. Показники активності парасимпатичної вегетативної нервової системи, за даними RRNN, на 11,1%, RMSSD на 35,9% ($P=0,024$), PNN50% у 2,6 разу ($p=0,03$) були нижчими, ніж у дітей з нормальною масою тіла. Виявлено достовірну кореляційну залежність кластерів метаболічного синдрому та показників варіабельності серцевого ритму: обводу талії ($r=0,46$; $p=0,034$) та обводу стегон ($r=0,44$; $p=0,042$) з LF; глюкози крові з ЧСС ($r=0,55$; $p=0,009$) та зворотної залежності з RRNN ($r=-0,501$; $p=0,021$); холестерину ліпопротеїдів високої щільності з HF ($r=0,488$; $p=0,025$) та LF ($r=0,723$; $p=0,001$); співвідношення ТГ/ХСЛПВЩ з показниками парасимпатичної активності, TP ($r=0,60$; $p=0,004$) та LF ($r=0,823$; $p=0,0001$); підвищених значень артеріального тиску з pNN50% ($r=0,46$; $p=0,035$). Посилення функціонування симпатичної нервової системи з підвищенням холестерину ліпопротеїдів високої щільності та парасимпатичної нервової системи з підвищенням артеріального тиску пов'язані з компенсаторною симпто- та вазотонією.

Висновки. Дослідження варіабельності серцевого ритму поглиблюють уявлення про патогенез метаболічного синдрому у дітей, одним з провідних чинників якого слід вважати активацію симпатичної та пригнічення парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи, що створює підстави віднести їх до маркерів метаболічного синдрому у дітей.

Ключові слова: метаболічний синдром, варіабельність серцевого ритму, вегетативна нервова система, діти.

Вступ

Теорія участі нейрогуморальних механізмів у патогенезі метаболічного синдрому (МС) є однією з провідних [10]. Відомо, що метаболічні та гемодинамічні зміни при МС заангажовують у патологічний процес вегетативну нервову систему (ВНС) та автономну нервову систему серця, як адекватну відповідь на вплив стресорних чинників [3]. Наявність постійного метаболічного стресу — порушення вуглеводного, ліпідного, пуринового, легкого обміну — зумовлює виснаження адаптаційних резервів організму, порушення вегетативної функції та розвиток органічної патології серцево-судинної системи та МС [2]. Зміни, що виникають в регуляторних системах, в свою чергу, викликають гемодинамічні, метаболічні, енергетичні порушення і набувають чинності ранньої негативної прогностичної ознаки [8].

Підвищення тонуусу симпатичної ВНС, що притаманне МС, пов'язують з гіперінсулінемією. Високий рівень інсуліну збільшує поглинання та обмін глюкози в інсулін-чутливих клітинах гіпоталамуса, що призводить до розгальмування симпатичних центрів стовбура головного мозку та підвищення активності симпатичної ВНС зі збільшенням виділення катехоламінів у периферичних нервових закінченнях, що призводить до виразної тканинної гіперсимпатикотонії [15].

Неодозначні дані вегетативного забезпечення при ожирінні, як кластері МС. Загальноприйнятим є висновок про зниження активності парасимпатичної нервової системи при надлишковій масі тіла [22]; з боку симпатичної ВНС може спостерігатись як значне підвищення [17], так і зниження активності [18]. Вважають, що зниження ВСР за показником активності симпатичної ВНС — LF у дітей з ожирінням є ознакою появи метаболічних порушень [18].

Немає однак зв'язку між індексом маси тіла (ІМТ), як маркером надлишкової маси тіла та генералізованого ожиріння, та симпатичною ВНС. Так, за даними С. Fu et al. [19], у дітей з ожирінням ІМТ мав негативну асоціацію з HF та позитивну з LF та співвідношенням HF/LF. Однак S. Seppala et al. [21] заперечують ці дані і підкреслюють, що вік, маса тіла та ІМТ не пов'язані з параметрами ВСР.

Симпатикотонічна стимуляція серця, судин, нирок є базовою причиною підвищення артеріального тиску (АТ) та розвитку артеріальної гіпертензії (АГ). Дітям з АГ властиве підвищення співвідношення LF/HF, що свідчить про збільшення активності підкоркових центрів і виразність дисбалансу в бік симпатичної ВНС, в той час як дітям з нормальними показниками АТ притаманне підвищення парасимпатичної нервової системи і процесів гальмування ВНС [5].

Підвищення симпатичної активності в скелетній мускулатурі, що є основним споживачем глюкози в організмі, викликає зменшення капілярної сітки в м'язах та кількості повільних м'язевих волокон, які великою мірою визначають рівень чутливості організму до інсуліну [6].

Аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР) вважають сучасною методологією оцінки стану регуляторних систем організму [15,22]. Недостатньо вивченими є часові та спектральні характеристики ВСР в якості інтегрального показника функціонування ВНС при МС у дітей.

Матеріал і методи дослідження

Проспективне популяційне динамічне з метою перевірки гіпотези дослідження проводилось у комунальній 5-й міській клінічній поліклініці м. Львова. Популяція, в якій проводилась вибірка, представлена дітьми і підліт-

ками, що звертались за медичною допомогою з приводу соматичної патології або проходили щорічні медичні профілактичні огляди. Протокол дослідження ухвалений рішенням комісії з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Від родичів дітей та самих дітей отримані письмові інформовані згоди на участь у дослідженні, форма яких затверджена комісією з питань етики.

Обстежено 39 дітей віком 9–18 років з МС. Контрольну групу склали 35 дітей з нормальною масою тіла в межах 25–75-го перцентилів відповідно до віку та статі. Склад обох груп був аналогічним за статеву та віковою структурою. Принципом розподілу дітей у групи була наявність або відсутність МС.

Діагностику МС проводили за консенсусом IDF (2007): абдомінальне ожиріння (обвід талії >90-го перцентилів), АТ >130/85 мм рт. ст., ранішня гіперглікемія >5,6 ммоль/л, гіпертригліцеридемія >1,7 ммоль/л, знижений рівень ХСЛПВЩ <1,03 ммоль/л [24]. Критерії включення у дослідження: вік 9–18 років, наявність абдомінального ожиріння та двох додаткових критеріїв МС, відсутність критеріїв виключення. Критерії виключення: генетичні форми ожиріння та порушення обміну речовин, регулярний прийом медикаментозних препаратів.

Дітям проводили антропометрію (вимірювання маси тіла, зросту, обводу талії та стегон), підраховували ІМТ, визначали ранішню глюкозу та інсулін, загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХСЛПДНЩ), тригліцериди (ТГ), підраховували індекси НОМА-IR та Саго, співвідношення ЗХС/ХСЛПВЩ, ТГ/ХСЛПВЩ, ХС-не-ЛПВЩ, проводили вимірювання АТ, записували кардіоритмограми.

Визначення вмісту ЗХС та ТГ у сироватці крові проводили колориметричним ферментним методом з контрольною сироваткою фірми Roshe на автоматичному біохімічному аналізаторі Cobas Integra 400 Plus. Для визначення ХСЛПВЩ використовували пероксидазний колориметричний ферментативний метод з набором Cholesterol (фірм Roshe та Human). ХСЛПНЩ вираховували за формулою W.T. Friedewald et al.:

$$\text{ХСЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХСЛПВЩ} - \text{ТГ} / 2,18 \text{ (ммоль/л)}.$$

Для визначення ХСЛПДНЩ використовували емпіричну формулу: $\text{ХСЛПДНЩ} = \text{ТГ} / 2,18 \text{ (ммоль/л)}$.

Вміст глюкози у сироватці крові визначали глюкозооксидазним методом. Рівень базального імунореактивного інсуліну визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу на автоматичному імуноферментному аналізаторі Tecan Sunrise (Австрія) та Stat Fax 1904 з використанням реактиву Insulin Enzyme Immunoassay Kit фірми DRG Instruments GmbH, Germany.

Для визначення АТ використовували аускультативний метод за Коротковим триразового вимірювання АТ при не менше ніж трьох візитах. АГ діагностували при середніх рівнях систолічного та/або діастолічного АТ, що дорівнювали або перевищували значення 95-го перцентилів розподілу для даного віку, статі та зросту.

Стан ВНС вивчався за допомогою аналізу ВСР у фоновій та ортостатичній пробах. Аналіз показників ВСР у спокої дозволяв оцінити вихідний вегетативний тонус, в ортостатичній пробі – вегетативну реактивність. Реєстрацію кардіоритмограм проводили на комп'ютерному апаратному комплексі «Полі-Спектр» Нейрософт (Росія) після шкільних занять з 15–00 до 19–00 години у положенні лежачи на спині.

Записані кардіоритмограми містили не менше 600 послідовних NN-інтервалів сумарною тривалістю 11 хв, з них 5 хв фонові проби та 6 хв ортостатичної проби. Спектральні характеристики вираховувались за методом швидкого перетворення Фур'є.

Оцінку ВСР проводили відповідно до загальноприйнятих стандартних протоколів Міжнародних стандартів вимірів, фізіологічної інтерпретації та клінічного використання, що розроблені робочою групою Європейського кардіологічного товариства та Північно-Американського товариства кардіостимуляції та електрофізіології з використанням системи комп'ютерної кардіографії [20].

Вивчалися часові характеристики серцевого ритму з визначенням: SDNN (мс) – стандартне відхилення середніх значень RR-інтервалів; RMSSD (мс) – різниця послідовних інтервалів RR; pNN50(%) – частота послідовних інтервалів RR, різниця між якими перевищувала 50 мс (умовно вибраний міжнародний стандарт).

При спектральному аналізі ВСР використовували показники: TP (м/с²) – загальна потужність спектра ВСР, VLF(мс²) – very low frequency – потужність спектра на дуже низьких частотах, що відображає активність центральних ерготропних, гуморально-метаболических механізмів, функціонування надсегментарного рівня регуляції серцевого ритму; LF(мс²) – low frequency – потужність спектра ділянки низьких частот ВСР, міра активності симпатичної ланки регуляції; HF(мс²) – high frequency – потужність спектра ділянки високих частот, міра активності парасимпатичної нервової системи; LF/HF (од.) – вегетативний баланс або симпато-парасимпатичний індекс, відношення потужностей низькочастотного та високочастотного доменів.

SDNN, RMSSD, pNN50, HF є ознаками активності та потужності парасимпатичної ВНС; LF, співвідношення LF/HF та частково TP є ознаками симпатичної ВНС, VLF вказує на нейроендокринні центральні механізми регуляції, де $TP = VLF + LF + HF$.

Статистичний аналіз отриманого матеріалу проводився за допомогою інтегрованих систем для комплексного статистичного аналізу та обробки даних STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc, USA). [13]. Міра центральної тенденції представлена медіаною (Me), міра розсіювання – інтерквартильним розмахом (25-й та 75-й перцентиль). У зв'язку з негаусівським характером розподілу параметрів (перевірка за допомогою критерію Шапіро–Вілкса) парне міжгрупове порівняння кількісних показників проводилось з використанням Mann–Whitney U-test. Для визначення зв'язку між якісними характеристиками застосовували точний критерій Фішера. Дослідження взаємозв'язку між кількісними показниками проводилась за допомогою визначення коефіцієнта парної рангової кореляції за Спірменом (r). Достовірними вважались показники при $p < 0,05$.

Мета: вивчити особливості варіабельності серцевого ритму у дітей з метаболічним синдромом та її зв'язок з основними діагностичними критеріями.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз ВСР довів, що у 70,6% дітей з МС на тлі абдомінального ожиріння спостерігались виразні порушення вегетативного балансу, що характеризувалися напруженням обох відділів ВНС, з них у 47,1% дітей симпатичної і у 23,5% – парасимпатичної ВНС.

При дослідженні ВСР виявлено, що частота серцевого ритму у дітей з МС на тлі абдомінального ожиріння за даними ВСР на 11,2% ($p = 0,013$) була вищою, ніж у дітей

Таблиця

Часові та спектральні показники ВСР у дітей з МС у фоновій пробі

Показник	1 група (n=39)	2 група (n=35)	p
ЧСС, уд./хв	81,0 (72,0-94,0)	72,0 (67,0-82,0)	p=0,013
RRNN, мс	739,0 (637,0-833,0)	821,0 (727,0-882,0)	p=0,024
SDNN, мс	43,0 (38,0-88,0)	69,0 (44,0-90,0)	p=0,117
RMSSD, мс	43,0 (24,0-40,5)	67,0 (35,0-99,0)	p=0,121
PNN50%	19,2 (3,6-40,5)	49,9 (12,5-56,2)	p=0,030
TP, м/с ²	2647 (1410,0-7857,0)	4178,0 (2650,0-8894,0)	p=0,123
VLF, м/с ²	812,0 (502,0-1547,0)	1007,0 (762,0-1519,0)	p=0,319
LF, м/с ²	754,0 (511,0-3606,0)	1377,0 (673,0-2168,0)	p=0,038
HF, м/с ²	674,5 (511,0-3606,0)	1897 (772,0-3893,0)	p=0,137
LF/HF, од.	0,76(0,353-1,630)	0,847(0,587-1,48)	p=0,848

групи контролю (табл.). Показники активності парасимпатичної ВНС, за даними RRNN, на 11,1%, RMSSD – на 35,9% (P=0,024), PNN50% – у 2,6 разу (p=0,03) були нижчими, ніж у дітей з нормальною масою тіла, що свідчить про зниження активності парасимпатичної ВНС і підвищення активності симпатичної ВНС і відповідає літературним даним [9]. Зниження чутливості синусового вузла до парасимпатичних впливів, тобто зменшення ВСР та підвищення активності симпатичної ВНС, говорить про порушення автономної синусової активності та підтверджує діагноз автономної нейропатії [1,22].

На підвищену активність симпатичної ВНС у дітей також вказувало переважання потужностей низькочастотних VLF та LF над високочастотними HF. Достовірна різниця спостерігалась у рівні LF, який у дітей першої групи був у 1,8 разу нижчим, ніж у дітей з нормальною масою тіла (p=0,038). Активність парасимпатичної ВНС, що встановлена за HF, у дітей з нормальною масою тіла в 2,8 разу перевищувала аналогічний показник у дітей з МС, але не досягала межі достовірності (p=0,137).

У 23,1% дітей з МС реєструвалась парасимпатична активація, діагностована за підвищенням часових показників SDANN, RMSSD та pNN50%, порівняно з контрольною групою. У 25,7% обстежених дітей з МС показники аналізу ВСР відповідали віковій нормі і визначали ейтонію, у 51,2% дітей виявлено симпатичну активацію ВНС. У 28,6% дітей групи контролю зафіксовано парасимпатичну активність, у 1,46 разу рідше (34,3%) – симпатичну активність, у 37,7% – ейтонію.

У дітей з МС спостерігалось зниження загальної потужності спектра ВСР – TP на 57,8% порівняно з дітьми групи контролю та на 30,9% – з нормою, наданою ESC/NASC (1996), зі значним переважанням гуморально-метаболических та центральних ерготропних впливів – 30,6% проти 24,1% у групі контролю (p=0,319).

У дітей з МС та переважанням парасимпатичного вегетативного забезпечення ЧСС відповідала частоті дітей групи контролю, а ознаки активності парасимпатичної ВНС – RRNN на 2,4%, SDNN на 14,7%, RMSSD на 85% – перевищували аналогічні показники дітей другої групи. Співвідношення LF/HF у дітей було в 2,7 разу нижчим, ніж у дітей групи контролю.

У дітей з МС та переважанням симпатичної вегетативної іннервації ЧСС на 11,1% перевищувала відповідний показник дітей групи контролю, показники активності парасимпатичної ВНС: RRNN на 18,9%, SDNN на 59,7%, RMSSD на 88,2% були нижчими за відповідні показники у дітей другої групи. Співвідношення LF/HF у дітей було в 1,7 разу вищим, ніж у дітей групи контролю.

Таким чином, у дітей з МС та переважанням як парасимпатичної, так і симпатичної ВНС, спостерігалось достовірне зниження часових параметрів ВСР та підвищення спектрального показника LF, що свідчить про

послаблення парасимпатичного впливу на серце, відносної та абсолютної симпатикотонії при МС на тлі абдомінального ожиріння і пристосувальну реакцію з боку ВНС до метаболічних та гемодинамічних змін, напруження адаптації при МС у дітей та імовірність розвитку у них автономної нейропатії серця [11].

При визначенні кореляційної залежності між показниками ВСР та антропометричними показниками виявлено достовірну залежність обводу талії (r=0,46; p=0,034) та обводу стегон (r=0,44; p=0,042) з LF, тобто кластер абдомінального ожиріння, ознакою якого був обвід талії та співвідношення обвід талії/обвід стегон, знаходився у тісній залежності з активацією симпатичної ВНС. Маса тіла дітей з МС знаходилась у тісній залежності з LF (r=0,434; p=0,049). Не виявлено достовірної залежності ІМТ з показниками ВСР, що суперечить даним, наведеним Fu S. et al. [18] (2006), щодо взаємозв'язку ІМТ з LF, HF та співвідношенням HF/LF у дітей.

Глюкоза крові у дітей з МС знаходилась у тісній залежності з ЧСС (r=0,55; p=0,009) та зворотній залежності з RRNN (r=-0,501; p=0,021). Підвищення рівня глюкози та розвиток гіперглікемії супроводжувались зниженням активності парасимпатичної ВНС. Індекс НОМА-IR знаходився у тісній кореляції з VLF (r=0,447; p=0,042).

Найбільш достовірні взаємозв'язки спостерігались у дітей з МС між ХСЛПВЩ та маркерами активності парасимпатичної ВНС: RRNN (r=0,55; p=0,09); SDNN (r=0,637; p=0,002), RMSSD (r=0,639; p=0,020) pNN50% (r=0,635; p=0,002) та TP (r=0,58; p=0,05). Щодо спектральних показників ВСР, то ХСЛПВЩ знаходився у тісному зв'язку як з активністю парасимпатичної HF (r=0,488; p=0,025), так і симпатичної LF (r=0,723; p=0,001) ВНС у фоновій пробі. Посилення функціонування одного відділу ВНС призводило до компенсаторного напруження і другого, що повертало функціональну систему до збалансованості гомеостатичних показників, – це називається компенсованою ваго- та симпатикотонією. При підвищенні тону тільки одного відділу ВНС, без підвищення або навіть з атонією другого, – це *некомпенсована ваго- та симпатикотонія*.

Особливо високу достовірність взаємовідношення виявлено між показниками SDNN (r=0,621; p=0,003), RMSSD (r=0,537; p=0,012), RRNN (r=0,487; p=0,025), TP (r=0,60; p=0,004) та LF (r=0,823; p=0,0001) та співвідношення ТГ/ХСЛПВЩ. Тобто зі збільшенням ТГ та зменшенням ХСЛПВЩ спостерігалось достовірне підвищення активності симпатичної ВНС при одночасному компенсаторному підвищенні активності парасимпатичної ВНС з переважанням симпато-адреналової складової. Отримані дані можна пояснити стимуляцією процесів ліполізу в адипоцитах при виділенні норадrenalіну в симпатичних нервових закінченнях, що призводило до збільшення концентрації жирних кислот та ТГ у крові, ускладнювало поглинання глюкози м'язовими клітинами

з наступним розвитком і прогресуванням інсулінорезистентності та гіперінсулінемії [16].

Підтвердилась роль лептину у регуляції жирового обміну через лептин-асоційовану активацію симпатичної ланки ВНС. Виявлено достовірну кореляцію лептину з LF ($r=0,45$; $p=0,027$) у фоновій пробі [23].

Високі значення АТ у дітей з МС корелювали з рNN50% ($r=0,46$; $p=0,035$), що відповідає літературним даним про зниження активності симпатичного відділу та підвищення активності парасимпатичної ВНС при прогресуванні АГ, що має значення у формуванні на периферії гемодинамічних порушень. Отже симпатикотонічні впливи формують становлення АГ, в подальшому відбувається активація парасимпатичних впливів [6].

Таким чином, у патогенезі розвитку МС суттєве значення мали підвищення активності симпатичної та зниження активності парасимпатичної ВНС, які сприяли не тільки функціональним, але й структурним змінам: появі і розвитку абдомінального ожиріння, дисліпідемії, гіперглікемії, інсулінорезистентності, АГ [4,7]. Симпатичну активацію ВНС та зниження активності парасимпатичної ВНС можна вважати маркерами МС у дітей.

Висновки

Дослідження ВСР поглиблюють уявлення про патогенез МС, одним з провідних чинників якого слід вважати активацію симпатичної та пригнічення парасимпатичної ланки ВНС, які доцільно віднести до маркерів МС у дітей.

ЛІТЕРАТУРА

- Алимова И. Л. Диагностика и метаболическая коррекция диабетической кардиальной автономной нейропатии у детей / И. Л. Алимова, Л. В. Козлова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2006. — № 5 (6): Прил. — С. 19—20.
- Апихтін К. О. Вплив препарату Вітам на варіабельність серцевого ритму осіб напруженої розумової праці / К. О. Апихтін // Environment and Health. — 2010. — № 1. — С. 55—59.
- Буряк В. Н. Роль различных причинных факторов в генезе вегетосудистой дисфункции по гипотензивному типу у детей / В. Н. Буряк // Здоровье ребенка. — 2006. — № 3. — С. 9—11.
- Возможности применения прямого ингибитора ренина — алискирена у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом и артериальной гипертензией / Ю. В. Жернакова, В. Б. Мычка, Ю. А. Пономарев, С. Н. Толстов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — № 4. — С. 33—38.
- Галеев А. Р. Вариабельность сердечного ритма у здоровых детей в возрасте 6—16 лет / А. Р. Галеев, Л. Н. Игишева, Э. М. Казин // Вісн. Харків. нац. ун-ту. — 2002. — № 545. — С. 35—40.
- Дедов И. И. Факторы риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 2: роль гиперсимпатикотонии и возможности ее коррекции / И. И. Дедов, А. А. Александров // Качество жизни. Медицина. — Репринт 2003 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.voed.ru/csh_sd2.htm.
- Дзяк Г. В. Вариабельность сердечного ритма у больных с артериальной гипертензией с гипертрофией левого желудочка / Г. В. Дзяк, А. В. Татьянаенко // Укр. терапевт. журн. — 2004. — № 4. — С. 24—28.
- Кисленко О. А. Диагностическое значение ВСР у детей грудного возраста с патологией сердечно-сосудистой системы / О. А. Кисленко, Н. П. Котлунова, М. П. Романова // Детская больница. — 2012. — № 3. — С. 23—27.
- Майданник В. Г. Спектральный анализ варіабельності серця при добовому моніторингу електрокардіограми у дітей, хворих на вегетативні дисфункції / В. Г. Майданник, О. Г. Суліковська, Н. М. Кухта // ПАГ. — 2006. — № 2. — С. 51—57.
- Мітченко О. І. Патогенетичні основи метаболічного синдрому / О. І. Мітченко // Нова медицина. — 2004. — № 3 (14). — С. 20—24.
- Оцінка автономної регуляції серцевої діяльності при поєднаному впливі блокаторів АНС та гіпоксії / М. Р. Гжегоцький, С. М. Ковальчук, О. І. Терлецька, Л. В. Паніна // Перспективи медицини та біології. — 2010. — Т. 2, № 1. — С. 61—62.
- Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
- Світлик Г. В. Аналіз варіабельності ритму серця в практиці сімейного лікаря / Г. В. Світлик, М. О. Гарбар // Практична медицина. — 2006. — № 3, Т. XII. — С. 14—17.
- Связь вариабельности сердечного ритма и показателей системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью / М. З. Буй, А. Ю. Лебедева, И. Г. Гордеев, Н. А. Волос [и др.] // Рос. кардиологич. журн. — 2013. — № 5 (103). — С. 6—11.
- Старкова Н. Т. Метаболический синдром инсулинорезистентности: основная концепция и следствие: обзор / Н. Т. Старкова, И. В. Дворяшина // Терапевт. арх. — 2004. — № 10. — С. 54—58.
- Федоренко И. Д. Влияние анестезии на динамику катехоламинов у больных диффузным токсическим зобом / И. Д. Федоренко // Проблемы эндокринной патологии. — 2005. — № 3. — С. 40—43.
- Assessment of cardiac autonomic modulation during adolescent obesity / T. Rabbia, B. Silke, A. Conterno A. [et al.] // Obese Res 2003. — № 11. — P. 541—548.
- Autonomic nervous system activity and the state and development of obesity in Japanese school children / N. Nagai, T. Matsumoto, H. Kita [et al.] // Obes Res. — 2003. — Vol. 11. — P. 23—32.
- Heart rate variability in Taiwanese obese children / C. Fu, Y.-M. Pei, C.-L. Chen, H.M. Lo // Tzu Chi Med. J. — 2006. — Vol. 18. — P. 199—204.
- Heart Rate Variability Standarts of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P. 1043—1065.
- Normal values for heart rate variability parameters in children 6—8 years of age: the PANIC Study / S. Seppala, T. Lautinen, M. P. Tarvainen [et al.] // Clinical Physiology and Functional Emaging. — 2013. — Vol. 25 [Electronic resource]. — Access mode: <http://www.sciencedaily>. — Title from screen.
- Paschoal M. Heart rate variability, blood lipids and physical capacity in obese and non-obese children / M. Paschoal, P. Trevizan, N. Scodeler // Argh Brasil Cardiol. — 2009. — Vol. 93 (3). — P. 223—229.
- Role of leptin resistance in the development of obesity in older patients / S. Corter, A. Caron, D. Richard [et al.] // Clin Interv Aging. — 2013. — Vol. 8. — P. 829—844.
- Zimmet P. IDF Consensus. The metabolic syndrome in children and adolescents. -an IDF consensus report / P. Zimmet, K. G. Alberti, F. T. Kaufman // Pediat Diabetes. — 2007. — Vol. 5. — P. 299—306.

Значение вегетативного гомеостаза в формировании метаболического синдрома у детей

Н.Н. Громнацкая

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Цель: изучить особенности вариабельности сердечного ритма и его связь с основными класте-рами метаболического синдрома у детей.

Материалы и методы. В проспективном популяционном динамическом с целью проверки гипотезы исследовании приняли участие 39 детей в возрасте 9-18 лет, имевшие признаки метаболического синдрома согласно рекомендаций IDF(2007). Группу контроля составили 35 детей с нормальной массой тела идентичного возраста и пола. Детям проводили антропометрию, определяли уровень глюкозы и инсулина, общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности, триглицериды, подсчитывали индексы HOMA-IR и Cora, измеряли артериальное давление, регистрировали кардиоритмограмму.

Результаты. У 74,3% детей с метаболическим синдромом выявлены выраженные нарушения вегетативного баланса с напряжением обоих отделов вегетативной нервной системы, из них у 69,0% — симпатической и у 31,0% — парасимпатической. Показатели активности парасимпатической вегетативной нервной системы, согласно данным RRNN, на 11,1%, RMSSD на 35,9% (P=0,024), PNN50% в 2,6 раза (p=0,03) были ниже, чем у детей с нормальной массой тела. Выявлено достоверную корреляционную зависимость окружности талии (r=0,46; p=0,034) и окружности бедер (r=0,44; p=0,042) с LF; глюкозы крови з ЧСС (r=0,55; p=0,009) и обратной зависимости с RRNN (r=-0,501; p=0,021); холестерина липопротеидов высокой плотности с HF (r=0,488; p=0,025) и LF (r=0,723; p=0,001); соотношения триглицериды/холестерин липопротеидов высокой плотности с показателями парасимпатической активности, TP (r=0,60; p=0,004) и LF (r=0,823; p=0,0001); повышенных значений артериального давления с pNN50% (r=0,46; p=0,035). Усиление функционирования симпатической нервной системы с повышением холестерина липопротеидов высокой плотности и парасимпатической нервной системы с повышением артериального давления согласно данным вариабельности сердечного ритма связаны с компенсаторной ваго- и симпатикотонией.

Выводы. Исследование вариабельности сердечного ритма углубляет представление о патогенезе метаболического синдрома у детей, одним з ведущих факторов которого следует считать активацию симпатического и угнетение парасимпатического звена вегетативной нервной системы, что создает предпосылки отнести их к маркерам метаболического синдрома у детей.

Ключевые слова: метаболический синдром, вариабельность сердечного ритма, вегетативная нервная система, дети.

Importance of vegetative homeostasis in metabolic syndrome formation in children

N.M. Gromnatska

Danylo Galitskiy Lviv National Medical University, Ukraine

Aim. To study peculiarities of heart rate modulation and its connection with basic metabolic syndrome criterions.

Material and methods. To prospective dynamic with the aim of hypothesis check study were included 39 children aged 9-18 years with metabolic syndrome according to IDF (2007). Control group consists of 35 children with normal body mass of the same age and sex. Examination of anthropometry data, cholesterol, high density cholesterol, low density cholesterol, very low density cholesterol, triglycerides, fasting glucose, fasting insulin, indexes HOMA-IR and Cora, high density cholesterol/triglycerides ratio, blood pressure measuring, heart rate variability test were conducted.

Results. In 74,3% of children with metabolic syndrome heart rate modulation analysis identified marked changes in vegetative balance with intension of the both branches of vegetative nervous system: 69,0% sympathetic and 31,0% parasympathetic nervous system. Data of parasympathetic nervous system activity according to RRNN on 11,1%, RMSSD on 35,9% (P=0,024), PNN50% in 2,6 times (p=0,03) were lower in children with metabolic syndrome then in children with normal body mass. The highly significant correlative dependence between waist circumference r=0,46; p=0,034), hip circumference (r=0,44; p=0,042) and LF; glucose and heart beat rate (r=0,55; p=0,009), glucose and RRNN (r=-0,501; p=0,021); high density cholesterol and HF (r=0,488; p=0,025) and LF (r=0,723; p=0,001); triglycerides/high density cholesterol index and parasympathetic vegetative activity data, TP (r=0,60; p=0,004) and LF (r=0,823;p=0,0001); increased blood pressure and pNN50% (r=0,46; p=0,035) were found. Connection of enlarged sympathetic vegetative nervous system activity with high density cholesterol concentration and parasympathetic vegetative nervous system with blood pressure may be explained by compensative vagotonia and sympathicotonia.

Conclusions. The heart rate modulation analysis in children permits to deeper knowledge of metabolic syndrome pathogenesis in children. Activation of sympathetic and inhibition of parasympathetic vegetative systems must be classified as markers of metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, heart rate modulation, vegetative nervous system, children.

Сведения об авторах:

Громнацкая Наталия Николаевна — доц. каф. поликлинического дела, семейной медицины и дерматологии, венерологии Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69б; тел. (032) 262-72-08.

Статья поступила в редакцию 2.02.2014 г.

**Л.І. Чернишова, Ю.С. Степановський,
Б.В. Донської, В.П. Чернишов, І.В. Раус, О.В. Юрченко**

Предиктори швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у перинатально інфікованих дітей

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна
Київський міський центр профілактики та боротьби зі СНІДом, Україна

Резюме. У ході дослідження визначали продукцію цитокінів ІЛ-10, ІFN- γ , TNF-R1 та кофакторнезалежних антифосфоліпідних антитіл у перинатально інфікованих ВІЛ дітей. Оцінювали фактори з боку матері та дитини, що асоціювалися із швидким або повільним прогресуванням ВІЛ-інфекції, проводили аналіз змін у стані здоров'я дітей першого року життя, народжених ВІЛ-позитивними матерями. Виявилось, що підвищення рівнів TNF-R1 передуює зменшенню кількості CD4+ -лімфоцитів та клінічним проявам інфекції. Показана позитивна кореляція антифосфоліпідних антитіл зі зростанням вірусного навантаження. Встановлено, що народження дітей із масою тіла, меншою за 2500 г, зростом менше 47 см, терміном гестації до 35 тижня, а також наявність орофарингеального кандидозу і затримки психомоторного розвитку у 2 та 6 міс. життя асоціюються із швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції у перинатально інфікованих дітей. Вказані ознаки можуть слугувати додатковими критеріями вибору оптимального терміну початку високоактивної антиретровірусної терапії.

Ключові слова: діти, ВІЛ-інфекція, швидке прогресування, високоактивна антиретровірусна терапія, цитокіни, антифосфоліпідні антитіла.

Вступ

ВІЛ-інфекція залишається сьогодні глобальною проблемою медицини у світі, у тому числі в Україні [6]. В Україні щороку реєструється близько 150 випадків дитячої ВІЛ-інфекції [1].

На сучасному етапі ВІЛ-інфекція є невиліковною, так званою «повільною хронічною інфекцією», яка за відсутності лікування неминуче призводить до смерті. Основним методом лікування є високоактивна антиретровірусна терапія (ВААРТ), яка призначається довічно. Проте вибір оптимального терміну призначення ВААРТ залишається однією з актуальних проблем дитячої ВІЛ-інфекції, беручи до уваги частоту побічних явищ і швидкість розвитку резистентності до антиретровірусних препаратів [4,5]. Сьогодні основними критеріями призначення ВААРТ є відсоткові або кількісні значення CD4+ Т-лімфоцитів та клінічні прояви захворювання. Але, з огляду на напередбачуваність ВІЛ-інфекції, ризик швидкого її прогресування, і досі залишається актуальним питання пошуку додаткових критеріїв ранньої діагностики швидкого прогресування ВІЛ-інфекції. Не останню роль відіграє дослідження функціонального стану імунної системи, пошук імунологічних показників, які змогли б передбачити швидкий розвиток захворювання ще до зниження рівня CD4+ Т-лімфоцитів [2,3].

Мета дослідження — визначення клінічних та імунологічних предикторів швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням перебували 139 дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів. Усі діти знаходились на обліку у Київському міському центрі профілактики та боротьби зі СНІДом (ЦПБС). Критерієм включення було народження дитини ВІЛ-інфікованою матір'ю. Середній вік дітей, що увійшли у дослідження, становив 2,5 року. На проведення досліджень отримано згоду батьків або опікунів.

Для діагностики ВІЛ-інфекції та оцінки важкості її перебігу використовували рекомендації та класифікації ВООЗ.

У 85 дітей мала місце ВІЛ-інфекція, інші 52 дітей виявились не інфікованими ВІЛ. З ВІЛ-інфікованих дітей були виокремлені дві групи: швидких прогресорів — 21 дитина та повільних прогресорів — 64 дитини.

Обстеження дітей проводилось за загальноприйнятою методикою клінічного дослідження під час їхнього візиту у ЦПБС або під час огляду у стаціонарі Київської міської дитячої лікарні №1. Вивчали перинатальний анамнез дітей, а також перебіг вагітності у їхніх матерів. Узагальнений висновок про стан здоров'я дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, робили у віці 2,6 та 12 міс. Усі результати занесли у спеціально розроблені таблиці. Забір венозної крові проводили у 73 дітей для дослідження рівнів цитокінів ІFN- γ , ІЛ-10, TNF-R1, а також антифосфоліпідних антитіл. Серед 73 дітей було 49 ВІЛ-інфікованих, 24 — не інфікованих ВІЛ. Додатково було обстежено 11 здорових дітей, народжених не інфікованими ВІЛ-матерями, з метою отримання нормативів імунологічних факторів, що досліджувались.

Визначення вірусного навантаження, імунофенотипування клітин проводили за стандартними загальноприйнятими методиками, дослідження продукції цитокінів та антифосфоліпідних антитіл здійснювали методом твердофазового ІФА.

Статистичний аналіз. Обробку даних проводили методом варіаційної статистики. Оцінку достовірності різниці між двома середніми величинами визначали за критерієм Стьюдента t . Використовували загальноприйнятту у медичних наукових дослідженнях величину вірогідності безпомилкового прогнозу (p). Достовірність різниці між порівнюваними середніми величинами вважалась суттєвою у випадку $p < 0,05$. З метою виявлення кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками використовували критерій Пірсона. З метою визначення чутливості та специфічності отриманих даних була використана так звана методика «латинського квадрату». Для

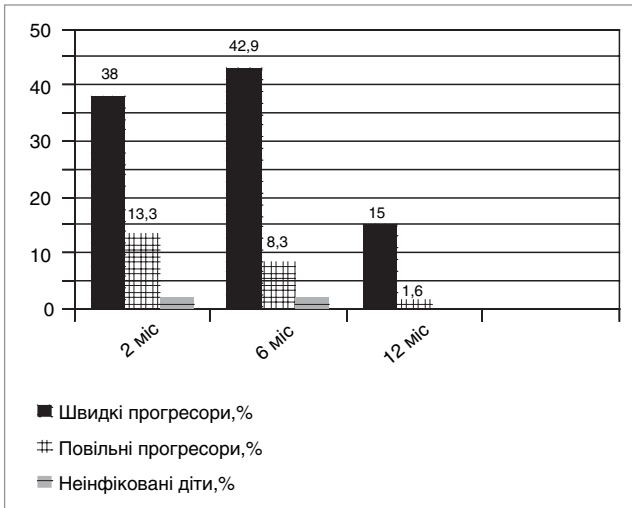


Рис. 1. Залежність орофарингеального кандидозу від віку та швидкості прогресування ВІЛ-інфекції порівняно з неінфікованими дітьми у віці 2 та 6 міс. ($p < 0,05$ між групами швидких та повільних прогресорів)

визначення прогностичної значущості проводили розрахунок відношення шансів Fisher Exact Test – Odds Ratio.

Результати дослідження та їх обговорення

Перинатальні предиктори швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей

Для вивчення впливу перинатальних факторів на швидкість прогресування ВІЛ-інфекції нами було проаналізовано історії розвитку 135 дітей, що народились від ВІЛ-позитивних матерів. Оцінювалися перебіг вагітності ВІЛ-інфікованих жінок, наявність інтеркурентних захворювань та шкідливих звичок, клінічна, імунологічна стадія ВІЛ-інфекції, рівень вірусного навантаження на момент пологів, перебіг пологів. Виокремлено основні перинатальні фактори, що асоціювались із швидкістю перебігу ВІЛ-інфекції у дітей. Встановлено, що серед хворих із швидким прогресуванням захворювання переважали діти з низькою масою тіла при народженні, зростом нижче 47 см та народжені до 35 тижня гестації. При народженні ВІЛ-інфікованої дитини з масою тіла менше 2500 г швидка прогресія зустрічається у 7 разів частіше, ніж повільна, при зрості менше 47 см – у 6 разів і при народженні до 35 тижня гестації – у 3 рази відповідно.

Проаналізовано та виявлено залежність швидкості прогресування захворювання від відсутності спостереження ВІЛ-позитивної вагітної у ЦПБС та жіночій консультації. У літературі нами не знайдено даних про те, що такий фактор розглядався з точки зору швидкості розвитку ВІЛ-інфекції у дітей. Відсутність нагляду є інтегральним показником, який об'єднує у собі низку факторів, що мають негативний вплив на перебіг вагітно-

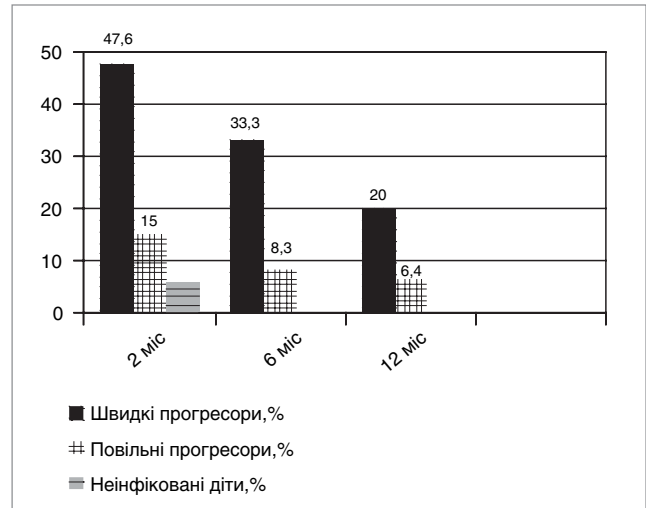


Рис. 2. Зміна частоти затримки психомоторного розвитку залежно від віку та швидкості прогресування ВІЛ-інфекції порівняно з неінфікованими дітьми у віці 2 та 6 міс. ($p < 0,05$ між групами швидких та повільних прогресорів)

сті. Різниця між групами дітей – швидких та повільних прогресорів була істотною за фактом спостереження у ЦПБС чи жіночій консультації. Виявлено, що у ВІЛ-інфікованих дітей, чиї матері не знаходились на обліку у жіночій консультації чи ЦПБС, ризик швидкого прогресування ВІЛ-інфекції зростає в 11 разів.

Клінічні предиктори швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей

Для встановлення клінічних маркерів швидкості прогресування ВІЛ-інфекції проводили оцінку стану здоров'я дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, протягом першого року життя. Узагальнення результатів проводили у віці 2-х, 6-и та 12-и міс. життя. Оцінювали психомоторний розвиток, стан шкіри та слизових оболонок, шлунково-кишкового тракту, розміри печінки, селезінки та лімфатичних вузлів. Установлено, що такі зміни у стані здоров'я, як персистуюча генералізована лімфаденопатія, гепато-, спленомегалія, достовірно частіше зустрічаються у групі ВІЛ-інфікованих дітей, проте відмінностей у часоті між групами швидких та повільних прогресорів не виявлено. Натомість спостерігалася істотна різниця у частоті виявлення затримки психомоторного розвитку та орофарингеального кандидозу між двома групами дітей. Окрім цього, у віці 2-х та 6-и міс. орофарингеальний кандидоз та затримка психомоторного розвитку мали прогностичне значення щодо швидкого перебігу ВІЛ-інфекції (рис. 1 і 2).

Частота орофарингеального кандидозу та затримки психомоторного розвитку значно відрізнялась не тільки між групами швидких та повільних прогресорів у віці 2-х та 6-и міс., але й між групами інфікованих та неінфікова-

Таблиця 1

Чутливість та специфічність орофарингеального кандидозу та затримки психомоторного розвитку як критеріїв швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей*

Показник	Зміни у стані здоров'я			
	Затримка психомоторного розвитку		Орофарингеальний кандидоз	
Вік, міс.	2	6	2	6
Чутливість, %	48,00	33,00	38,00	43,00
Специфічність, %	85,00	92,00	87,00	92,00

Примітка: розрахунки проводилися методом "латинського квадрату".

Залежність функціональних показників імунної системи від стадії імуносупресії при ВІЛ-інфекції

Іму-нологічний фактор	Число CD4 ⁺ Т-лімфоцитів				Неінфіковані діти від ВІЛ-інфікованих матерів (n=24)	Конт-роль (n=11)	p
	CD4 ⁺ <25%, (n=11)	Рівні CD4 ⁺ у межах норми					
		Кількість дітей (n=38)	у тому числі				
			Отримували ВААРТ (n=23)	Не отримували ВААРТ (n=15)			
1	2	3	4	5	6		
IL10, пг/мл	20,5±10,3	26,5±8,3	23,9±9,4	32,9±15,8	18,5±5,5	12,6±3,3	n/s
IFN-γ, пг/мл	28,2±14,8	42,7±10,8	26,7±9,7	67,2±21,8	48,8±15,6	-	n/s
TNF-R1, пг/мл	1,0±0,1	2,6±0,6	2,3±0,6	3,0±1,2	1,3±0,3	1,8±0,8	1-2 = 0,08 1-4 = 0,02 2-5 = 0,003 3-5 = 0,02 4-5 = 0,003 2-6 = 0,03 4-6 = 0,02

них дітей. Різниця у частоті вказаних змін у віці 12 міс. була несуттєвою.

Також проаналізовано чутливість та специфічність даних клінічних ознак (табл. 1).

Виявилось, що затримка психомоторного розвитку та орофарингеальний кандидоз мали високу специфічність, але низьку чутливість. І хоча за відсутності даних змін у стані здоров'я швидкий перебіг ВІЛ-інфекції не виключений, за їх наявності, особливо у віці 2-х та 6-и міс., існує висока імовірність швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей.

Імунологічні предиктори швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей

При проведенні імунологічних досліджень визначали у сироватці крові рівні IL-10, IFN-γ, TNF-α, IL-6, розчинного рецептора до фактора некрозу пухлин (TNF-R1), а також рівні кофакторнезалежних антифосфоліпідних антитіл.

Із швидкістю прогресування ВІЛ-інфекції і, особливо, із рівнями CD4⁺ Т-лімфоцитів найбільше корелювали рівні TNF-R1: встановлено, що підвищення їх кількості у крові передуює зменшенню кількості CD4⁺ Т-лімфоцитів і, власне, погіршенню клінічного перебігу ВІЛ-інфекції (табл. 2).

Найнижчі значення TNF-R1 спостерігались при III–IV стадіях імуносупресії, що мало відрізнялось від груп неінфікованих дітей та контролю. Натомість статистично значущу відмінність виявлено між дітьми з нормальними рівнями CD4⁺-лімфоцитів, що не отримували АРТ, та дітьми із III–IV стадіями імуносупресії, групами

неінфікованих та контролю. Очевидно, що продукція TNF-R1 посилюється на тлі дисфункції імунної системи внаслідок впливу на неї вірусу, знижується, коли реплікація вірусу контролюється прийомом ВААРТ, та пригнічується, коли імунна система поступово втрачає здатність контролювати інфекцію.

Подібність значень TNF-R1 у дітей з III–IV ступенем імуносупресії, неінфікованими дітьми та здоровими можна пояснити тим, що у неінфікованих дітей імунна система функціонує повноцінно та за відсутності стимулу продукція TNF знаходиться на низькому рівні, тоді як при значному зниженні числа CD4⁺-лімфоцитів здатність продукувати TNF втрачається при постійній, так званій «хронічній» активації імунної системи, що спостерігається при ВІЛ-інфекції. Адже відомо, що при зростанні рівнів TNF у крові зростає і кількість його антагоніста – TNF-R1 Слід зазначити, що діти з III–IV стадіями імуносупресії ще не почали отримувати ВААРТ. Оскільки показники TNF-R1 нормалізуються після призначення ВААРТ, можна зробити висновок, що високі значення TNF-R1 у ВІЛ-інфікованих дітей з нормальними значеннями CD4⁺-лімфоцитів свідчать про порушення функції імунної системи та можуть бути додатковим критерієм вибору початку ВААРТ, а також слугувати для контролю її ефективності.

Рівні цитокінів IL-10, IL-6, IFN-γ суттєво не відрізнялись, ні між групами ВІЛ-інфікованих дітей, ніж між групами неінфікованих та здорових дітей.

При оцінці продукції кофакторнезалежних антифосфоліпідних антитіл (антикардіоліпінові антитіла) було виявлено чітку позитивну кореляцію між рівнем кофакторнезалежних антифосфоліпідних антитіл та рівнем вірусного навантаження (рис. 3). Відомо, що антифосфоліпідні антитіла продукуються не лише при розвитку антифосфоліпідного синдрому, але й при деяких інфекційних захворюваннях, у тому числі при ВІЛ-інфекції. Особливо на тлі хронічної активації імунної системи, що має місце при перебігу захворювання.

Така кореляція дає можливість рекомендувати визначення рівня кофакторнезалежних антифосфоліпідних антитіл в якості додаткового і доступного до використання у широкій практиці показника швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у перинатально інфікованих дітей.

Висновки

Частота прогресування захворювання істотно зростає за відсутності спостереження ВІЛ-інфікованих жінок під час вагітності у центрі профілактики та боротьби зі СНІДом та жіночій консультації (OR 11,2; p<0,001).

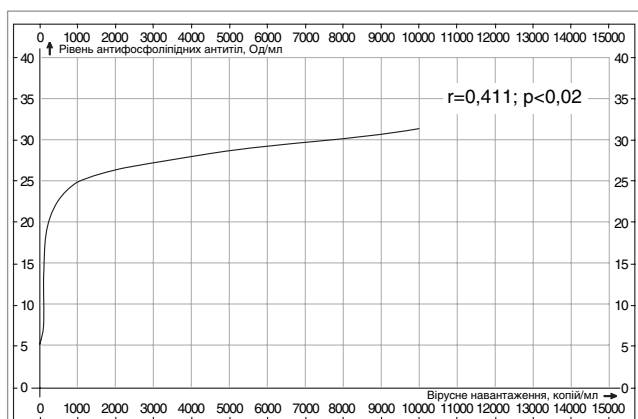


Рис. 3. Залежність між рівнем антифосфоліпідних антитіл та рівнем вірусного навантаження

Ризик швидкого прогресування захворювання підвищений при народженні ВІЛ-інфікованої дитини до 35 тижня гестації (OR 3,3; $p < 0,05$), з масою тіла при народженні меншою за 2500 г (OR 7,3; $p < 0,01$) та народженні зі зростом менше 47 см (OR 6; $p < 0,05$).

Найважливішими клінічними критеріями швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей у віці 2 та 6 місяців є затримка психомоторного розвитку (у віці 2-х міс.: Se=48%, Sp=85%; у віці 6 міс.: Se=33%, Sp=92%) та орофарингеальний кандидоз (у віці 2 міс.: Se=38%, Sp=87%; у віці 6 міс.: Se=43%, Sp=92%).

У дітей з ВІЛ-інфекцією продукція цитокинів IL-10, IFN- γ та TNF-R1 CD4+ Т-лімфоцитами найбільше змі-

нюється залежно від імунологічної стадії. Найбільші зміни спостерігались при продукції TNF-R1 — зростання рівня розчинного рецептора до фактора некрозу пухлин передувало зниженню числа CD4+ Т-лімфоцитів та погіршенню клінічного перебігу хвороби.

Чітка позитивна кореляція ($r=0,411$, $p < 0,02$) рівня кофакторнезалежних антифосфоліпідних антитіл з рівнем вірусного навантаження дозволяє рекомендувати визначення рівня кофакторнезалежних антифосфоліпідних антитіл в якості додаткового і доступного для використання у широкій практиці показника швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у перинатально інфікованих дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. ВІЛ-інфекція в Україні: інформ. бюл. / МОЗ України. — К., 2012.
2. Самарін Д. В. Визначення сироваткових рівнів MIP-1-альфа та IL-7 у перинатально інфікованих ВІЛ дітей для оцінки ефективності антиретровірусної терапії / Д. В. Самарін // Сімейна медицина. — 2008. — № 2 (24). — С. 14—18.
3. Functional state of CD4+ and CD8+ T-lymphocytes and their role in the slow progression of HIV infection in pediatric patients / Alfonso M. A., Diaz A., Siciliano L., Lopez M. G. [et al.] // Journal de Pediatria. — 2012. — Vol. 88, №2. — P. 162—168.
4. Harrington M. Hit HIV-1 hard, but only when necessary / M. Harrington, C. C. J. Carpenter // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 2147—2152.
5. Steven B. Welch When Should Children with HIV Infection Be Started on Antiretroviral Therapy? / Steven B. Welch, Di Gibb // The PLoS MedicineDebate. — 2008. — Vol. 5, Issue 3. — P. 73.
6. UNAIDS. UNAIDS world AIDS day report 2011.

Предикторы быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у перинатально инфицированных детей

Л.И. Чернышова, Ю.С. Степановский, Б.В. Донской, В.П. Чернышов, И.В. Раус, О.В. Юрченко

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

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

Киевский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом, Украина

Резюме. В ходе работы исследовали продукцию цитокинов IL-10, IFN- γ , TNF-R1 и кофакторнезависимых антифосфолипидных антител у перинатально инфицированных ВИЧ детей. Оценивали факторы со стороны матери и ребенка, которые ассоциировались с быстрым или медленным прогрессированием ВИЧ-инфекции, проводили анализ изменений в состоянии здоровья детей первого года жизни, рожденных ВИЧ-позитивными матерями. Оказалось, что повышение уровней TNF-R1 предшествует уменьшению количества CD4+ Т-лимфоцитов и клиническим проявлениям инфекции. Показана позитивная корреляция уровней антифосфолипидных антител с нарастанием вирусной нагрузки. Установлено, что рождение детей с массой тела ниже 2500 г, ростом меньше 47 см, термином гестации до 35 недели, а также наличие орофарингеального кандидоза и задержки психомоторного развития в 2 и 6 месяцев жизни ассоциируются с быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции у перинатально инфицированных детей. Указанные показатели могут использоваться в качестве дополнительных критериев выбора оптимального термина начала высокоактивной антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: дети, ВИЧ-инфекция, быстрое прогрессирование, высокоактивная антиретровирусная терапия, цитокины, антифосфолипидные антитела.

Predictors of rapid HIV-infection progression of in perinatally infected children

L.I. Chernyshova, Y.S. Stepanovskyy, V.P. Chernyshov, B.V. Donskoy, I.V. Raus, O.V. Yurchenko

National medical academy of postgraduated education after P.L. Shoupyk

Institute «Pediatrics, obstetrix and gynecology» (National medical academy)

Kiev city AIDS center

Summary. Levels of the cytokines such as IL-10, IFN- γ , TNF-R1 and antiphospholipid antibodies were evaluated in the sera of perinatally HIV infected children. We analyzed different factors from the mother's and child's sides which were associated with either fast or low speed of HIV-infection progression. Children born to HIV-infected mother were under our surveillance during first year of life. Revealed, that elevation of TNF-R1 levels precedes the depletion of CD4+ counts and HIV-symptoms. It turned out the positive correlation of increased viral load and levels of antiphospholipid antibodies. Weight in birth <2500 g and height less than 47 cm, prematurely birth < 35 weeks of gestation - these were factors which significantly increased chances for the fast progression of the infection. The psychomotor retardation and oropharyngeal candidiasis are markers of rapid disease progression in HIV-infected children on 2 and 6 month of life. Such mentioned marks can be used as additional criteria for choosing the best time of HAART start.

Key words: children, HIV-infection, rapid progression, HAART, cytokines, antiphospholipid antibodies

Сведения об авторах:

Чернышова Людмила Ивановна — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98

Степановский Юрий Степанович — ассистент каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-93.

Чернышов Виктор Павлович — д.мед.н., проф., зав. лабораторией иммунологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 482-91-63.

Донской Борис Владиславович — к.мед.н, ст. научн. сотр. лаборатории иммунологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8, тел. (044) 482-91-63.

Раус Ирина Владимировна — врач-педиатр Киевского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом. г. Киев, ул. Отдыха 11; тел. (044) 420-09-81.

Юрченко Александр Владимирович — к.мед.н., главный врач Киевской городской больницы №5. г. Киев, ул. Отдыха 11; тел. (044) 420-09-81.

Статья поступила в редакцию 4.03.2014 г.

Н.І. Ковтюк, Ю.М. Нечитайло

Якість харчування та особливості ліпопротеїнового профілю у дітей з вегетативними дисфункціями

Буковинський державний медичний університет МОЗ України, м.Чернівці, Україна

Мета: аналіз особливостей ліпопротеїнового профілю у дітей шкільного віку, що страждають на вегетативні дисфункції; оцінка основних складових показника якості життя дітей.

Пацієнти і методи. Обстежено 36 дітей віком 8–13 років з явищами вегетативної дисфункції і 20 дітей контрольної групи. Середній вік дітей склав 9,4 року. Поряд з клініко-інструментальним обстеженням оцінювалися особливості ліпопротеїнового профілю, а також якість харчування і життя дітей.

Результати. Встановлено односторонній характер харчування дітей з домінуванням злакових і кондитерських продуктів при недостатньому вживанні фруктів, рибних, м'ясних і молочних страв. Діти основної групи харчувалися менш збалансовано, мали нижчий рівень ліпопротеїнів високої щільності і вищий коефіцієнт атерогенності порівняно з контрольною групою.

Висновки. У дітей з вегетативною дисфункцією має місце нераціональний характер харчування, і вони повинні отримувати відповідні дієтичні рекомендації щодо збалансованості їжі та включення продуктів, які зменшують явища дисліпідемії. У дітей з вегетативною дисфункцією спостерігається додатковий фактор ризику формування серцево-судинної патології у майбутньому у вигляді порушень ліпопротеїнового профілю.

Ключові слова: діти, вегетативні дисфункції, харчування, ліпопротеїни, якість життя.

Вступ

Останніми роками спостерігається тенденція до збільшення частоти вегетативних дисфункцій (ВД) дитячого і підліткового віку. Вони реєструються у понад 20% загальної дитячої популяції, особливо у дітей з гіпокінезією, погіршенням умов мікросередовища, супутніми хронічними захворюваннями внутрішніх органів, неадекватним харчуванням [6,7]. Звичайно, якість харчування впливає на довготривалі процеси росту та розвитку дитячого організму, а також може сприяти виникненню соматичної та неврологічної патології у наступні роки. Крім того, глибокі зміни соціальних стереотипів та функціонування освітянської галузі в нашій країні супроводжуються різким підвищенням психологічного навантаження та вимог у навчанні, що відіграє не останню роль у формуванні функціональних розладів [6]. Загальними наслідками проявів ВД є погіршення якості життя дитини, формування психопатологічних реакцій [1,4].

Будучи поліетіологічним захворюванням, ВД проявляється, головним чином, судинними та вегетативними розладами у вигляді млявості, підвищеної втомлюваності, зниженої концентрації уваги та толерантності до фізичних навантажень, дратівливості, головного болю, що в цілому значно погіршує самопочуття та якість життя дітей. Хвороба часто супроводжується підвищенням або зниженнями як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску, особливо у разі фізичного та емоційного навантаження. Дисбаланс у діяльності вегетативної нервової системи виникає і на внутрішньоклітинному, мембранному та тканинному рівні. Недостатня оксигенація мозку веде до виникнення енергодефіциту, а внаслідок цього — до порушення ресинтезу білка, гідролізу фосfolіпідів, до підвищення ризику деструкції ліпідних компонентів мембран [7]. В свою чергу, метаболічні порушення, пов'язані з дисбалансом ліпідів та ліпопротеїнів крові, є визнаним фактором ризику розвитку серцево-судинної патології, якому надають все більшого значення [2,3,5,10]. За даними

українських кардіологів, поширеність дисліпідемій серед осіб із серцево-судинними захворюваннями набагато вища, ніж у загальній популяції [2]. Розвитку дисліпідемій сприяє також незбалансований характер харчування із недостатньою кількістю відповідних продуктів. Добре відомий факт про можливість впливу дієти на атерогенез, прямо чи через традиційні фактори ризику, такі як рівень ліпідів, глюкози та артеріальний тиск [8,9,11].

Мета роботи полягала в аналізі особливостей спектра ліпідів та показників якості харчування дітей з ВД.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 36 дітей віком 8–13 років (середній вік 9,4 року), які лікувалися в умовах стаціонару з діагнозом ВД, пароксизмальна вегетативна недостатність. Дані дослідження порівнювалися з показниками дітей контрольної групи такого самого віку (20 дітей). Проводилось клінічне обстеження, оцінка стану вегетативної нервової системи за тестом Вейна. Оцінка якості харчування та якості життя проводиться за спеціальними анкетами [8,9,10]. Параклінічні дослідження включали біохімічний аналіз ліпідного спектра, ультразвукову доплерографію екстра- та інтракраніальних судин, електроенцефалографію.

Результати дослідження та їх обговорення

При госпіталізації відмічено, що усі обстежені діти скаржилися на головний біль різноманітної локалізації, 76% хворих періодичний біль турбував понад два роки. Появу головного болю найчастіше батьки пов'язували з початком шкільного навчання (80%) та метеорологічними умовами (16%).

При ультразвуковій доплерографії у 22 (61%) дітей було виявлено ознаки порушення тону судин (дистонія артерій та вен), асиметрію кровонаповнення по хребцевим артеріям у 14 (39%) пацієнтів, уповільнення венозного відтоку — у 4 дітей. Помірно виражені зміни біоелектричної активності потенціалів головного мозку виявлено у 16 (44%) дітей.

Таблиця

Показники біохімічного дослідження крові в групах обстежених дітей

Показник	Група			
	Основна		Контрольна	
	М	m	М	m
Глюкоза, ммоль/л	4,57	0,06	4,56	0,08
Тригліцериди, ммоль/л	0,79	0,05	0,72	0,06
Холестерин, ммоль/л	3,9	0,11	4,0	0,18
Ліпопротеїни високої щільності, ммоль/л	1,27*	0,06	1,49	0,07
Ліпопротеїни низької щільності, ммоль/л	2,35	0,08	2,30	0,14
Ліпопротеїни дуже низької щільності, ммоль/л	0,38	0,03	0,30	0,017
Коефіцієнт атерогенності, у.о.	2,02*	0,05	1,73	0,08

Примітка: * – достовірність різниці між групами (p<0,05).

Аналіз харчування дітей обох груп показав дисбаланс у частоті споживання основних продуктів харчування. Основу раціону дітей склали злакові продукти та картопля. Частота вживання овочів була достатньою у раціоні тільки 29,3% дітей. Привертає увагу низький рівень щоденного вживання фруктів, рибних, м'ясних, соєвих та молочних продуктів, які сприяють нормалізації ліпідного профілю. Водночас кондитерські вироби складають значну частину раціону. Інтегрований показник збалансованості харчування школярів загалом склав 67,3% (в основній групі – 63,1%, в контрольній – 72,9%), при оптимальному 90–100%. Діти основної групи харчувалися менш якісно, хоча ця різниця з контрольною групою не була достовірною. Також у дітей з ВД відмічена тенденція до більшого індексу маси тіла (22,1 кг/м² проти 21,7 кг/м²), а надлишкова маса тіла була у цій групі у 20% дітей проти 15% у контрольній.

Дослідження ліпідного профілю в цілому у обстежених дітей не встановило показників, які б виходили за межі нормативних. При порівнянні даних між групами прослідковувалася чітка різниця у рівні ліпопротеїнів високої щільності, вміст яких у крові дітей з ВД був вірогідно нижчим, ніж у контрольній групі (табл.), та тенденція до більш високого рівня ліпопротеїнів дуже низької щільності. Як результат, коефіцієнт атерогенності, який ґрунтується на співвідношенні цих фракцій, був вірогідно вищим у дітей з ВД, що можна розцінювати як підвищений ризик формування у них дисліпідемії [9].

Показники якості життя у дітей основної групи також були дещо нижчими, ніж у контрольній групі, особливо у розділі ментального функціонування.

Таким чином, проблема вегетативних дисфункцій у дітей є надзвичайно актуальною в сучасних умовах, а оптимізація її ефективного лікування залишається в більшості випадків не вирішеною. Аналіз особливостей режиму дня та харчування дітей вказує на значну роль гіпокінезії та порушення збалансованості харчування, зокрема у дітей основної групи з дисліпідеміями. Такі діти повинні отримувати дієтичні рекомендації, що ґрунтуються як на заміні деяких «ризикованих» компонентів їжі, так і на підтриманні вживання цільової «здорової» дієти; це так звані нутрієнти, що використовуються як альтернатива або додатково до ліпідознижувальної терапії. Загалом даних щодо такого дієтичного харчування у дітей на сьогодні недостатньо.

Висновки

Результати дослідження дозволяють говорити про те, що у дітей з ВД має місце нераціональний характер харчування, і вони повинні отримувати відповідні дієтичні рекомендації щодо збалансованості їжі та включення продуктів, які зменшують явища дисліпідемії. У дітей з ВД спостерігається додатковий фактор ризику формування серцево-судинної патології у майбутньому у вигляді порушень ліпопротеїнового профілю.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антонова Л. К. Факторы социального риска и развитие синдрома вегетодистонии у детей в периоде пубертата / Л. К. Антонова // *Вопр. соц. гиг.* — 2003. — № 6. — С. 7–9.
2. Горбась І. М. Дисліпідемії: епідеміологічний погляд / І. М. Горбась // *Практична ангіол.* — 2011. — № 1 (40). — С. 28–31.
3. Коваленко В. Н. Холестерин, триглицериды, нарушение обмена липопротеинов — патогенетическая, диагностическая и прогностическая значимость в атерогенезе / В. Н. Коваленко // *Журн. АМН України.* — 2009. — № 15 (4). — С. 685–725.
4. Колесников И. Ю. Качество жизни и вегетативный статус пациентов с язвенной болезнью / И. Ю. Колесников, Г. С. Беляева // *Тер. арх.* — 2005. — № 2. — С. 34–38.
5. Кухарчук В. В. Дислипидемии и сердечно-сосудистые заболевания / В. В. Кухарчук // *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов.* — 2010. — № 1. — С. 20–21.
6. Майданник В. Г. Современные эффективные методики лечения вегетативных дисфункций по гипертензивному типу у детей / В. Г. Майданник, И. О. Митюрёва, Н. М. Кухта // *Совр. педиатрия.* — 2013. — № 4 (52). — С. 1–6.
7. Хайтович М. В. Вегетативні дисфункції у дітей (неврологічні аспекти) / М. В. Хайтович // *Соціальна педіатрія.* — К., 2001. — С. 480–483.
8. Barona J. Dietary cholesterol affects plasma lipid levels, the intravascular processing of lipoproteins and reverse cholesterol transport without increasing the risk for heart disease / J. Barona // *Nutrients.* — 2012. — Vol. 4 (8). — P. 1015–1025.
9. Daniels S. R. Reduction of risk for cardiovascular disease in children and adolescents / S. R. Daniels // *Circulation.* — 2011. — Vol. 124 (15). — P. 1673–1686.
10. Lipoproteins, cholesterol homeostasis and cardiac health / Daniels T. F., Killinger K. M., Michal J. J. [et al.] // *Int J Biol Sci.* — 2009. — Vol. 5 (5). — P. 474–488.
11. Lower fat and better quality diet therapy for children with pharmacoresistant epilepsy // *Korean J. Pediatr.* — 2013. — Vol. 56 (8). — P. 327–331.

Качество питания и особенности липопротеинового профиля у детей с вегетативными дисфункциями

Н.И. Ковтюк, Ю.Н. Нечитайло

Буковинский государственный медицинский университет МЗО Украины, г. Черновцы, Украина

Цель: анализ особенностей липопротеинового профиля у детей школьного возраста, страдающих вегетативными дисфункциями; оценка основных составляющих показателя качества жизни детей.

Пациенты и методы. Обследовано 36 детей в возрасте 8–13 лет с явлениями вегетативной дисфункции и 20 детей контрольной группы. Средний возраст детей составил 9,4 года. Наряду с клинико-инструментальным обследованием, оценивались особенности липопротеинового профиля, а также качество питания и жизни детей.

Результаты. Установлен односторонний характер питания детей с доминированием злаковых и кондитерских продуктов при недостаточном употреблении фруктов, рыбных, мясных и молочных блюд. Дети основной группы питались менее сбалансировано, имели более низкий уровень липопротеинов высокой плотности и более высокий коэффициент атерогенности в сравнении с контрольной группой.

Выводы. У детей с вегетативной дисфункцией имеет место нерациональный характер питания, и они должны получать соответствующие диетические рекомендации относительно сбалансированности пищи и включения продуктов, уменьшающих явления дислипидемии. У детей с вегетативной дисфункцией наблюдается дополнительный фактор риска формирования сердечно-сосудистой патологии в будущем в виде нарушений липопротеинового профиля.

Ключевые слова: дети, вегетативные дисфункции, питание, липопротеины, качество жизни.

Quality of eating and features of lipoprotein profile in children with vegetative dysfunctions

N.I. Kovtyuk, Y.M. Nechitalo

Bucovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Purpose. A research purpose was to analyze of the lipoprotein profile in schoolage children suffering of vegetative dysfunctions with correlation of quality of their life.

Patients and methods. 56 of schoolage children in aged 8–13 years were examined. Medium age of the children 9.4 years. 36 children with symptoms of vegetative dysfunctions and 20 children from control group. Along with clinical and instrumental examination, the features of the lipoprotein profile, quality of nutrition and quality of life in children were evaluated.

Results. Monotonous character of children nutrition with prevalence of cereal and pastry products at the insufficiency of fruit, meet, milk and dairy products was detected. Children of the main group ate less balanced, had a lower level of high-density lipoprotein and higher level of atherogenic index in comparison with the control group.

Conclusion. For modern schoolchildren are unbalanced daily ration with deficiency of many essential components of food, that results in the increase low-density lipoprotein. In children with vegetative dysfunctions observed additional factor of risk of formation cardiovascular pathology in the future.

Key words: schoolage children, vegetative dysfunctions, eating, lipoproteins, quality of life.

Сведения об авторах:

Ковтюк Наталья Ивановна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Буковинского государственного медицинского университета. Адрес: г. Черновцы, Театральна площа, 2; e-mail: nkovtyuk@gmail.com

Нечитайло Юрий Николаевич — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины Буковинского государственного медицинского университета. Адрес: г. Черновцы, Театральна площа, 2; e-mail: yunech02@i.ua

Статья поступила в редакцию 22.02.2014 г.

R.V. Marushko

Effect of intakes of N-3 long chain polyunsaturated fatty acids during pregnancy and early childhood on development, morbidity and immunity of infants in first year of life: cross-sectional study

SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology of National Academy of Medical Science of Ukraine», Kiev

Background: At present, there are considered the efficient mechanisms existed by which diets high in n-3 LC PUFAs during pregnancy and early childhood may modulate the development of innate immune disorders and promote the adequate formation of immune system both on general and local levels. Early availability of n-3 LC PUFA could contribute to the normal growth and development, decrease risk factors of diseases or pathological disorders in infants.

Goals: to assess the relationship between n-3 LCPUFAs intakes during pregnancy and postnatally and development, morbidity and immunity of infants in first year of life.

Methods: A retrospective study was conducted using interview method of 300 women, whose children reached the age of one year. Elaborated questionnaires were filled in by pediatricians throughout their daily working hours while attending the patients. Was conducted assessment of frequency of common diseases and disorders like respiratory diseases, functional intestinal disorders and atopic diseases. Were investigated immunity of infants assessing the content of IgA, IgG and IgM by immunological methods and detected DHA, EPA (n-3 LC PUFAs) and AA (n-6 LC PUFAs) by gas chromatographic analysis in blood serum of children. The outcomes of the study were analysed and processed using statistical methods.

Results: Retrospective clinical findings indicate on higher incidence of acute respiratory tract and atopic diseases as well as functional disorders of the gastrointestinal tract in infants whose mothers did not use seafood in their diets during the pregnancy and in the lactating period. The research of immunity of children showed no difference in concentration of IgG and IgM in blood serum ($p > 0,05$) but significant difference for IgA concentrations in plasma. In infants of n-3 LC PUFAs group IgA concentration was higher compared to opposite group. The fatty acid composition of the blood serum showed changes in the content of the main representatives of n-3 (DHA, EPA) and n-6 (AA) LC PUFAs. The concentrations of both DHA and EPA were higher while the content of AA was lower in the group of infants whose mothers intake seafood during pregnancy and postnatally. Significant differences were observed for DHA and AA ($p < 0,05$).

Conclusions: This cross-sectional study demonstrated favorable role of availability of n-3 LC PUFAs, their long-term effects in preventing the immune-mediated diseases as well as the intestinal functional disorders and health status during early growth and development of infants.

Key words: infants, polyunsaturated fatty acids, immunity, morbidity.

Introduction

Both intrauterine and early infancy are periods of rapid growth and development during which insufficient supply of energy and nutrients undoubtedly influences the infant health. Inadequate nutrition modulates early life outcomes and increases the risk of different pathological states and diseases later in life. Therefore, effective preventive measures are required in order to reduce the dietary risk factors and their consequences which act during critical life periods.

There is a speculation that the change in dietary fatty acid balance may be linked to the increased prevalence of diseases, particularly in early childhood. The prevalence of nutritional tract diseases in Ukraine and other industrialized countries has increased over the past two decades which can be explained as a result of genetic changes in the population. The main cause of that is likely to be related to environmental changes. In this context, it is of interest to observe that the increase in childhood diseases has coincided with a substantial shift in dietary intake of fatty acids to favor n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids (LC PUFAs) over n-3 LC PUFAs. It is known that diets rich in n-6 LC PUFAs, which observed throughout last years, due to increased consumption of vegetable oils rich in linoleic acid (18:2 n-6), lead to a predominance of arachidonic acid (AA, 20:4n-6) in tissues. The latter gives rise to eicosanoids, predominantly pro-inflammatory, which stimulate and enhance the expression of

pro-inflammatory cytokines, thus affecting the immunological status [14]. On the contrary, the use of diets which are high in n-3 LC PUFAs (fish oil), contributes to displacement of arachidonic acid by representatives of n-3 LC PUFAs in cellular phospholipids, primarily in cell membrane and cell structures. The main represented LC PUFAs in fish oil are docosahexaenoic acid (DHA, 22:6 n-3) and eicosapentaenoic acid (EPA, 20:5 n-3).

The result of fatty acid's imbalance leads to a range of biochemical and immunological changes which include alteration of receptor expression and activity, and reduction of pro-inflammatory cytokine responses. Thus, it can be emphasized that efficient mechanisms exist by which diets high in n-3 LC PUFAs may modulate the development of innate immune disorders and promote the adequate formation of immune system both on general and local levels. From the other hand, this contributes to the normal growth and development of infants, decrease risk factors of diseases or pathological disorders in early childhood.

Above mentioned justify that at present among essential micronutrients n-3 LC PUFAs play an important role in health of infants. There are strong data from experimental and clinical studies showing that n-3 LC PUFAs alter immune cell function and could influence the immune system of infants. The n-3 LC PUFAs may influence the number and/or activity of certain subpopulations of cells, which could affect subse-

quent maturation and polarization of the immune system [3].

The effects of n-3 LC PUFAs supplementation during the perinatal period on neurobehavioral development or visual acuity, infant growth as well as safety monitoring outcomes has been addressed by a number of clinical trials mainly in preterm infant populations [17]. At the same time the majority of the studies tested the effect of maternal omega-3 LC PUFAs supplementation during pregnancy on early childhood cognitive and visual development [4]. It was shown that the application of n-3 LC PUFAs during infancy can be for prevention of infection and allergy [13,15].

Moreover, it is known the regulatory influence of n-3 LC PUFAs on nervous system, their neurophysiological functions. DHA and EPA have critical role in the membrane phospholipids and are structural and functional components of cell membranes. These fatty acids are indispensable for cell membrane synthesis. Together with n-6 PUFAs, they are not only involved in the development and maturation of neuronal structures, but essential throughout the entire life span for maintaining normal brain and nervous system function. [16]. Deficiency and imbalance of these nutrients, especially during development phase may influence the regulatory functions of nervous system, and thus, leads to different functional disorders, primarily in digestive tract.

Concluding the above, supplementation of the maternal diet in pregnancy and early childhood with n-3 PUFA may provide a noninvasive intervention with significant potential to prevent the development of immune-mediated diseases and functional disorders of digestive tract. However the data available has limited reports elucidating the influence of early availability of n-3 LC PUFAs on frequency of sickness and development of infants during first year of life and their immunity.

The objective of our study was to assess the relationship between n-3 LCPUFAs intakes during pregnancy, early childhood and development, morbidity and immunological status of infants in first year of life.

Patients and methods

A retrospective study was conducted using interview method in 300 women, whose children reached the age of one year. Women with their infants were enrolled into the study at the primary health infant unit (polyclinic) in the Kiev area. In order to assess the impact of consumption of n-3 LC PUFAs during pregnancy and breast-feeding period on physical development and health of infants over the first year of life was elaborated questionnaire at the SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology of National Academy of Medical Science of Ukraine». Further researches were conducted at the polyclinic, where information was received from the women via questionnaires filled in by pediatricians throughout their daily working hours while attending the patients.

After analysis of the questionnaires, 50 were excluded having insufficient data. 250 questionnaires were selected and respondents were divided in two groups:

1st group of respondents were 100 women who used to eat seafood not less than twice a week;

2nd group of respondents were 150 women whose diets did not contain seafood.

The analysis of questionnaires showed that all reviewed women consumed in their diets sunflower and corn oil in which the level of linoleic fatty acid (n-6 fatty acid) was in the range from 42,0 to 74,0 g/100ml, while the concentration of α -linolenic fatty acid (n-3 fatty acid) was between 0,2 and 0,3 g/100ml. At the same time, the women of the 1st group

during pregnancy and postnatally in their diets had seafood (fatty marine fish) not less than twice a week. One portion was equal to 100–150 g of sea fish.

According to the recommendations of the World Association of Perinatal Medicine, consumption of two portions of sea fish twice a week is equal to the consumption of 200 mg docosahexaenoic fatty acid (DHA), which is regarded as the optimal intake of n-3 LC PUFAs. This contributes to favorable course of pregnancy and reduces the risk of complications of childbirth, promotes the optimal development of the fetus, newborn and children yeary in the life. Consumption of this amount of fish does not generally exceed the tolerable intake levels of environmental contaminants [18].

Assessment of frequency of common diseases and disorders like respiratory diseases, functional intestinal disorders and atopic diseases was conducted. The outcomes of the study were analysed and processed using statistical methods.

Apart from clinical evaluation, in our study we investigated immunity of infants assessing the content of IgA, IgG and IgM by immunological methods. For detection of DHA, EPA (n-3 LC PUFAs) and AA (n-6 LC PUFAs) was used gaschromatographic analysis.

Data are presented as means and standard deviation. A 2-tailed Student t test was used to examine differences between supplementation groups for continuous variables. Pearson's chi-squared or χ^2 test was used for categorical values as well as statistical analysis of **odds ratios (OR) using a two-by-two frequency table** and confidence intervals (CI). A P value <0,05 was considered significant. Statistical software package of Microsoft Excel was used for calculations.

Results

A total of 250 children in the age of one year were enrolled into analysis, among them 135 male and 115 female. All children were term born, healthy, without somatic and neurologic pathology. The weight in both group at the time of birth was 3340,0 \pm 16,4 g, height – 52,4 \pm 1,2 cm. Most of children were born after physiologic birth (92,0%).

Child anthropometric measurements showed no differences in both groups. At 3 months of age the weight was on average 5896,5 \pm 1,7 g, at 6 months – 7822,5 \pm 2,3 g, at the aged of 1 year – 10650,6 \pm 4,5 g, means that physical development was consistent with the age regulations.

Analysis of feeding showed that all infants were on breast-feeding at birth, but duration and exclusively breastfeeding was different in groups. At the age of 6 months in 1st group 45,0% of children were exclusively breastfed and in 2nd group only 4,0%. The average of duration of breastfeeding in 1st group was 7,0 \pm 0,6 months while in 2nd group – 4,8 \pm 0,2 months, which was significantly different (p<0,01).

Thus, consumption of seafood with a predominant content of n-3 LC PUFA during pregnancy and after birth has beneficial effect on lactation and breastfeeding duration.

The frequency of the diseases during first year of life in infants, who were under observation, was analyzed by using nonparametric statistical methods. Were performed estimates of **odds ratios (OR) using a two-by-two frequency table** (contingency or 2x2 table) and shi-square test or χ^2 criteria. Our studies showed that frequency of respiratory and atopic diseases as well as functional disorders of the gastrointestinal tract in infants was different in observed groups.

Retrospective clinical findings indicate on higher incidence of mentioned pathological conditions in children whose mothers did not use seafood in their diets during the pregnancy and in the lactating period (Table 1).

Table 1

Frequency of morbidity in infants throughout the first year of life (abs/%)

Morbidity of infants	1 st group (n=100)	2 nd group (n=150)	OR (95% CI)	p
ARD				
– once a year	49 (49,0)	89 (59,3)	0,66 (0,39–1,09)	0,139
– recurrent	14 (14,0)	40 (26,7)	0,45 (0,23–0,88)	0,026
Bronchitis	4 (4,0)	19 (12,7)	0,27 (0,10–0,85)	0,036
Regurgitation	22 (22,0)	83 (55,3)	0,23 (0,13–0,41)	0,000
Constipation	20 (20,0)	60 (40,0)	0,38 (0,21–0,68)	0,001
Diarrhea	12 (12,0)	50 (33,3)	0,27 (0,14–0,55)	0,000
Intestinal cramps	35 (35,0)	84 (56,0)	0,42 (0,25–0,71)	0,002
Atopic diseases	30 (30,0)	72 (48,0)	0,46 (0,27–0,79)	0,001

In regard to acute respiratory diseases (ARD) in infants throughout the first year of life, it should be noted that in 2nd group of infants the frequency of ARD recurrences was significantly higher compared to its frequency in children in 1st group ($p < 0,05$). Estimate of frequency of acute and obstructive bronchitis showed the same trend which was as well significantly higher in 2nd group of children. As presented in the table 1, the analysis comparing frequency of ARD and acute bronchitis in infants of 1st group versus 2nd group showed OR 0,45 95% CI 0,23–0,88 ($p < 0,05$) and OR 0,27 95% CI 0,10–0,85 ($p < 0,05$) respectively which indicates a statistical significant difference between groups.

Functional intestinal disorders (FID) like regurgitation, constipation, diarrhea and intestinal cramps are common digestive conditions in early childhood. Based on the current evidence, events that take place early in life predispose to the development of FID. Based on the fact that dietary factors play predominant role and contribute to formation of intestinal pathology, we studied influence of n-3 LC PUFA consumption during pregnancy and in lactating period on the frequency of FID in observed infants. Our analysis generally concluded that in 1st group clinical findings are more favourable as the frequency of FID occurred significantly less likely compared to the same in 2nd group.

Statistic analysis of received data showed significant differences in frequency of FID in infants during first year of life. Calculation of odds ratios for regurgitation states OD 95% CI 0,23 0,13–0,41, for constipation – OD 95% CI 0,38 0,21–0,68, for diarrhea – OD 95% CI 0,27 0,14–0,55 and intestinal cramps – OD 95% CI 0,42 0,25–0,71. In all these events the study of shi-square test showed p value less than 0,05.

Currently epidemiological studies investigating the effects of fish intake during pregnancy, infancy and childhood on development of atopic outcomes in children are inconsistent, although the majority of the studies showed a protective effect of fish. Therefore in our research we analysed the incidence of atopic diseases in infants who were under observation. The results showed significant differences in frequency of atopic diseases, OD 95% CI 0,46 0,27–0,79 ($p < 0,05$).

In our investigation we studied some indicators of immune status in infants who reached one year of life comparing them in both groups. The level of immunoglobulins relatively indicates on degree of development of immune defence and indirectly reflects the changes which are occurred in infant body depending on metabolic and immunological disorders due to influence of some factors of environment, including dietary factors.

The effect of n-3 LC PUFA supplementation by women on infant immunoglobulins concentration in blood serum are presented in figure 1. No difference was found in concentration of IgG and IgM in plasma ($p > 0,05$). A significant difference for IgA concentrations in plasma was observed in infants of 2nd group, IgA concentration in this group was lower compared with 2nd group ($p < 0,05$).

As we mentioned before there were differences in dietary intake of nutrients between observed groups. This refers to consumption of seafood by mothers. In this regard it was of interest to investigate the effect of n-3 LC PUFA consumption during pregnancy and postnatally on concentration DHA, EPA (n-3 LC PUFA) and AA (n-6 LC PUFA). The analysis of the fatty acid composition in plasma is illustrated in fig.2.

The fatty acid composition of the blood serum showed changes in the content of the main representatives of n-3 (DHA, EPA) and n-6 (AA) LC PUFAs. The concentration of both DHA and EPA were lower while the content of AA was higher in 2nd group compared to 1st group. Significant differences were observed for DHA and AA ($p < 0,05$).

Discussion

A number of studies suggest that besides genetic factors, environmental exposures early in life are important determinants of health and disease later in life. The effect of long-lasting early exposures refers to the phenomenon which has been termed as «early life programming» [6,9]. Nutrition has been identified as one source of early exposures that might influence early development and later phenotype [7]. Along with this, it should be noted that maternal diet, nutritional status during pregnancy and in the period of lactation significantly influence the development and immunological adaptation of infants. Fetal and neonatal periods are key periods for immunological adaptation, and many of disorders and dis-

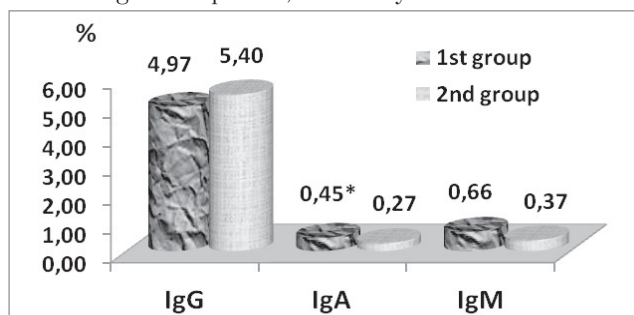


Fig. 1. Concentration of immunoglobulins in blood serum in infants at the age of one year

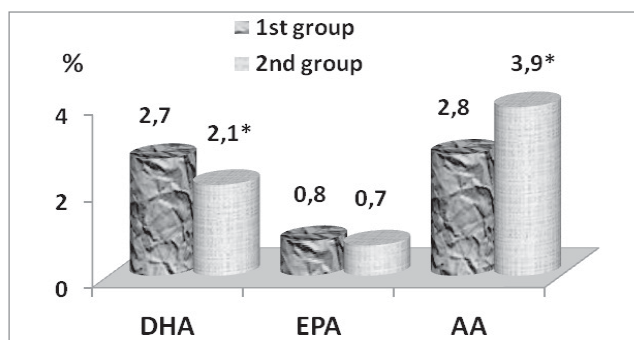


Fig. 2. Concentration of DHA, EPA and AA in blood serum in infants at the age of one year

eases later in the life are likely to originate during these crucial periods. However, relatively little attention has been devoted to the matter, namely, potential for early life programming by dietary factors.

Among micronutrients considerable attention has been paid to the effect of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC PUFA). There are two principal families of PUFA, the n-6 and the n-3 families. The simplest members of each family, linoleic acid (LA; 18:2n-6) and α -linolenic acid (ALA; 18:3n-3), cannot be synthesised by mammals. At the same time LA and ALA can be metabolised to other fatty acids. LA can be converted to arachidonic acid (AA; 20:4n-6). ALA can be converted to EPA (20:5n-3) giving rise to DHA (22:6n-3).

LA is found in significant quantities in many vegetable oils, including corn, sunflower and soyabean oils, and in products made from such oils. ALA is found in green plant tissues, in some common vegetable oils, including soyabean and rapeseed oils, in some nuts, and in flaxseed (also known as linseed) and flaxseed oil. Between them, LA and ALA contribute over 95%, and perhaps as much as 98% of dietary PUFA intake in most Western diets with LA intake being in excess of that of ALA [12]. The intake of LA in Western countries increased greatly over the second half of the 20th century, following the introduction and marketing of cooking oils and margarines. ALA intake probably changed little over this time. Typical intakes of both essential fatty acids are in excess of requirements. However, the changed pattern of consumption of LA has resulted in a marked increase in the ratio of n-6 to n-3 PUFA in the diet. This ratio is currently between 10 and 50 in most Western populations compared to original 1:1 ratio of humans in the past [2].

These data should be presented and interpreted in the direction of impact on the status of lipids in children, since maternal LC PUFA status during pregnancy is critical for the essential fatty acid status in the newborn. It is known that in the fetus long-chain PUFAs are accumulated during the last trimester of pregnancy and the first months of life [1]. Enzyme systems which participate in conversion of PUFA in the human fetal liver seem to be immature and unable to supply sufficient long-chain PUFAs to meet the requirements until 16 weeks after birth [8]. Furthermore, the capacity of the placenta to synthesize long-chain PUFAs from essential fatty acids is very limited, but there is an active transport of long-chain PUFAs across the placenta, as shown by a maternal-fetal concentration gradient of long-chain PUFAs in favor of the fetus [10].

In this way, imbalance of n-6 and n-3 LC PUFA in women has its consequences resulting in lipid disorders in infants. Apart from insufficient supply of fetus, due to reduction in the consumption of n-3 LC PUFAs, the same occurs with the content of these acids in breast milk. Given the involvement of n-6 and n-3 LC PUFAs and their respective balance in disease processes and maintaining good health, our goal was to study relationship between n-3 LC PUFAs intakes during pregnancy and postnatally and development, morbidity and immunity of infants in first year of life.

Analysis of the development of infants showed no differences in antropometric indexes throughout the first year of life. We did not detect any effect of maternal dietary supplementation with n-3 long chain polyunsaturated fatty acids on gestational length or birth weight. As well there were no dif-

ferences in height and weight indexes at the age of one year. This indicates on adequate development of children in observed groups.

As expected, fatty acid pattern in blood serum was greatly influenced by the supplementation given to the mothers during pregnancy and lactation period. In accordance with our study, there was increase in the level of DHA and EPA (the family of n-3 LC PUFAs) and decrease of AA (n-6 LC PUFAs) concentration. These changes were significantly different ($p < 0,05$) and our results are consistent with other data [5].

While there were no changes in the indexes of physical development, we found dietary implication on immune functioning. Early intervention with n-3 LC PUFAs during the fetal and neonatal period has impact on immunoglobulin profile. In our study we detected only differences in concentration of IgA. In children whose mothers consumed seafood there were significantly higher level of IgA compared to the group without such dietary intervention ($p < 0,05$).

IgA and its secretory form is the main immunoglobulin which is produced in mucosal linings than all other types of antibody combined. SIgA influences the composition of the intestinal microbiota, downregulates proinflammatory responses normally associated with the uptake of highly pathogenic bacteria and potentially allergenic antigens, and promotes the retro-transport of antigens across the intestinal epithelium to dendritic cell subsets in GALTs [11].

Low concentration of IgA reflects its transient immunodeficiency as in infancy the innate and acquired immune systems are present but at reduced activities. The main knowledge is that infants can be considered as immunocompetent but immunologically *immature* [15]. Several events occur during the first months of life that allow the immune system to become both competent and functional. It is likely that n-3 LC PUFAs promote the improvement of immunological mechanisms in synthesis and production of immunoglobulins, particularly IgA and its secretory form, and thus, contribute to adequate development of immunity in infants.

Our studies actually indicate the benefits of omega-3 PUFAs consumption during pregnancy and early childhood and demonstrate the potential protective role of omega-3 PUFAs in allergic and respiratory diseases as well as functional intestinal disorders via several mechanisms which include the modulation of immune function and the influence on the regulatory processes of nervous system. We received statistically confirmed data of favorable impact of n-3 LC PUFAs on incidence of acute respiratory, atopic diseases and functional disorders of intestinal tract which were less frequent in children whose mothers consumed seafood.

Resuming all above, this cross-sectional study demonstrated favorable role of availability of n-3 LC PUFAs in infants and their long-term effects in preventing the immune-mediated diseases as well as the intestinal functional disorders and health status during early growth and development.

Further well designed trials, however, with higher patient numbers may be justified to confirm results of current cross-sectional study and future research may allow elucidating the mechanisms underlying the actions of LC PUFAs.

Acknowledgement

Declaration of personal and funding interests: None.

REFERENCES

1. Brenna J.T. Animal studies of the functional consequences of suboptimal polyunsaturated fatty acid status during pregnancy, lactation and early post-natal life / J.T. Brenna // *Matern. Child. Nutr.* — 2011. — Vol.7, № Suppl.2.—P.:59—79.
2. Candela C. G. Importance of a balanced omega 6/omega 3 ratio for the maintenance of health. Nutritional recommendations /C. G. Candela, L. M. B. Lopez, V. L. Kohen // *Nutr. Hosp.*—2011.—Vol.26, №2.—P.323—329.
3. Dietary Fatty Acids Affect the Immune System in Male Mice Sensitized to Ovalbumin or Vaccinated with Influenza / A. Hogenkamp, N. van Vlies, A. L. Fear [et al.] // *J.-Nutr.*—2011.—Vol.141.—P.698—702.
4. Does docosahexaenoic acid supplementation in term infants enhance neurocognitive functioning in infancy? / A.E.Heaton, S.J. Meldrum, J.K. Foster [et al.] // *Front Hum. Neurosci.*—2013.—Vol.7, №774.—P.1—12.
5. Fish oil supplementation alters circulating eicosanoid concentrations in young healthy men / M.A. Zulyniak, M. Perreault, C. Gerling [et al.] // *Metabolism.*—2013.—Vol.62, № 8.—P.1107—1113.
6. Grissom N. Epigenetic programming of reward function in offspring: a role for maternal diet / N. Grissom, N. Bowman, N.M. Reyes // *Mamm. Genome.*—2014.—Vol.25, № 1—2.—P.41—48.
7. Gruszfeld D. Early nutrition and health: short- and long-term outcomes / D. Gruszfeld, P. Socha // *World Rev. Nutr. Diet.*—2013.—Vol.108.—P.32—39.
8. Is it prudent to add n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids to paediatric enteral tube feeding? / J.W. Sijben, A.C. Goedhart, P.J. Kamphuis [et al.] // *Clin. Nutr.*—2011.—Vol.30, №3.—P.273—281.
9. Langley-Evans S.C. Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review / S.C. Langley-Evans // *J. Hum. Nutr. Diet.*—2014.—Vol.27.—P.34—39
10. Larque E. Placental transfer of fatty acids and fetal implications / E. Larque, H. Demmelmair, A. Gil-Sanchez // *Am J Clin Nutr.*—2011.—Vol.94, №6, Suppl.—P.1908—1913.
11. Mantis N. J. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut / N. J. Mantis, N. Rol, B. Corthesy // *Mucosal Immunology.*—2011.—Vol.4.—P.603—611.
12. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century / L.Cordain, S.B.Eaton, A.Sebastian [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.*—2005.—Vol.81, №2.—P.341—354.
13. Relevance of pre- and postnatal nutrition to development and interplay between the microbiota and metabolic and immune systems / A.J. Nauta, A. K. Ben, J. Knol [et al.] // *Am.-J.-Clin.-Nutr.*—2013.—Vol. 98, №2.—P.586S—593S.
14. Ricciotti E. Prostaglandins and inflammation / E.Ricciotti, G.A. FitzGerald // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*—2011.—Vol.31, №5.—P.986—1000.
15. Role of Dietary Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Infant Allergies and Respiratory Diseases / Shek L. P., Chong M. F., Lim J. Y. [et al.] // *Clinical and Developmental Immunology.*—2012.—Vol.2012.—Article ID 730568.—8 p.
16. Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for the development and behaviour of children / J.P. Schuchardt, M. Huss, M. Stauss-Grabo [et al.] // *Eur. J. Pediatr.*—2010.—Vol. 169, №2.—P.149—164
17. Schulzke S.M. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants / S.M. Schulzke, S.K. Patole, K.Simmer // *Cochrane Database Syst. Rev.*—2011.—Vol. 16, №2.—CD000375.
18. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations / B. Koletzko, E. Lien, C. Agostoni [et al.] // *J. Perinat. Med.*—2008.—Vol.36, №1.—P.5—14 World Association of Perinatal Medicine Dietary Guidelines Working Group.

Ефективність використання омега-3 довголанцюгових жирних кислот під час вагітності та в постнатальному періоді на розвиток, захворюваність та імунний статус дітей раннього віку: перехресне дослідження

Р.В. Марушко

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», Київ

В даний час розглядаються ефективні механізми, які можуть модулювати порушення іннативного імунітету і надавати позитивний вплив на формування як імунної системи в цілому, так і на локальному рівні, засновані на використанні раціонів з додатковим споживанням омега-3 поліненасичених довголанцюгових жирних кислот (омега-3 ДЦ ПНЖК) у період вагітності та постнатальному періоді. Достатній вміст омега-3 ДЦ ПНЖК в організмі дітей першого року життя може сприяти їх нормальному росту і розвитку, зменшує ризик розвитку захворювань або патологічних станів.

Метою цієї роботи було оцінити вплив споживання жінками омега-3 ДЦ ПНЖК під час вагітності і після народження на розвиток, захворюваність і імунний статус дітей першого року життя.

Методи: ретроспективні дослідження були проведені у 300 жінок, чії діти досягли віку одного року, з використанням анкетно-опитувального методу (інтерв'ю). Спеціально розроблені анкети заповнювалися педіатрами під час відвідування пацієнтами поліклініки. Проводилась оцінка частоти захворювань, таких як респіраторні, atopічні захворювання, функціональні порушення кишечника. Проводився аналіз імунного статусу дітей шляхом визначення вмісту IgA, IgG та IgM, досліджувалися концентрації докозагексаєнової (ДГК), ейкозапентаєнової (ЕПК) кислот (омега-3 ДЦ ПНЖК) та арахідонової (АК) кислоти (омега-6 ДЦ ПНЖК) за допомогою газохроматографічного аналізу в сироватці крові дітей. Результати досліджень були проаналізовані та оброблені з використанням статистичних методів.

Результати: Проведені дослідження вказують на більш високу частоту гострих захворювань дихальних шляхів, atopічних захворювань, а також функціональних розладів шлунково-кишкового тракту у дітей, чії матері не використовували в своїх раціонах морепродукти протягом вагітності і в період лактації. Дослідження імунного статусу не виявило відмінностей в концентрації IgG і IgM в плазмі крові ($p > 0,05$), проте виявило істотну різницю в концентрації IgA в плазмі у дітей, матері яких споживали омега-3 ДЦ ПНЖК, концентрація IgA була вищою порівняно з групою порівняння. Вивчення профілю жирних кислот в сироватці крові показало зміну вмісту основних представників омега-3 і омега-6 ДЦ ПНЖК. Концентрації ДГК і ЕПК були вище, а вміст АА був нижчим в групі дітей, чії матері споживали морепродукти під час вагітності та в постнатальному періоді. Значні відмінності спостерігалися відносно ДГК і АК ($p < 0,05$).

Висновки: Дані дослідження показали, що достатнє забезпечення організму дітей раннього віку омега-3 ДЦ ПНЖК сприяє успішному запобіганню імунно-опосередкованих захворювань, а також функціональних порушень ШКТ, здійснює позитивний вплив на розвиток і стан здоров'я дітей в ранньому віці.

Ключові слова: діти раннього віку, поліненасичені жирні кислоти, імунний статус, захворюваність.

Эффективность потребления омега-3 длинноцепочечных жирных кислот во время беременности и в постнатальном периоде на развитие, заболеваемость и иммунный статус детей раннего возраста: перекрестное исследование**Р.В. Марушко**

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», Киев

В настоящее время рассматриваются эффективные механизмы, которые могут модулировать нарушения иннативного иммунитета и оказывать положительное влияние на формирование как иммунной системы в целом, так и на локальном уровне, основанные на использовании диет с дополнительным потреблением омега-3 полиненасыщенных длинноцепочечных жирных кислот (омега-3 ДЦ ПНЖК) в период беременности и постнатальном периоде. Достаточное содержание омега-3 ДЦ ПНЖК в организме детей первого года жизни может способствовать их нормальному росту и развитию, уменьшать риск развития заболеваний или патологических состояний.

Целью настоящей работы было оценить влияние потребления женщинами омега-3 ДЦ ПНЖК во время беременности и после рождения на развитие, заболеваемость и иммунологический статус детей первого года жизни.

Методы: ретроспективные исследования были проведены у 300 женщин, чьи дети достигли возраста одного года, с использованием анкетно-опросного метода (интервью). Специально разработанные анкеты заполнялись педиатрами во время посещения пациентами поликлиники. Проводилась оценка частоты заболеваний, таких как респираторные, атопические заболевания, функциональные нарушения кишечника. Проводился анализ иммунологического статуса детей путем определения содержания IgA, IgG и IgM, исследовалась концентрация докозагексаеновой (ДГК), эйкозапентаеновой (ЭПК) кислот (омега-3 ДЦ ПНЖК) и арахидоновой (АК) кислоты (омега-6 ДЦ ПНЖК) с помощью газохроматографического анализа в сыворотке крови детей. Результаты исследований были проанализированы и обработаны с использованием статистических методов.

Результаты: Проведенные исследования указывают на более высокую частоту острых заболеваний дыхательных путей, атопических заболеваний, а также функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей, чьи матери не использовали в своих рационах морепродукты в течение беременности и в период лактации. Исследование иммунного статуса не выявило различий в концентрации IgG и IgM в плазме крови ($p > 0,05$), однако выявило существенную разницу в концентрации IgA в плазме. У детей, матери которых потребляли омега-3 ДЦ ПНЖК, концентрация IgA была выше по сравнению с группой сравнения. Изучение профиля жирных кислот в сыворотке крови показало изменение содержания основных представителей омега-3 и омега-6 ДЦ ПНЖК. Концентрации ДГК и ЭПК были выше, а содержание АА было ниже в группе детей, чьи матери потребляли морепродукты во время беременности и в постнатальном периоде. Значительные различия наблюдались в отношении ДГК и АК ($p < 0,05$).

Выводы: Данные исследования показали, что достаточное обеспечение организма детей раннего возраста омега-3 ДЦ ПНЖК способствует успешному предотвращению иммунно-опосредованных заболеваний, а также функциональных нарушений ЖКТ, оказывает благоприятное влияние на развитие и состояние здоровья детей в раннем возрасте.

Ключевые слова: дети раннего возраста, полиненасыщенные жирные кислоты, иммунный статус, заболеваемость.

Сведения об авторах:

Марушко Ростислав Владимирович — к. мед. н., вед. науч. сотр. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста, зав. науч. отделением, медико-информационных технологий в педиатрии, акушерстве, гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 11.03.2014 г.

Ю.В. Марушко, М.Г. Грачова

Кашель у дітей: медикаментозна терапія

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

Резюме. Проблема ведення дитини з кашлем не втрачає актуальності. Показано механізм розвитку та фізіологічне значення кашлю, розглянуто його види. Доведена ефективність протикашльових препаратів «Глаувент» та «Бронхолітин» вказує на можливість їх застосування за показаннями у педіатричній практиці.

Ключові слова: кашель, діти, протикашльові препарати.

Проблема ведення дитини з кашлем є актуальною як в Україні, так і за кордоном, що визначається великою поширеністю синдрому кашлю серед дітей, широким колом захворювань, які можуть маніфестувати гострим та продовжуватися хронічним кашлем і які необхідно виключити у дитини, що кашляє, великим вибором препаратів різного механізму дії, що використовуються для лікування кашлю (Ю.Г. Антипкін, Ю.В. Марушко, 2011, А.В. Зубаренко та співавт., 2011).

За даними Європейського респіраторного товариства, до 30% звернень до лікарів загальної практики пов'язані з кашлем (Е.И. Юлиш та співавт., 2013). Близько 55% усіх дітей (50–70% раннього віку, 30–60% шкільного віку), батьки яких звертаються за медичною допомогою, скаржаться на кашель (С.О. Крамарьов, 2013).

Кашель — складний фізіологічний захисно-приспосувальний рефлекс, спрямований на очищення дихальних шляхів у природних (здорові діти мають в середньому 10 коротких кашльових поштовхів протягом доби, переважно вдень) або патологічних (виведення з дихальних шляхів чужорідних речовин і/або патологічно зміненого

трахеобронхіального секрету) умовах. Подразнення чутливих закінчень п. vagus, розташованих в органах дихання, призводить до передачі нервових імпульсів у кашльовий центр довгастого мозку. У результаті збудження кашльового центру формується відповідна реакція — глибокий вдих, що завершується змиканням голосової щілини. Потім синхронне скорочення м'язів гортані, бронхів, грудної клітки, живота і діафрагми при закритій голосовій щілині призводить до зростання внутрішньогрудного тиску до 60–300 мм рт. ст. Голосова щілина різко відкривається, і повітряний потік коротким, форсованим поштовхоподібним видихом спрямовується по трахеї зі швидкістю 100–280 м/с, що у порожнині рота відповідає об'ємній швидкості 10 л/с.

Кашель класифікується за різними ознаками:

- за характером: непродуктивний (сухий) і продуктивний (вологий);
- за інтенсивністю: покашлювання, легкий і сильний;
- за тривалістю: епізодичний (короткочасний, нападодобі) і постійний;
- за тривалістю: гострий (до 3 тижнів), підгострий (від 3 до 8 тижнів), хронічний (більше 8 тижнів).

Таблиця

Характеристика кашлю при різних захворюваннях

Захворювання	Характер кашлю	Інші симптоми захворювання
Гострий риніт, ринофарингіт	Сухий нав'язливий, посилюється вночі та вранці	Утруднення носового дихання, сухість слизових оболонок, їх гіперемія
Ларингіт	Сухий і грубий (гавкітливий)	Осиплість голосу
Хронічний тонзиліт	Сухий, частіше вночі	Гіпертрофія мигдаликів. Може бути дертя і біль у горлі
Кашель при патології вуха	Сухий, нечастий	Патологія зовнішнього вуха (сірчана пробка, стороннє тіло)
Гострий трахеїт	Сухий, нав'язливий	
Гострий бронхіт	Сухий, нав'язливий, який згодом стає вологим	Може поєднуватися з відчуттям тиску і болу за грудиною. Інтоксикація
Стороннє тіло	Раптові напади сильного сухого повторюваного кашлю, який мучить	Може бути ціаноз, ознаки асфіксії
Пневмонія	Сухий, що змінюється на вологий, малопродуктивний	Інтоксикація та симптоми захворювання
Плеврит	Сухий, болісний, поверхневий	Виразна інтоксикація, біль у ділянці грудної клітки
Муковісцидоз	Напади кашлю з густим, в'язким харкотинням, що важко відділяється	Часто ураження легень поєднується з ураженням шлунково-кишкового тракту, екзокринних залоз. Відставання у фізичному розвитку
Бронхіальна астма	Під час нападу — нав'язливий кашель з харкотинням, що важко відділяється. Після нападу кашель стає вологим	Раптове виникнення нападу утрудненого дихання, виразна експіраторна задишка, дихальна недостатність
Туберкульоз	Сухий, надсадний кашель, при неускладнених формах — нечастий з харкотинням, що легко відділяється	Туберкульозна інтоксикація, збільшення всіх груп лімфатичних вузлів
Вади розвитку легень	Вологий, постійний, часто з великою кількістю харкотиння	Ознаки хронічної гіпоксії, ураження інших органів і систем
Паразитарні захворювання легень (аскаридоз, токсокароз)	Вологий, з жовтуватим слизовим харкотинням	Ураження інших органів (шлунково-кишкового тракту)
Недостатність кровообігу	Сухий, може бути з невеликою кількістю харкотиння	Ураження серцево-судинної системи з ознаками порушення кровообігу (задишка, набряки, ціаноз тощо)

Частота та інтенсивність кашлю залежать не тільки від сили подразнення, але і від збудливості кашльових рецепторів, поріг подразнення яких знижується при респіраторних інфекціях, і навіть мінімального впливу подразника достатньо для того, щоб виник кашель. Найбільш чутливі рефлексогенні зони розташовуються у місцях розгалуження бронхів, у ділянці біфуркації трахеї і в міжчерпалоподібному просторі гортані. Не можна забувати і про рефлексогенні зони плеври, слизової оболонки порожнини носа та придаткових пазух, зів, слухового проходу, діафрагми, перикарда, стравоходу, шлунка (Е.И. Юлиш та співавт., 2013).

Виділяють понад 50 причин кашлю, виникнення цього симптому вимагає проведення широкого діагностичного пошуку. Орієнтовна характеристика кашлю при різних захворюваннях наведена у таблиці (Ю.Я. Сорока, 2010).

Проте нерідко в основі кашлю лежить подразнення кашльових рецепторів, що знаходяться поза межами трахеобронхіального дерева, як, наприклад, при гастроєзофагеальній рефлюксії хвороби (А.И. Синопальников, И.Л. Клячкина, 2012). Кашель може супроводжувати подразнення рефлексогенних зон пухлиною, збільшеними лімфатичними вузлами, аневризмою (И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева, 2011).

Міжнародні експерти для визначення кашлю використовують поняття, що описує механізм кашльового пароксизму: «Кашель — форсований експіраторний маневр, зазвичай здійснюваний при закритій голосовій щілині, що супроводжується характерними звуками» (А.Н. Morice, L. McGarvey, I. Pavord, 2006).

Успішне лікування кашлю у дітей є важливим завданням. На допомогу практичному лікарю респіраторні об'єднання, зокрема Американська колегія лікарів — спеціалістів з хвороб грудної клітки (American College of Chest Physicians, ACCP), Європейське респіраторне товариство (European Respiratory Society, ERS), Британське торакальне товариство (British Thoracic Society, BTS), створили спеціальні рекомендації з лікування кашлю. Найбільш ефективною виявляється етіотропна терапія кашлю, яка передбачає або усунення його причини (скасування препаратів, що викликають кашель, усунення контакту з алергеном), або ліквідацію патологічного процесу, що став причиною кашлю (наприклад, антибактеріальна терапія пневмонії, терапія гастроєзофагеального рефлюксу) (Н.Д. Бунытян та співавт., 2009).

Але при підвищеній чутливості дихальних шляхів кашель втрачає свою захисну функцію і не тільки не сприяє одужанню, але й призводить до розвитку ускладнень. Сильний, нав'язливий, сухий, особливо тривалий, кашель, за рахунок підвищення внутрішньогрудного тиску, може призводити до пахових і діафрагмальних гриж, порушень мозкового кровообігу, свідомості, серцевого ритму, спонтанного пневмотораксу, кровоохаркання, нетримання сечі (С.А. Крамарев, 2013). При сильному судорожному кашлі може виникати блювота, обумовлена іррадіацією подразнення на блювотний центр.

При сухому, інтенсивному, болісному кашлі, який порушує якість життя пацієнта, у тому числі якість сну, апетиту у дитини, показано симптоматичне лікування, тобто призначення протикашльових засобів. Застосування даних препаратів виправдано при гострому ларингіті, трахеїті, дебюті бронхіту, сухому плевриті, а також кашлі, що розвивається при подразненні рефлексогенних зон пухлиною, збільшеними лімфатичними вузлами, аневризмою. Придушення кашлю потрібно також при кашлюку і психогенному кашлю (Е.В. Бойцова, 2013).

Протикашльові засоби являють собою лікарські препарати, що пригнічують кашльовий рефлекс. Серед усіх

протикашльових лікарських засобів виділяють власне протикашльові препарати, препарати з опосередкованим протикашльовим ефектом і комбіновані препарати.

Протикашльові препарати поділяються на препарати центральної дії (наркотичні і ненаркотичні) і периферичної дії. В основі дії протикашльових препаратів з периферичною дією (феноксдіазин, преноксдіазин) лежить гальмування кашльового рефлексу за рахунок зниження чутливості рецепторів блукаючого нерва у трахеобронхіальному дереві.

Протикашльові препарати центральної дії знижують збудливість кашльового центру в довгастому мозку. Вони поділяються на препарати з наркотичним і ненаркотичним ефектом. До препаратів з наркотичним ефектом відносять кодеїн, етилморфін, димеморфан. Препарати з наркотичним ефектом застосовуються в педіатрії дуже рідко — тільки для пригнічення кашльового рефлексу при проведенні бронхографії, бронхоскопії, при хірургічних втручаннях на дихальних шляхах. Протикашльові препарати наркотичної дії знижують чутливість дихального центру, пригнічують функцію війок і можуть викликати судоми. У педіатричній практиці використовуються ненаркотичні препарати центральної дії (гладуцин, бутамірат, окселадин, пентоксиверин, декстрометорфан). Препарати з ненаркотичним ефектом також знижують збудливість кашльового центру, але не викликають звикання і медикаментозної залежності (С.А. Крамарев, 2013).

На фармацевтичному ринку України за 30-річний період довів свою ефективність препарат «Глауwent» — протикашльовий лікарський засіб центральної дії. Алкалоїд гладуцин, який входить до складу даного препарату, виділений з рослини *Glaucium flavum* (мачок жовтий), вибірково пригнічує центр кашлю в довгастому мозку і пов'язані з ним вищі нервові центри. На відміну від кодеїну, гладуцин не впливає на дихальний центр і не викликає звикання та медикаментозної залежності. Хоча протикашльовий ефект гладуцину порівнянний до такого у кодеїну. Він не впливає на моторику кишечника. Володіє незначним симпатолітичним ефектом, може викликати зниження артеріального тиску, має протизапальну дію (О.В. Зайцева, 2011). Молекулярні механізми дії гладуцину включають пригнічення активності розчинної форми фосфодіестерази циклічних нуклеотидів (PDE4) (O.J. Corty et al., 1999) та вплив на Ca²⁺-транспортуючі механізми (M.D. Ivorra et al., 1992).

Дія гладуцину гідроброміду (Глауwent) настає через 30 хвилин після прийому препарату і зберігається протягом 8 годин.

Показанням до призначення Глауwentу є сухий кашель різної етіології: інфекційно-запальні захворювання верхніх дихальних шляхів; гострий і хронічний бронхіт, інфекційні захворювання (грип). Одноразова доза для дітей у віці старше 4 років становить 10 мг, застосовують 2–3 рази на добу, максимальна добова доза не повинна перевищувати 40 мг. Одноразова доза для дорослих становить 40–80 мг, застосовують 2–3 рази на добу з максимальною добою дозою не більше 200 мг. Тривалість лікування Глауwentом не повинна перевищувати п'ять днів. З побічних ефектів рідко при застосуванні високої одноразової дози, що перевищує 80 мг, може виникнути головний біль, сонливість, слабкість і швидка стомлюваність.

Застосування гладуцину як протикашльового засобу в країнах Східної Європи почалося з 1967 р. (К.Н. Rühle et al., 1984). Подвійне сліпе перехресне плацебо-контрольоване дослідження за участі 38 пацієнтів з хронічним кашлем показало ефективну протикашльову дію гладуцину, що

БРОНХОЛІТИН® ГЛАУВЕНТ

ДОСВІД І ПРИРОДА
ПРОТИ СУХОГО КАШЛЮ



- ✓ Ефективно позбавлять від сухого кашлю
- ✓ Знімуть бронхоспазм
- ✓ Мають протизапальну дію



Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкціях до медичного застосування. Побічні ефекти. **Глаувент.** Препарат характеризується доброю переносимістю. Зрідка при застосуванні високих терапевтичних доз може виникнути запаморочення, головний біль, сонливість, слабкість і швидка втомлюваність, нудота і блювання, зниження артеріального тиску. Можливі алергічні реакції, які виявляються у вигляді свербіжів або висипань. РП. № UA/3119/01/01; UA/3119/01/02 від 06.08.2010. **Бронхолітин.** При застосуванні препарату Бронхолітин можлива поява таких небажаних реакцій: *серцево-судинна система* – порушення серцевого ритму і провідності, підвищення артеріального тиску; *нервова система* – тремор, збудження, безсоння, запаморочення; *система травлення* – анорексія, нудота, блювання, запор; *сечовидільна система* – утруднене сечовипускання, у хворих з гіпертрофією передміхурової залози можлива затримка сечі; *шкіра і слизові оболонки* – шкірні висипання, відчуття свербіжів, кропив'янка, посилене потовиділення; *органи чуття* – порушення зору; *інші* – тахіфілаксія, реакції гіперчутливості, бронхоспазм, ангіоневротичний набряк. РП. № UA/10064/01/01 від 01.10.2009. Виробник «Софарма» АТ, Болгарія.

порівнянн з кодеїном (P. Dierckx et al., 1981). Подібні результати спостерігалися в подвійному сліпому дослідженні із застосуванням глауцину у формі сиропу в дозі 30 мг 3 рази на добу протягом 7 днів у 90 пацієнтів з гострим та хронічним кашлем, а також у відкритому дослідженні у 40 хворих, які отримували глауцин у формі капсул в дозі 30 мг 3 рази на добу протягом 28 днів. В результаті проведених досліджень відзначені добрий протикашльовий ефект препарату і гарна його переносимість, а також відсутність небажаних медикаментозних реакцій, на відміну від прийому кодеїну (H. Gastpar, D. Criscuolo, N.A. Dieterich, 1984).

Перевагу протикашльової дії глауцину порівняно з декстрометорфаном було показано у дослідженні за участі 24 пацієнтів (глауцин застосовувався по 30 мг 3 рази на добу у формі сиропу). Відзначено добру переносимість глауцину на тлі певної кількості побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням декстрометорфану (K.H. Ruhle, et al. 1984).

При застосуванні глауцину у хворих на бронхіальну астму в інгаляційній формі відзначено зниження бронхіальної реактивності при проведенні медикаментозних провокаційних тестів і тестів з алергенами (С.А. Крамарев, 2013). J. Corty et al. (1999) в експерименті на ізольованих органах встановили пригнічення глауцином ацетилхолін- і гістамініндукованого спазму бронхів

До групи комбінованих протикашльових лікарських засобів належать препарати, що поєднують протикашльовий та інші ефекти (муколітичний, бронхолітичний, відхаркувальний), наприклад Бронхолітин — комбінований препарат з протикашльовою, бронходилатуючою і бронхоантисептичною дією.

Крім глауцину гідроброміду, який пригнічує кашльовий центр, але не пригнічує дихальний центр, Бронхолітин містить також ефедрину гідрохлорид. Ефедрин — симпатоміметик (адреноміметик непрямої дії), вперше виділений в 1887 р. Ефедрин чинить спазмолітичну дію на гладкі м'язи бронхів, що обумовлено виразною стимулюючою дією на β_2 -адренергічні рецептори гладком'язових клітин бронхів, чим надійно усуває бронхоспазм різного генезу. Під впливом ефедрину зменшується набряк слизової оболонки бронхів і розширюється їх просвіт. Ефедрин активує процеси збудження в центральній нервовій системі і стимулює дихальний центр. Підвищення збудливості дихального центру поряд з бронхолітичним і протикашльовим ефектом призводить до збільшення глибини і зниження частоти дихання, вирівнювання його ритму. Збільшення часу дихальної паузи веде до більш повного відновлення енергетичних резервів міжреберних та інших дихальних м'язів. Ефедрин спричиняє звуження артеріол і підвищує артеріальний тиск, покращує передсердно-шлуночкову провідність, посилює серцеву діяльність. Коронарні судини у відповідь на дію ефедрину короткочасно звужуються за рахунок стимуляції α_1 -адренергічних рецепторів, а потім мають тривалу фазу розширення за рахунок стимуляції β_2 -адренергічних структур. Сприятливий вплив на кровообіг, поліпшення проведення електричних імпульсів по провідній системі серця при блокадах, помірно підвищення частоти серцевих скорочень веде до поліпшення циркуляції у малому колі кровообігу, збільшення оксигенації крові, зниження гіперкапнії (В.В. Орлов, 2007, А.В. Бабушкіна, 2010).

Масло базиліка, що входить як допоміжний компонент до складу Бронхолітину, має протизапальну, анестезуючу і слабку антисептичну дію, а також надає препарату специфічний приємний смак. Протизапальний ефект компоненти базиліка надають за рахунок блокади цикло-

оксигеназного і ліпооксигеназного шляхів метаболізму арахідонової кислоти (А.В. Бабушкіна, 2010). Додатково масло базиліка сприяє зняттю спазму бронхів і має помірний седативний ефект, що знижує збудливість нервової системи в цілому і кашльового центру зокрема.

Виявлено антимікробну активність олії базиліка щодо широкого спектра грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів, дріжджів і цвілевих грибів, виявлений антивірусний ефект базиліка відносно вірусу простого герпесу і аденовірусів (С.А. Крамарев, 2013). Базилік є модулятором гуморальної і клітинно-опосередкованої імунної відповіді (А.В. Бабушкіна, 2010).

Клінічними дослідженнями встановлено, що в терапевтичних дозах Бронхолітин добре переноситься дорослими і дітьми (А.П. Викторов, 2010), що обумовлено використанням у препараті невисокої дози ефедрину. Так, в рекомендованій до прийому разовій дозі Бронхолітину для дорослих (10 мл) містяться лише 9,2 мг ефедрину. 5 мл сиропу Бронхолітину містять 5,75 мг глауцину гідроброміду і 4,6 мг ефедрину гідрохлориду.

Бронхолітин показаний у комплексній терапії захворювань дихальної системи, що супроводжуються сухим непродуктивним кашлем: гострий і хронічний бронхіт, трахеобронхіт, бронхіальна астма, пневмонія, бронхоектази. Бронхолітин призначається перорально після їжі дітям віком від 3 до 5 років — по 5 мл препарату, розведеної безпосередньо перед застосуванням в 10 мл охолодженої кип'яченої води, 3 рази на добу; від 5 до 10 років — по 5 мл 3 рази на добу. Дорослі та діти віком старше 10 років: по 10 мл 3–4 рази на добу. Протипоказаннями до прийому Бронхолітину в педіатрії є підвищена чутливість до діючої речовини або будь-яких компонентів препарату; артеріальна гіпертензія; важкі органічні захворювання серця з проявами декомпенсації; тиреотоксикоз; феохромоцитоза; глаукома; безсоння. Не рекомендовано застосування препарату дітям віком до трьох років.

Терапевтична ефективність як окремих компонентів препарату Бронхолітин, так і їх комбінації, доведена багаторічним клінічним досвідом їх застосування у дорослих і дітей. У 1992 р. клінічні дослідження терапевтичної ефективності препарату «Бронхолітин®» були проведені А. Богдановою і співавт. у трьох клініках Софійського медичного університету (Болгарія) (В.К. Прозорова, 2007). 36 пацієнтів, які страждають на хронічний обструктивний бронхіт, в комплексній терапії отримували Бронхолітин по 15 мл 3 рази на день. Ефективність проведеної терапії оцінювалася за зміною частоти та інтенсивності кашлю, кількості і якості мокротиння, дихальними функціями. Отримані результати дозволили говорити про високу ефективність Бронхолітину. До 10-го дня лікування кашель повністю зник у 15 (42%) хворих, у 21 (58%) спостерігалася зменшення частоти та інтенсивності кашлю (незначний кашель). Зникнення задишки до 10-го дня лікування відбулося у 24 (67%) хворих. Даний терапевтичний ефект був підтверджений результатами дослідження функції зовнішнього дихання: визначалися збільшення життєвої і форсованої життєвої ємності легень, нормалізація кислотно-лужного складу і газів крові.

Клінічні дослідження препарату «Бронхолітин» у дітей були проведені в університетській клініці дитячих легеневи захворювань м. Софії [цит. по А.В. Бабушкіна, 2010]. 30 дітей з діагнозом «Гострий бронхіт» у віці від 3 до 14 років протягом 10 днів отримували Бронхолітин амбулаторно у вікових дозах, 26 з них отримували також антибактеріальну терапію. До 10-го дня лікування тільки

у трьох пацієнтів залишався невеликий кашель. Було зроблено висновок, що Бронхолітин є ефективним проти-кашльовим засобом у комплексній терапії дітей із захворюваннями дихальної системи.

Таким чином, доведена ефективність препаратів «Глаувент» та «Бронхолітин» вказують на можливість їх застосування за показаннями у педіатричній практиці з урахуванням віку дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антипкін Ю. Г. Фармакотерапія захворювань органів дихання у дітей / Ю. Г. Антипкін, Ю. В. Марушко. — К.: Друкарня ФО-П Петришин Г.М., 2011. — 496 с.
2. Бабушкина А. В. Бронхолитин — безопасность и эффективность, проверенные временем / А. В. Бабушкина // Укр. мед. часоп. — 2010. — № 1 (75). — С. 53—56.
3. Бойцова Е. В. Муколитическая терапия у детей / Е. В. Бойцова // Мед. совет. — 2013. — № 1. — С. 58—63.
4. Бунятян Н. Д. Диагностика и лечение кашля в практике врача общей практики / Н. Д. Бунятян, Д. Б. Утешев, А. В. Свириденко // РМЖ. — 2009. — Т. 18, № 18. — С. 1145—1147.
5. Викторов А. П. Бронхолитин: итоги трех десятилетий медицинского применения / А. П. Викторов // Здоров'я України. — 2010. — № 1. — С. 2—4.
6. Зайцева О. В. Возможность применения препарата Бронхитусен Врамед при острых воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей / О. В. Зайцева // РМЖ. — 2011. — № 23. — С. 1442—1446.
7. Захарова И. Н. Кашель у детей: дифференциальная диагностика и тактика лечения / И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева // Consilium Medicum Ukraina. — 2011. — Т. 5, № 1. — С. 26—31.
8. Зубаренко А. В. Новые подходы в лечении кашля у детей с использованием раствора Флавамед / А. В. Зубаренко, Е. А. Гуриенко, Н. Ю. Горностаева // Здоровье ребенка. — 2011. — № 1 (28). — С. 33—36.
9. Крамарев С. А. Дифференцированный подход к лечению кашля / С. А. Крамарев // Здоровье ребенка. — 2013. — № 6 (49). — С. 100—104.
10. Орлов В. В. Бронхолитин — скрытые возможности хорошо известных препаратов / В. В. Орлов // Мед. вестн. — 2007. — № 38—39. — С. 423—424.
11. Прозорова В. К. Клиническая фармакология бронхолитина / В. К. Прозорова // Фарматека. — 2007. — № 17 (151). — С. 59—62.
12. Синопальников А. И. Кашель: дифференциальная диагностика и дифференцированное лечение / А. И. Синопальников, И. Л. Клячкина // Терапевт. арх. — 2012. — № 8. — С. 95—102.
13. Сорока Ю. Я. Муколитическая терапия в педиатрической практике / Ю. Я. Сорока, И. Н. Прохорова // Здоровье ребенка. — 2010. — № 1 (22). — С. 73—78.
14. Юлиш Е. И. Дифференцированный подход к лечению кашля у детей / Е. И. Юлиш, О. Е. Чернышева, Е. В. Глинская // Здоровье ребенка. — 2013. — № 1 (44). — С. 33—39.
15. Bronchodilator and anti-inflammatory activities of glaucine: in vitro studies in human airway smooth muscle and polymorphonuclear leukocytes / Cort? O. J., Villagrasa V., Pons R. [et al.] // Br. J. Pharmacol. — 1999. — Vol. 127 (7). — P. 1641—1651.
16. Double-blind study of glaucine in chronic cough / Dierckx P., Leblanc G., Decoster A., Criscuolo D. // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. — 1981. — Vol. 19 (9). — P. 396—399.
17. Gastpar H. Efficacy and tolerability of glaucine as an antitussive agent / H. Gastpar, D. Criscuolo, H. A. Dieterich // Curr. Med. Res. Opin. — 1984. — Vol. 9 (1). — P. 21—27.
18. Morice A. H. On behalf of the British Thoracic Society Cough Guideline Group Recommendations for the management of cough in adults / A. H. Morice, L. McGarvey, I. Pavord // Thorax. — 2006. — Vol. 61. — P. 1—24.
19. Multiple actions of glaucine on cyclic nucleotide phosphodiesterases, alpha 1-adreno receptor and benzothiazepine binding site at the calcium channel / Ivorra M. D., Lugnier C., Schott C. [et al.] // Br. J. Pharmacol. — 1992. — Vol. 106 (4). — P. 1041.
20. Objective evaluation of dextromethorphan and glaucine as antitussive agents / Ruhle K. H., Criscuolo D., Dieterich H. A. [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1984. — Vol. 17 (5). — P. 521—524.

Кашель у детей: медикаментозная терапия

Ю.В. Марушко, М.Г. Грачова

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

Резюме. Проблема ведения ребенка с кашлем не утрачивает актуальности. Показаны механизм развития и физиологическое значение кашля, рассмотрены его виды. Доказанная эффективность противокашлевых препаратов «Глаувент» и «Бронхолитин» указывает на возможность их применения по показаниям в педиатрической практике.

Ключевые слова: кашель, дети, противокашлевые препараты.

Cough in children: medical therapy

Y. Marushko, M.G. Grachova

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

The problem of medical management of child with a cough does not lose its relevance. Mechanism of development and physiological significance of cough are shown, its types are examined. Evidence based effect of antitussive preparations «Glauvent» and «Bronholitin» indicates on the possibility of their use in the pediatric practice.

Key words: cough, children, antitussive preparations.

Сведения об авторах:

Марушко Юрий Владимирович — д-р мед. н., проф. каф. педиатрии №3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. 483-91-96

Грачова Марина Геннадиевна — каф. педиатрии №3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. 483-91-96

Статья поступила в редакцию 22.03.2014 г.

**Л.І. Чернишова¹, А.М. Гільфанова¹, А.В. Бондаренко¹,
С.А. Якимович¹, О.В. Рабош¹, В.В. Яновська²,
Т.Г. Глушкевич², Т.В. Лимар, Г.М. Помаз, Н.О. Власенко**

Вплив ранньої соціальної активності на назофарингеальне носійство *S. pneumoniae* та розподіл серотипів пневмокока у дітей перших п'яти років життя

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

²Бактеріологічна лабораторія ДЗ «Український центр контролю та моніторингу захворювань МОЗ України», м. Київ, Україна

Мета: вивчення поширеності назофарингеального носійства пневмокока та розподілу серотипів, що відповідають за розвиток інвазивних захворювань, залежно від соціальної активності дітей та їх мікросоціального оточення.

Пацієнти і методи. Обстежено 743 здорові дитини віком від 6 місяців до 4 років 11 місяців 30 днів. Для культивування *S. pneumoniae* використовували кров'яний і «шоколадний» агар. У випадку негативного результату бактеріологічного дослідження проводилось виділення ДНК з первинного матеріалу за допомогою набору реактивів «ДНК-сорб-АМ» з подальшим проведенням ПЛР у реальному часі.

Результати. Загальна поширеність носійства *S. pneumoniae* у дітей становить 53,8%. Носоглотка 65,1% носіїв колонізована серотипами, що найчастіше відповідають за розвиток інвазивних пневмококових захворювань. У «домашніх» дітей поширеність носійства становить 42,1%; у дітей, що відвідують дошкільні навчальні заклади, — 60,4%; у вихованців будинків дитини — 95,6%; у багатодітних сім'ях, де водночас кілька дітей відвідують навчальні заклади, поширеність носійства є найвищою (92%) і не відрізняється від такої у будинках дитини.

Висновки. Соціальна активність, а також наявність соціально активних сибсів, істотно впливає на поширеність назофарингеального носійства пневмокока, особливо у дітей до 4-х років. Використання методу ПЛР допомагає підвищити виявлення носіїв пневмокока у 2,5 разу порівняно з бактеріологічним дослідженням.

Ключові слова: пневмокок, назофарингеальне носійство, діти, соціальна активність.

Вступ

S. pneumoniae є однією з основних причин таких інвазивних захворювань, як пневмонія, гнійний менінгіт, бактеріємія, а також гострого середнього отиту, синуситу та інших захворювань різної локалізації у всіх вікових групах в усьому світі (Dagan, 2009; T. Farha, A.H. Thomson, 2005; CDC, 2010). Першим кроком у розвитку бактеріального захворювання є назофарингеальне носійство, пневмококова інфекція практично не виникає без попередньої колонізації носоглотки збудником (Taketo Otsuka, 2013). Крім того, носійство пневмокока вважається важливим джерелом горизонтального поширення цього збудника в суспільстві, що передається здебільшого повітряно-краплинним шляхом (ВООЗ, 2012). Висока частота пневмококової колонізації, що коливається в межах від 27% у розвинених країнах до 85% у країнах, що розвиваються, і високий індекс скупченості притаманні маленьким дітям; ця група вважається основним резервуаром та найбільш важливим вектором для горизонтального розповсюдження пневмококів у суспільстві (G. Tzanakaki, 2007; G.J. Tyrrell et al., 2009; J.M. Stancil, 2009; C. Soley, 2009; A. Kadioglu, 2008; ВООЗ, 2012).

S. pneumoniae — грампозитивний диплокок, що має полісахаридну капсулу, яка є основою для серотипування. На даний час ідентифіковано 93 серотипи. Серотиповий розподіл при носоглотковому носійстві варіює залежно від країни, вікової групи, походження, типу когорти (А.В. Brueggemann, 2004). Відомо, що різні серотипи *S. pneumoniae* мають різні можливості викликати захворювання (I.H. Park, 2007; K.L. Sleeman, 2006), і більшість інвазивних пневмококових інфекцій пов'язано з обмеженим набором (не більше 15–23) клінічно значущих серотипів (P.P. Райнерт, 2012; G.L. Rodgers, 2009; А.Н. Маянский, 2010). Найбільш розповсюдженими в глобальному

масштабі серотипами є 1, 5, 6А, 6В, 14, 19F та 23F, що відповідають за більшість інвазивних пневмококових захворювань у всіх регіонах (Jonathan Cohen, 2010). Деякі серотипи, такі як 6В, 9V, 14, 19А, 19F та 23F, з більшою ймовірністю, ніж інші, пов'язані зі стійкістю до ліків (ВООЗ, 2012).

Власні дані про серотиповий пейзаж *S. pneumoniae*, отримані в ході регіональних досліджень, можуть бути важливим інструментом епідеміологічного контролю, що дозволяє прогнозувати ефективність вакцин і оцінювати їх вплив на сероепідеміологію пневмокока в країні (G.L. Rodgers, 2009; А.Н. Маянский, 2010; С. Techasaensiri, 2010; E. Miller, 2011).

Зважаючи на обґрунтовану доцільність вивчення регіональних особливостей поширення носійства та серотипового репертуару пневмокока, у різних країнах світу, в т.ч. країнах ЄС, США, Росії, Білорусії, налагоджено моніторинг за пневмококовою інфекцією. Проте в Україні на сьогодні відсутні дані про поширеність носійства та розподіл серотипів пневмокока у дитячій популяції.

Метою дослідження стало вивчення поширеності назофарингеального носійства пневмокока та розподілу серотипів, що відповідають за розвиток інвазивних захворювань, залежно від соціальної активності дітей та їх мікросоціального оточення.

Матеріал і методи дослідження

Дизайн дослідження. Для досягнення поставленої мети обстежено 743 дитини, які відповідали наступним критеріям включення: вік від 6 місяців до 4 років 11 місяців 30 днів (або 60 місяців) на день скринінгу; були здоровими, тобто не мали на момент обстеження ознак гострого респіраторного захворювання та/або інших гострих захворювань (станів) та/або загострення хронічного захво-

рювання (хвороби); за оцінками дослідника, не знаходились в інкубаційному періоді гострих інфекційних захворювань; батьки або законний представник підписали «Форму інформованої згоди» на участь у дослідженні їхньої дитини.

Перед залученням у дослідження перевірялись наступні критерії виключення, за наявності хоча б одного з них дитина не могла бути включена у дослідження: гостре респіраторне захворювання; визначені інші причини лихоманки (інфекція сечовивідних шляхів тощо); лікування антибіотиками впродовж місяця; історія вакцинації будь-якою пневмококовою вакциною; відмова батьків або законного представника підписати «Форму інформованої згоди» на участь у дослідженні їхньої дитини.

Клінічні дослідження проводились у період з березня по листопад 2013 року на базі трьох дитячих поліклінік м. Києва, чотирьох дошкільних навчальних закладів Київської області та трьох будинків дитини м. Києва та Київської області.

Протокол дослідження пройшов етичну експертизу і отримав схвальний висновок. Дослідження проводилося за всіма вимогами Належної клінічної практики (GCP) та з особливою увагою до вимог конфіденційності.

У кожній залученій у дослідження дитини збирались паспортні дані, дані анамнезу, уточнювались дані про захворювання, які, ймовірно, міг викликати пневмокок (гострий середній отит, пневмонія, бактеріальний менін-

гіт, сепсис), з'ясувались санітарно-гігієнічні умови проживання, соціальна активність дитини, демографічні характеристики та небезпечна поведінка членів сім'ї (куріння). Обстеження дітей проводилось за загальноприйнятою методикою клінічного дослідження.

Забір матеріалу для мікробіологічного дослідження. Зразки слизу з носоглотки у всіх дітей бралися протягом одного скринінгового візиту навченим педіатром або педіатричною медичною сестрою методом глибокого трансназального мазка за допомогою гнучкого стерильного тампона, який негайно занурювався у рідке транспортне середовище Еймса (ESwab COPAN E484, Італія), або двох стерильних ватних тампонів на тонкій алюмінієвій основі, один з яких (для бактеріологічного дослідження) поміщався у транспортне середовище Еймса (NUOVA ARTASA, Італія), а інший (для ПЛР-дослідження) – у транспортне середовище для зберігання та транспортування респіраторних мазків (АмпліСенс®, ФДУН ЦНДІ епідеміології Росспоживнагляду, Росія). Протягом 24 годин зразки слизу доставлялись до лабораторії (бактеріологічна лабораторія Центру з контролю та моніторингу захворювань МОЗ України, м. Київ, Україна) з дотриманням температурних вимог.

Мікробіологічне дослідження. Для культивування *S. pneumoniae* використовували кров'яний (КА) і «шоколадний» агар (ША), основою для яких слугував триптиказо-соевий агар (Biomeieux, Франція). Для приготування ША

Таблиця 1

Демографічні характеристики дітей

Характеристика	До 1 року n (%)	1-2 роки n (%)	2-3 роки n (%)	3-4 роки п n (%)	4-5 років n (%)	Разом n (%)
n	149	143	130	141	180	743
Стать						
Хлопчики	77 (51,7)	74 (51,7)	60 (46,2)	73 (51,8)	102 (56,7)	386 (52)
Дівчатка	72 (48,3)	69 (48,3)	70 (53,8)	68 (48,2)	78 (43,3)	357 (48)
Кількість дітей у сім'ї²						
• 1 дитина (немає сибсів)	88 (66,7)	84 (66,1)	66 (55,0)	71 (57,3)	85 (53,1)	394 (59,4)
• 2 дітей	34 (25,8)	39 (30,7)	46 (38,3)	46 (37,1)	61 (38,1)	226 (34,1)
• 3 дітей	4 (3,0)	3 (2,4)	5 (4,2)	4 (3,2)	14 (8,8)	30 (4,5)
• ≥4 дітей	6 (4,5)	1 (0,8)	3 (2,5)	3 (2,4)	0 (0)	13 (2,0)
Соціальна активність дітей						
Діти, що відвідують ДНЗ						
– всього	0 (0,0)	1 (0,7)	42 (32,3)	89 (63,1)	138 (76,7)	270 (36,3)
– ДНЗ м. Києва	0 (0,0)	1 (0,7)	15 (11,5)	35 (24,8)	52 (28,9)	103 (13,9)
– ДНЗ Київської обл.	0 (0,0)	0 (0,0)	26 (20,0)	53 (37,6)	84 (46,7)	163 (21,9)
– ДНЗ інших регіонів	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,7)	2 (1,1)	4 (0,5)
Діти, що відвідують ЦРР	4 (2,7)	4 (2,8)	8 (6,2)	4 (2,8)	5 (2,8)	25 (3,4)
Діти, що є вихованцями БД						
– всього	17 (11,4)	16 (11,2)	9 (6,9)	13 (9,2)	13 (7,2)	68 (9,2)
– ДБ м. Києва	13 (8,7)	4 (2,8)	2 (1,5)	5 (3,5)	3 (1,7)	27 (3,6)
– ДБ Київської обл.	4 (2,7)	12 (8,4)	7 (5,4)	8 (5,7)	10 (5,6)	41 (5,6)
«Домашні» діти						
– всього	128 (85,9)	122 (85,3)	71 (54,6)	35 (24,8)	24 (13,3)	380 (51,1)
– м. Київ	118 (79,2)	100 (69,9)	59 (45,4)	28 (19,9)	17 (9,4)	322 (43,3)
– Київська обл.	10 (6,7)	17 (11,9)	10 (7,7)	7 (5,0)	7 (3,9)	51 (6,9)
– інші регіони України	0 (0,0)	5 (3,5)	2 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (0,9)
Соціальна активність сибсів²						
Сибс відвідує ДНЗ	14 (10,9)	11 (8,9)	15 (13,4)	7 (6,0)	15 (9,5)	62 (9,4)
Сибс-школяр	19 (14,8)	25 (20,3)	25 (22,3)	29 (25,0)	32 (20,3)	129 (19,5)
Сибси відвідують ДНЗ та школу	7 (5,5)	1 (0,8)	1 (0,9)	2 (1,7)	1 (0,6)	12 (1,8)

Примітки: 1. Дані подані у вигляді: n (% від кількості дітей відповідної вікової групи). 2. Розрахунок проводиться на кількість дітей, що виховуються в сім'ях з відомим складом (n=663). 3. ДНЗ – дошкільний навчальний заклад, ЦРР – центр раннього розвитку/гурток, БД – будинок дитини.

Поширеність носійства пневмокока залежно від соціальної активності та віку

Соц. активність	"Домашні" діти, n (%) 95% ДІ	Соціально-активні діти, n (%) 95% ДІ					
		Відвідувачі ЦРР	Z*, p	Вихованці ДНЗ	Z**, p	Вихованці БД	Z***, p
Вік							
до 1 року	59 (46,1) [41,8-50,4]	0	–	0	–	17 (100,0)	12,25; p<0,001
1-2 роки	43 (35,2) [31,2-39,2]	2 (50,0) [25,5-74,5]	0,58; p=0,28	0	–	15 (93,8) [82-100]	11,5; p<0,001
2-3 роки	31 (43,7) [38,0-49,4]	5 (62,5) [46,3-78,7]	0,75; p=0,23	27 (64,3) [57,4-71,2]	2,2; p=0,015	9 (100,0)	9,6; p<0,001
3-4 роки	14 (40,0) [32,1-48,0]	3 (75,0) [56,6-93,4]	1,52; p=0,07	62 (69,7) [65,3-74,1]	3,1; p=0,001	11 (84,6) [65-100]	3,4; p<0,001
4-5 років	13 (52,2) [47,1-57,3]	3 (60,0) [39,0-81,0]	0,33; p=0,37	74 (53,6) [45,3-61,9]	0,13; p=0,45	13 (100,0)	4,78; p<0,001
Усі вікові групи	160 (42,1) [39,6-44,6]	13 (52,0) [39,3-64,7]	0,99; p=0,16	163 (60,4) [57,5-63,3]	4,58; p<0,001	65 (95,6) [90,7-100]	15,29; p<0,001

Примітка: * – порівнювались відвідувачі ЦРР з «домашніми» дітьми відповідного віку; ** – порівнювались діти, що відвідують ДНЗ, з «домашніми» дітьми відповідного віку; *** – порівнювались вихованці БД з «домашніми» дітьми відповідного віку.

використовували сухий гемоглобін (Oxoid, Англія), для КА – 5% кров. Посіви підлягали інкубації в термостаті з підвищеним вмістом CO₂ в атмосфері (5–10%) за температури 37°C протягом 18–24 годин. З цієї метою використовували анаеростат та газогенераторні пакети (Veston Dickinson, США). Пневмокок ідентифікували на основі морфологічних та культуральних властивостей. Відбирались характерні колонії: невеликі, сіруваті, із зеленуватою зоною альфа-гемолізу навколо. Підозрілі колонії відсівали на КА та проводили тест на чутливість до оптохіну (PLIVA-Lachema, Чехія) і, у разі їх чутливості, продовжували ідентифікацію за допомогою тест-систем STREPTO-test-16 (Erba Lachema, Чехія). Для подальшого серотипування з пневмококопозитивних культур готували суспензії у фізіологічному розчині та виділяли ДНК за допомогою набору реактивів «ДНК-сорб-АМ» (АмпліСенс®, ФДУН ЦНДІ епідеміології Росспоживнагляду, Росія).

У випадку отримання негативного результату бактеріологічного дослідження проводилось виділення ДНК з первинного матеріалу за допомогою набору реактивів «ДНК-сорб-АМ» з подальшим проведенням ПЛР у реальному часі за допомогою набору реактивів Neisseria meningitidis/H. influenzae/S. pneumoniae-FL (АмпліСенс®, ФДУН ЦНДІ епідеміології Росспоживнагляду, Росія). Для ампліфікації використовували термоциклер з детекцією у реальному часі RotorGene (Corbett Research, Австралія).

Позитивні зразки типували методом ПЛР з електрофоретичною детекцією в агарозному гелі. Для ампліфікації використовували реакційну суміш «ПЦР-смісь-2 red» з трифосфатами (АмпліСенс®, ФДУН ЦНДІ епідеміології Росспоживнагляду, Росія) та праймери до 15 серотипів *S.pneumoniae* (Синтол, Росія): 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7Е, 9В, 14, 18С, 19А, 19Е, 20, 23Е. Для ампліфікації використовували термоциклер Light Cycler (Corbett Research, Австралія). Умови ампліфікації: гарячий старт – 95°C – 15 хв (1 цикл); 94°C – 30 с, 54°C – 90 с, 72°C – 60 с (35 циклів); 72°C – 10 хв (1 цикл).

Статистичний аналіз. Аналізувалась вибірка обсягом 743 спостереження. Використовувались наступні методи статистичного аналізу: перевірка нормальності розподілу кількісних ознак за допомогою графічного методу з використанням гістограм; порівняння поширеності назофарингеального носійства пневмокока у двох незалежних вибірках з використанням непараметричного критерію Z; з метою аналізу впливу різних медико-соціальних факто-

рів на частоту колонізації носоглотки пневмококом використовувались таблиці спряженості та критерій χ^2 Пірсона. Вибіркові параметри, що наводяться далі в статті, мають такі позначення: М – середнє, n – обсяг аналізованої підгрупи, Me – медіана, Q1 та Q3 – нижній і верхній квартилі (25 і 75 процентилі), 95%ДІ – довірчий інтервал для вірогідності 95%, Z – критерій Z, $\chi^2_{(v)}$ – критерій ксі-квадрат для v ступенів свободи, p – досягнутий рівень значущості. Критичне значення рівня значущості приймали за 5%. Отримані в процесі дослідження дані були оброблені методом математичної статистики за допомогою стандартних пакетів програм Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Під спостереженням знаходились 357 дівчаток та 386 хлопчиків. Медіана віку становила 31 місяць, причому вік 50% дітей був у проміжку від 14 до 47 місяців (Q1 і Q3). Демографічні характеристики дітей наведені у таблиці 1.

За допомогою бактеріологічного методу вдалось виділити 158 культур *S.pneumoniae*. Додаткове проведення ПЛР дозволило ідентифікувати ще 242 штами. Отже, використання методу ПЛР допомогло у 2,5 разу підвищити виявлення дітей, носоглотка яких колонізована пневмококом. Таким чином, всього було виявлено 400 носіїв пневмокока, і частота його назофарингеального носійства становила 53,8% (95%ДІ: 50,2; 57,4).

Серед 400 носіїв пневмокока було 198 (55,5%) дівчаток і 202 (52,3%) хлопчики. Відмінність у частоті носійства залежно від гендерної приналежності була статистично незначною (Z=0,87; p>0,2; $\chi^2(1)=0,73$; p>0,25), тому при подальшому аналізі значущих факторів стать не враховувалась.

Після стандартизації дітей за віком та соціальною активністю проводився статистичний аналіз поширеності носійства пневмокока. Як видно з таблиці 2, контакти з однолітками у різних колективах сприяли більшій колонізації носоглотки пневмококом. Навіть серед дітей, що відвідували центри раннього розвитку/гуртки, частота колонізації була на 10% вищою порівняно з «домашніми» дітьми, хоча ця різниця виявилась неістотною. Натомість діти, що відвідували дошкільні навчальні заклади, достовірно частіше були носіями пневмокока, ніж їхні однолітки, що виховувались вдома. Найвища частота колонізації носоглотки пневмококом була виявлена у вихованців

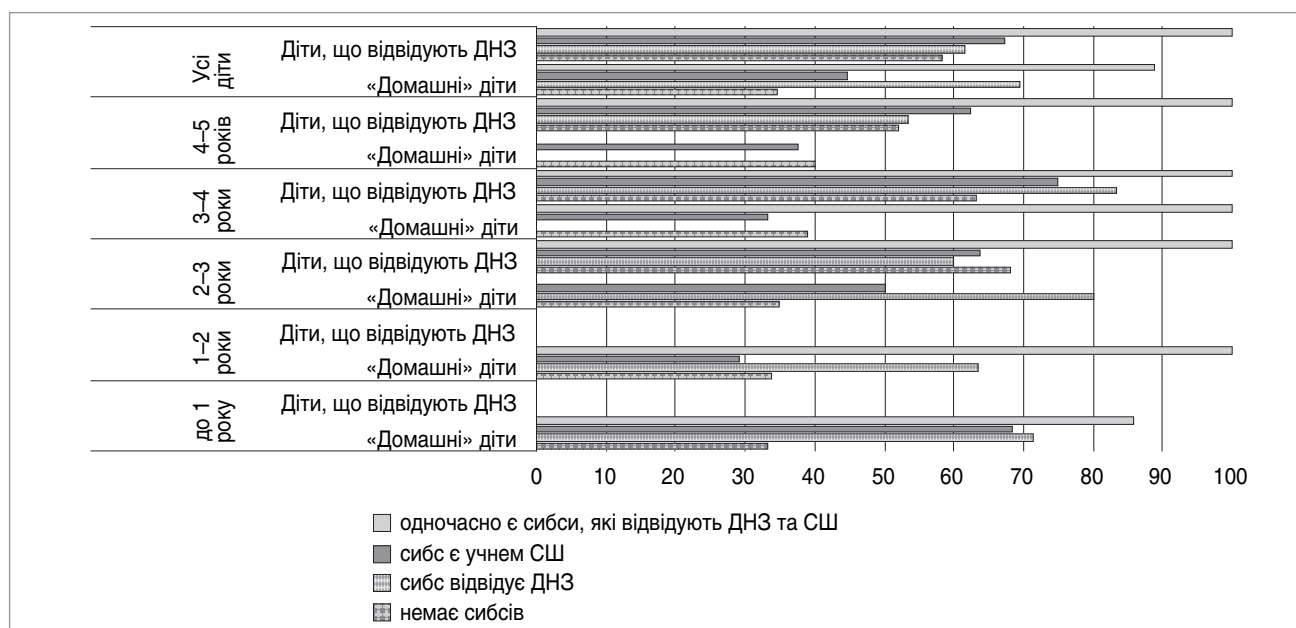


Рис. 1. Поширеність НФН пневмокока у дітей залежно від їх соціальної активності, віку та соціальної активності сибсів

будинків дитини у всіх вікових періодах. Можливо, така відмінність пов'язана з тривалістю контакту між дітьми: у центрах раннього розвитку/гуртках — 30–90 хв (відповідає тривалості соціальних контактів «домашніх» дітей), у дошкільних навчальних закладах — до 12 годин, у будинках дитини — цілодобово.

Привертає увагу, що в групі дітей чотирьох років, які відвідували відкриті дитячі колективи або виховувались вдома, поширеність носійства пневмокока в носоглотці не відрізнялася. Поширеність носоглоткового носійства пневмокока у «домашніх» дітей не залежала від віку ($\chi^2_{(4)}=4,76$; $p=0,313$), що не можна сказати про дітей, які відвідують дошкільні навчальні заклади ($\chi^2_{(2)}=6,11$; $p=0,047$). «Садочкові» діти до чотирьох років мали значно вищий показник поширеності носійства порівняно з дітьми, вік яких перевищував чотири роки ($\chi^2_{(1)}=5,77$; $p=0,0163$).

Отже, вплив соціальної активності дитини на колонізацію її носоглотки пневмококом більш значущий у дітей до чотирьох років; з віком соціальна активність не є основним фактором, що сприяє носійству пневмокока.

Показовим є порівняння співвідношення частоти виділення пневмокока в культурі до загальної поширеності носоглоткового носійства, визначеного культуральним методом та ПЛР. Так, у «домашніх» дітей це співвідношення складало в середньому $0,28 \pm 0,02$, що достовірно нижче ($p < 0,001$), ніж у дітей з дошкільних навчальних закладів ($0,54 \pm 0,05$) та будинків дитини ($0,50 \pm 0,04$). Враховуючи на порядок більшу чутливість ПЛР порівняно з класичним культуральним методом, можна припустити, що виділення пневмокока в культурі свідчить про більш інтенсивну колонізацію мікробом носоглотки. Отже носоглотка соціально активних дітей істотно частіше колонізована пневмококом, і щільність її колонізації майже вдвічі вища, ніж у дітей, що виховуються вдома.

Порівнюючи будинки дитини, розміщені в різних районах Київської області, виявили, що відмінність у поширеності носійства пневмокока в них була неістотною ($\chi^2_{(2)}=0,08$; $p > 0,5$), тому отримані дані можна екстраполювати на інші заклади такого типу.

Виявлено регіональні відмінності у поширенні носоглоткового носійства пневмокока між дітьми Києва та

Київської області: «домашні» діти столиці істотно рідше ($p < 0,005$) були носіями пневмокока (40,7%), ніж їхні однолітки, що проживали в інших населених пунктах області (52,9%). Така ж закономірність відмічена і для дітей, що відвідували дошкільні навчальні заклади ($p < 0,01$): у дітей столиці частота носійства пневмокока становила 50,5%, а у дітей з інших міст та сіл області — 63,8%. Для пояснення цього факту було проаналізовано мікросоціальне оточення дітей столиці та області. Виявилось, що у Києві більшість сімей виховували одну дитину (62%), відповідно менша кількість дітей мала сибсів, що відвідують дитячі колективи (30%). 56,8% сімей, що проживали у Київській області, виховували одну дитину, а близько 34% дітей мали соціально активних сибсів. Отже, мікросоціальне оточення є фактором, що впливає на поширеність носоглоткового носійства пневмокока. Результати більш ретельного аналізу впливу складу сімей, у яких виховувались діти (з особливим акцентом на наявність та соціальну активність сибсів), на поширеність колонізації носоглотки пневмококом показано на рисунку 1.

Соціально активних сибсів мали 30,6% дітей, що виховувались в сім'ях. Як видно з гістограми, цей фактор значно впливає на поширеність носоглоткового носійства пневмокока у дітей усіх груп порівняння ($p < 0,05$). У багатодітних сім'ях, де водночас кілька дітей відвідували навчальні заклади, поширеність носійства не відрізнялася від такої у будинках дитини ($\chi^2_{(1)}=0,33$; $p=0,57$). «Домашні» діти, сибси яких відвідували дошкільні навчальні заклади, істотно частіше були носіями пневмокока порівняно з тими, сибси яких були школярами ($\chi^2_{(1)}=6,01$; $p=0,014$). Це ще раз опосередковано підтверджує той факт, що поширеність носоглоткового носійства пневмокока зменшується з віком, і у школярів зустрічається рідше, ніж у «садочкових» дітей. Поширеність носійства пневмокока у «домашніх» дітей без сибсів була найнижчою (34,5%; 95%ДІ: 28,4; 40,5) і суттєво не змінювалась з віком ($\chi^2_{(3)}=0,36$; $p=0,95$).

Для вивчення розподілу серотипів було протиповано 166 штамів пневмокока. Всього було ідентифіковано 10 різних серотипів, серед яких домінували 19F (20,5%), 6A/B (20,5%), 14 (12,7%) і 23F (7,2%) (рис. 2). У 5% носі-

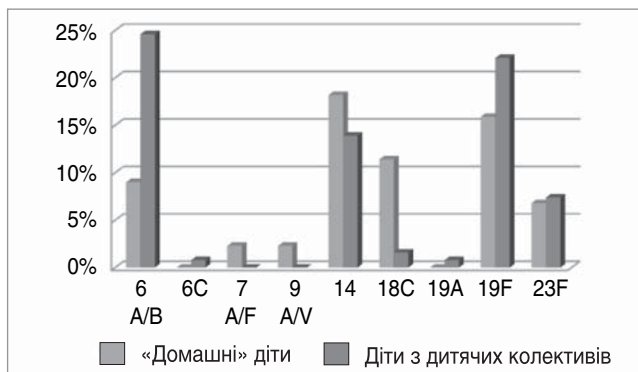


Рис. 2. Розподіл серотипів пневмокока залежно від соціальної активності

їв пневмокока, з ідентифікованими серотипами, зустрічалось поєднання відразу двох серотипів: 6A/B+14 (2%), 6A/B+23F (1%), 14+19F (2%). Серотипи 1, 3, 4 і 5 не зустрічалися при носоглотковому носійстві у здорових дітей до 5 років. Ще 57 (34,3%) штамів не належали до 15 серотипів, до яких проводилось типування. Носоглотка 65,1% носіїв колонізована серотипами, що відповідальні за розвиток інвазивних пневмококових захворювань. Серотиповий репертуар залежно від соціальної активності наведений на рисунку 2.

Відмічена відмінність у розподілі серотипів пневмокока залежно від соціальної активності: серотип 6 A/B істотно частіше зустрічався серед дітей з дитячих колективів ($Z=2,69$; $p=0,004$), а серотип 18C — у «домашніх» дітей ($Z=1,96$; $p=0,026$). Найбільш різноманітний репертуар серотипів пневмокока зустрічався серед «домашніх»

дітей, серед яких домінували серотипи 14, 19F та 18C (18,2%, 15,2% та 11,4% відповідно). У 7 дитячих колективах, включених у дослідження, репертуар серотипів пневмокока був обмежений 1–4 серотипами. Серотип 19F зустрічався у 86% колективів, 6A/B — 71%, 14 серотип — 57%, 23F — 42%. У 1 дитини, що відвідує дитячий садок столиці, виділено серотип 19A. Загалом серед дітей з дитячих колективів переважали серотипи 6A/B, 19F та 14 (24,6%, 22,1% та 12,3% відповідно).

Висновки

1. Загальна поширеність назофарингеального носійства *S.pneumoniae* у дітей від 6 місяців до 5 років становить 53,8% (95%ДІ: 50,2; 57,4).
2. Використання методу ПЛР допомагає підвищити виявлення носіїв пневмокока у 2,5 рази порівняно з бактеріологічним дослідженням.
3. Соціальна активність дітей істотно впливає на поширеність назофарингеального носійства пневмокока. Так, у «домашніх» дітей вона становить 42,1%, у дітей, що відвідують дошкільні навчальні заклади, — 60,4%, у вихованців будинків дитини — 95,6%.
4. Наявність соціально активних сибсів у дітей значно підвищує частоту колонізації носоглотки пневмококом.
5. У дітей з багатодітних сімей, де водночас кілька дітей відвідують навчальні заклади, поширеність носійства є найвищою (92%) і не відрізняється від такої у будинках дитини.
6. Носоглотка 65,1% носіїв колонізована серотипами, що найчастіше відповідальні за розвиток інвазивних пневмококових захворювань, з них домінують 19F (20,5%), 6A/B (20,5%), 14 (12,7%) і 23F (7,2%).

ЛІТЕРАТУРА

1. Маянский А. Н. Стрептококки: микробиология и патология / А. Н. Маянский // Вопр. диагностики в педиатрии. — 2010. — № 1. — С. 9—19.
2. Райнерт Р. П. Новые данные по эффективности 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины в отношении инвазивных пневмококковых инфекций, пневмонии, острого среднего отита и назофарингеального носительства / Р. П. Райнерт, Б. Тайши // Педиатрич. фармакол. — 2012. — № 3. — С. 12—18.
3. Capsular serotype-specific attack rates and duration of carriage of *Streptococcus pneumoniae* in a population of children / Sleeman K. L., Griffiths D., Shackley F. [et al.] // J. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 194 (5). — P. 682—688.
4. CDC. Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children — Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR. — 2010. — Vol. 59 (No. RR-11). [Electronic resource]. — Access mode : <http://www.cdc.gov>. — Title from screen.
5. Dagan R. New insights on pneumococcal disease: What we have learned over the past decade / R. Dagan // Vaccine. — 2009. — Vol. 27. — P. 3—5.
6. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae* / Park I. H., Pritchard D. G., Cartee R. [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2007. — Vol. 45 (4). — P. 1225—1233.
7. Epidemiology and evolution of invasive pneumococcal disease caused by multidrug resistant serotypes of 19A in the 8 years after implementation of pneumococcal conjugate vaccine immunization in Dallas, Texas / Techasaensiri C., Messina A. F., Katz K. [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2010. — Vol. 29 (4). — С. 294—300.
8. Farha T. The burden of pneumonia in children in the developed world / T. Farha, A. H. Thomson // Paediatr. Respir. Rev. — 2005. — Vol. 6 (2). — P. 76—82.
9. Global serotype distribution among *S. pneumoniae* isolates causing otitis media in children: potential implications for pneumococcal conjugate vaccines / Rodgers G. L., Arguedas A., Cohen R., Dagan R. // Vaccine. — 2009. — Vol. 27. — С. 3802—3810.
10. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study / Miller E., Andrews N. J., Waight P. A. [et al.] // Lancet Infect. Dis. — 2011. — Vol. 11 (10). — P. 760—768.
11. Potential Impact of Accelerating the Primary Dose of Pneumococcal Conjugate Vaccine in Infants / Stancil J. M., Peters T. R., Givner L. B., Poehling K. A. // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2009. — Vol. 163 (5). — P. 422—425.
12. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of invasive *Streptococcus pneumoniae* pre- and post-seven valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Alberta, Canada, 2000—2006 / Tyrrell G. J., Lovgren M., Chui N., Minion J. [et al.] // Vaccine. — 2009. — Vol. 27. — P. 3553—3560.
13. Soley C. Understanding the link between pneumococcal serotypes and invasive disease / C. Soley, A. Arguedas // Vaccine. — 2009. — Vol. 27. — P. 19—21.
14. Systematic Evaluation of Serotypes Causing Invasive Pneumococcal Disease among Children Under Five: The Pneumococcal Global Serotype Project / Jonathan Cohen, Hope L. Johnson, Maria Deloria-Knoll [et al.] // PLoS Medicine. — 2010. — Vol. 7 (10): e1000348 DOI: 10.1371/journal.pmed.1000348
15. Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* in children / Brueggemann A. B., Peto T. E., Crook D. W. [et al.] // J. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 190 (7). — P. 1203—1211.
16. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease / Kadioglu A., Weiser J. N., Paton J. C., Andrew P. W. // Nat. Rev. Microbiol. — 2008. — Vol. 6 (4). — P. 288—301.
17. Tzanakaki G. Aetiology of bacterial meningitis and resistance to antibiotics of causative pathogens in Europe and in the Mediterranean region / G. Tzanakaki, P. Mastrantonio // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2007. — Vol. 29 (6). — P. 621—629.

Влияние ранней социальной активности на назофарингеальное носительство *S. pneumoniae* и распределение серотипов пневмококка у детей первых пяти лет жизни**Л.И. Чернышова¹, А.М. Гильфанова¹, А.В. Бондаренко¹, С.А. Якимович¹, О.В. Рабош¹, В.В. Яновская², Т.Г. Глушкевич², Т.В. Лимар, Г.М. Помаз, Н.О. Власенко**¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина²Бактериологическая лаборатория ДУ «Украинский центр контроля и мониторинга заболеваний МЗ Украины», г. Киев**Цель:** изучение распространенности назофарингеального носительства пневмококка и распределения серотипов, ответственных за развитие инвазивных заболеваний, в зависимости от социальной активности детей и их микросоциального окружения.**Пациенты и методы.** Обследовано 743 здоровых ребенка в возрасте от 6 месяцев до 4 лет 11 месяцев 30 дней. Для культивации *S. pneumoniae* использовали кровяной и «шоколадный» агар. В случае отрицательного результата бактериологического исследования проводилось выделение ДНК из первичного материала при помощи набора реактивов «ДНК-сорб-АМ» с последующим проведением ПЦР в реальном времени.**Результаты.** Общая распространенность носительства *S.pneumoniae* у детей составляет 53,8%. Носоглотка 65,1% носителей колонизирована серотипами, которые чаще всего ответственны за развитие инвазивных пневмококковых заболеваний. У «домашних» детей распространенность носительства составляет 42,1%; у детей, посещающих дошкольные заведения, — 60,4%; у воспитанников домов ребенка — 95,6%; в многодетных семьях, где одновременно несколько детей посещают учебные заведения, распространенность носительства является самой высокой (92%) и не отличается от такой в домах ребенка.**Выводы.** Социальная активность, а также наличие социально активных сибсов, существенно влияет на распространенность назофарингеального носительства пневмококка, особенно у детей до 4-х лет. Использование метода ПЛР помогает повысить выявление носителей пневмококка в 2,5 раза по сравнению с бактериологическим исследованием.**Ключевые слова:** пневмококк, назофарингеальное носительство, дети, социальная активность.**Effect of early social activity in *S. pneumoniae* nasopharyngeal carriage and distribution of pneumococcus serotypes in children of the first five years of life****L.I. Chernysheva, A.M. Gilfanova, A.V. Bondarenko, S.A. Yakimovitch, O.V. Rabosh, V.V. Yanovskaya, T.G. Glushkevichi, T.V. Limar, G.M. Pomaz, N.O. Vlasenko**

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

Bacteriological Laboratory SI «Ukrainian Center of Control and Monitoring of Diseases of the Ministry of Health Care of Ukraine», Kiev

Objective: To study the prevalence of pneumococcal nasopharyngeal carriage and distribution of serotypes responsible for the development of invasive diseases, depending on the children's social activity and their microsocial environment.**Patients and methods.** A total of 743 healthy children aged from 6 months to 4 years 11 months and 30 days were examined. For the cultivation of *S.pneumoniae* was used bloody and «chocolate» agar. In case of negative result of bacteriological examination was conducted DNA extraction from primary material using reagent kit «DNA -sorb -AM» with the following use of PCR in the real time.**Results.** The overall prevalence of *S.pneumoniae* carriage in children is 53.8 %. Nasopharynx colonized by serotypes on 65.1 % by carriage that is most often responsible for the development of invasive pneumococcal disease. The frequency of the carriage in «home» children is 42.1%; in children attending pre-schools institutions — 60.4%; in orphanages — 95.6%; in large families, where multiple children attending schools the frequency of the carriage is the highest (92%) and have no difference from children's homes.**Conclusions.** Social activity and also presence of socially active siblings significantly effect on the prevalence of nasopharyngeal carriage of pneumococcus, especially in children up to 4 years. Use of the method of PCR helps to improve identifying of pneumococcus carriers in 2.5 times in comparison with bacteriological studies.**Key words:** Streptococcus pneumoniae, nasopharyngeal carriage, children, social activity.**Сведения об авторах:****Чернышова Людмила Ивановна** — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98

Гильфанова Анна Михайловна — аспирант каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98

Бондаренко Анастасия Валериевна — к.мед.н., доц. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98

Якимович Светлана Анатольевна — зав. консультативной поликлиники Киевской городской детской клинической больницы №1; ассистент каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98**Рабош Олеся Владимировна** — зав. Киевского городского детского центра клинической иммунологии Киевской городской детской клинической больницы №1, г. Киев. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.**Яновская Валентина Владимировна** — к.мед.н, зав. Референс-центра молекулярной диагностики инфекционных болезней МЗ Украины, ГЗ «Украинский центр контроля и мониторинга заболеваний МЗ Украины», г. Киев.**Глушкевич Татьяна Георгиевна** — зав. бактериологической лаборатор ГЗ «Украинский центр контроля и мониторинга заболеваний МЗ Украины», г. Киев.**Лимар Т.В. Татьяна В.** — главный врач Киевского городского дома ребенка им. Н.Н. Городецкого, п.г.т. Ворзель**Помаз Галина Михайловна** — зам. главного врача по медицинским вопросам Киевского городского дома ребенка «Березка», г. Киев.**Власенко Наталья Александровна** — главный врач КЗ КОР «Специализированный областной дом ребенка г. Боярка», г. Боярка.

Статья поступила в редакцию 4.03.2014 г.

О.В. Тяжка, Т.О. Ванханова, Л.М. Яременко

До питання профілактики респіраторної захворюваності дітей дошкільного віку, які перебувають під впливом тютюнового диму внаслідок паління батьків

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
Дорожня клінічна лікарня № 1, м. Київ, Україна

Мета — вивчити особливості захворюваності дітей — пасивних курців дошкільного віку на гострі респіраторні вірусні інфекції; дослідити динаміку патологічних змін із боку слизових оболонок рота та носа під впливом комплексу лікувально-профілактичних заходів, що включає суворе обмеження паління за присутності дитини; провести іригаційну терапію препаратом морської води Хьюмер 150 (для поліпшення захисних властивостей слизової оболонки носа та створення умов для ефективної регенерації епітеліального шару) і провести лікування вітамінно-мінеральним комплексом Вітрум®Кідз (для поліпшення механізмів місцевого імунітету); оцінити ефективність призначеного комплексу.

Пацієнти та методи. Ефективність проведення лікувально-профілактичного комплексу вивчалась шляхом клінічної оцінки перебігу гострої респіраторної патології та цитоморфологічного дослідження мазків із носа та рота в динаміці 70 дітям віком 3,5–4,5 року.

Результати. Позитивну динаміку відмічено у вигляді зниження частоти ускладнених епізодів ГРВІ — на 16,86% у дітей, які проживали з одним курцем, і на 14,2% у тих, які мали двох курців у родині; у зменшенні частоти проведення антибіотикотерапії з приводу ГРВІ — на 18,6% і 18,0% відповідно. Динамічне спостереження цитоморфологічних показників дало змогу засвідчити збільшення в обох групах кількості осіб із помірною кількістю слизу та наблизенням долі келихоподібних клітин носа та базальних клітин у мазках букального епітелію до такої в дітей, батьки яких не палять.

Висновки. Отримані результати дають змогу рекомендувати систематичне проведення комплексу профілактичних заходів дітям — пасивним курцям із включенням до нього вітамінно-мінерального препарату Вітрум®Кідз й препарату морської води Хьюмер 150, що сприятиме зменшенню їх респіраторної захворюваності за рахунок поліпшення процесів репарації слизових оболонок порожнини рота і носа, пошкоджених токсинами тютюнового диму.

Ключові слова: діти, пасивне паління, гострі респіраторні вірусні захворювання, профілактика.

Вступ

Однією із значних медичних і соціальних проблем сучасного етапу розвитку педіатрії залишаються часті респіраторні захворювання в дітей [1, 2, 10]. Ці захворювання становлять, за даними літератури, близько 70% усіх хвороб, причому питома вага дітей, які часто хворіють, дорівнює від 25% [1] до 59% [6] серед дітей, що відвідують дитячі заклади. Повторні гострі респіраторні захворювання, особливо ті, які мають тяжкий перебіг, приводять до порушення фізичного і нервово-психічного розвитку дітей, до зниження функціональної активності імунітету, до формування вогнищ хронічного запального процесу, а також завдають серйозної матеріальної шкоди [1, 5, 10]. Поліфакторна природа захворюваності в дітей, які часто хворіють, підтверджена численними клініко-соціальними дослідженнями, завдяки чому визначено основні групи факторів ризику, серед яких важливу роль відіграє забруднення навколишнього середовища [5, 6], очікуваний внесок якого у зрушення рівнів захворюваності дітей коливається в межах 15,3–57,4% [4, 12].

На теперішній час не викликає сумнівів, що серед багатьох шкідливих факторів навколишнього середовища тютюновий дим є одним із найпоширеніших у всьому світі. За даними різних авторів, кількість курців в Україні на 2010 р. становила 25% дорослого населення [5], тютюнопаління є причиною смерті приблизно 120 тис. українців щорічно [5]. Негативний вплив диму відчувають на собі не тільки активні курці, але й пасивні курці різних вікових категорій [4, 5, 12]. Зокрема, згідно з доповіддю Всесвітньої організації охорони здоров'я (2009 р.), близько 40% дитячого населення потрапляє під вплив тютюнового диму від паління своїх батьків чи інших членів родини [19].

Токсини тютюнового диму мають здатність прямо та опосередковано пошкоджувати органи і системи організму, спричиняють канцерогенну дію. Враховуючи те, що

воротами для потрапляння диму до організму виступають верхні дихальні шляхи, слизові оболонки їх отримують суттєве токсичне навантаження, що включає подразнюючий та цитотоксичний ефекти диму та пригнічення ним місцевих механізмів імунного захисту [17, 19, 20]. Особливо чутливими до токсинів тютюнового диму є діти раннього і дошкільного віку, слизові оболонки яких не повною мірою здатні до адекватної реалізації захисної функції очищення повітря, що вдихається [12]. Будучи невід'ємною частиною навколишнього середовища, починаючи з внутрішньоутробного розвитку, шкідливі речовини тютюнового диму можуть провокувати ряд патологічних станів, порушуючи нормальний розвиток дитини до і після народження. Пасивне вдихання дитиною тютюнового диму є фактором ризику розвитку ряду патологічних станів (частих захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів, зокрема бронхіальної астми, отитів, аденоїдних вегетаций тощо), що, своєю чергою, спричиняє перехід дитини в групу тих, хто часто хворіє [12, 18].

Підвищена сприйнятливості організму дитини — пасивного курця до інфекційних агентів різної природи може бути пояснена низкою факторів, зокрема, функціональними та структурними змінами в організмі людини внаслідок дії токсинів диму; індукована останнім бактеріальна вірулентність та порушення місцевих і системних механізмів імунного захисту. Пряме пошкодження слизових оболонок верхніх дихальних шляхів у дітей, які піддаються впливу пасивного тютюнопаління, зумовлене дією компонентів твердої фази тютюнового диму, внаслідок їх депонування [18]. Патологічні зміни епітелію слизової оболонки верхніх дихальних шляхів у відповідь на вдихання диму виявляються у вигляді порушення секреції та фізико-хімічних властивостей слизу та, водночас, зниження кількості та активності руху війок [14] за умов короткотривалого контакту. У подальшому пасивне паління здатне провокувати розвиток призматичної та

плоскоклітинної метаплазії епітелію. Ранні клінічні прояви вищеписаних змін — порушення носового дихання та сприйняття запахів, відчуття свербіжу та сухості в носі та роті, подразнення глотки, кашель [16].

Аналіз отриманих даних літератури про шкідливий вплив пасивного паління та результати проведених нами власних досліджень [8] спонукали нас розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів для корекції патологічних змін із боку слизових оболонок порожнин рота і носа та поліпшення стану здоров'я дітей, які систематично підлягали впливу тютюнового диму внаслідок паління батьків. Комплекс включав гігієнічні заходи (обмеження паління за присутності дитини та в приміщеннях, де вона перебувала, наприклад у квартирі), корекцію полівітамінним препаратом (з метою створення умов для ефективної регенерації епітеліального шару, поліпшення механізмів місцевого імунітету іригаційної терапії) та препаратом морської води (для покращення елімінаційних властивостей слизової оболонки носа).

Включення нами до схеми лікувально-профілактичних заходів вітамінно-мінерального комплексу проведено з урахуванням підвищеної потреби дитячого організму у вітамінах і мінералах, особливо під час епізоду гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ), а також за даними літератури про наявність у дітей, які часто хворіють, поєданого полігіповітамінозу з вираженим дефіцитом вітамінів С, В1, В2, В6, РР, фолієвої кислоти та бета-каротину [3, 11]. Досліджено ефективність вітамінно-мінеральних комплексів у дітей в їх імуномодуючій активності, корекції показників місцевого імунітету ротоглотки [9], нормалізації рівнів інтерферонів сироватки крові, поліпшенні мінерального обміну [9, 11]. Отже, призначення полівітамінного препарату дітям — пасивним курцям є обґрунтованим, враховуючи їх високу захворюваність на респіраторні інфекції, схильність до місцевої імунодепресії та літературні дані про вірогідно нижчі концентрації плазмового бета-каротину, аскорбінової кислоти, лютеїну в курців [15]. З даною метою нами використано вітамінно-мінеральний комплекс Вітрум®Кідз компанії Unifarm.

На сьогоднішній день відомо, що іригаційна терапія традиційно є частиною лікування ринологічної патології, що підтверджено EPOS [13]. Вона сприяє очищенню слизової оболонки носа від пилу, поллютантів, бактеріальних, вірусних і грибкових агентів, медіаторів запалення, зволожує її, сприяючи там самим розрідженню в'язкого слизу та поліпшенню дихання носом [7]. Крім того, ефективність носового душу для профілактики високої захворюваності дітей на респіраторну патологію, зокрема в групі дітей, які часто хворіють, було неодноразово підкреслено в літературних джерелах. У запропонований нами лікувально-профілактичний комплекс включено препарат стерильної ізотонічної нерозведеної морської води у вигляді назального спрею (Хьюмер 150 Лаборатории «Урго»). Прогнозована ефективність включає поліпшення захисних можливостей слизової оболонки носа та створення умов для ефективної репарації епітелію шляхом нормалізації характеру слизу і покращення мукоциліарного кліренсу.

Мета роботи — вивчити особливості захворюваності дітей — пасивних курців дошкільного віку на гострі респіраторні вірусні інфекції; дослідити динаміку патологічних змін із боку слизових оболонок рота та носа під впливом призначеного комплексу лікувально-профілактичних заходів, що включав суворе обмеження паління за присутності дитини та в приміщеннях, де вона перебуває (у квартирі); провести іригаційну терапію препаратом морської води Хьюмер 150 для поліпшення захисних властивостей

слизової оболонки носа; використовувати вітамінно-мінеральний комплекс Вітрум®Кідз для ефективної регенерації епітеліального шару та покращення механізмів місцевого імунітету, а також оцінити ефективність призначеного комплексу.

Матеріали та методи дослідження

До основної групи включено 70 дітей віком 3,5–4,5 року, які спостерігалися в дитячій поліклініці Дорожньої клінічної лікарні № 1 м. Києва. Дітей поділено на групи залежно від наявності та кількості курців у родині: I групу становили 20 (28,1%) дітей, які проживають із двома і більше курцями в родині; II групу — 30 (43,7%) дітей, які мають одного курця в родині. Групу контролю склали 20 дітей подібного віку, які не проживали з курцями. Усім дітям з основних груп призначено комплекс лікувально-профілактичних заходів із включенням у нього полівітамінного комплексу Вітрум®Кідз та препарату морської води Хьюмер 150 ізотонічний для іригаційної терапії строком на 2 місяці. Хьюмер 150 призначався по 1 впорскуванню двічі на добу; Вітрум®Кідз — по 1 таблетці 1 раз на день під час або після їжі.

У роботі нами ретельно обстежено всіх дітей, детально проаналізовано скарги, анамнез життя, преморбідний фон, використання медикаментів; вивчено дані об'єктивного обстеження малюків. Для проведення поглибленого аналізу вивчено медичну документацію дітей, батьками заповнено картки, спеціально розроблені на кафедрі педіатрії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Тютюновий статус родини встановлено на основі опитування всіх членів родини, що палять, за допомогою стандартної анкети Фагестрома з метою оцінки ступеня їх тютюнової залежності, місця паління, кількості випалених за добу цигарок. Для оцінки слизових оболонок верхніх дихальних шляхів проведено цитоморфологічне дослідження мазків із носа та рота. Статистичну обробку результатів проведено з використанням стандартних пакетів програм Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Розподіл обстежуваних дітей за віком і статтю дав змогу встановити, що серед спостережуваних дітей було 39 (55,7%) дівчаток і 31 (44,3%) хлопчик, середній вік малюків I групи становив 4 роки 2 місяці, II групи — 4 роки 3 місяці, групи контролю — 4 роки 1 місяць.

Аналіз структури захворюваності дітей основних та контрольної груп показав переважання ГРВІ. Середня частота епізодів ГРВІ лінійно зростала від першого до четвертого років життя, причому на другому році вона була майже вдвічі меншою за таку на 4-му році життя (у середньому 3,28 проти 6,55 епізоду на рік). Тривалість епізоду ГРВІ також збільшувалась, але достатньо поступово — від 5,89 дня в середньому на другому році життя до 8,5 дня на четвертому.

Вірогідною була різниця між частотою ГРВІ на другому і четвертому роках життя дітей залежно від тютюнового статусу їхніх родин. А саме, діти з I групи достовірно частіше хворіли на ГРВІ, починаючи з другого року життя: у середньому $4,02 \pm 1,87$ епізоду на рік на другому році (проти $2,78 \pm 1,69$, $p=0,006$) до $7,36 \pm 1,44$ — на четвертому. Малюки з групи контролю та II групи хворіли з приблизно однаковою частотою протягом перших трьох років (у середньому 2,31 та 2,55 епізоду за перший рік життя відповідно; 2,78 та 3,12 епізоду за другий та 3,67 та 3,98 епізоду за третій рік), тоді як на четвертому — частота ГРВІ в

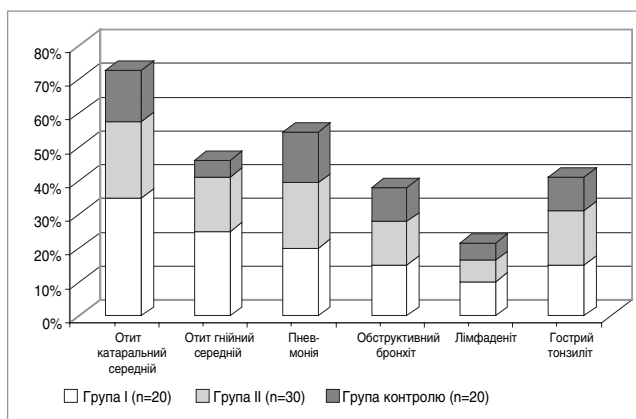


Рис. 1. Структура усложнений острых респираторных вирусных инфекций у группах наблюдения

II группе зроста і наблизилась до такої в I групі ($6,9 \pm 1,46$ епізоду — в II групі, $7,36 \pm 1,44$ — у I, $5,48 \pm 2,05$ — у групі контролю (pI та $pK=0,002$, pII та $pK=0,006$ за критерієм Стьюдента)).

Серед обстежених дітей на четвертому році життя до групи дітей, які часто хворіють (згідно з критеріями В.Ю. Альбицького та А.А. Баранова), можна було віднести 44,3% (31) осіб, 55% — у групі I; 46,6% — у II, 30% — у групі контролю. Осінньо-зимовою сезонність виникнення ГРВІ зберігалась у всіх обстежених дітей.

Ускладнений перебіг ГРВІ на четвертому році життя мали 47 (67,1%) дітей, з тенденцією до підвищення серед дітей I і II груп порівняно з групою контролю (70% — у I групі, 66,7% — у II, 60% — у групі контролю). Достовірно підвищилась частота ускладнених епізодів ГРВІ в групах, які в середньому виникали у $45,68 \pm 16,5\%$ випадків у дітей I групи, $42,98 \pm 12,7\%$ випадків — у II групі та в $31,71 \pm 13,68\%$ — у групі контролю ($p < 0,01$ згідно з критерієм Стьюдента).

Протягом другого-четвертого років життя з 70 обстежених дітей, у рамках ускладнення ГРВІ, 17 (24,3%) мали гострий катаральний отит; 11 (15,7%) — гнійний; 13 (18,6%) перенесли пневмонію; 9 (12,9%) — обструктивні бронхіти; також були інфекції сечовивідних шляхів (у 10 — 14,3%), у 5 (7,1%) розвився ацетонемічний синдром; ще у 5 (7,1%) — лімфаденіт; 10 (14,3%) хворіли на ангіну, 4 (5,7%) — на синусит, 2 (2,9%) перенесли стенозуючий ларинготрахеїт. Звертає на себе увагу те, що в групі контролю на другому-четвертому роках життя ускладнений перебіг ГРВІ хоч раз мали 13 малюків із 20, що становить 65%. Тоді як у групі, де палять два і більше членів родини, це 17 з 20 (85%), а серед дітей, які проживають з одним курцем, — 22 з 30 (73,3%). Структура ускладнень ГРВІ у группах спостереження вказана на рис. 1.

Нами проведено оцінку цитоморфологічних показників мазків зі слизових оболонок порожнин носа та рота в обстежених дітей, що дало змогу виявити низку змін, які могли свідчити про порушення цілісності та сприяти пригніченню захисних властивостей даних фізіологічних бар'єрів. Зокрема, у дітей — пасивних курців більш вираженими були зміни в слизовій порожнині носа, ніж рота, і проявлялись у вигляді порушення слизоутворення та нормального співвідношення різновидів клітин епітеліального шару. Відмічено схильність до посилення продукції назального слизу, надмірну кількість якого відмічено в мазку у 69,4% дітей I групи (34,4% дітей у групі контролю мали подібну особливість). У порожнині рота ж, навпаки,

відмічалася тенденція до зниження рівня зволоженості, більш виражена в малюків I групи: мала кількість слизу в них зустрічалася у 61,1%, тоді як у II групі і групі контролю такий показник мало відрізнявся і становив відповідно 46,9% і 46,3%. У дітей — пасивних курців виявлено порушення нормального співвідношення різновидів клітин, що складають назальний епітелій, у вигляді зрівняння кількості келихоподібних і миготливих клітин внаслідок підвищення рівня перших та зниження других. Порушення співвідношення клітин порожнини рота проявлялось меншою мірою, ніж у порожнині носа, та полягало в тенденції до підвищення кількості базальних клітин у мазках епітелію, клітин із кератогіаліном і достовірно більш високим (69,59% у дітей I групи проти 63,09% у групі контролю) індексом кератинізації. У малюків II групи помічено тенденцію до більш частого виявлення метакроматичного забарвлення слизу. Перелічені відхилення цитоморфологічних показників можуть бути наслідком тривалого впливу токсинів тютюнового диму та свідчать про порушення виконання слизовою оболонкою порожнини носа і носа захисних функцій, що спонукало нас до розробки та проведення дітям — пасивним курцям лікувально-профілактичного комплексу.

Катамнестичне спостереження 50 дітей, яким проведено комплекс лікувально-профілактичних заходів через 6 місяців, дало змогу констатувати статистично значуще поліпшення стану здоров'я. Ефективність його простежувалася в більшій мірою клінічно — зниженням показників захворюваності на ГРВІ і, дещо меншою мірою, у результатах лабораторних досліджень. За весь період динамічного спостереження жодна дитина досліджуваних груп не потребувала стаціонарного лікування. Не виявлено побічних, у тому числі алергійних, реакцій на використані препарати, перенесення терапії у всіх дітей добре.

Поліпшення стану здоров'я дітей у результаті проведення оздоровчих заходів проявлялося статистично достовірним зменшенням частоти ускладнених форм і частоти проведення системної антибіотикотерапії з приводу ГРВІ рівномірно в обох групах (для ускладнених форм відповідно: на 18,04% — у I групі дітей, 18,61% — у II групі, для антибіотико терапії: 14,2% і 16,86%), (рис. 2).

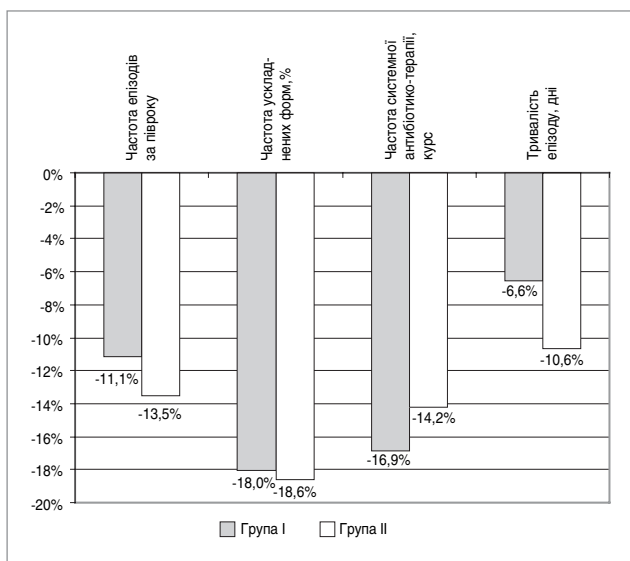


Рис. 2. Динаміка негативного приросту показників захворюваності на гострі респираторні вірусні інфекції в обстежених дітей — пасивних курців різних груп



Хьюмер



Промивати ніс просто

Реклама медичних виробів. Хьюмер 150 для дітей, Хьюмер 150 для дорослих, Хьюмер 050 Гіпертонічний. Виробник «Лабораторіє УРГО», Франція. Р. П. № 11964/2012 від 11.10.2012. Є протипоказання та побічні ефекти. Результати TNS, 2013 год. Електронний ресурс <http://www.choice-of-the-year.com.ua/ru/research.html> Хьюмер – переможець Міжнародного фестивалю-конкурсу «Вибір року 2013» в номінації «Назальний спрей року на основі морської води».

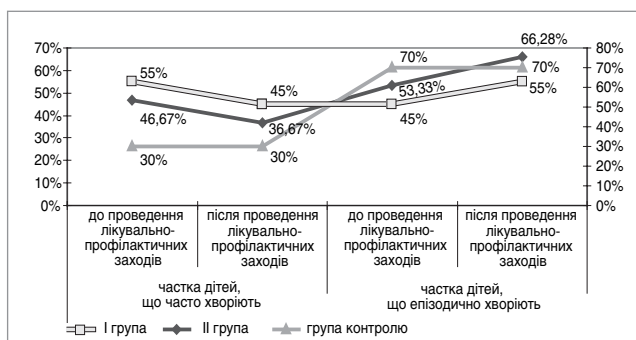


Рис. 3. Розподіл частки дітей, які часто та епізодично хворіють, у групах спостереження до і після проведення лікувально-профілактичних заходів

Крім того, визначено тенденцію до зниження частоти епізодів ГРВІ (у середньому на 12,3%) і зменшення тривалості гострого респіраторного епізоду (на 8,6%) серед дітей пасивних курців, що закономірно привело до зменшення частки тих, які часто хворіють, в обох групах (рис. 3).

Позитивна динаміка показників цитоморфологічного дослідження слизової оболонки носа, яка полягала в нормалізації процесів продукції слизу, проявлялася достовірним зменшенням кількості осіб із надмірною кількістю слизу і зменшенням кількості келихоподібних клітин, більшою мірою виражений у дітей, які проживали з одним курцем. Негативний приріст даного показника в цій групі дітей склав — 14%, порівняно з динамікою такого в дітей, які мали двох курців у родині, — -9%. Частота метакроматичного забарвлення слизу в мазках із носа статистично не змінилась у дітей I групи, тоді як у дітей II групи вона зменшилася, що може непрямо свідчити про певне зменшення кількості гранул слизу в келихоподібних клітинах. Також у дітей II групи підвищилася кількість миготливих клітин. Необхідно зазначити, що такий показник був значно менше виражений серед малюків, що проживають з матір'ю, яка палить (+6,4%), і

наблизився до подібного в групі I (+4%). Динаміка цитоморфологічних змін слизової оболонки порожнини рота була менш вираженою і полягала в зменшенні частки осіб із малою кількістю слизу та в тенденції до зменшення базальних клітин у мазку букального епітелію, що може свідчити про поліпшення репаративних процесів слизових оболонок.

За результатами дослідження, комплекс профілактичних заходів, використаний у нашій роботі для поліпшення стану здоров'я дітей — пасивних курців, сприяє зміцненню таких фізіологічних бар'єрів організму, як слизові оболонки порожнин рота і носа, чим, вірогідно, досягається зменшення рівня респіраторної захворюваності в даній категорії населення.

Висновки

Діти — пасивні курці частіше за ровесників хворіють на респіраторну патологію, у структурі якої переважають ГРВІ, починаючи з раннього віку. У таких дітей спостерігається більша частота розвитку ускладнених форм ГРВІ, порівняно з дітьми, які не проживають із курцями. Висока захворюваність цієї категорії дітей може бути пов'язана з пошкодженням токсинами тютюнового диму верхніх дихальних шляхів, що знижує їх захисні властивості як фізіологічних бар'єрів.

Проведення дітям — пасивним курцям лікувально-профілактичного комплексу зі включенням у нього препарату іригаційної терапії (Хьюмер 150) та полівітамінного та мінерального комплексу (Вітрум®Кідз) курсом 2 місяці сприяє зменшенню захворюваності на ГРВІ та зниженню частоти ускладнених форм. Ефект досягається за рахунок поліпшення елімінаційних властивостей та репаративних процесів на слизових оболонках порожнин носа і рота, що підтверджено відповідною динамікою цитоморфологічних показників.

Отримані результати свідчать про необхідність проведення систематичних профілактичних заходів серед дітей — пасивних курців для поліпшення стану їхнього здоров'я.

ЛІТЕРАТУРА

- Андрущук А.А. Острые респираторные инфекции у детей / А.А. Андрущук // *Doctor*. — 2004. — № 1. — С. 35—36.
- Беш Л.В. Діти, які часто хворіють: дискусійні питання і можливості їх вирішення / Л.В. Беш // *Здоров'я України*. — 2011. — № 3 (18). — С. 13.
- Булгакова В.А. Современные возможности этиотропной и симптоматической терапии острых респираторных инфекций у детей / В.А. Булгакова // *Мед. совет*. — 2010. — № 9. — С. 63—67.
- Динаміка поширеності тютюнопаління серед підлітків (за результатами Глобального опитування підлітків 2005 і 2011 років) / О.В. Добрянська, Н.С. Полька, О.В. Бердник, О.М. Юрчук // *Гігієна населених місць*. — 2012. — № 59. — С. 262—266.
- Контроль над тютюном в Україні. Національний звіт. — К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2009. — 127 с.
- Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей / А.А. Знаменская, В.Л. Фомина, В.Ф. Учайкин [и др.] // *Лечащий врач*. — 2011. — № 1. — С. 12—17.
- Молочек Ю.А. Опыт применения препарата «Хьюмер 050 гипертонический» у детей с острым риносинуситом / Ю.А. Молочек // *Совр. педиатрия*. — 2010. — № 5 (33). — С. 105—106.
- Особливості захворюваності а гострі респіраторні вірусні інфекції та цитоморфологічні особливості слизової оболонки носа і рота у дітей раннього віку, які потрапляють під вплив тютюнового диму / О.В. Тяжка, Т.О. Ванханова, Л.М. Яременко, І.Ф. Пилипенко // *Здоров'я ребенка*. — 2012. — №8 (43). — С. 47—55.
- Параев А.В. Клинико-иммунологические нарушения у часто болеющих детей и возможности их коррекции витаминно-минеральным комплексом / А.В. Параев, Н.С. Логинова, Е.П. Фошина // *Рос. вестник перинатологии и педиатрии*. — 2009. — № 2. — С. 80—81.
- Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии / Г.А. Самсыгина // *Педиатрия*. — 2005. — № 1. — С. 66—73.
- Трофименко Л.С. Концепция совершенствования питания как фактора здоровья детей и подростков / Л.С. Трофименко // *Педиатрия*. — 1997. — № 6. — С. 86—88.
- Тютюнопаління як фактор ризику для здоров'я дітей / О.В. Бердник, В.Ю. Зайковська, О.В. Добрянська, Т.П. Сидоренко // *Україна. Здоров'я нації*. — 2007. — № 1. — С. 146—149.
- Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) / J. Bousquet, N. Khaltaev, A.A. Cruz [et al.] // *Allergy*. — 2008. — № 63 (86). — С. 8—16.
- Cigarette smoke impairs airway epithelial barrier function and cell-cell contact recovery / I.H. Heijink, S.M. Brandenburg, D.S. Postma, A.J. van Oosterhout // *Eur. Respir. J.* — 2012. — № 39 (2). — С. 419—428.
- Concentrations of blood vitamin A, C, E, coenzyme Q10 and urine cotinine related to cigarette smoking exposure / S.M. Song, Y.S. Park, A. Lee [et al.] // *Korean. J. Lab. Med.* — 2009. — № 29 (1). — С. 10—16.
- Effect of passive smoking on the ultrastructure of the nasal mucosa in children / S. Elwany, A.A. Ibrahim, Z. Mandour, I. Talaat // *Laryngoscope*. — 2012. — № 122 (5). — С. 965—969.
- Lee J. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms / J. Lee, V. Taneja, R. Vassallo // *J. Dent. Res.* — 2012. — № 91 (2). — С. 142—149.
- Secondhand smoke exposure among women and children: evidence from 31 countries / H. Wipfli, E. Avila-Tang, A. Navas-Acien [et al.] // *Am. J. Public Health*. — 2008. — № 98 (4). — С. 672—679.
- Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys / G.A. Giovino, S.A. Mirza, J.M. Samet [и др.] // *Lancet*. — 2012. — № 380 (9842). — С. 668—679.
- Woodward A. Measures of exposure to secondhand smoke: recent developments / A. Woodward // *Tob. Control*. — 2013. — № 22. — С. 145—146.

К вопросу о профилактике респираторной заболеваемости детей дошкольного возраста, пребывающих под влиянием табачного дыма вследствие курения родителей**А.В. Тяжка, Т.А. Ванханова, Л.М. Яременко**

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

Дорожная клиническая больница № 1, г. Киев, Украина

Цель — изучить особенности заболеваемости детей — пассивных курильщиков дошкольного возраста острыми респираторными вирусными инфекциями; исследовать динамику патологических изменений со стороны слизистых оболочек рта и носа под влиянием комплекса лечебно-профилактических мероприятий, включающего в себя строгое ограничение курения в присутствии ребенка; провести ирригационную терапию препаратом морской воды Хьюмер 150 (для укрепления защитных возможностей слизистой оболочки носа, создания условий для эффективной регенерации эпителиального слоя) и провести лечение витаминно-минеральным комплексом Витрум®Кидз (для улучшения механизмов местного иммунитета); оценить эффективность назначенного комплекса.

Пациенты и методы. Эффективность проведения лечебно-профилактического комплекса изучалась путем клинической оценки течения острой респираторной патологии и цитоморфологического исследования мазков с носа и рта в динамике 70 детям в возрасте 3,5–4,5 лет.

Результаты. Позитивная динамика наблюдалась в виде снижения частоты осложненных эпизодов острой респираторной патологии — на 16,86% у детей, проживающих с одним курильщиком, и на 14,2% у тех, которые имели двух курильщиков в семье; а также частоты проведения антибиотикотерапии по поводу острой респираторной патологии — на 18,6% и 18% соответственно. Динамическое наблюдение за цитоморфологическими показателями позволило засвидетельствовать увеличение в обеих группах количества лиц с умеренным количеством слизи и приближение доли бокаловидных клеток носа и базальных клеток в мазках буккального эпителия к таковой у детей, родители которых не курят.

Выводы. Полученные результаты позволяют рекомендовать систематическое проведение комплекса профилактических детям — пассивным курильщикам с включением в него витаминно-минерального препарата Витрум®Кидз и препарата морской воды Хьюмер 150, что будет способствовать уменьшению их респираторной заболеваемости за счет улучшения процессов репарации слизистых оболочек полостей рта и носа, поврежденных токсинами табачного дыма.

Ключевые слова: дети, пассивное курение, острые респираторные вирусные заболевания, профилактика.

Prevention of respiratory morbidity in preschool age children, effected by tobacco smoke because of smoking parents**O.V. Tyazhka, T.O. Vankhanova, L.M. Yaremenko**

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

Road Clinical Hospital № 1 in Kyiv, Ukraine

Objective — to study the features of respiratory morbidity of preschool children who are passive smokers; to investigate the dynamics of pathological changes in the mucous membranes in the mouth and nose), nose irrigation therapy with seawater Humer 150 and polyvitamin complex Vitrum® Kidz to improve the protective properties of the nasal mucosa, to create conditions for effective regeneration of the epithelium, to facilitate the mechanisms of local immunity.

Patients and methods. Effectiveness of health-care complex was studied by clinical evaluation of the course of acute respiratory diseases and cytomorphological features of nose and mouth epithelium in 70 children aged 3.5 to 4.5 years.

Results. The positive dynamics manifests by reducing the frequency of acute respiratory complications — in 16.86% of children who lived with 1 smoker and 14.2% in those who had 2 smokers in the family, by reducing the frequency of antibiotic therapy in case of SARS — 18.6% and 18 % respectively. Observation of cytomorphological features of the mucous membranes of the mouth and nose in dynamic witness an increase in both groups the number of persons with a moderate amount of mucus and the approaching fate of goblet cells in the nasal cavity and basal cells of buccal epithelium to that of children whose parents do not smoke.

Conclusion. The obtained results permits to recommend systematic set of preventive measures for children — passive smokers with usage of multivitamin and mineral complex Vitrum® Kidz and nose irrigation by seawater Humer 150. These measures can reduce their respiratory morbidity by improving repair processes of the mucous membranes of the mouth and nose damaged by toxins of tobacco smoke.

Key words: children, passive smoking, acute respiratory viral diseases, prevention.

Сведения об авторах:

Тяжка Александра Васильевна — д-р мед. н., проф., зав. каф. педиатрии №1 НМУ им. А.А. Богомольца.

Адрес: Дорожная клиническая больница №1, г. Киев, ул. Михаила Коцюбинского 8-а, тел. 044 465-17-88.

Ванханова Татьяна Александровна — ассистент каф. педиатрии №1 НМУ им. А.А. Богомольца.

Адрес: Дорожная клиническая больница №1, г. Киев, ул. Михаила Коцюбинского 8-а, тел. 044 465-17-89. Vankhanova2007@ukr.net

Яременко Л.М. — Каф. педиатрии №1 НМУ им. А.А. Богомольца.

Адрес: Дорожная клиническая больница №1, г. Киев, ул. Михаила Коцюбинского 8-а, тел. 044 465-17-89.

Статья поступила в редакцию 25.02.2014 г.

В.В. Бережний, І. В. Романкевич

Функціональний стан ендотелію у дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит

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

Мета: дослідити стан функції ендотелію за допомогою комплексу показників та визначення факторів, які на неї впливають.

Пацієнти і методи. З 2011 по 2013 рр. було обстежено 37 дітей, хворих на ЮРА, 18 хлопчиків та 19 дівчаток. Середній вік дітей основної групи склав $11,87 \pm 0,56$ року, середня тривалість захворювання — $3,45 \pm 0,6$ року. Для аналізу стану ендотелію використано показники ендотеліозалежної дилатації плечової артерії (ЕЗВД) та реактивної гіперемії (РГ) після дефляції і на 5 хв на плечовій артерії, величину напруження зсуву (НЗ) та коефіцієнт вазодилатації (КВ).

Результати. У хворих на ЮРА дітей спостерігається зниження показників ЕЗВД порівняно із здоровими дітьми, як після дефляції, так і на 5 хв, РГ на 5 хв та КВ ($p < 0,05$). У 10 (27%) хворих дітей спостерігалась негативна реакція у вигляді спазму плечової артерії. Не виявлено достовірних відмінностей між показниками НЗ у хворих та здорових дітей.

Висновки. Основними факторами, які впливають на функціональний стан ендотелію, є активність захворювання, кількість уражених суглобів та запальні маркери (рівень серомукоїдів та СРПш у сироватці крові), рівень АТ та його добовий профіль і медикаментозна терапія (системні глюкокортикостероїди, фолієва кислота).

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит, ендотеліальна дисфункція.

Ендотелій виконує важливу регуляторну роль у підтриманні оптимального тону гладком'язових клітин судинної стінки, захисних реакцій організму, ангіогенезу та обміну тканинної рідини і поживних речовин [16].

Вивчення стану ендотелію є важливим у розумінні механізмів розвитку судинного ураження при системних захворюваннях, оскільки ювенільному ревматоїдному артриті (ЮРА) притаманний розвиток ендотеліальної дисфункції (ЕД) [5,10,18]. Н.І. Гончаренко (2010) розглядає дисфункцію ендотелію як субклінічний маркер серцево-судинної патології [3].

Ендотеліальна дисфункція проявляється порушенням біодоступності NO через зниження його синтезу, посилення деградації або зменшення кількості рецепторів на поверхні ендотеліоцитів, посилення синтезу вазоконстрикторів, агрегантів, коагулюючих та проатерогенних факторів, відображаючи генералізоване порушення усіх його функцій та порушення цілісності клітин [1,4,6].

Пошкодження ендотелію призводить до оголення та деструкції внутрішньої вистилки судини, підвищується її проникність, порушується бар'єрна функція, відбувається інфільтрація її ліпопротеїдами та білками крові [5]. При тривалому пошкодженні починають переважати вазоконстрикторні та тромбогенні речовини, внаслідок чого виникає патологічна відповідь ендотелію у вигляді спазму, підвищенні експресії молекул адгезії, TNF- α , активації тромбоцитів, розвитку оксидативного стресу і запалення в судинній стінці, проліферативні зміни в інтимі та медії [2,3].

У літературі описано розвиток ЕД у хворих з РА і ЮРА. Активація ендотеліальних клітин є невід'ємним компонентом запального процесу при ювенільних артриті [15]. Дисфункція ендотелію спостерігається у дітей з хронічним артритом навіть при низькій активності захворювання [17].

Оцінка стану судин може здійснюватись кількома шляхами: вивченням морфологічних та механічних властивостей судинної стінки, а саме величини комплексу інтима-медія (КІМ), пружно-еластичних властивостей судини та ремоделювання; виявлення вогнищ кальцифі-

кації у судинній стінці; визначення розчинних ендотеліальних маркерів (молекули адгезії, фактор Вілебранта, NO та ін.); визначення ендотеліозалежної регуляції судинного тону (2002) [14].

Оцінка ендотеліозалежної дилатації плечової артерії (ЕЗВД, потокозалежна дилатація, flow-mediated dilation (FMD)) дає можливість неінвазивно та безпечно оцінити стан ендотелію у дорослих та дітей (2006) [19]. Проба з реактивною гіперемією плечової артерії є методикою, яка найчастіше використовується для визначення ЕЗВД [12]. Методика дозволяє оцінити порушення з боку ендотелію на ранніх етапах ураження [7].

G. Kerekes et al. (2008) виявили достовірне зниження потокозалежної дилатації судини у хворих з РА порівняно з групою здорових людей на ранніх стадіях РА та низькій активності процесу [11]. W. Foster, D. Carruthers et al. встановили розвиток ЕД за відсутності порушень з боку мікроциркуляторного русла у ревматологічних хворих порівняно з контролем [13].

Аналогічні зміни спостерігались і у дітей з ЮРА. A.P. Vlahos, P. Theocharis (2011) показали в своєму дослідженні достовірне зниження ЕЗВД у дітей з ЮРА порівняно із здоровими дітьми [9].

Виявленню ЕД у ревматологічних хворих присвячено багато досліджень, але для її оцінки використовувалась лише показник ЕЗВД.

Метою роботи було дослідження стану функції ендотелію за допомогою комплексу показників та визначення факторів, які на неї впливають.

Матеріал і методи дослідження

Нами було обстежено 37 дітей, хворих на ЮРА (18 хлопчиків та 19 дівчаток), які перебували на лікуванні у кардіоревматологічному відділенні Київської міської дитячої лікарні №1 та Київської обласної дитячої лікарні (м. Боярка) з 2011 по 2013 роки. Середній вік основної групи склав $11,87 \pm 0,56$ року, середня тривалість захворювання — $3,45 \pm 0,6$ року.

Переважаючою суглобовою формою з розвитком поліартриту спостерігалась у 19 (51,4%), олігоартриту — у 12 (32,4%), системна форма захворювання — у 6 (16,2%) пацієнтів,

з них в кожному випадку з ураженням суглобів. Ураження внутрішніх органів проявлялося у вигляді увеїту у двох пацієнтів, міокардиту — у одного, спленоменгалії та системного остеопорозу.

Найчастіше у хворих дітей спостерігався I ст. активності захворювання, у 15 (40,5%) випадках, 0–I ст. — у 8 (21,6%), II ст. — у 8 (21,6%), III ст. — у 6 (16,3%) пацієнтів. У чотирьох дітей спостерігалась ремісія.

Найпоширенішими скаргами на початку захворювання були болі в уражених суглобах — у 33 (82,5%) випадках, припухлість — у 34 (85%), обмеження рухів — у 23 (57,5%), ранкова скутість — у 22 (55%), нетривале підвищення температури тіла — у 20 (50%). Практично у всіх випадках спостерігалось локальне підвищення температури над ураженими суглобами. У 5 (13,5%) хворих спостерігалась плямисто-папульозна висипка.

Патологічні зміни найчастіше розвивались у колінних суглобах — у 35 (94,5%) пацієнтів, рідше — у гомілковостопних — у 23 (62,5%), променевозап'ясткових — у 16 (43,2%), ліктьових — у 12 (32,4%), п'ястково-фалангових — у 11 (29,5%), плестне-фалангових — 7 (18,9%), міжфалангових суглобів кистей рук — у 6 (16,2%) та міжфалангових суглобів стоп — у 1 дитини.

Детально вивчався сімейний анамнез на наявність серцево-судинних захворювань у сім'ях пацієнтів. Було встановлено випадки артеріальної гіпертензії (АГ) у матерів двох дітей, по одному випадку спостерігались АГ у тітки, інфаркт міокарда у батька у віці 40 років та цукровий діабет II типу у бабусі.

У процесі обстеження у 12 (32,4%) дітей було виявлено оксалатурию та у двох випадках уратурию, хронічний компенсований тонзиліт у 6 (15%) та хронічний некомпенсований — у однієї дитини, двобічний увеїт — у двох, диспанкреатизм — у двох пацієнтів та випадок первинного імунodefіциту (селективний імунodefіцит Ig A) і атопічного дерматиту.

Лікування дітей, хворих на ЮРА, проводилось відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит, № 832 від 22.10.2012 МОЗ України та Протоколу надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча кардіоревматологія» № 362 від 19.07.2005. На момент обстеження 28 (75,6%) пацієнтів отримували базисну терапію метотрексатом в середній дозі $13,57 \pm 0,86$ мг/тижд., з них двоє лікувались методжеском шляхом підшкірних ін'єкцій. Додатково усім хворим, які отримували метотрексат, обов'язково призначали фолієву кислоту в середній дозі $2,6 \pm 0,18$ мг/тижд. в 1–4 прийоми.

При високій активності системного запального процесу на початку захворювання або в разі загострення артриту, застосовувались системні ГКС (преднізолон та метилпреднізолон) — у 34 (91,8%) пацієнтів, з них 20 (54%) хворих на момент огляду. Середня доза в перерахунку на преднізолон склала $13,9 \pm 1,6$ мг, а середня три-

валість прийому — $1,1 \pm 0,16$ року. Пульс-терапія солумедолом проводилась у 10 (27%) хворих дітей на початку лікування та при загостреннях за загальноприйнятими схемами. На початку лікування внутрішньосуглобові ін'єкції дипроспану отримували 2 (5,4%) дітей, 13 (35,1%) хворим його вводили внутрішньом'язово.

У процесі лікування також застосовувались препарати симптоматичної та патогенетичної терапії — НПЗЗ (диклофенак, нурофен, німесулід), антигомотоксичної терапії (Траумель S, Цель Т), препарати кальцію та вітаміну D і фізіотерапевтичні методи лікування.

Пацієнти обстежувались на різних етапах захворювання, від моменту первинного звернення, при повторній госпіталізації та при різній тривалості захворювання (від 1,5 міс. до 10 років). Відбір хворих для дослідження здійснювався випадково.

Групу контролю склали 30 практично здорових дітей по 15 дівчаток та хлопчиків, порівнянні за віком.

Обстеження дітей проводилось згідно з рекомендаціями АНА Scientific Statement, Noninvasive Assessment of Subclinical Atherosclerosis in Children and Adolescents, Recommendations for Standard Assessment for Clinical Research: A Scientific Statement From the АНА. Для аналізу стану ендотелію плечової артерії використано показники ЕЗВД та реактивної гіперемії (РГ) після дефляції і на 5 хв, величину напруження зсуву (НЗ) та коефіцієнт вазодилатації (КВ). У відповідь на різноманітні чинники, у тому числі патологічні, непошкоджений судинний ендотелій активно синтезує головний вазодилатуючий фактор NO, що призводить до розширення судини та підтримання її діаметра. Величина ЕЗВД, відсоток, на який відбувається дилатація судини, після імітації спазму плечової артерії дає можливість оцінити стан ендотеліальної функції. У нормі ступінь розширення артерії не повинен бути меншим 10%. Показник РГ характеризує зміни кровотоку по артерії на фоні реактивної гіперемії. Пристінковий рух крові викликає деформацію апікальної поверхні ендотеліоцитів, що викликає посилення синтезу NO. Цей феномен отримав назву «напруження зсуву» (НЗ). Зростання швидкості кровотоку веде до збільшення НЗ для збереження кровопостачання тканин на постійному рівні. Чутливість ендотелію до НЗ характеризує коефіцієнт вазодилатації (КВ), який крім того вказує на здатність артерії до розтягування.

Нами також вивчались фактори, які могли б вплинути на стан ендотелію: вік та фізичний розвиток дітей, клінічні ознаки активності системного запального процесу при ЮРА (рівні прозапальних маркерів, індекс DAS, кількість уражених суглобів), прийом медикаментів (метотрексат, фолієва кислота, преднізолон), стан вегетативної нервової системи та артеріального тиску (АТ), рівні гомоцистеїну (ГЦ) і СРП високої чутливості (СРПhs) у сироватці крові, а також генетичні особливості (поліморфізм гена 5,10-метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR), який є геном ЕД).

Таблиця 1

Показники ендотеліальної функції у здорових та хворих на ЮРА дітей за результатами проби з реактивною гіперемією

Показники ПРГ	Здорові діти	Діти, хворі на ЮРА	p
	M±m		
ЕЗВД після дефляції, %	14,03±0,7	12,48±1,3	p<0,001
ЕЗВД на 5 хв, %	12,98±0,54	5,09±1,38	p<0,001
РГ після дефляції, %	29,4±2,47%	25,78±2,5%	p<0,05
РГ на 5 хв, %	22,8±2,42%	0,23±2,4%	p<0,05
НЗ, у.о.	8±0,33	8,5±0,23	p>0,05
КВ, у.о.	1,47±0,34	0,64±0,19	p<0,01

Показники ЕЗВД плечової артерії у групи дітей, хворих на ЮРА, залежно від клінічних особливостей захворювання

Показник	ЕЗВД після дефляції, %		ЕЗВД на 5 хв, %	
	M±m			
	1 група	2 група	1 група	2 група
Системна форма	14,2±4,2	6,4±2,3	4,2±1,2*	-4±1,2
Поліартрит	16,9±2,6	6,3±1,8	10,4±1,5	-7,9±2,5
Олігоартрит	11,4±1,3*	6,8±0,6	9,5±0,8*	-7,9±3,2
0–I ст. активності	14,2±1,1	10,8	10,5±1,6	-2,7
I ст. активності	12,7±1,1	7,3±0,8	8,6±0,8	-11,9±2,9*
II ст. активності	17±7	7,05±0,85	8,8±2	-5,6±0,75
III ст. активності	20,8±10	2±0,7*	10,5±7,2	-3,3±0,4
Тривалість <5 р.	15,2±1,9	5,3±1,6	9,8±1,1	-6,1±2,2
Тривалість 5–10 р.	9,2±1,5*	8,7±0,8	6,9±4	-5,7±0,25
Тривалість 10 р.	14,6±2,1	7,6±0,7	7,8±2,5	-9,5±5,9

Примітка: * – p<0,05.

Таблиця 3

Показники РГ плечової артерії у дітей з ЮРА залежно від клінічних особливостей захворювання

Показник	РГ після дефляції, %		РГ на 5 хв, %	
	M±m			
	1 група	2 група	1 група	2 група
Системна форма	26,9±13,3	15,5±7,9	-2,1±11,6	-27,6±20 *
Поліартрит	27,3±14,5	31,4±18	11,2±9	-2,1±16
Олігоартрит	21,3±11,3	29,3±7	1,8±10	-1,4±5,8
0–I ст. активності	29,3±11,8	22,4	8,27±11,8	-47
I ст. активності	21,4±13,9	38,8±26	4,95±10,5	-0,13±4
II ст. активності	28,2±17,5	12,1±7	6,35±10,4	-9,5±4,9
III ст. активності	26,3±7,4	36,7±27	-7,7±3,4*	-5,7±36
Тривалість <5 р.	24,2±13,5	22,3±13,5	4,8±10,6	-12,5±23
Тривалість 5–10 р.	23,8±14,3	43,6±31,4	6,1±14	-5,6±15
Тривалість >10 р.	33,4±10,3	19,8±10,8	1,6±11	-4,5±2,7

Примітка: * – p<0,05.

Для аналізу отриманих даних було використано програму Excel і Statistica 6.0.

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих на ЮРА дітей спостерігається достовірне зниження показників проби з реактивною гіперемією порівняно із здоровими дітьми, як після дефляції, так і на 5 хв (табл. 1). Показники ЕЗВД на 5 хв після здуття манжети у хворих дітей в середньому були в межах норми, але на 5 хв відмічено зниження показника у понад двічі, в той час як у здорових дітей величина дилатації була стабільною. Аналогічних змін зазнала і РГ. Внаслідок зменшення та розвитку спазму плечової артерії, величина РГ на 5 хв значно зменшувалась. Результати НЗ у хворих та здорових дітей не відрізнялись, однак у пацієнтів чутливість ендотелію до НЗ була достовірно зниженою, що проявлялось у зменшенні КВ.

Нами було виділено наступні типи відповіді плечової артерії на реактивну гіперемію у дітей, хворих на ЮРА:

1. Нормальна реакція. Проявлялась стійким розширенням артерії більше 10% та пропорційним підвищенням показників кровотоку у 13 (35,2%) пацієнтів з нетривалим перебігом захворювання, переважно з 0–I та I ст. активності, дошкільного і молодшого шкільного віку.

2. Нормальна реакція на початку із зменшенням адекватної дилатації на 5 хв проби. Спостерігалась у 11 (29,7%) пацієнтів з перебігом артриту кілька років з I–II ст. активності, середнього та старшого шкільного віку, а також у трьох дітей із системним перебігом захворювання на фоні активного лікування. На нашу думку, така реакція є ознакою неспроможності тривало підтримувати синтез NO з боку ендотелію і початковим етапом у формуванні ЕД.

3. Патологічна реакція з недостатнім приростом артерії на початку та на 5 хв. Виявлялась у 4 (10,8%) хворих з різним перебігом хвороби на фоні активності артриту II–III ст. та розвитком гіпостатури на фоні лікування. Вона є ознакою наявності ЕД.

4. Патологічна реакція з недостатнім приростом артерії на початку та розвитком спазму на 5 хв проби. Зареєстрована у 9 (24,3%) випадках з максимальною тривалістю хвороби до 10 років, II–III ст. активності системного запального процесу та гіпостатурою. Ми вважаємо, що це крайній ступінь порушення вазорегуляторної функції ендотелію з виразною недостатністю синтезу NO та переважанням конструктивних факторів.

Також оцінювалися показники проби з реактивною гіперемією залежно від клінічних особливостей ЮРА. Усі хворі були розподілені на дві групи для коректного проведення аналізу, оскільки у 10 (27%) дітей спостерігався розвиток спазму (друга група), що могло вплинути на середні показники. В останню групу увійшло 10 хворих дітей: 4 пацієнти з поліартритом та по 3 з олігоартритом і системною формою ЮРА, у яких домінував II ст. активності запального процесу. Лише в одного пацієнта спостерігалась мінімальна активність захворювання, але при цьому в нього клініка ЮРА мала системний характер.

З наведених у таблиці 2 даних видно, що у дітей з першої групи спостерігалась нормальна дилатація плечової артерії після дефляції, за винятком хворих з тривалістю артриту 5–10 років. На 5 хв проби у пацієнтів з системною формою та олігоартритом, I, II ст. активності, та незалежно від тривалості захворювання спостерігалось патологічне зниження ЕЗВД. У другій групі лише в одного пацієнта з мінімальними проявами артриту спостерігався нормальний показник вазодилатації після дефляції. Причому

Таблиця 4

Показники НЗ у дітей з ЮРА залежно від клінічних особливостей захворювання

Показник	НЗ, у.о., початок		НЗ, у.о., після дефляції	
	M±m			
	1 група	2 група	1 група	2 група
Системна форма	6,9±0,5	8,5±0,6	7,7±0,65	7,37±1
Поліартрит	7,94±0,6*	9,1±0,3	8,6±0,48	6,42±0,9
Олігоартрит	7,44±0,3	8,2±1,1	8,7±0,26*	7,57±0,9
0-I ст. активності	7,55±0,5	9,4	8,66±0,52	10,27
I ст. активності	7,3±0,4	6,1±1,1	8,4±0,4	8,1±0,6
II ст. активності	8,2±1,1	7,5±1	8,7±0,6	8,7±0,8
III ст. активності	8,7±2,1*	6,1±1,1	8,5±1,4	7,8±0,25
Тривалість <5 р.	7,9±0,4*	7,4±0,7	8,8±0,3*	8,7±0,45
Тривалість 5–10 р.	6±0,5	7,5±1,8	7,5±0,25	9,4±0,78
Тривалість >10 р.	6,9±0,5	6,57±2	7,7±0,6	8,2±1,5

Примітка: * – $p < 0,05$.

Таблиця 5

Результати КВ у хворих на ЮРА дітей залежно від клінічних особливостей захворювання

Показник	КВ, у.о.	
	M±m	
	1 група	2 група
Системна форма	1,7±0,6	0,8±0,4
Поліартрит	0,64±0,34*	0,5±0,2
Олігоартрит	0,8±0,1**	0,67±0,2
0-I ст.	1,2±0,2	1,67
I ст.	0,73±0,2	0,45±0,2
II ст.	0,56±0,1*	0,7±0,2
III ст.	0,23±0,1**	0,21±0,02*
Тривалість <5 р.	0,5±0,3	0,7±0,3
Тривалість 5–10 р.	0,47±0,04	0,7±0,4
Тривалість >10 р., n=5	1,4±0,17*	0,5±0,3

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

ЕЗВД була достовірно меншою порівняно при III ст. активності захворювання порівняно із нижчою активністю, чого не було у дітей 1 групи. На 5 хв найгірший середній показник спостерігався у дітей з I ст. захворювання.

Результати дослідження свідчать, що зниження показника РГ відбувається не лише у дітей з розвитком спазму плечової артерії, але й недостатньою дилатацією діаметра судини, що було найвиразніше видно у дітей із системним перебігом ЮРА та III ст. активності на 5 хв проби (табл. 3). Найвищі показники РГ у дітей першої групи спостерігались при поліартриті, I ст. активності та тривалості захворювання менше 5 років на першій хвилині, а на 5 хв – при системній формі, III ст. активності та при перебігу захворювання понад 10 років. У дітей другої групи найбільша величина РГ після дефляції також реєструвалась при поліартриті та I ст. активності та при тривалості захворювання 5–10 років. Результати вимірювання РГ мали патологічний характер на 5 хв, що найбільше проявлялось у хворих із системною формою, II ст. активності та з тривалістю артриту до 5 років.

Напруження зсуву ендотелію плечової артерії у хворих на ЮРА дітей мало різну величину залежно від особливостей клініки. Як видно з таблиці 4, вихідна НЗ була найбільшою у хворих на поліартрит дітей з першої групи, тоді як після дефляції у дітей з олігоартритом збільшення ступеня активності ЮРА супроводжувалась збільшенням НЗ. Найбільше НЗ, як на першій так і на 5 хв, спостерігались у дітей з тривалістю ЮРА менше 5 років порівняно.

У дітей другої групи найвищі показники до імітації спазму спостерігались при поліартриті, на 5 хв – при олігоартриті, а також при II ст. активності та тривалості артриту 5–10 років. У всіх пацієнтів з усіма клінічними формами захворювання НЗ зменшувалось, що призводило до формування спазму або недостатньої дилатації плечової артерії.

З огляду на те, що між групами хворих, а також між здоровими та хворими дітьми показники НЗ достовірно не відрізнялись, можна висловити думку про те, що розвиток ЕД відбувається не через порушення синтезу NO, а внаслідок зменшення його біодоступності, адже при однакових значеннях НЗ у здорових та хворих на ЮРА дітей виникає різна відповідь плечової артерії.

За результатами дослідження, пацієнти з поліартритом мали найнижчі показники КВ порівняно з дітьми з іншими клінічними формами артриту в обох групах, при цьому в першій групі відмінність була достовірною. Показники КВ у дітей другої групи з різним клінічним перебігом були в середньому нижчі за такі у першій групі, але недостовірно. Збільшення активності захворювання негативно впливало на величину КВ, який у пацієнтів з III ст. активності був достовірно найнижчим в усіх дітей. Збільшення тривалості захворювання у дітей першої групи показало покращення показників КВ. Водночас у другій групі у дітей з тривалістю артриту понад 10 років КВ мав найменше значення. З часом міг реалізуватись прогизапальний ефект у дітей першої групи, оскільки у них було виявлено позитивну кореляцію з дозою метотрексату ($r=0,47$), але у дітей другої групи показник погіршувався незважаючи на отримуване лікування.

Оскільки на стан ендотелію у дітей, хворих на ЮРА, можуть впливати різні фактори, за допомогою багатфакторного регресійного аналізу було визначені провідні з них.

Вік негативно впливав на ЕЗВД на 1 хв у дітей першої групи ($\beta=-0,42$; $p < 0,05$). Зріст пацієнтів активніше чинив дію на показники проби з реактивною гіперемією порівняно із масою тіла: негативно на ЕЗВД на 1 хв ($\beta=-0,47$; $p < 0,05$) та НЗ ($\beta=-0,48$; $p < 0,05$) у дітей першої групи. Був виявлений позитивний ефект на ЕЗВД на 5 хв у дітей першої групи із зростанням маси тіла ($\beta=0,54$).

Серед клінічних особливостей ЮРА показники функції ендотелію найбільше залежали від величини індексу активності DAS28 та кількості уражених суглобів. Так, зростання активності артриту у дітей з розвитком спазму плечової артерії асоціювались з погіршенням ЕЗВД на 1 хв ($\beta=-0,6$) та величини КВ у дітей першої групи ($\beta=-0,33$), $p<0,05$. В свою чергу кількість активних уражених суглобів негативно впливала на НЗ ендотелію ($\beta=-1,1$; $p<0,05$) та КВ плечової артерії ($\beta=-0,4$; $p<0,01$) у дітей другої групи.

Рівень серомукоїдів у сироватці крові спричиняв негативну дію на ЕЗВД на 1 хв ($\beta=-1,3$; $p<0,01$) та 5 хв ($\beta=0,32$), РГ ($\beta=-0,7$; $p<0,05$) у всіх хворих дітей. Рівень СРПhs – відомого маркера судинного ураження – у сироватці крові зменшував величину КВ у дітей з патологічною реакцією у вигляді спазму.

Встановлено також вплив сироваткової концентрації ГЦ лише на показник ЕЗВД на 1 хв у дітей першої групи ($\beta=0,52$), так як і ІН1 – на КВ у цієї ж групи дітей ($\beta=-0,48$), $p<0,05$.

Показники АТ та його добові характеристики впливали на всі показники проби в обох групах дітей. Рівень середньодобового систолічного АТ знижував показники РГ у дітей другої групи на 1 хв ($b=-0,5$), нічний систолічний АТ на ЕЗВД на 5 хв ($\beta=-0,33$), а його добовий індекс та варіабельність на ЕЗВД на 1 хв ($\beta=2,28$; $p<0,01$) у пацієнтів першої групи. Також зв'язок підвищення діастолічного АТ та нормальний показник добового індексу діастолічного АТ покращували результати ЕЗВД на 5 хв ($\beta=0,53$), РГ на 5 хв ($\beta=0,49$), а зменшення НЗ погіршувало КВ ($\beta=-0,48$; $p<0,05$) у дітей другої групи, НЗ ($\beta=0,234$; $p<0,05$) у хворих першої групи. Нормальна величина ГПП призводила до покращення ЕЗВД ($\beta=0,43$) та зниження РГ ($\beta=-0,68$) на 5 хв у хворих дітей першої групи.

Показники локальної жорсткості плечової артерії впливали на результати РГ (модуль еластичності, $\beta=-0,35$),

ЕЗВД на 5 хв (індекс жорсткості, $\beta=-0,33$), НЗ (розтяжність артерії, $\beta=-0,29$) у пацієнтів першої групи ($p<0,05$).

Беззаперечним виявився зв'язок препаратів базисної терапії на стан ендотелію. Доза метотрексату, яка використовувалась у процесі лікування ЮРА, викликала зменшення ступеня ЕЗВД плечової артерії на 1 хв у дітей першої групи ($\beta=-0,71$). Доза та тривалість прийому преднізолону негативно впливали на ЕЗВД ($\beta=-0,70$) на 1 хв в усіх пацієнтів. Фолієва кислота, яка активно використовується у ревматологічних хворих для зменшення токсичності метотрексату в процесі лікування, також здійснювала патологічний вплив на ЕЗВД ($\beta=-0,58$) на 5 хв, НЗ ($\beta=-0,53$) у хворих першої групи ($p<0,05$).

Діти дошкільного та молодшого шкільного віку демонстрували кращі показники функції ендотелію. У них не спостерігалось випадків ЕД, незважаючи на часте поєднання з високою активністю ЮРА. При цьому показники ЕЗВД та КВ погіршувались з віком, навіть у дітей з хорошою відповіддю на протизапальну терапію.

Висновки

1. У хворих на ЮРА дітей виявлено ознаки ЕД порівняно із здоровими, яка часто супроводжувалась розвитком патологічної реакції у вигляді спазму артерії.

2. Встановлено достовірне зниження здатності плечової артерії до розтягування та чутливості ендотелію до НЗ у відповідь на подразники, що проявлялось зменшенням КВ, який вважається найбільш точним в оцінці функції ендотелію.

3. У дітей дошкільного та молодшого шкільного віку не виявлено ЕД, навіть за наявності високого ступеня активності захворювання, серопозитивності та поліартриту. Порушення функції ендотелію було виразнішим у дітей із системним перебігом захворювання і поліартритом, при високій активності запального процесу та із збільшенням віку пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Виноградов А. А. Вазомоторная форма эндотелиальной дисфункции при системных васкулитах и системных заболеваниях соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Виноградов. — 2006;
2. Волосовець О. П. Патогенетична роль оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції в розвитку захворювань серцево-судинної системи у дітей / О. П. Волосовець, С. П. Кривопустов, Т. С. Мороз // Здоров'я ребенка. — 2007. — № 2 (5). — С. 33—38.
3. Головченко Ю. И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // CONSILIUM MEDICUM Ukraina. — 2008. — № 11. — С. 38—40.
4. Гончаренко Н. И. Инструментальная диагностика ранних нарушений эндотелиальной функции у детей / Н. И. Гончаренко // Здоров'я України. — 2010. — № 2 (13). — С. 50—51.
5. Клименко М. О. Атеросклероз як запалення / М. О. Клименко, Ю. О. Атаман // Експеримент. та клініч. медицина. — 2007. — № 4. С. 4—12.
6. Лупинская З. А. Эндотелий сосудов — основной регулятор местного кровотока / З. А. Лупинская // Вестн. Кыргызского Российского славянского ун-та. — 2003. — № 7. — С. 14—18.
7. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response / Bots M. L., Westerink J., Rabelink T. J., de Koning E. J. P. // European Heart Journal. — 2005. — Vol. 26 (4). — P. 363—368.
8. Bacon P. Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis / P. Bacon // Rheumatologia. — 2005. — Vol. 21 (3). — P. 118—120.
9. Changes in Vascular Function and Structure in Juvenile Idiopathic Arthritis / Vlahos A. P., Theocharis P., Bechlioulis A. [et al.] // Arthritis Care and Research. — 2011. — Vol. 63 (12). — P. 1736—1744.
10. Effects of Low-dose Prednisolone on Endothelial Function, Atherosclerosis, and Traditional Risk Factors for Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis — A Randomized Study / Hafstrom I., Rohani M., Deneberg S. [et al.] // The Journal of Rheumatology. — 2007. — Vol. 34. — P. 1810—1816.
11. Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis: A Multiparametric Analysis Using Imaging Techniques and Laboratory Markers of Inflammation and Autoimmunity / Kerekes G., Szekanez Z., Der H. [et al.] // The Journal of Rheumatology. — 2008. — Vol. 35. — P. 398—406.
12. Flow mediated dilation of the brachial artery: an investigation of methods requiring further standardization / Peretz A., D. F. Leotta, Sullivan J. H. [et al.] // BMC Cardiovascular Disorders. — 2007. — Vol. 7. — P. 11.
13. Inflammation and Microvascular and Macrovascular Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis: Effect of Treatment / Foster W., Carruthers D., Lip G., Blann A. // The Journal of Rheumatology. — 2010. — Vol. 37, № 4. — P. 711—716.
14. Kelm M. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects / M. Kelm // American Journal of Physiology. Heart. — 2002. — Vol. 282, № 1. — P. 1—5.
15. Liang K. P. Autoantibodies: Innocent Bystander or Key Player in Immunosenscence and Atherosclerosis? / K. P. Liang, S. E. Gabriel // The Journal of Rheumatology. — 2007. — Vol. 34, № 6. — P. 1203—1207.
16. Mehta D. Signaling Mechanisms Regulating Endothelial Permeability / D. Mehta, A. B. Malik // Physiol Rev. — 2006. — Vol. 86, № 1. — P. 279—367.
17. No Evidence for Hyperhomocysteinemia or Increased Prevalence of Genetic Polymorphisms in the Homocysteine Pathway in Patients With Moderate Juvenile Idiopathic Arthritis / Huemer M., Huemer C., Ulmer H., Crone J. [et al.] // The Journal of Rheumatology. — 2005. — Vol. 32, № 1. — P. 170—174.
18. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus / Westerweel P. E., Luyten R., Koomans H. A. [et al.] // Arthritis and Rheum. — 2007. — Vol. 56, Issue 5. — P. 1384—1396.
19. The Assessment of Flow-Mediated Dilatation (FMD) of the Brachial Artery / Bianchini E., Fatta F., Gemignani V. [et al.] // Computers in Cardiology. — 2006. — Vol. 33. — P. 509—512.

Состояние функции эндотелия у детей, больных ювенильным ревматоидным артритом**В.В. Бережной, И.В. Романкевич**

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

Цель: исследовать состояние функции эндотелия при помощи комплекса показателей и определить факторы, которые на нее влияют.**Пациенты и методы.** С 2011 г. по 2013 г. обследовано 37 детей с ЮРА, 18 мальчиков и 19 девочек. Средний возраст детей основной группы составил $11,87 \pm 0,56$ года, средняя продолжительность заболевания — $3,45 \pm 0,6$ года. Для анализа состояния эндотелия использовались показатели эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии (ЭЗВД) и реактивной гиперемии (РГ) после дифляции и на 5 мин., напряжения сдвига (НЗ) и коэффициента вазодилатации (КВ).**Результаты.** У больных ЮРА детей наблюдается снижение показателей ЭЗВД по сравнению со здоровыми детьми, как после дифляции, так и на 5 мин., РГ на 5 мин. и КВ ($p < 0,05$). У 10 (27%) больных детей определялась негативная реакция в виде спазма плечевой артерии. Не обнаружено достоверных отличий между показателями НЗ у больных и здоровых детей.**Выводы.** Основными факторами, которые оказывают влияние на функциональное состояние эндотелия, являются активность заболевания, количество пораженных суставов и воспалительные маркеры (уровень серомукоидов и СРПhs в сыворотке крови), уровень АТ и его суточный профиль и медикаментозное лечение (системные глюкокортикостероиды, фолиевая кислота).**Ключевые слова:** ювенильный ревматоидный артрит, эндотелиальная дисфункция.**Endothelial function status in children with juvenil rheumatoid arthritis.****V. Berezhnoi, I. Romankevych**

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

Cardio-vascular pathology is the main cause of death in patients with rheumatoid arthritis. Endothelial dysfunction is the first stage of vascular damage.

The aim of our research was to complex study endothelial function and influence factors on endothelium.

Materials and methods: 37 patients were examined during 2011–2013 years, 18 boys and 19 girls. The average age of the group was 11.87 ± 0.56 years. Mean disease duration was 3.45 ± 0.6 years. Flow-mediated dilatation (FMD) of the brachial artery, reactive hyperemia (RH), were used.**Results:** in children with JRA decries of FMD, RH, KV vs control group. In 10 (27%) children with JRA artery spasm was observed. The main factors which influence on endothelial function were disease activity and inflammatory markers, arterial blood pressure and it daily character and systemic glucocorticosteroid and folic acid used.**Key words:** juvenile rheumatoid arthritis, endothelial function.**Сведения об авторах:****Бережной Вячеслав Владимирович** — д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.**Романкевич Иванна Васильевна** — аспирант каф. педиатрии №2 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Статья поступила в редакцию 18.03.2014 г.

НОВОСТИ**Американский биолог рассказал, почему младенцы не спят по ночам**

Что происходит, если мать чаще кормит малыша ночью? Это время особенно важно для установления стабильной лактации — ее обеспечивает именно частое и регулярное прикладывание ребенка к груди, особенно в ночное время. Гормоны, поддерживающие лактацию, запускают механизм снижения фертильности у молодой матери, сокращая тем самым вероятность того, что у малыша в первый год-два жизни появится конкурент: брат или сестра. Этот механизм очень простой — у кормящей матери в первые 0,5–1,5 года жизни не восстанавливается месячный цикл, то есть не созревает и не готовится к оплодотворению яйцеклетка.

В то же время с точки зрения природы, чем больше детей, тем больше вероятности, что кто-то из них доживет до репродуктивного возраста. Но когда мать ухаживает за одним ребенком, его шансы на выживание серьезно увеличиваются. Интервал между родами — результат своеобразного баланса между двумя крайностями. И когда ребенок плачет будит мать по ночам,

чтобы она его в очередной раз покормила, он выступает в роли регулятора длины межродового интервала.

Профессор Хейг считает, что эволюционное преимущество у малыша, мать которого кормит его в любое время суток, было «существенным». Оно определялось именно задержкой в появлении других детей и таким образом позволяло значительно лучше бороться за скудные ресурсы в первобытные времена. Впрочем, ему возражают другие специалисты, в частности антрополог Джеймс Маккенна, который считает, что природа всего лишь добивалась, чтобы ребенок был как следует накормлен.

Еще относительно недавно врачи добивались того, чтобы матери кормили детей по режиму — раз в три часа. Сейчас уже доказано, что это может привести к сворачиванию лактации, особенно если гормональные процессы недостаточно сильны. Более того, для успешного формирования иммунной, нервной, пищеварительной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем необходимо, чтобы ребенок получал грудное молоко и физический контакт с мамой, как только он выразит такую потребность.

Источник: <http://medexpert.com.ua>

Р.І. Секелик, О.В. Острась, Є.О. Артеменко, А.О. Павлова, А.К. Куркевич

Діагностика аномального відходження лівої коронарної артерії від легеневої артерії

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ, Україна

Мета: дослідження стану діагностики аномального відходження лівої коронарної артерії від легеневої артерії (АЛКАЛА) в Україні та ефективності розробленого алгоритму діагностики даної вади серця.

Пацієнти і методи. Тридцять сім хворих з АЛКАЛА були прооперовані в ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії (НПМЦДКК) МОЗ України» з 2003 р. по 2013 р. Проведено аналіз діагнозів, які були встановлені пацієнтам при скеруванні у лікувальний заклад з різних регіонів України. Для виявлення найбільш типових діагностичних ознак АЛКАЛА проводили аналіз анамнестичних даних та вивчення медичних карт хворих.

Результати. Дослідження показало, що вірний діагноз був встановлений лише 7 (18,9%) хворим. У 27 (79,4%) випадках встановлено хибний діагноз. Найчастіше серед помилкових діагнозів були дилатаційна кардіоміопатія – у 7 (25,9%) пацієнтів та міокардит – у 5 (18,5%) хворих. У 4 (14,8%) пацієнтів помилково було встановлено діагноз вродженої мітральної недостатності, у 4 (14,8%) – дефект міжшлуночкової перетинки, у 3 (11,1%) – коарктацію аорти.

Висновки. Діагностика АЛКАЛА в Україні є малоєфективною. Збільшення кількості виявлених пацієнтів з АЛКАЛА протягом останніх років свідчить про ефективність розробленого в НПМЦДКК МОЗ України алгоритму діагностики.

Ключові слова: діагностика аномального відходження, ліва коронарна артерія, легенева артерія.

Вступ

Аномальне відходження лівої коронарної артерії від легеневої артерії (АЛКАЛА) є рідкісною патологією та становить 0,25–0,5% від усіх вроджених вад серця [1]. Таким чином, в Україні щорічно народжується близько 15–25 дітей з такою аномалією. Протягом першого року життя без хірургічного лікування помирає 90% хворих з АЛКАЛА, а в пацієнтів, які виживають, спостерігається ішемія міокарда, дисфункція лівого шлуночка, мітральна недостатність та високий ризик раптової смерті [1,3]. Крім ряду дискусійних питань, що стосуються хірургічного лікування аномалії, надзвичайно актуальною в Україні залишається проблема ранньої діагностики АЛКАЛА. Диференційна діагностика даної вади є складною, оскільки клінічна картина часто імітує ряд патологічних станів [1]. З метою оптимізації діагностичного процесу нами був розроблений алгоритм діагностики АЛКАЛА.

Метою роботи було дослідження стану діагностики АЛКАЛА в Україні та ефективності розробленого нами алгоритму діагностики даної вади серця.

Матеріал і методи дослідження

З 2003 по 2013 рр. в ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії» (НПМЦДКК) МОЗ України прооперовано 37 пацієнтів з АЛКАЛА. В усіх хворих хірургічну корекцію було проведено методом прямої реімплантації аномальної коронарної артерії в аорту [6,7].

Медіана віку досліджуваної групи хворих склала 4 місяці (від 9 днів до 216 місяців). Вік у 22 (59,4%) пацієнтів становив від 1 до 12 місяців. Крім того, в досліджуваній групі було 13 (35%) хворих старше 12 місяців та 2 (5,4%) новонароджених. Медіана маси тіла пацієнтів склала 5,5 кг (від 2,9 до 69 кг). Осіб жіночої статі було 24 (64,8%), чоловічої – 13 (35,2%).

Для діагностики на доопераційному етапі застосовували загальноклінічні та інструментальні методи обстеження: електрокардіографію (ЕКГ), ехокардіографію (ЕхоКГ), катетеризацію порожнин серця з ангіографією, комп'ютерну (КТ) та магнітно-резонансну томографію (МРТ).

З метою оцінки стану діагностики АЛКАЛА вивчали медичні карти пацієнтів та анамнестичні дані, що збирались при поступленні в ДУ «НПМЦДКК МОЗ України».

Результати дослідження та їх обговорення

Враховуючи невисоку частку АЛКАЛА у загальній структурі вроджених серцевих аномалій, лише невелика кількість фахівців в Україні має досвід діагностики цієї вади, внаслідок чого можна спостерігати значну кількість помилкових діагнозів під час проведення первинних обстежень. При скеруванні пацієнтів лікувальними закладами в ДУ «НПМЦДКК МОЗ України» діагноз АЛКАЛА був встановлений лише у 7 (18,9%) випадках.

Нами проведено аналіз спектра помилкових попередніх діагнозів у пацієнтів досліджуваної групи. Найчастіше серед хибних діагнозів були дилатаційна кардіоміопатія, яку виявлено у 7 (25,9%) пацієнтів, та міокардит, який діагностовано у 5 (18,5%) хворих. У 4 (14,8%) пацієнтів помилково було встановлено діагноз вродженої мітральної недостатності, і у 4 (14,8%) хворих – дефекту міжшлуночкової перетинки, у 3 (11,1%) випадках – коарктації аорти. Помилково також було встановлено наступні діагнози: аорто-пульмональне вікно, дефект міжпередсердної перетинки, коронарні фістули та аортальний стеноз. Інформації про попередній діагноз у трох пацієнтів не було.

Проведений аналіз демонструє високу частоту помилкових діагнозів у досліджуваній групі пацієнтів з АЛКАЛА, що загалом становить 27 (79,4%) випадків. Водночас можна спостерігати збільшення кількості виявлених пацієнтів протягом останніх років (рис. 1).

З метою оптимізації діагностичного процесу нами було розроблено алгоритм діагностики АЛКАЛА, який

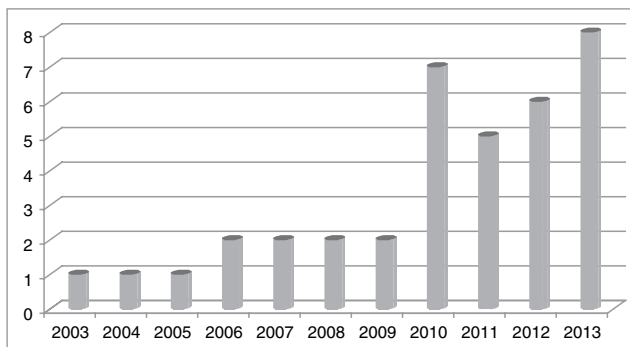


Рис. 1. Динаміка кількості пацієнтів, у яких діагностовано АЛКАЛА, з розподілом за роками

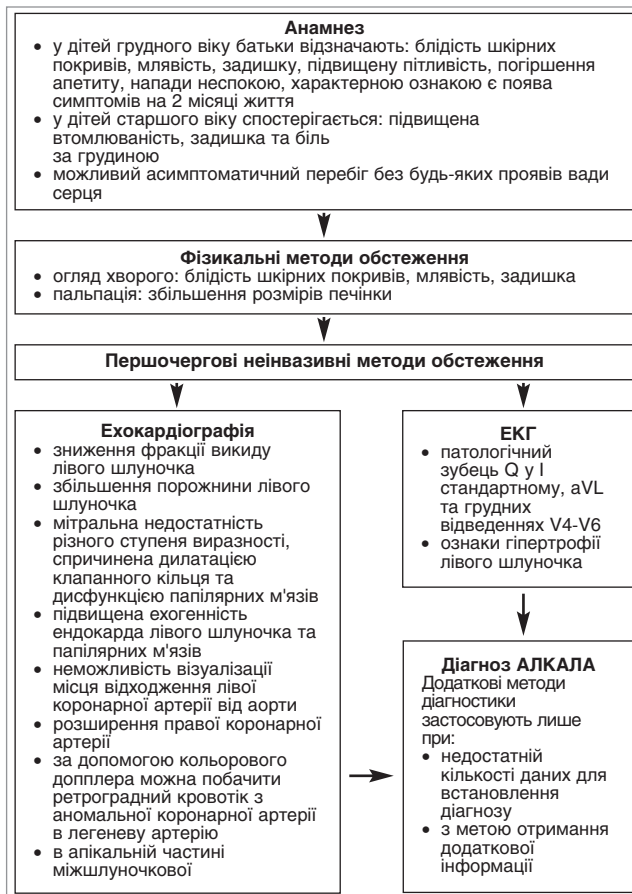


Рис. 2. Алгоритм діагностики АЛКАЛА

застосовується в ДУ «НПМЦДКК МОЗ України» протягом останніх років. В алгоритмі чітко прописані ключові ознаки вади та послідовність етапів діагностики, що необхідні для встановлення правильного діагнозу (рис. 2).

Діагностику АЛКАЛА слід починати зі збору анамнезу у батьків або хворої дитини. Зібраний анамнез дозволяє виявити ряд характерних симптомів даної вади серця. Для дітей грудного віку специфічними ознаками є: блідість шкірних покривів, млявість, задишка, підвищена пітливість, погіршення апетиту, напади неспокою та поява даних симптомів на 2 місяці життя [1]. У дітей старшого віку виявляється підвищена втомлюваність, задишка та біль за грудиною, а у частини хворих спостерігається асимптоматичний перебіг [1,3].

Наступним етапом діагностики є застосування фізикальних методів обстеження. Огляд хворого дозволяє виявити блідість шкірних покривів, млявість та задишку. При пальпації печінки можна встановити збільшені її розміри, а при аускультатії серця – ослаблення I тону та систолічний шум на верхівці.

Першочерговими неінвазивними методами обстеження, які у більшості випадків дозволяють встановити кінцевий діагноз, залишаються ЕКГ та ЕхоКГ. У більшості хворих з АЛКАЛА на електрокардіограмах виявляються ознаки перенесеного передньо-латерального інфаркту, що відображається патологічним зубцем Q у I стандартному, aVL та грудних відведеннях V4-V6 [3]. Ключовими ехокардіографічними ознаками АЛКАЛА є неможливість візуалізації місця відходження лівої коронарної артерії від аорти, дилатація правої коронарної артерії та ретроградний потік крові з аномальної коронарної артерії в легеневу артерію. Значне зниження фракції викиду та збільшення порожни-

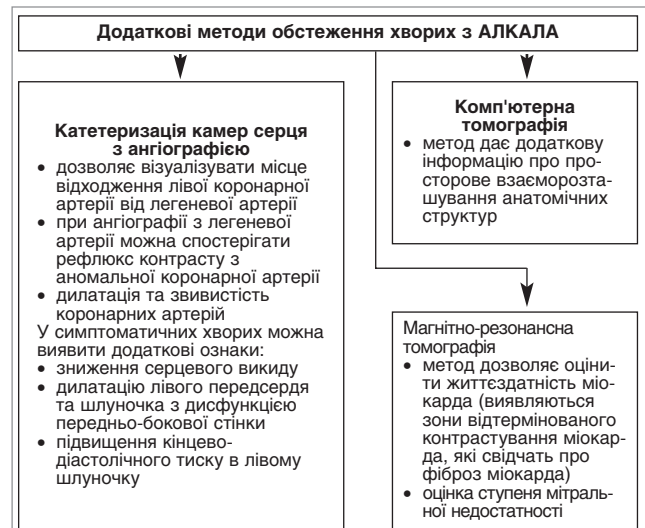


Рис. 3. Додаткові методи обстеження хворих з АЛКАЛА

ни лівого шлуночка спостерігається, як правило, у хворих грудного віку з інфальтильним типом вади [3,4]. У дітей старшого віку та дорослих дані показники лівого шлуночка залишаються в межах норми або мають незначні відхилення [1,3]. Мітральна недостатність різного ступеня є частою знахідкою у хворих з АЛКАЛА. Типовим механізмом недостатності є дилатація клапанного кільця та дисфункція папілярних м'язів [5,8]. Характерною ознакою також є підвищена ехогенність міокарда лівого шлуночка та папілярних м'язів. У випадку значного розвитку колатерального кровотоку за допомогою кольорової доплерографії можна спостерігати кровотік через колатеральні судини в апікальній частині міжшлуночкової перетинки [4].

Додаткові методи обстеження хворих з АЛКАЛА проводять лише у випадку недостатньої кількості даних для встановлення заключного діагнозу або з метою отримання додаткової інформації (рис. 3).

Ангіографія дозволяє чітко візуалізувати місце відходження лівої коронарної від легеневої артерії, рефлюкс контрасту з аномальної коронарної у легеневу артерію, дилатацію та звивистість коронарних артерій. У симптоматичних хворих зондування камер серця також виявляє зниження серцевого викиду, дилатацію лівого передсердя та шлуночка з дисфункцією передньо-бокової стінки, мітральну недостатність та легеневу гіпертензію [3].

Комп'ютерна томографія надає додаткову інформацію про просторове взаєморозташування анатомічних структур, а МРТ дозволяє оцінити життєздатність міокарда та ступінь мітральної недостатності [1–3].

Представлений алгоритм діагностики АЛКАЛА застосовується в ДУ «НПМЦДКК МОЗ України» починаючи з 2010 року. За період 2010–2013 рр. вірний діагноз було встановлено 26 хворим, а з 2003 р. по 2009 р. АЛКАЛА діагностовано лише у 11 хворих (рис. 1). Отже, запропонований нами алгоритм діагностики АЛКАЛА, який створений з метою оптимізації діагностичного процесу, дозволяє значно зменшити ймовірність встановлення помилкового діагнозу і, таким чином, знизити смертність при даній ваді серця.

Висновки

1. Велика кількість помилкових діагнозів свідчить про малоєфективну діагностику АЛКАЛА в Україні.

2. Збільшення кількості виявлених пацієнтів з АЛКАЛА протягом останніх років свідчить про ефективність розробленого алгоритму діагностики.

ЛІТЕРАТУРА

1. ALCAPA syndrome: not just a pediatric disease / Elena Pena, Elsie T. Nguyen [et al.] // *RadioGraphics*. — 2009. — Vol. 29. — P. 553—565.
2. ALCAPA: the role of myocardial viability studies in determining prognosis / Lorna P. Browne, Debra Kearney [et al.] // *Pediatr Radiol*. — 2010. — Vol. 40. — P. 163—167.
3. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery in adults: a comprehensive review of 151 adult cases and a new diagnosis in a 53-year-old woman / James M. Yau, Rajiv Singh, Ethan J. Halpern [et al.] // *Clin. Cardiol*. — 2011. — Vol. 3 (4). — P. 204—210.
4. Echocardiographic diagnosis of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery / Niksa Drinkovic, Eduard Margetic [et al.] // *European journal of echocardiography*. — 2008. — Vol. 9 — P. 309—310.
5. Reimplantation of anomalous left coronary artery from the pulmonary artery without mitral valve repair / Joseph Caspi, Timothy W. Pettitt, Charles Sperrazza [et al.] // *Ann Thorac Surg*. — 2007. — Vol. 84. — P. 619—623.
6. Surgical strategy to establish a dual-coronary system for the management of anomalous left coronary artery origin from the pulmonary artery / Bahaaldin Alsoufi, Ahmed Sallehuddin [et al.] // *Ann Thorac Surg*. — 2008. — Vol. 86. — P. 170—6.
7. Surgical treatment of anomalous coronary artery arising from the pulmonary artery / Leonardo S. Canale, Andrey J. O. Monteiro [et al.] // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. — 2009. — Vol. 8. — P. 67—69.
8. Walid Ben Ali Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: late results with special attention to the mitral valve / Walid Ben Ali, Pascal R. Vouhe // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. — 2009. — Vol. 36. — P. 244—249.

Диагностика аномального отхождения левой коронарной артерии от легочной артерии**Р.И. Секельк, О.В. Острась, Е.А. Артеменко, А.А. Павлова, А.К. Куркевич**

ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины», г. Киев, Украина

Цель: исследование состояния диагностики аномального отхождения левой коронарной артерии от легочной артерии (АЛКАЛА) в Украине и эффективности разработанного алгоритма диагностики данного порока сердца.**Пациенты и методы.** Тридцать семь больных с АЛКАЛА были прооперированы в ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии (НПМЦДКК) МЗ Украины» с 2003 г. по 2013 г. Проведен анализ диагнозов, которые были установлены пациентам при направлении в лечебное заведение из разных регионов Украины. Для выявления наиболее типичных диагностических признаков АЛКАЛА проводили анализ анамнестических данных и изучение медицинских карт больных.**Результаты.** Исследование показало, что правильный диагноз был установлен лишь 7 (18,9%) больным. В 27 (79,4%) случаях установлен ошибочный диагноз. Чаще всего среди неправильных диагнозов были дилатационная кардиомиопатия — у 7 (25,9%) пациентов и миокардит — у 5 (18,5%) больных. У 4 (14,8%) пациентов ошибочно установлен диагноз врожденной митральной недостаточности, у 4 (14,8%) — дефект межжелудочковой перегородки, у 3 (11,1) — коарктация аорты.**Выводы.** Диагностика АЛКАЛА в Украине малоэффективна. Увеличение количества выявленных пациентов с АЛКАЛА на протяжении последних лет свидетельствует об эффективности разработанного в НПМЦДКК) МЗ Украины алгоритма диагностики.**Ключевые слова:** диагностика аномального отхождения, левая коронарная артерия, легочная артерия.**Diagnostics of anomalous origin of the left coronary artery arising from pulmonary artery****R.I. Sekelyk, O.V. Ostras, E.A. Artemenko, A.A. Pavlova, A.K. Kurkevich**

Ukrainian Children's Cardiac Center, Kiev, Ukraine

Objective. The aim of this work was to study the efficiency of diagnostics of the anomalous origin of the left coronary artery from a pulmonary artery (ALCAPA) in Ukraine and the diagnostic algorithm for this cardiac anomaly introduced by us.**Patients and methods.** Thirty seven patients with ALCAPA were operated on in Ukrainian Children's Cardiac Center (UCCC) from 2003 to 2013. The patient's diagnoses by the time of direction in our center from the different regions of Ukraine were analyzed. The anamnesis and hospital charts were analyzed, aiming to recognize the most typical diagnostic signs of ALCAPA.**Results.** Research showed that a correct diagnosis has been made only in 7(18,9%) patients. 27(79,4%) patients were misdiagnosed. 7(25,9%) patients were misdiagnosed with dilated cardiomyopathy, 5(18,5%) patients — with myocarditis, 4(14,8%) patients — with congenital mitral insufficiency, 4(14,8%) patients — with ventricular septal defect and 3(11,1) patients — with coarctation of aorta. This diagnoses proved to be the commonest ones in misdiagnosing ALCAPA.**Conclusions.** Diagnostics of ALCAPA is ineffective in Ukraine. Increasing number of patients with ALCAPA correctly diagnosed during the last years proves the efficiency of the diagnostic algorithm introduced by us.**Key words:** diagnostics of the anomalous origin, left coronary artery, pulmonary artery.**Сведения об авторах:****Секельк Роман Игоревич** — хирург отделения сердечной хирургии новорожденных ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины». Адрес: г. Киев, ул. Чорновола, 28/1; тел.: (044) 284-03-37.**Артеменко Евгения Александровна** — кардиоревматолог детский ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины», ассистент каф. детской кардиологии и кардиохирургии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел./факс (044) 206 50 28**Павлова Анна Александровна** — мл. науч. сотр., кардиоревматолог детский ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины». Адрес: г. Киев, ул. Чорновола, 28/1; тел. (044) 238-78-07.**Острась Алексей Виталиевич** — мл. науч. сотр., кардиоревматолог детский консультативно-поликлинического отделения ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины». Адрес: г. Киев, ул. Чорновола, 28/1; тел. (044) 238-78-07.**Куркевич Андрей Казимирович** — ст. науч. сотр., к. мед. н., кардиоревматолог детский ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины». Адрес: г. Киев, ул. Чорновола, 28/1; тел. (044) 238-78-07.

Статья поступила в редакцию 6.03.2014 г.

Міністерство охорони здоров'я України

Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді

Наказ МОЗ України №59 від 29.01.2013

Київ – 2013

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
Від 29.01.2013 р. №59

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі:

АлАТ – аланін амінотрансфераза
АсАТ – аспаргатамінотрансфераза
ВХ – виразкова хвороба
ВХШ – виразкова хвороба шлунку
ГГТП – гамаглутамінтранспептидаза
ДПК – дванадцятипала кишка
ЖМ – жовчний міхур
ЗЖП – загальний жовчний проток
НР – Helicobacter Pylori інфекція
СОШ – слизова оболонка шлунку
ФРБТ – функціональні розлади біліарного тракту
ФГДС – фіброгастродуоденоскопія
ХГД – хронічний гастродуоденіт
ХГ – хронічний гастрит

А. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

А. 1 Діагноз: Функціональні розлади жовчного міхура та сфінктера Одді

А. 2 Шифр згідно МКХ-10:

- K82.8 – дискінезія (функціональний розлад жовчного міхура)
- K83.4 – спазм сфінктера Одді (СФО)

А. 3 Потенційні користувачі: дитячі гастроентерологи, лікарі-педіатри, лікарі загальної практики-сімейної медицини, організатори охорони здоров'я

А. 4 Мета протоколу: стандартизувати медичну допомогу дітям із функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді.

А. 5 Дата складання – 2012 р.

А. 6 Дата планового перегляду протоколу – 2017 р

Б. 1 ЕПІДЕМІОЛОГІЯ:

Виразкова хвороба (ВХ) – хронічне рецидивуюче захворювання, що характеризується формуванням виразкового дефекту в шлунку і (або) ДПК на тлі запальних змін слизової оболонки шлунку (СОШ) і ДПК, схильне до прогресування, із залученням у патологічний процес інших органів і систем, розвитком ускладнень, що загрожують життю хворого. Захворювання поліетіологічне, генетично детерміноване.

У структурі патології біліарного тракту ФРБТ складають за даними різних авторів 65–85 %, переважно при різних захворюваннях органів травлення у дітей шкільного віку. У дітей дошкільного віку найчастіше зустрічаються ізольовані ФРБТ.

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
Б. 2. 1 Амбулаторний етап		
Діти з підозрою на ФРБТ повинні бути обстежені	Світовий досвід лікування дітей свідчить, що рання діагностика та лікування ФРБТ підвищує якість життя пацієнта [Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders, 2006] (Рівень доказовості С)	Обстеження та спостереження лікарем -дитячим гастроентерологом, педіатром чи лікарем загальної практики-сімейної медицини.
Лікування в амбулаторно-поліклінічних умовах	Підтверджується даними клінічної практики та кафедри дитячої гастроентерології та нутріціології ХМАПО	Амбулаторне лікування (можливе лікування в умовах денного стаціонару).
Б. 2.2 Стаціонарний етап		
Госпіталізація в стаціонар здійснюється для встановлення діагнозу ФРБТ	Підтверджується даними клінічної практики та кафедри дитячої гастроентерології та нутріціології ХМАПО	Тривалість лікування: 2 тижні, амбулаторно (можливе лікування в умовах денного стаціонару).

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
Б. 2.3 Діагностика		
Встановлення діагнозу ФРБТ	Світовий досвід лікування дітей свідчить, що рання діагностика та лікування ФРБТ підвищує якість життя пацієнта [Rome III: The functional Gastrointestinal Disorders, 2006] (Рівень доказовості С)	Об'єм діагностики: Копрограма; біохімічне дослідження сироватки крові: рівень холестерину, лужної фосфатази, ГТП, білірубину загального і фракції, АсАТ, АлАТ, амліази та ліпази. Мікроскопічне і біохімічне дослідження жовчі (при наявності біліарного сладжа). Інструментальні: динамічна УЗ холецистографія — ехосонаографічне дослідження з визначенням функціонального стану жовчного міхура та сфінктера Одді (типу функціональних розладів біліарного тракту). За показаннями: ФГДС, холецистографія, фракційне дуоденальне зондування, бактеріологічне, біохімічне та мікроскопічне дослідження жовчі.
Б. 2.4 Лікування		
Дітям із ФРБТ необхідно вносити корективи щодо харчування	Підтверджується даними клінічної практики та кафедри дитячої гастроентерології та нутриціології ХМАПО [Захворювання органів травлення у дітей (стандарти діагностики та лікування), Ю.В.Белоусов, 2007] (Рівень доказовості D)	Організація режиму харчування: показано 4–5 разове харчування, виключаються продукти з холекінетичною дією при ФРБТ із гіперфункцією; при ФРБТ із гіпофункцією доцільно вживати продукти із холекінетичною дією.
Діти з ФРБТ повинні проходити медикаментозне лікування	Досвід лікування дітей у світі доводить, що патогенетична медикаментозна терапія сприяє більш швидкому усуненню клінічних проявів захворювання, скорочує терміни госпіталізації (Рівень доказовості С)	А. Гіперкінетичний (гіпертонічний) тип: <ul style="list-style-type: none"> седативні препарати — натрію бромід, транквілізатори у вікових дозах; (тривалість курсу і вибір препарату залежить від ступеня виразності неврологічних розладів, які визначаються неврологом); холеспазмолітичні препарати: дротаверин в дозі 1–1,5 мг/кг 3 рази на добу, пінаверіум бромід по 50–100 мг 3 рази на добу дітям від 12 років, гімекромон дітям від 5 років по 200–600 мг на добу у 3 прийоми, прифініум бромід із моменту народження в дозі 1 мг/кг на добу п/ш, в/м, в/в; у формі сиропу — три рази на добу внутрішньо, до 3 міс. — по 1 мл, від 3 міс. до 12 міс. — по 1–2 мл, від 1 року до 6 років по 5–10 мл, 6–12 років по 10–20 мл кожні 6–8 годин; у формі пігулок — дітям 6–12 років по 15–30 мг три рази на добу, після 12 років — по 30–60 мг три рази на добу, холеретики (препарати, що стимулюють синтез жовчі, у тому числі, що містять екстракт жовчі): істинні (стимулюють синтез жовчних кислот) — урсодезоксихолева кислота у вигляді суспензії (індукує холерез збагаченням бікарбонатами), призначають у дозі 5–10 мг/кг на добу, добову дозу розділяють на 2 прийоми (в одній мірній ложці знаходиться 250 мг УДХК) та гідрохолеретики (стимулюють синтез водяного компонента жовчі) — мінеральні води по 3–5 мл на кг ваги три рази на день. Тривалість курсу — 2–3 тижні. Б. Гіпокінетичний (гіпотонічний) тип: <ul style="list-style-type: none"> холеретики (препарати, що стимулюють синтез жовчі, у тому числі, що містять екстракт жовчі): істинні (стимулюють синтез жовчних кислот) — урсодезоксихолева кислота у вигляді суспензії призначають в дозі 5–10 мг/кг на добу, добову дозу розділяють на 2 прийоми та гідрохолеретики (стимулюють синтез водяного компонента жовчі) — мінеральні води по 3–5 мл на кг ваги три рази на день. Тривалість курсу — 2–3 тижні. холекінетики (препарати, що стимулюють скорочення жовчного міхура): порошок кореня куркуми 50–100 мг 3 рази на добу, екстракт листя артишоку по 1/4–1/2 ч.л. 3 рази на добу, олії рослинні (соняшникова, кукурудзяна, маслинова), насіння льону. Тривалість курсу — 2–3 тижні; за показаннями — прокінетики: домперидон дітям із 3 до 12 років по 0,25–0,5 мг/кг маси, дітям старше 12 років по 10 мг 3 рази на добу за 15–30 хв. до вживання їжі, за показаннями, 7–10 днів; тюбажі 2 рази на тиждень № 5–7 при гіпотонічній формі з мінеральною водою (середня мінералізація) по 100–200 мл на прийом.
Критерії якості лікування	Підтверджується даними клінічної практики та кафедри дитячої гастроентерології та нутриціології ХМАПО	Відсутність клінічних проявів та ехографічних ознак ФРБТ (відновлення кінетико-тонічної функції біліарного тракту).
Б. 2.5 Диспансерний нагляд		
Діти з ФРБТ повинні перебувати під диспансерним спостереженням протягом трьох років позапрístupного періоду	Підтверджується даними клінічної практики та кафедри дитячої гастроентерології та нутриціології ХМАПО	Із диспансерного нагляду можна зняти при відсутності патологічних змін після лабораторно-інструментального обстеження. Огляд лікарем загальної практики-сімейної медицини або педіатром — 2 рази на рік; дитячим гастроентерологом — 1 раз на рік; отоларингологом, стоматологом — за необхідністю. Обсяг контрольно-діагностичних обстежень: копрограма — 1 раз на рік, УЗД органів черевної порожнини — 1 раз на рік, дуоденальне зондування та біохімічне дослідження жовчі — 1 раз на рік (при наявності показань). Протицидивне лікування: 2 рази на рік (на першому році), далі — 1 раз на рік. Обсяг лікування залежить від періоду захворювання та стану дитини (дієтотерапія, холеретики, холекінетики, бальнеотерапія; при гіперкінетичному типі — мінеральні води малої мінералізації та малої газонасиченості (Березовська, Нафтуся та інш.) 3–5 мл/кг маси на 1 прийом 3 рази на добу протягом 1–1,5 міс.; при гіпокінетичному типі — мінеральні води середньої мінералізації та середньої газонасиченості (Лужанська, Моршинська та інш.) по 3–5 мл на 1 кг маси на прийом 3 рази на добу протягом 1 міс.).
Б. 2.6 Санаторно-курортне лікування		
Санаторно-курортне лікування показано в фазі ремісії ФРБТ	Наказ МОЗ України від 12.01.2009 № 4 "Про направлення дітей на санаторно-курортне лікування в санаторно-курортні заклади (крім туберкульозного профілю)"	Направлення в санаторій та обстеження здійснюється лікарем - дитячим гастроентерологом, педіатром.
Тривалість санаторно-курортного лікування		24–30 днів.

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
Основні принципи відновлювального лікування	Наказ МОЗ України від 28.05.2009 № 364 "Про затвердження клінічних протоколів санаторно-курортного лікування дітей у санаторно-курортних закладах України" (Рівень доказовості С)	<p>Об'єм діагностики <i>Обов'язкові лабораторні дослідження:</i> загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, копрограма. <i>Додаткові лабораторні дослідження:</i> біохімічний аналіз крові (загальний білірубін та його фракції, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, загальний білок та білкові фракції, загальний холестерин, амілаза крові), цукор крові. Обов'язкові інструментальні дослідження: УЗД органів черевної порожнини (за необхідністю).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Дієта № 5п</i> з обмеженням тваринних жирів та відносним збільшенням жирів рослинного походження, білків рослинного та тваринного походження. • <i>Мінеральні води</i> призначаються з урахуванням типу дискінетичних порушень. За умов гіперкінетичних розладів рекомендовано води малої мінералізації з переважанням іонів сульфату, гідрокарбонату, хлору, натрію, магнію, містяться органічні речовини. Для посилення антіспастичного ефекту мінеральну воду призначають хворим при T 40–45°C. Час прийому води — за 30–60 хв. до їжі залежно від стану кислотоутворюючої функції шлунка невеликими ковтками 3 рази на день (разова доза 5 мл/кг маси тіла). <p>При гіпокінетичних розладах показані води середньої мінералізації з переважанням іонів сульфату, гідрокарбонату, магнію, натрію. За умов вираженої гіпотонії мінеральні води призначати за T 18–20°C за 30–90 хв. до їжі 3 рази на день (5 мл/кг маси тіла). Для посилення жовчовиділення 1 раз на тиждень рекомендовано беззондові тюбажі з вживанням мінеральної води малої мінералізації (з грілкою на правому підребер'ї 45-60 хвилин).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Пелоїдотерапія.</i> • <i>Апаратна фізіотерапія:</i> <ul style="list-style-type: none"> — електрофорез гязі; — електрофорез пелоїдину чи пелоїдодистилляту; — синусоїдальні модульовані струми (СМС); — хвилі дециметрового діапазону (ДМХ); — електрофорез; — електросон. • <i>Водолікування.</i> • <i>Кліматотерапія</i> включає аеротерапію, повітряні, сонячні ванни, морські купання за загальноприйнятою методикою. • <i>Руховий режим:</i> ранкова гігієнічна гімнастика, групова лікувальна фізкультура, дозована ходьба.

В. КЛАСИФІКАЦІЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ ЖОВЧНОГО МІХУРА ТА СФІНКТЕРА ОДДІ (Римський III Консенсус, 2006)

Е. Функціональний розлад жовчного міхура та сфінктера Одді

- E1. Функціональний розлад жовчного міхура
- E2. Функціональний біліарний розлад сфінктера Одді
- E3. Функціональний панкреатичний розлад сфінктера Одді

За локалізацією:

- A. Дисфункція жовчного міхура.
- B. Дисфункція сфінктера Одді.

За етіологією:

- A. Первинні.
- B. Вторинні.

За функціональним станом:

- A. Гіпофункція або гіперфункція жовчного міхура.
- B. Спазм або недостатність сфінктера Одді.

Клінічні форми ФРБТ:

- гіперкінетично-гіпертонічна
- гіперкінетично-гіпотонічна
- гіпокінетично-гіпотонічна
- гіпокінетично-гіпертонічна

(м.б. варіанти поєднання з нормальним тонусом сфінктерів або кінетикою жовчного міхура)

Г. ДІАГНОСТИЧНА ПРОГРАМА

Г. 1 Діагностичні дослідження:

Анамнез — тривалість захворювання більше 3-х місяців, спадкоємна схильність, аномалії розвитку жовчного міхура та жовчовивідних шляхів.

Скарги при гіперфункції: біль у правому підребер'ї, області пупка нападopodobний через 20–30 хвилин після прийому їжі, фізичного чи емоційного навантаження, зниження апетиту, стомлюваність, емоційна лабільність.

Скарги при гіпофункції: тупий, ниючий біль у правому підребер'ї після прийому їжі через 60–90 хв., фізичного навантаження; нудота, блювота, гіркота в роті, стомлюваність, емоційна лабільність, запаморочення та ін.

Об'єктивне дослідження: біль при пальпації у правому підребер'ї, області пупка, можливі позитивні міхурові симптоми, при гіпокінетичному типі — збільшення розмірів печінки (м'яка, рухлива, безболісна, швидко скорочується після застосування холекінетиків), можливо — дистальний гіпергідроз, патологічний дермографізм, схильність до артеріальної гіпертонії, функціональний систолічний шум.

Клінічні синдроми: диспептичний, больовий, астено-вегетативний, холестатичний. Діагностика: діагноз ФРБТ (дискінезії або дисфункції біліарного тракту) визначається за сукупністю скарг, клініко-анамнестичних даних, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Лабораторні дослідження:

1. Копрограма — підвищення нейтрального жиру, значне підвищення кількості жирних кислот, внутрішньоклітинного крахмалу, клітковини (недостатність жовчовидділення).

2. Біохімічне дослідження сироватки крові — підвищення рівня холестерину, лужної фосфатази, ГГТП, загального білірубину за рахунок прямої фракції (можливі зміни при гіпофункції жовчного міхура, дисфункції СФО). Показники амілази /ліпази у межах норми.

Інструментальні дослідження:

1. УЗ дослідження.

Для оцінки моторної функції жовчного міхура та тону сфінктерів біліарного тракту використовується динамічна УЗ холецистографія з використанням холекінетичного сніданка (яєчні жовтки, розчин сорбіту, 1–2 пігул. холіверу та інш.). Вимірювання об'єму жовчного міхура (ЖМ) виконується натощак та після стимуляції через 5, 15, 30, 40, 60 хвилин. При УЗ холецистографії реєструються фази скорочення жовчного міхура. Перша фаза триває 4–6 хв., зумовлена станом СФО, подовження цієї фази свідчить про спазм СФО. Друга фаза триває приблизно 15 хв., зумовлена станом СФО, об'єм ЖМ зменшується на 29–31%. Третя фаза триває до 30 хв., зумовлена станом сфінктера Люткенса, об'єм ЖМ подальше зменшується на 30–35%. Четверта фаза — подальше скорочення ЖМ на 33% — 65% у порівнянні з початковим об'ємом. При гіперкінетичному типі дисфункції ЖМ об'єм жовчного міхура скорочується більше, ніж на 65% на 60–90 хв. після прийому холекінетика; при гіпокінетичному типі — менше, ніж на 33%.

2. За показаннями — дуоденальне зондування з подальшим біохімічним дослідженням (концентрація сумарних жовчних кислот, холестерину, фосфоліпідів, білірубину, визначення індексів літогенності) та мікроскопією жовчі (виявлення кристалів холестерину, білірубінату кальція) для оцінки літогенності жовчі.

3. За показаннями — ФГДС — оцінка слизової оболонки стравоходу, шлунку, 12-ти палкої кишки; дуоденального сосочка.

Г. 2 Діагностичні критерії функціонального розладу жовчного міхура

Діагностичні критерії функціонального розладу жовчного міхура: біліарний біль у поєднанні з нормальними показниками печінкових ферментів, кон'югованого білірубину, амілази / ліпази (при гіпокінетичному типі дисфункції можливий помірно виражений біохімічний синдром холестазу — підвищення рівня сироваткового холестерину, лужної фосфатази, ГГТП, загального білірубину за рахунок прямої фракції); дисфункція жовчного міхура за результатами УЗД.

Г. 3 Діагностичні критерії функціонального біліарного розладу СФО

Біліарний біль у поєднанні з нормальними показниками рівня амілази /ліпази; можливо підвищення рівня трансаміназ, лужної фосфатази, прямої фракції білірубину, за часом пов'язаних із нападами болю; розширення ЗЖП після проведення стимульованого жирною їжею теста — ознака дисфункції СФО (гіпертонус).

Г. 4 Діагностичні критерії функціонального панкреатичного розладу

Епігастральний біль у поєднанні з підвищенням рівня амілази / ліпази сироватки крові; можливо, ознаки біохімічних проявів синдрому холестазу.

Д. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

№ п/п	Індикатори	Порогове значення					Методика вимірювання (обчислення)	Заходи впливу
		2013	2014	2015	2016	2017		
1	Забезпечення навчання медичного персоналу медико-організаційним технологіям клінічного протоколу	75 %	80 %	85 %	90 %	95 %	Кількість одиниць медичних працівників, які задіяні у виконанні медико-організаційних технологій даного клінічного протоколу і пройшли навчання x100/ загальна кількість медичних працівників, які задіяні у виконанні клінічного протоколу (фізичних осіб)	Наявність наказу по закладу про впровадження клінічного протоколу, забезпечення мотивації медичного персоналу до впровадження клінічного протоколу
2	Відсутність клінічних проявів протягом року спостереження	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	Кількість дітей, у яких не реєструється клінічні прояви протягом року x100/ кількість дітей, які звернулися в лікувальний заклад з приводу ФРБТ	Проведення лікувальних заходів у повному обсязі відповідно до клінічного протоколу
3	Відсутність ехографічних ознак ФРБТ	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	Кількість дітей, у яких не реєструється ехографічних ознак ФРБТ протягом року x100/кількість дітей, які звернулися в лікувальний заклад з приводу ФРБТ і мали ехографічних ознак ФРБТ	Проведення лікувальних заходів у повному обсязі відповідно до клінічного протоколу
4	Після санаторно-курортного лікування поліпшення самопочуття, нормалізація розмірів печінки, поліпшення лабораторних показників, поліпшення адаптаційно-приспосувальницького потенціалу організму	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	Кількість дітей, у яких не реєструється загострення хвороби протягом року після санаторно-курортного лікування x100/кількість дітей, які звернулись у лікувальний заклад після санаторно-курортного лікування протягом року з приводу загострення захворювання	Проведення лікувальних заходів у повному обсязі відповідно до клінічного протоколу

Директор Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги МОЗ України

М. К. Хобзей

Міністерство охорони здоров'я України

Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки

Наказ МОЗ України №59 від 29.01.2013

Київ – 2013

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
Від 29.01.2013 р. №59

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі:

- ВХ** – виразкова хвороба
ВХШ – виразкова хвороба шлунка
ДПК – дванадцятипала кишка
МКХ-10 – міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я 10-го перегляду
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я України
НР – *Helicobacter Pylori* інфекція
СО – слизова оболонка
СОШ – слизова оболонка шлунка
УЗД – ультразвукова діагностика
ХГД – хронічний гастродуоденіт
ХГ – хронічний гастрит

А. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

А. 1 **Діагноз:** Виразкова хвороба

А. 2 **Шифр згідно МКХ-10:** K25, K26

- K25 – виразка шлунка (виразкова хвороба шлунка), включаючи пептичну виразку пілоричного й інших відділів шлунку.
- K26 – виразка дванадцятипалої кишки (виразкова хвороба ДПК), включаючи пептичну виразку всіх відділів ДПК.

А. 3 Потенційні користувачі: дитячі гастроентерологи, лікарі-педіатри, лікарі загальної практики-сімейної медицини, організатори охорони здоров'я

А. 4 Мета протоколу: стандартизувати медичну допомогу дітям дітям із виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки.

А. 5 Дата складання – 2012 р.

А. 6 Дата планового перегляду протоколу – 2017 р

Б. 1 ЕПІДЕМІОЛОГІЯ:

Виразкова хвороба (ВХ) – хронічне рецидивуюче захворювання, що характеризується формуванням виразкового дефекту в шлунку і (або) ДПК на тлі запальних змін слизової оболонки шлунку (СОШ) і ДПК, схильне до прогресування, із залученням у патологічний процес інших органів і систем, розвитком ускладнень, що загрожують життю хворого. Захворювання поліетіологічне, генетично детерміноване.

Патофізіологічне формування ВХ обумовлене порушеннями рівноваги між факторами «агресії» та факторами «захисту» гастродуоденальної СО, завжди з перевагою агресивних компонентів (агресивна дія кислотно-пептичного, рефлюксового, інфекційного й інших ульцерогенних факторів при зниженні резистентності СОШ і ДПК у результаті запалення, метаплазії, атрофії, частіше обумовлених контамінацією НР).

У структурі патології органів травлення на долю виразкової хвороби приходить 1,7–16 %. Розповсюдженість ВХ серед дитячого населення України складає 0,4–4,3 %.

Пік захворюваності припадає на 9–11 років у дівчат і на 12–14 років – у хлопчиків.

Спадкова схильність при виразковій хворобі має місце у 45–75 % хворих. У переважній більшості випадків у дітей зустрічається ВХ ДПК – 82–87 %, ВХШ – 11–13 %, сполучена форма – ВХШ і ДПК – 4–6 %. При загостренні ВХ звичайно виявляється рецидивуюча виразка (гостра ерозія), найчастіше асоційована з *Helicobacter Pylori* (НР+ ВХШ – 68–70 % випадків, НР+ ВХ ДПК – 88–98 % випадків).

Б. 2 ПРОТОКОЛ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
Б. 2.1 Амбулаторний етап		
Діти з підозрою на ВХ ДПК і ВХШ повинні пройти комплексне обстеження	Світовий досвід лікування дітей свідчить, що рання діагностика ХГД зменшує ризик розвитку ускладнень (Рівень доказовості А)	Обстеження та спостереження лікарем — дитячим гастроентерологом, педіатром чи лікарем загальної практики-сімейної медицини.
Обстеження пацієнтів із підозрою на ВХ ДПК і ВХШ здійснюється амбулаторно та стаціонарно	Діагноз ВХ ДПК і ВХШ встановлюється лікарем згідно класифікаційних критеріїв	Забезпечення своєчасного встановлення діагнозу ВХ ДПК і ВХШ
Лікування в амбулаторно-поліклінічних умовах	Підтверджується даними клінічної практики та кафедри дитячої гастроентерології та нутриціології ХМАПО	Після стаціонарного лікування при репарації виразки (фаза неповної ремісії) лікування продовжують в амбулаторно-поліклінічних умовах.
Б. 2.2 Стаціонарний етап		
Госпіталізація в стаціонар здійснюється у разі неможливості адекватної медикаментозної терапії або несприятливого варіанту перебігу ВХ ДПК і ВХШ	Направлення на госпіталізацію здійснюється лікарем	Хворі на ВХ ДПК і ВХШ госпіталізуються для обстеження та стаціонарного лікування.
Тривалість стаціонарного лікування	Підтверджується даними клінічної практики та кафедри дитячої гастроентерології та нутриціології ХМАПО	При ВХ — 25–28 днів, при важкому перебігу — до 6–8 тижнів. При репарації виразки (фаза неповної ремісії) лікування продовжують в амбулаторно-поліклінічних умовах.
Б. 2.3 Діагностика		
Встановлення діагнозу ВХ ДПК і ВХШ	Світовий досвід лікування дітей свідчить, що рання діагностика ВХ ДПК і ВХШ зменшує ризик розвитку ускладнень (Рівень доказовості А)	Об'єм діагностики: Загальний аналіз крові, сечі, аналіз калу на сховану кров (реакція Грегерсена), протеїнограма, езофагогастроуденоскопія з прицільною біопсією СОШ і ДПК, а також (при необхідності) периульцерозної зони, визначення наявності інфекції НР (інвазивними і неінвазивними методами) При наявності показань: визначення групи крові та резус-фактору, гістологічне дослідження біоптатів, інтрагастральна рН-метрія, УЗД органів черевної порожнини для виявлення супутньої патології печінки, жовчовивідних шляхів, підшлункової залози, рентгенологічне дослідження, імунограма. Примітка: результати лікування загострення при ВХ завжди оцінюються клінічними і ендоскопічними дослідженнями в динаміці. Обов'язковий ендоскопічний контроль загоєння виразки.
Б. 2.4 Лікування		
Основні принципи лікування ВХ залежать від топографії виразкового дефекту (ДПК або шлунок), періоду хвороби, тяжкості перебігу, наявності ускладнень, зв'язку з НР.	Досвід лікування дітей у світі доводить, що терапія ВХ ДПК і ВХШ повинна бути комплексною [NASPGHAM Medical Position Papers: Helicobacter pylori infection in children, 2000; Helicobacter pylori infection in children: a consensus statement. European Pediatric Task Force on Helicobacter pylori, 2002] (Рівень доказовості А)	Середній курс медикаментозного лікування загострення ВХ ДПК — 4–6 тижнів, ВХШ — 6–8 тижнів. Питання про призначення підтримуючої терапії, кратність, обсяг і час проведення протирецидивних курсів лікування зважається індивідуально. При загостренні: 1) Вибір режиму харчування (призначення дієтичного харчування з поступовим переходом від столу № 1а, № 1 до столу №5), вибір рухового режиму (оберігаючий, ЛФК). 2) Індивідуальний підбір комплексного лікування з урахуванням етіології, провідних патогенетичних механізмів і клініко-ендоскопічного симптомомокомплексу. При НР-асоційованій ВХ лікування починають з ерадикації НР (додаток 1). Паралельно або відразу по закінченні ерадикаційного лікування призначається антисекреторна терапія (селективні блокатори H2 рецепторів гістаміну 2–4 покоління (групи ранітидину, фамотидину) чи блокатори H+/K+ — АТФази (групи омепразолу, пантопразолу та інш.) терміном на 3–4 тижні з поступовим скасуванням або призначенням підтримуючої дози (до 6–8 тижнів). Ранітидин (та аналоги) — 150–300 мг/добу в 2 прийоми зранку і ввечері до їжі; фамотидин (та аналоги) — 20–40 мг/добу переважно одноразово ввечері незалежно від прийому їжі (о 18–20 годині); омепразол та інш. — 10–40 мг/добу одноразово зранку перед сніданком; пантопразол 20–40 мг/добу одноразово зранку перед сніданком. Після скасування антихелікобактерної терапії і зниження дози антисекреторних препаратів на термін 3–4 тижні призначають: комплексні антациди (алюмінію фосфат, сполуки алюмінію, магнію, кальцію та ін.) по 5–15 мл (1/2–1 табл.) 2–3 рази на день через 1,5–2 години після їжі; препарати альгінової кислоти на 2–4 тижні, цитопротектори (сметит, сукральфат, препарати кореня солодцю, лакричного кореня, синтетичні аналоги простагландинів, даларгін); сметит по 0,5–1 пакетіку 2–3 рази на день за 30 хвилин до їжі; сукральфат по 0,5–1 г 4 рази на день за 0,5–1 години до їжі; ліквіритон (чи інші препарати з кореню солодцю) по 0,05–0,1 г 3 рази на день до їжі; мізопростал по 0,1 г 3–4 рази на день з їжею та на ніч; даларгін — в/м (або назальним електрофорезом) по 0,001 г (1 мл) 1–2 рази на день 10–14 днів; репа ранти (обліпіхова олія, тиквеол, спіруліна, аекол, препарати прополісу, алое); імунокоректори (рослинного походження). При порушенні моторики (рефлюкси, дуоденостаз) — прокінетики (домперидон) на 2 тижні або регулятори моторики — тримебутина малаєт дітам від 6 міс. 5 мг/кг на добу в 2–3 прийоми за 30 хв. до їжі 10–14 днів.

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
Дітям із ВХ ДПК і ВХШ за необхідністю призначається симптоматичне лікування	Досвід лікування дітей доводить, що симптоматична медикаментозна терапія сприяє більш швидкому усуненню клінічних проявів захворювання, скорочує терміни госпіталізації [Захворювання органів травлення у дітей (стандарти діагностики та лікування), Ю.В.Белоусов, 2007] (Рівень доказовості D)	Седативні препарати (за призначенням невролога); антистресорні препарати (сибазон) після консультації з неврологом у віковому дозуванні на 10–14 днів; спазмолітини (мебеверин призначають дітям від 6 років у дозі 2,5 мг/кг на добу 2 рази на день за 20 хв. до їжі, папаверин по 0,005–0,06 г 2 рази на добу, дротаверин 40–200 мг/добу в 2–5 прийоми; прифінія бромід 1мг/кг/добу протягом 7–15 днів — парентерально на 5–7 днів, при необхідності продовжити per os ще на 7–10 днів.
При наявності ускладненої ВХ показане лікування в спеціалізованих хірургічних стаціонарах (відділеннях)	Підтверджується даними клінічної практики та кафедри дитячої гастроентерології та нутріціології ХМАПО	Ускладнення ВХ, при яких показане лікування в хірургічних стаціонарах: — Кровотеча — кривава блювота, дьогтеподібний стул, бліді шкіра та слизові оболонки, запаморочення, холодний піт, прискорення рульсу, падіння АТ; — Перфорація виразки — гострий «кінжальний» біль, блювота, блідість лица, холодні кінцівки, змушене положення з приведеними до живота колінами, втягнутий живіт, напруження передньої черевної стінки; — Стеноз — інтенсивний стійкий біль за грудиною і у верхній половині живота, відчуття переповнення після їжі, відрижка, блювота, що приносить полегшення, зневоднення, зниження маси тіла; — Пенетрація в інші органи травлення (найчастіше в голівку підшлункової залози) — значне посилення больового синдрому, біль не пов'язаний з прийомом їжі, в зоні патологічного процесу — виражена пальпаторна болючість, запальний інфільтрат, субфебрильна температура, лейкоцитоз, прискорення ШОЕ. При всіх цих станах показане лікування в спеціалізованих хірургічних стаціонарах (відділеннях). Обсяг і термін лікування визначає дитячий хірург. Після хірургічної допомоги хворих переводять до спеціалізованого гастроентерологічного відділення для визначення подальшої схеми лікування та диспансерного нагляду. При неповній ремісії — підтримуюче лікування (тривалість і обсяг зважуються індивідуально).
Критерії якості лікування	Підтверджується даними клінічної практики та кафедри дитячої гастроентерології та нутріціології ХМАПО	Відсутність клініко-ендоскопічних проявів хвороби (повна ремісія) із двома негативними тестами на НР, відновлення не тільки цілісності, але і функціональної спроможності СО.
Б. 2. 5 Диспансерний нагляд		
Діти з ВХ ДПК і ВХШ повинні перебувати під диспансерним спостереженням протягом 5 років при гострій ерозії, постійно — при рецидивуючій виразці	Підтверджується даними клінічної практики та кафедри дитячої гастроентерології та нутріціології ХМАПО	Огляд лікаря загальної практики — сімейної медицини або педіатра — 2 рази на рік, дитячого гастроентеролога — 2 рази на рік. Ендоскопічний контроль — 1 раз на рік (або за необхідністю). ФГС контроль проводиться при наявності скарг, а також при позитивних результатах калу на приховану кров або дихального тесту на Н. pylori. При виявленні на ФГС загострення виразкової хвороби або активного Н. pylori- асоційованого гастродуоденіту лікування починають із першого етапу. При необхідності, за призначенням — огляд спеціалістів (ЛОР, стоматолог, невролог та ін) — 1 раз на рік. Протирецидивне лікування: проводиться при відсутності скарг і від'ємних результатах дихального тесту 2 рази на рік (наприкінці зими та восени) і має профілактичну загальноукріплюючу направленість. При сприятливому перебігу ВХ — проведення протирецидивного лікування в умовах поліклініки (або денного стаціонару). Об'єм і тривалість протирецидивного лікування вирішують індивідуально. Поряд із призначенням режиму та дієти (стіл №1 або №5) призначають комплексне медикаментозне та немедикаментозне лікування. Використовують антисекреторні препарати, антациди, цитопротектори, репаранти, седатики, імунокоректори, адаптогени, вітаміни тощо. Показано лікування мінеральними водами.
Б. 2. 6 Санаторно-курортне лікування		
Санаторно-курортне лікування при ВХ ДПК і ВХШ показане при досягненні стійкої ремісії	Наказ МОЗ України від 12.01.2009 № 4 «Про направлення дітей на санаторно-курортне лікування в санаторно-курортні заклади (крім туберкульозного профілю)»	Направлення в санаторій та обстеження здійснюється лікарем - дитячим гастроентерологом, педіатром.
Тривалість санаторно-курортного лікування		24–30 днів.

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
Основні принципи відновлювального лікування	Наказ МОЗ України від 28.05.2009 № 364 «Про затвердження клінічних протоколів санаторно-курортного лікування дітей у санаторно-курортних закладах України» (Рівень доказовості С)	Об'єм діагностики: Обов'язкові лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі. Додаткові лабораторні дослідження: загальний білок та білкові фракції крові, аналіз калу на приховану кров, аналіз калу на яйця глистів, найпростіші; копрограма (за необхідністю). Обов'язкові інструментальні дослідження: інтрагастральна рН-метрія (за необхідністю), УЗД органів черевної порожнини. • Дієтичні столи №1а, 1б, 1в, та 1 послідовно, їжа повинна бути дрібною, механічно та хімічно щадною щодо шлунка та дванадцятипалої кишки з обмеженням вуглеводів та відносним збільшенням білків. • Питні мінеральні води призначають виходячи із стану кислотоутворюючої функції шлунка. При підвищеній кислотності застосовують середньо- та високо мінералізовані води хлорідно-гідрокарбонатні-натрієві, хлоридні-гідрокарбонатні, гідрокарбонатні магнієво-кальцієві, гідрокарбонатні натрієві. Воду призначають за 1 год перед вживанням їжі у теплом вигляді тричі на день. При нормальній кислотності призначають ті ж самі води за 30–40 хв. перед вживанням їжі. При знижених кислотоутворюючій і секреторній функціях шлунка показані мало- та середномінералізовані гідрокарбонатно-хлоридні натрієві, хлоридні натрієві води. Воду призначають за 30 хв. до їжі тричі на день. Разова доза 5мл/кг маси тіла дитини. Курс — до 3–4 тижнів. • Пелоїдотерапія. • Парафіноозокеритові аплікації на епігастральну ділянку. • Гальваногрязелікування. • Електрофорез пелоїдину чи пелоїдодистилляту. Комплекс фізіотерапевтичних процедур призначають, користуючись правилами комбінування та сполучення фізіопроцедур. • Апаратна фізіотерапія: — синусоїдальні модульовані струми (СМС); — електросон; — електрофорез. • Водолікування. Процедури грязелікування чергують із ваннами або можна застосовувати душ дощовий. • Кліматотерапія включає аеротерапію, повітряні, сонячні ванни, морські купання за загальноприйнятою методикою. • Руховий режим: ранкова гігієнічна гімнастика, групова лікувальна фізкультура, дозована ходьба.

В. КЛАСИФІКАЦІЯ

Обов'язково визначати зв'язок із хелікобактерної інфекцією та характер супутнього гастродуоденіту (обов'язковий супутній діагноз!).

Класифікація виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки у дітей (за Барановим О.О. і співавт. (1996)).

Локалізація виразки	Клінічна фаза та ендоскопічна стадія	Тяжкість перебігу	Ускладнення
У шлунку: медіагастральна пілороантральна У ДПК: — у цибуліні — позацибуліна У шлунку та ДПК	Загострення I стадія (свіжа виразка) II стадія (початок епітелізації) Початок ремісії III стадія (загоєння виразки) — без утворення рубця; — з формуванням рубця, рубцево-виразкова деформація. Ремісія IV стадія (відсутність ознак або стійкий рубець)	Легкий Середньої важкості Важкий	Кровотеча Перфорація Пенетрація Стеноз Перивісцерит

Г. ДІАГНОСТИЧНА ПРОГРАМА

Анамнез ВХШ — початок поступовий, перебіг — рецидивуючий із сезонними загостреннями, зв'язок із аліментарними порушеннями.

Анамнез ВХ ДПК — виражена спадкоємна схильність (до 75% хворих), зв'язок загострення з психоемоційними перевантаженнями, перебіг — рецидивуючий, сезонність виражена в 1/3 хворих.

Скарги при ВХШ: біль (частіше ниючий) за мечоподібним відростком і в епігастральній області через 0,5–1,5 години після прийому їжі, блювота, зниження апетиту до анорексії, нудота, печія.

Скарги при ВХ ДПК: інтенсивний (нюючий і нападоподібний) біль у верхній половині живота, пілородуоденальний зоні натщесерце або пізній (через 2–3 години після їжі); нічні болі у 50–60% хворих, мойніганівський ритм болі, нерідко ірадіація (у спину, у попереk), вісцеральні болі; печія, відрижка кислим, блювота (частіше однократна), схильність до запорів, головний біль, емоційна лабільність.

Об'єктивне дослідження: ВХШ — пальпаторна болючість, іноді напруга черевної стінки в епігастрії.

ВХ ДПК — виражена локальна пальпаторна і перкуторна болючість у пілородуоденальній зоні, позитивний молоточковий (Менделя) симптом, локальна м'язова напруга, зони шкірної гіперестезії Захар'їна—Гедда, астеновегетативні прояви.

Примітка: атипичний перебіг ВХ (прихований, безбольовий варіант, «німа виразка») — до 50% хворих, особливо у хлопчиків.

Ускладнення спостерігаються в 15–20% хворих з ВХ, удвічі частіше в хлопчиків (кровотеча — 80%; деформація і стеноз — 10–11%; перфорація — 7–8%; пенетрація — 1–1,5%).

Для сучасного перебігу ВХ ДПК характерно:

- омолодження (маніфестація захворювання в 7–9 років);
- зміни морфогенезу хвороби;
- атипичний перебіг (скритий, безбольовий варіант майже у половини хворих);
- збільшення частоти ускладнень і тяжких варіантів перебігу;
- резистентність до лікування, що проводиться;
- нівелювання сезонності загострень.

За тяжкістю перебігу ВХ виділяють:

- легкий перебіг: строк загоєння виразки — 4 тижні для ВХ ДПК та 6 тижнів для ВХШ; ремісія — більше 1 року; відсутність ускладнень (27–30% хворих);
- перебіг середньої тяжкості: строк загоєння виразки — від 1 до 2 місяців; ремісія — менше 1 року; відсутність ускладнень (25% хворих);
- тяжкий перебіг: нетипова локалізація виразок, численні дефекти (3 та більше), строк загоєння — більше 2 місяців або відсутній, часті рецидиви — більше 2 разів на рік або безперервно-рецидивуючий тип перебігу (40–45% хворих).

Діагностика: діагноз ВХ ДПК і ВХШ та її морфологічний субстрат визначається тільки за допомогою езофагогастродуоденоскопії з прицільною біопсією СОШ і ДПК. Установлюють топографію, число розмірів, стадію виразкового дефекту (I–IV стадія), констатують наявність ускладнень, вираженість, варіант і активність супутнього ГД, контамінацію СОШ і НР.

При гістологічному дослідженні біоптатів із периульцерозної зони СОШ (при ВХШ) виявляють гостре запалення з інфільтрацією і стазом, атрофію різної виразності; у біоптатах СО ДПК (при ВХ ДПК) — гостре запалення з інфільтрацією і повнокров'ям, гіперплазією дуоденальних залоз, розростання сполучної тканини. Гістологічно в біоптаті визначають наявність НР і ступінь обмінення (мікробної забрудненості) СО (+, ++, +++).

Рентгенологічне дослідження проводять тільки у випадку неможливості виконання ендоскопічного дослідження. Абсолютні РО ознаки ВХ (симптом «ниші», конвергенція складок у бік виразкового дефекту, рубцево-виразкові деформації) у дитячому віці виявляються тільки в 18–25% хворих.

Д. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

№ п/п	Індикатори	Порогове значення					Методика вимірювання (обчислення)	Заходи впливу
		2013	2014	2015	2016	2017		
1	Забезпечення навчання медичного персоналу медико-організаційним технологіям клінічного протоколу	75 %	80 %	85%	90 %	95 %	Кількість одиниць медичних працівників, які задіяні у виконанні медико-організаційних технологій даного клінічного протоколу і пройшли навчання x100/ загальна кількість медичних працівників, які задіяні у виконанні клінічного протоколу (фізичних осіб)	Наявність наказу по закладу про впровадження клінічного протоколу, забезпечення мотивації медичного персоналу до впровадження клінічного протоколу
2	Проведення ендоскопічного дослідження ДПК і шлунку	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	Кількість дітей, яким зроблено езофагогастродуодено скопію з прицільною біопсією СОШ x100/ кількість дітей, які звернулися у медичний заклад з приводу ВХ ДПК і ВХШ	Забезпечення лікувальних установ ендоскопами і наявність фізичних осіб лікарів-ендоскопістів
3	Нормалізація ендоскопічної картини у пацієнтів із ВХ ДПК і ВХШ при виписці	75 %	80 %	85%	90 %	95 %	Кількість дітей, у яких відсутні зміни слизової оболонки ДПК і шлунку при виписці x100/ кількість дітей які звернулися в лікувальний заклад з приводу ВХ ДПК і ВХШ	Проведення лікувальних заходів у повному обсязі відповідно до клінічного протоколу
4	Зниження наявності НР-інфекції при виписці	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	Кількість дітей, у яких реєструється відсутність НР-інфекції ДПК і шлунку при виписці x100/ кількість дітей, які звернулися в лікувальний заклад з приводу ВХ ДПК і ВХШ	Проведення лікувальних заходів у повному обсязі відповідно до клінічного протоколу
5	Після санаторно-курортного лікування поліпшення самопочуття, нормалізація розмірів печінки, поліпшення лабораторних показників, поліпшення адаптаційно-приспосувальницького потенціалу організму	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	Кількість дітей, у яких не реєструється загострення хвороби протягом року після санаторно-курортного лікування x100/кількість дітей, які звернулись у лікувальний заклад після санаторно-курортного лікування протягом року з приводу загострення захворювання	Проведення лікувальних заходів у повному обсязі відповідно до клінічного протоколу

ДОДАТОК 2. Сучасні схеми лікування НР-інфекції у дітей

I. Однотижнева потрійна терапія з препаратом вісмуту (переважно для дітей до 12 років):

1) Колоїдний субцитрат вісмуту + амоксицилін (рокситроміцин) або кларитроміцин (азитроміцин) + ніфурател (фуразолідон)

2) Колоїдний субцитрат вісмуту + амоксицилін (рокситроміцин)/ кларитроміцин (азитроміцин) + фамотидин (ранітидин).

II. Однотижнева потрійна терапія з блокаторами Н⁺/К⁺ – АТФази (переважно дітям після 12 років):

1) Омепразол (пантопразол) + амоксицилін (рокситроміцин) або кларитроміцин (азитроміцин) + ніфурател (фуразолідон)

2) Омепразол (пантопразол) + амоксицилін (рокситроміцин) / кларитроміцин (азитроміцин) + колоїдний субцитрат вісмуту.

III. Однотижнева квадротерапія (терапія посилення 2-ї ланки, переважно дітям після 12 років):

колоїдний субцитрат вісмуту + омепразол (пантопразол) + амоксицилін (рокситроміцин) або кларитроміцин (азитроміцин) + ніфурател (фуразолідон).

Усі препарати призначаються 2 рази на день (вранці та ввечері) протягом 7 днів. Азитроміцин – 1 раз на день протягом трьох останніх днів тижневого курсу.

Дози препаратів, що використовуються в схемах ерадикаційної проти НР-терапії у дітей:

– колоїдний субцитрат вісмуту – 4–8 мг/кг на добу (максимум 480 мг на добу);

– амоксицилін – 25 мг/кг (максимум 1 г на добу);

– кларитроміцин – 7,5 мг/кг (максимум 500 мг на добу);

– рокситроміцин (суммамед) – 10 мг/кг (максимум 1 г на добу);

– ніфурател – 15 мг/кг;

– фуразолідон – 10 мг/кг;

– омепразол – 0,5–0,8 мг/кг (максимум 40 мг на добу);

– пантопразол – 20–40 мг на добу;

– ранітидин – 2–8 мг/кг (максимум 300 мг на добу);

– фамотидин – 1–2 мг/кг (максимум 40 мг на добу).

Директор Департаменту реформ
та розвитку медичної допомоги МОЗ України

М. К. Хобзей

Подвійна відповідь дисбактеріозу



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



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 усуває патогенну та відновлює нормальну мікрофлору кишечника^{1,2,4}

- ✓ Швидко усуває діарею у пацієнтів з кишковим дисбактеріозом³
- ✓ Має протимікробну та імуномодулюючу дії⁴
- ✓ Можна застосовувати одночасно з антибіотиками^{1,2}

¹ Інструкція 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.
² Інструкція 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.
³ Адаптовано Арцезе А. Пробиотическая активность *Bacillus clausii* при диарее у детей // Современная педиатрия. — 2008. — № 4 (21). — С. 166–169.
⁴ Звягінцева Т.Д., Сергієнко О.І., Чернобай А.І., Шаргород І.І., Гаманенко Я.К. Діагностика та лікування дисбактеріозу // Методичні рекомендації. — Харків, 2012.
⁵ Адаптовано Скрипник І.Н. Роль і місце сучасного пробіотика Ентерожерміна в ліченні захворювань внутрішніх органів // Здоров'я України. — 2009. — № 11 (216).

Інформація призначена для медичних установ та лікарів

Зберігати в недоступному для дітей місці. Реклама: лікарський засіб. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилинська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

SANOFI

О.Є. Абатуров, О.М. Герасименко

Ефективність ерадикації *helicobacter pylori* при поєднаному застосуванні антибактеріальної та пробіотичної терапії у дітей, хворих на хронічний гастродуоденіт

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

Мета: вивчення ефективності застосування пробіотика, що містить лактобактерії *Lactobacillus rhamnosus* штам *Rosell-11* (95%) і *Lactobacillus acidophilus* штам *Rosell-52* (5%), при лікуванні хелікобактерної інфекції у дітей.

Пацієнти і методи. З метою лікування *H.pylori*-асоційованого хронічного гастродуоденіту у 25 дітей (середній вік 13,49±0,54 року) в семиденній схемі «потрійної» антихелікобактерної ерадикаційної терапії використовували пробіотичний препарат. Групу порівняння склали 20 дітей, які одержували «потрійну» антихелікобактерну терапію без включення пробіотичного препарату.

Результати. На тлі комбінованої терапії з використанням пробіотичного препарату відбувся швидший регрес інтенсивності основних синдромів захворювання, достовірно збільшення вмісту sCD14, яке пов'язане з тенденційним зниженням активності NF-κB, підвищення ефективності ерадикації *H.pylori*

Висновки. Призначення пробіотичного препарату «Лацидофіл» у поєднанні зі стандартною терапією достовірно сприяє збільшенню ефективності ерадикації *H.pylori*. Одним з імовірних механізмів дії пробіотичних *Lactobacillus*, що сприяють процесу одужання, можна вважати індукцію синтезу sCD14, який перешкоджає порушенню взаємодії ліпополісахаридів *H.pylori* з Toll-подібними рецепторами.

Ключові слова. *H.pylori*, хронічний гастродуоденіт, лацидофіл, NF-κB, sCD14, діти.

Вступ

На даний час на підставі результатів численних рандомізованих, плацебо-контрольованих, порівняльних досліджень визначено ефективність різних пробіотичних засобів при різних клінічних ситуаціях, у тому числі і при хелікобактерній інфекції, як у дітей, так і у дорослих пацієнтів [5,8,10]. Незважаючи на деякі досягнення у розумінні дії пробіотиків на бактерії *H.pylori*, її тонкі механізми залишаються мало вивченими. Основним інгібуючим та/або бактерицидним фактором *Lactobacillus* є молочна кислота, яку вони продукують у великих кількостях [3]. Молочна кислота інгібує активність уреаз *H.pylori* [6] і, як припускають, чинить свою антимікробну дію за рахунок зниження рН у просторі люмена шлунка. Проте було встановлено, що молочна кислота, яка продукується клітинами слизової оболонки шлунка (СОШ), сприяє зростанню колонії *H.pylori* [7]. Крім молочної кислоти, лактобактерії та деякі інші пробіотичні штами продукують антибактеріальні пептиди. Так, *L.acidophilus* CRL 639 продукує аутолізин, який обумовлює лізис *H.pylori*. [4], *L.reuteri* ATCC 55730 — рейтерин, інгібуючий зростання колонії *H.pylori* [2].

Метою дослідження було вивчення ефективності застосування пробіотика, що містить лактобактерії *Lactobacillus rhamnosus* штам *Rosell-11* (95%) і *Lactobacillus acidophilus* штам *Rosell-52* (5%), при лікуванні хелікобактерної інфекції у дітей.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходилися 45 дітей віком від 10 до 16 років, хворі на хронічний *H.pylori*-асоційований гастродуоденіт у стадії загострення, які знаходилися на обстеженні і лікуванні у спеціалізованому дитячому гастроентерологічному відділенні Комунального закладу «Дніпропетровська дитяча міська клінічна лікарня №1» Дніпропетровської обласної ради».

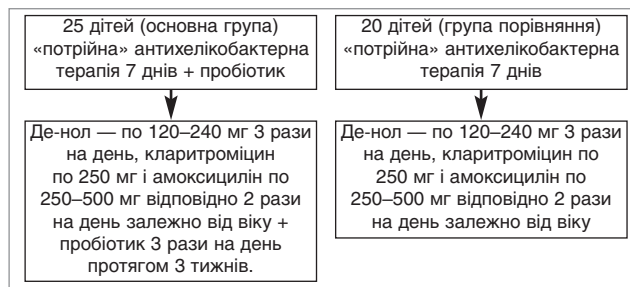


Рис.1. Розподіл дітей на групи залежно від схеми антихелікобактерної терапії

Методом випадкової вибірки діти були розподілені на дві групи (рис. 1).

У якості пробіотичного препарату нами був обраний пробіотик, що містить живі бактерії *Lactobacillus rhamnosus* штам *Rosell-11* (95%) і *Lactobacillus acidophilus* штам *Rosell-52* (5%), культура яких виділена в Інституті Пастера, Франція (Національна колекція культур мікроорганізмів — CNCM). Єдиний в Україні пробіотик, що містить *Lactobacillus rhamnosus* штам *Rosell-11* (95%) і *Lactobacillus acidophilus* штам *Rosell-52* (5%), представлений препаратом «Лацидофіл®», розробленим співробітниками Інституту Розель (Institut Rosell, Канада). В одній капсулі препарату міститься не менше двох мільярдів живих бактерій. Дані штами мають високий рівень виживаності при подоланні кислотного бар'єру шлунка і лужного бар'єру дванадцятипалої кишки, виживають у присутності високої концентрації жовчних кислот, у них відсутній ген антибіотикорезистентності. Препарат має високий профіль безпеки, оскільки містить лише представників нормальної мікрофлори кишечника.

Експерименти *in vitro* показують, що *Lactobacillus acidophilus* *Rosell-52* і *Lactobacillus rhamnosus* *Rosell-11* здатні пригнічувати адгезію до епітеліальних клітин кишечника і

зростання ентеропатогенної *Escherichia coli* O127:H6 та ентерогеморагічної *Escherichia coli* O157:H7, які викликають тривалу діарею у дітей і геморагічний коліт відповідно. Для ефективного пригнічення росту *Escherichia coli* необхідна концентрація лактобактерій понад 10^8 КУО/мл.

Здатність штамів *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52 і *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11 гальмувати адгезію *Escherichia coli* пов'язана не тільки з явищем конкурентного виключення. Передбачається існування інших механізмів гальмування, таких як здатність безпосередньо зв'язувати *Escherichia coli* [9].

Так, показано, що *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52 пригнічують ріст інших патогенних мікроорганізмів. У дослідженні *in vitro* продемонстровано, що *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52 і *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11 достовірно пригнічують ріст *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium difficile* і *Clostridium perfringens*. Частково пригнічувана дія спостерігається відносно *Candida albicans*. Інгібує дія на колонії патогенних бактерій відбувається завдяки продукції бактеріоцинів пробіотичними бактеріями [1].

З метою лікування *H. pylori*-асоційованого хронічного гастродуоденіту у 25 дітей віком від 10 до 16 років у семиденній схемі «потрійної» антихелікобактерної ерадикаційної терапії використовували пробіотичний препарат, що містить лактобактерії *Lactobacillus rhamnosus* штам Rosell-11 і *Lactobacillus acidophilus* штам Rosell-52, який призначали по 1 капсулі 3 рази на добу після прийому їжі.

Тривалість лікування пробіотиком становила три тижні з контролем ефективності на 7 і 28 день від початку терапії. Критеріями ефективності лікування була оцінка динаміки клінічних показників і безпеки лікування; показників концентрації у сироватці крові sCD14; експресії NF-κB CD40+-клітинами периферичної крові, ефективність ерадикації *H. pylori*.

Діти, які одержували «потрійну» антихелікобактерну терапію без включення пробіотичного препарату, увійшли до групи порівняння (20 дітей). Контроль ерадикації *H. pylori* проводили через шість тижнів після закінчення антихелікобактерної терапії.

Усім дітям проведено фізикальне та загальноклінічне лабораторне обстеження, ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка і дванадцятипалої кишки (ФЕГДС, Pentax FG-15W (Японія), визначення кислото- та секретотвірної функції, УЗД органів черевної порожнини. Для ідентифікації *H. pylori* використовували: швидкий уреазний тест «Хелпіл»-тест (ТОВ «АМА», Санкт-Петербург, Росія); дихальний «Хелік»-тест з використанням індикаторних «Хелік»-трубок (ТОВ «АМА», Санкт-Петербург, Росія); визначення у сироватці венозної крові сумарних імуноглобулінів (IgM, IgA, IgG) до Ag CagA білка *H. pylori* методом ІФА («ХелікоБест-антитіла», «Вектор-Бест», Росія).

Для визначення експресії NF-κB CD40+-клітинами суспензію мононуклеарів периферичної крові інкубували з моноклональними антитілами (мкАТ) до поверхневих антигенів CD40. До 50 мкл суспензії (105 клітин) додавали 5 мкл мкАТ, мічених FITC, проти CD40 («Caltag», США) та інкубували 20 хв при температурі 4°C. Потім клітини відмивали шляхом центрифугування з 1 мл фосфатно-сольового буферу (ФСБ) при 1500 об/хв протягом 5 хвилин. Ресуспендовані клітини фіксували розчином («Caltag», США) 20 хв при температурі 4°C. Пермеабілізацію проводили у присутності мкАТ проти субодніці р65 молекули NF-κB («BD Biosciences Pharmingen», США) протягом 40 хв при температурі 4°C. Після одно-

разового відмивання до ресуспендованих клітин додавали другі мкАТ, мічені PE («Caltag», США). Після 20-хвилинної інкубації клітини відмивали, додавали 0,5 мл ФСБ та аналізували проби на проточному цитофлуориметрі EPIC LX-MCL («Beckman Coulter», США), використовуючи програму System IT™ software. Для збудження флуорисценції використовували аргонний лазер з довжиною хвилі 488 нм. Додатково до флуорисцентних параметрів проводили реєстрацію прямого та бокового світлорозсіювання клітин, що дозволяло виключати з аналізу конгломерати клітин, їх уламки. Молекулярно-генетичні дослідження проводились в НДІ генетичних та імунних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава (д.мед.н., проф. І.П. Кайдашев).

Метод твердофазного імуоферментного аналізу (ELISA) застосовували для оцінки концентрації у сироватці крові sCD14, використовуючи ELISA test kit, Diaclone, France (лабораторія «Діагностичний центр медичної академії», м. Дніпропетровськ).

Дослідження проводилося відповідно до етичних принципів GCP – Якісної Клінічної Практики щодо медичного дослідження. На участь у науковому дослідженні, яке проводили з дозволу локальної комісії з біоетики КЗ «ДДМКЛ №1» ДОР», було отримано інформовану згоду батьків пацієнтів.

Статистичну обробку отриманих результатів проведення за допомогою пакетів комп'ютерних статистичних програм Statgraf, Matstat, Statistica 10,0. При вивченні значущості відмінностей статистичних вибірок використовувались пара- і непараметричні критерії. Достовірність розходжень при розподілі, відмінному від нормального, оцінювалася за допомогою U-критерія Манна–Вітні, для даних із нормальним розподілом – t-критерія Стьюдента. Для порівняння частоти ознаки між досліджуваними групами використовували критерій χ^2 (Chi-square test) з кількістю ступенів свободи, що дорівнювала 1. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Діти в обох групах були порівнянні за віком, статтю та тривалістю хвороби, у всіх пацієнтів підтверджено *H. pylori*-статус. Середній вік дітей в основній групі склав $13,49 \pm 0,54$ року, у групі порівняння – $13,42 \pm 0,53$ року. Хлопчики склали в основній групі 64% (16 дітей), у групі порівняння – 65% (13); дівчатка – 36% (9) і 35% (7) відповідно. Тривалість захворювання в групах становила $28,63 \pm 4,17$ та $27,55 \pm 5,86$ місяця відповідно.

До початку лікування у дітей обох груп спостерігалися клінічні прояви захворювання у вигляді як виразного болю в епігастральній ділянці (27 хворих – 60%), так і помірного, без чіткої локалізації (18–40%), болю з виразними диспептичними симптомами: нудота (8–17,8%), відрижка кислим (17–37,8%), повітрям (23–51,1%), тяжкість у шлунку після їжі (9–20%), нестійкість випорожнень зі схильністю до закрепів (17–37,8%) та ін. Астено-вегетативний синдром (загальна слабкість, нездужання, зниження апетиту, підвищена стомлюваність, порушення сну, лабільність емоційного тону) відмічався майже у всіх дітей. При фізикальному обстеженні усі діти при пальпації живота скаржилися на біль в епігастральній та/або пілородуоденальній ділянках.

При ендоскопічному дослідженні у всіх дітей мала місце еритематозна гастро- та дуоденопатія; лімфофолікулярна гіперплазія виявлялася у 13 (28,9%) пацієнтів; дуоденогастральний рефлюкс спостерігався у 9 (20%)

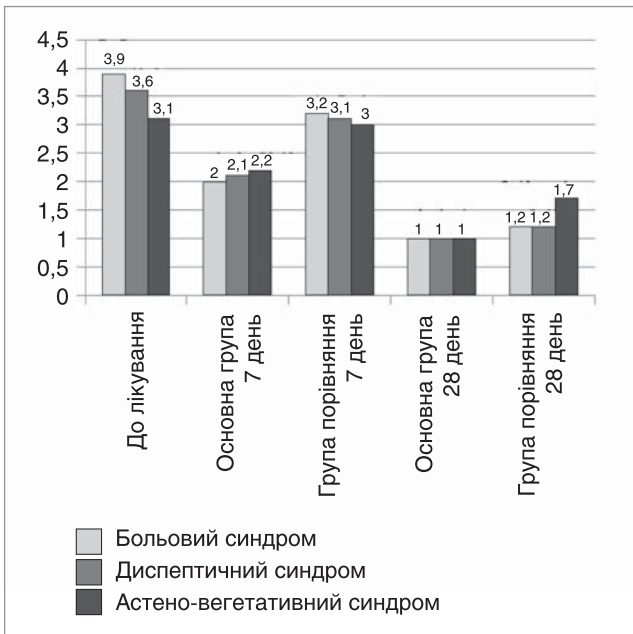


Рис. 2. Динаміка основних клінічних синдромів у дітей, хворих на хронічний гастродуоденіт, на тлі проведення ерадикаційної антихелікобактерної терапії

випадків. Показники гематологічних досліджень (клінічні та біохімічні) були в межах фізіологічної норми у пацієнтів обох груп, у копроцитогамі відмічалися ознаки помірного порушення екзокринної функції підшлункової залози.

Клінічні симптоми болю до і на тлі лікування хворих оцінювали за 4-бальною шкалою: 1 бал — не турбує, 2 бали — мінімальний (трохи непокоїть, можна не звертати уваги), 3 бали — помірний (помірно турбує, але не порушує денну активність або сон), 4 бали — виразний (сильно турбує, порушує денну активність або сон).

При порівнянні динаміки клінічних симптомів на 7 і 28 добу від початку ерадикаційної антихелікобактерної терапії було встановлено, що на тлі комбінованої терапії з використанням пробіотичного препарату відбувався швидший регрес інтенсивності основних синдромів захворювання. Так, до початку лікування середній бал больового синдрому склав у дітей обох груп 3,8 бала; диспептичного — 3,3; астено-вегетативного — 3,9; після лікування на 7-й день: больового — 2,0 та 3,2; диспептичного — 2,1 та 3,1; астено-вегетативного — 2,2 та 3,0 бали; на 28-й день після лікування больового — 1,0 та 1,2; диспептичного — 1,0 та 1,2; астено-вегетативного — 1,0 та 1,7 відповідно у дітей в основній групі та групі порівняння (рис. 2).

При проведенні ерадикаційної антихелікобактерної терапії у дітей основної групи, у лікування яких був включений пробіотичний препарат, антибіотикоасоційовані ураження кишечника практично не виявлялися: у 2 (10%) дітей відмічено у перші три доби нудоту, помірно здуття кишечника, послаблення випорожнень.

У групі порівняння антибіотикоасоційовані ураження кишечника спостерігалися у 1/3 пацієнтів і характеризувалися клінічними симптомами диспепсії (нудота — 3 (15%), металевий присмак у роті — 2 (10,0%), тяжкість і відчуття дискомфорту в шлунку, метеоризм — 3 (15%) і проявами коліту — 2 (10%) у вигляді послаблення випорожнень або запору з наявністю домішків слизу в калі).

Встановлено, що на тлі поєднаної ерадикаційної терапії з пробіотичним препаратом відбувається достовірне збільшення вмісту sCD14, яке пов'язане з тенденційним зниженням активності NF-κB (табл. 1). Цілком ймовірно, що посилення продукції sCD14 на дію пробіотичної терапії є стереотипною реакцією організму, яка сприяє зниженню активності запального процесу за рахунок інактивації та елімінації ліпополісахаридів інфекційних агентів.

Ерадикація *H.pylori* була досягнута у 96% пацієнтів (у 70% пацієнтів групи контролю), що свідчить про підвищення ерадикаційної активності «потрійної» антихелікобактерної терапії при додатковому призначенні пробіотичного препарату, до складу якого входять штами

Таблиця 1

Показник	До лікування M±m	Після лікування	
		Назва	
		Основна група M±m	Група порівняння M ± m
NF-κB ⁺ (%)	44,4±4,4	37,4±6,1	43,1±4,1
NF-κB ⁺ max	0,71±0,04	0,62±0,06	0,70±0,04
sCD14	3293,47±235,08	4119,5±402,3	3693,47±229,08

Примітка: NF-κB⁺ (%) — рівень експресії NF-κB⁺ серед лімфоцитів (%) (P_u>0,05); NF-κB⁺ max — максимальний рівень експресії NF-κB⁺ (P_u>0,05); sCD14 — рівень солутабоного CD14 (нг/мл) (P_u<0,05)

Таблиця 2

Ефективність ерадикаційної терапії, поєднаної з пробіотичним препаратом, який містить штами лактобактерій *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11 і *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52 (за результатами дихального «Хелік»-тесту)

Група спостереження	Кількість спостережень (n=45)	Результат дихального тесту		Вірогідність χ ²
		Негативний	Сумнівний або позитивний	
Основна група: «потрійна» антихелікобактерна терапія 7 днів + пробіотик	25 (55,6%)	24 (96%)	1 (4%)	P=0,033654*
Група порівняння: «потрійна» антихелікобактерна терапія 7 днів	20 (44,6%)	14 (70%)	6 (30%)	

Примітка: * P — рівень значущості, отриманий за допомогою тесту χ² (Chi-squared test)

Лацидофіл та антибіотик – суперкоманда

для лікування за правилами!



Сертифікат про державну реєстрацію № 531/10-300200000 від 17.04.2013

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Реклама лікарського засобу.

лактобактерий *Lactobacillus rhamnosus Rosell-11* і *Lactobacillus acidophilus Rosell-52* ($p < 0,05$) (табл. 2).

Висновки

Таким чином, комбінація стандартної терапії і пробіотичного препарату «Лацидофіл» достовірно

сприяє збільшенню ефективності ерадикації *H.pylori*. Одним з імовірних механізмів дії пробіотичних *Lactobacillus*, що сприяють процесу одужання, можна вважати індукцію синтезу sCD14, який перешкоджає взаємодії ліпополісахаридів *H.pylori* з Toll-подібними рецепторами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лацидофіл. — Institut Rosell, 2009. — 43 с.
2. Anti Helicobacter pylori activity among lactic acid bacteria isolated from gastric biopsies and strains of Lactobacillus euteri (abstract) / C. Johnson, J. Dicksved, H. Jonsson, S. Roos // Helicobacter. — 2003. — Vol. 8. — P. 473.
3. In vitro inhibition of Helicobacter pylori NCTC 11637 by organic acids and lactic acid bacteria / P. D. Midolo, J. R. Lambert, R. Hull [et al.] // J. Appl. Bacteriol. — 1995. — Vol. 79 (4). — P. 475–9.
4. Lactobacillus acidophilus autolysins inhibit Helicobacter pylori in vitro / G. L. Lorca, T. Wadstrom, G. F. Valdez, A. Ljungh // Curr. Microbiol. — 2001. — Vol. 42 (1). — P. 39–44. doi 10.1007/s002840010175.
5. Lactobacillus reuteri in the treatment of Helicobacter pylori infection / M. P. Dore, M. Cuccu, G. M. Pes [et al.] // Intern Emerg Med. — 2013. — Nov 1.
6. Lesbros-Pantoflickova D. Helicobacter pylori and probiotics / D. Lesbros-Pantoflickova, I. Corthesy-Theulaz, A. L. Blum // J. Nutr. — 2007. — Vol. 137 (3 Suppl 2). — P. 812–8.
7. L-lactic acid secreted from gastric mucosal cells enhances growth of Helicobacter pylori / T. Takahashi, T. Matsumoto, M. Nakamura [et al.] // Helicobacter. — 2007. — Vol. 12 (5). — P. 532–40. doi: 10.1111/j.1523–5378.2007.00524.x.
8. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy in children / S. Li, X.L. Huang, J.Z. Sui [et al.] // Eur. J. Pediatr. — 2013. — Dec 10.
9. Probiotics reduce enterohemorrhagic Escherichia coli O157:H7- and enteropathogenic E. coli O127:H6-induced changes in polarized T84 epithelial cell monolayers by reducing bacterial adhesion and cytoskeletal rearrangements / P. M. Sherman, K. C. Johnson-Henry, H. P. Yeung [et al.] // Infect. Immun. — 2005. — Vol. 73, № 8. — P. 5183–5188.
10. Zheng X. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases Helicobacter pylori eradication rate: Evidence from a meta-analysis / X. Zheng, L. Lyu, Z. Mei // Rev. Esp. Enferm. Dig. — 2013. — Vol. 105 (8). — P. 445–453.

Эффективность эрадикации helicobacter pylori при сочетанном применении антибактериальной и пробиотической терапии у детей с хроническим гастродуоденитом

А.Е. Абатуров, О.Н. Герасименко

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

Цель: изучение эффективности применения пробиотика, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* штамм Rosell-11 (95%) и *Lactobacillus acidophilus* штамм Rosell-52 (5%), при лечении хеликобактерной инфекции у детей.

Пациенты и методы. С целью лечения *H.pylori*-ассоциированного хронического гастродуоденита у 25 детей (средний возраст 13,49±0,54 года) в семидневной схеме «тройной» антихеликобактерной эрадикационной терапии использовали пробиотический препарат. Группу сравнения составили 20 детей, получавшие только базисную «тройную» антихеликобактерную терапию.

Результаты. На фоне комбинированной терапии с использованием пробиотического препарата происходил более быстрый регресс интенсивности основных синдромов заболевания, достоверное увеличение содержания sCD14, которое связано с тенденциозным снижением активности NF-κB, повышение эффективности эрадикации *H.pylori*.

Выводы. Назначение пробиотического препарата «Лацидофил» в сочетании со стандартной терапией достоверно способствует увеличению эффективности эрадикации *H.pylori*. Одним из возможных механизмов действия пробиотических *Lactobacillus*, способствующих процессу выздоровления, можно считать индукцию синтеза sCD14, который препятствует взаимодействию липополисахаридов *H.pylori* с Toll-подобными рецепторами.

Ключевые слова. *H.pylori*, хронический гастродуоденит, Лацидофил, NF-κB, sCD14, дети.

Eradication efficacy helicobacter pylori the combined use of antibacterial and probiotic therapy in children with chronic gastroduodenitis

А.Е. Абатуров, О.Н. Герасименко

State Establishment «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine» Purpose.

To study the efficacy of a probiotic containing *Lactobacillus rhamnosus* strain Rosell-11 (95%) and *Lactobacillus acidophilus* strain Rosell-52 (5%) in the treatment of *H. pylori* infection in children.

Patients and methods. For treatment of *H.pylori*-associative chronic gastroduodenitis in 25 children (mean age 13,49±0,54) in the seven-day scheme «triple» of *H. pylori* eradication therapy used probiotic drugs. Comparison group consisted of children (20), which received only basic «triple» *H. pylori* therapy.

Results. Shown that during treatment with combination therapy using probiotic preparation is more rapid regression of the intensity of the main disease syndromes, significant increase of sCD14, which is associated with decreased activity of tendentious NF-κB, efficiency eradication *H.pylori*.

Conclusions. The purpose of the probiotic preparation «Lacidofil» in combination with standard therapy significantly increases the effectiveness of eradication of *H.pylori*. One of the possible mechanisms of action of probiotic *Lactobacillus*, contributing to the healing process, we can assume the induction of synthesis of sCD14, which prevents the disruption of the interaction of LPS with *H.pylori* Toll- like receptors.

Key words: *H.pylori*, chronic gastroduodenitis, Lacidofil, NF-κB, sCD14, children.

Сведения об авторах:

Абатуров Александр Евгеньевич — д.мед.н., проф., зав. каф. факультетской педиатрии и медицинской генетики Днепропетровской медицинской академии МЗ Украины. Адрес: г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел./факс: (056) -725-06-09.

Герасименко Ольга Николаевна — к.мед.н., доц. кафедры факультетской педиатрии и и медицинской генетики Днепропетровской медицинской академии МЗ Украины. Адрес: г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел./факс: (056) -725-06-09.

Статья поступила в редакцию 21.03.2014 г.

Р.Ф. Абдуллин¹, Е.Г. Кондратенко¹, Е.А. Кошик², Д.В. Иванов³

Морфологическая характеристика внутрипанкреатической добавочной селезенки у новорожденных и детей первого года жизни

¹Областная детская клиническая больница, г. Донецк, Украина

²Областной противоопухолевый центр, г. Донецк, Украина

³1-я Стахановская городская больница, Украина

Цель: изучить частоту встречаемости и морфологические характеристики внутрипанкреатической добавочной селезенки у новорожденных и детей первого года жизни.

Материалы и методы. Материалом исследования явились гистологические препараты секционного материала и протоколы патологоанатомических вскрытий 270 детей, умерших в возрасте до 1 года за период с 2009 г. по 2013 г. Гистологические препараты изготавливали по стандартной методике, окрашивали гематоксилином и эозином. Проводилось иммуногистохимическое типирование ткани добавочной селезенки с моноклональными антителами к CD3, CD20, CD34.

Результаты. Проведен ретроспективный анализ протоколов вскрытий с разделением их на две группы. В первую группу входили наблюдения, в которых врожденной аномалии развития не выявлялось. Вторую группу составили случаи с наличием врожденных пороков развития различных органов и систем. Определена частота встречаемости и локализация добавочной селезенки в этих группах. Дана морфологическая характеристика структурных компонентов внутрипанкреатической добавочной селезенки.

Выводы. Установлено, что при наличии врожденных пороков развития значительно возрастает частота встречаемости добавочной селезенки различной локализации. Внутрипанкреатическая добавочная селезенка сформирована из красной и белой пульпы, а также соединительнотканых структур, в которых могут выявляться компоненты экзокринной части поджелудочной железы и морфологические признаки разрушения эритроцитов.

Ключевые слова: внутрипанкреатическая добавочная селезенка, структурные компоненты, частота встречаемости, локализация, врожденные пороки развития.

Введение

Одним из распространенных врожденных пороков развития является добавочная селезенка, частота которой в популяции составляет от 10% до 40% [1,2]. Как правило, данная патология протекает бессимптомно и выявляется случайно при проведении инструментальных методов обследования, хирургических манипуляций в брюшной полости и при патологоанатомических вскрытиях. Добавочные селезенки могут локализоваться у ворот основной селезенки, в ее связках, сосудистой ножке, большом сальнике, брыжейке поперечно-ободочной кишки, мошонке, семенных железах, капсуле почек. Расположение добавочных селезенок в брюшной полости в области хвоста поджелудочной железы встречается в 12–18% случаев, а внутрипанкреатическая их локализация является более редкой патологией и составляет 1–2% [4,5].

Причиной развития ткани селезенки в толще поджелудочной железы является нарушение слияния выпячиваний мезенхимальных клеток дорсального мезогастриума, которые мигрируют между листками брыжейки для закладки селезенки на 5-й неделе эмбрионального периода. Данные мезенхимальные клетки могут проникать в хвост поджелудочной железы, которая в этот же период развивается каудальнее от селезеночного выпячивания из энтодермы и мезенхимы в виде дорсального и вентральных выпячиваний стенки туловищного отдела эмбриональной кишки, врастающих в брыжейку [3].

Существует генетическая предрасположенность развития добавочной селезенки внутри поджелудочной железы. Так, у детей с синдромом Патау (трисомия 13) частота встречаемости добавочных селезенок различной

локализации намного выше, чем у детского населения без хромосомных аномалий, и достигает 60%. У всех детей с данным синдромом выявляются спленопанкреатические нарушения в виде слияния хвоста поджелудочной железы с селезенкой и/или наличия внутрипанкреатических очагов эктопии селезенки [6,7]. При наличии врожденных пороков развития с неустановленным тератогенным фактором и отсутствием наследственных мутаций возникновение добавочной селезенки имеет спорадический характер.

В литературе существует множество работ по изучению врожденных пороков развития селезенки, выявленных у людей различных возрастов, однако литературные данные, посвященные внутрипанкреатическим добавочным селезенкам у новорожденных и детей первого года жизни, крайне скудные.

Цель исследования: изучить частоту встречаемости и морфологические характеристики внутрипанкреатической добавочной селезенки у новорожденных и детей первого года жизни для обеспечения достоверности и объективности патогистологического диагноза.

Материал и методы исследования

Материалом исследования явились гистологические препараты секционного материала и протоколы вскрытий 270 детей, умерших в ОДКБ в возрасте до 1 года за период с 2009 г. по 2013 г. Кусочки тканей, фиксированные в 10% растворе нейтрального формалина, заливали в парафин по стандартной методике. На санном микротоме МС-2 изготавливали серийные гистологические срезы толщиной 5 ± 1 мкм, которые потом окрашивали гематоксилином и эозином. Проводилось иммуногистохимическое

ское типирование ткани добавочной селезенки с моноклональными антителами к CD3, CD20, CD34. Анализ изображений осуществлялся на универсальном микроскопе Olympus CX 32 с телевизионной системой, соединенной с персональным компьютером 486 DX4 120.

Результаты исследования и их обсуждение

При ретроспективном анализе 270 протоколов патологоанатомического исследования они были разделены на группы. В первую группу (157 вскрытий) отнесены случаи, в которых дети умирали от различных заболеваний без врожденных аномалий развития. Во вторую группу (113 вскрытий) входили случаи с наличием врожденных пороков развития различных органов и систем.

В первой группе добавочные селезенки были выявлены в 12 случаях, что составило 7,6%. Из них в 5 (41,7%) наблюдениях добавочные селезенки располагались в области ворот основной селезенки, в 4 (33,3%) случаях — в желудочно-селезеночной связке, в 3 (25,0%) случаях — в области хвоста поджелудочной железы. В 50% случаев имела место единичная добавочная селезенка, которая располагалась у ворот основной селезенки в трех наблюдениях, в желудочно-селезеночной связке — в двух случаях и в одном вскрытии — в области хвоста поджелудочной железы. В остальных случаях отмечалось от двух до пяти добавочных селезенок, максимальное количество которых выявлено в единичном наблюдении в желудочно-селезеночной связке. Внутриванкратической локализации добавочной селезенки в данной группе вскрытий не выявлено.

Во второй группе протоколов вскрытий добавочные селезенки выявлены в 14 (12,4%) случаях с более разнообразной локализацией их по сравнению с первой группой. Наиболее часто (5 случаев — 35,7%) добавочные селезенки располагались в области ворот и сосудистой ножки основной селезенки, в 4 (28,6%) случаях — в желудочно-селезеночной и диафрагмально-селезеночной связках, в 2 (14,3%) случаях — в области хвоста поджелудочной железы, в 1 (7,1%) случае — в большом сальнике. В 2 (14,3%) случаях выявлена внутриванкратическая локализация добавочной селезенки.

В большинстве наблюдений второй группы (9 случаев — 64,3%) две и более добавочных селезенки выявлялись при всех локализациях, кроме большого сальника, с максимальным их числом (6 штук) в области ворот селезенки. В трех вскрытиях (21,4%) отмечено по одной добавочной селезенке, которые располагались в области хвоста поджелудочной железы, ворот основной селезенки и большом сальнике.

Таким образом, в общем количестве вскрытий выявлено 26 случаев добавочных селезенок различной локализации, что составило 9,6%, из которых внутриванкратическое расположение отмечено в 2 (0,7%) случаях.

Добавочные селезенки, обнаруженные в первой и второй группах, имели сходное макроскопическое строение: диаметр составлял от 0,3 см до 1,0 см, они были представлены мягко-эластичной, темно-вишневой тканью с тонкой, гладкой капсулой, ровными, четкими контурами, однородной, мелкозернистой поверхностью разреза без соскоба.

При локализации дополнительной селезенки в толще поджелудочной железы отмечаются участки, локализующиеся преимущественно в хвостовой ее части, размеры которых колеблются от микроскопических и едва заметных до очагов диаметром 2–3 см, представленных

темно-вишневой, мягко-эластичной тканью с сочной, однородной поверхностью разреза, четко отграниченных от железистой ткани.

Внутриванкратическая локализация добавочной селезенки у детей является крайне редкой патологией, имеет бессимптомное течение и, как правило, является находкой на вскрытии или при медицинских манипуляциях, поэтому мы решили представить два собственных случая из практики.

В первом случае девочка Ш. родилась от первой беременности в сроке гестации 36–37 недель с массой тела 2000 г. В родзале обнаружена атрезия анального отверстия и через два часа после рождения больная переведена в клинику (история болезни №2685). В ходе обследования заподозрена сохранившаяся клоака. Произведена операция: наложение сигмостомы. Послеоперационный период протекал крайне тяжело и в возрасте 6 суток больная умерла.

На аутопсии выявлены множественные врожденные пороки развития: двусторонний гидронефроз и мегауретер, атрезия уретры, прямой кишки и анального отверстия, агенезия правого яичника и маточной трубы, мегаколон с наличием цисто-цервикального и ректо-цервикального свищей. Также обнаружены морфологические признаки внутриутробной инфекции. Селезенка располагалась в типичном месте.

При макроскопическом исследовании поджелудочной железы в толще ее хвоста обнаружен очаг диаметром около 0,2 см, который был четко отграничен от окружающей железистой ткани, представлен однородной, темно-красной, эластичной тканью с тусклой поверхностью разреза.

Во втором случае девочка З. родилась от 5-ой беременности, 3-их срочных родов с массой тела 4350 г. В родзале обнаружены стигмы дизэмбриогенеза и полидактилия, а также заподозрен врожденный порок сердца. При проведении Эхо-КГ выявлены истинная декстракардия, открытое овальное окно, открытый артериальный проток, и для дальнейшего лечения девочка поступила в клинику (история болезни №166). Состояние при поступлении крайней тяжести за счет сердечной недостаточности и дыхательных расстройств. Несмотря на проводимое лечение, состояние больной прогрессивно ухудшалось, и в возрасте 1,5 месяцев ребенок умер.

На аутопсии нашли свое подтверждение множественные врожденные пороки развития в виде общей брыжейки кишечника, полидактилии и порока сердца (истинная декстракардия, открытое овальное окно, открытый боталлов проток) с развитием сердечной недостаточности. При ревизии органов брюшной полости селезенка располагалась в типичном месте.

При макроскопическом исследовании поджелудочной железы обращало на себя внимание наличие в толще ее хвоста множественных темно-красных очагов диаметром от 0,5 см до 1,5 см, которые местами сливались между собой, формируя неравномерно бугристые участки. Данные очаги имели мягко-эластичную консистенцию, неровные контуры, на разрезе однородную, темно-вишневую, тускловатую, зернистую поверхность, граница между ними и тканью железы прослеживалась не на всем протяжении.

При микроскопическом исследовании секционного материала вышеописанных случаев в толще поджелудочной железы выявлены участки селезеночной ткани, которые окружены тонкой соединительнотканной капсулой. В первом случае добавочная селезенка представлена округлым очагом (рис. 1а), во втором — имела

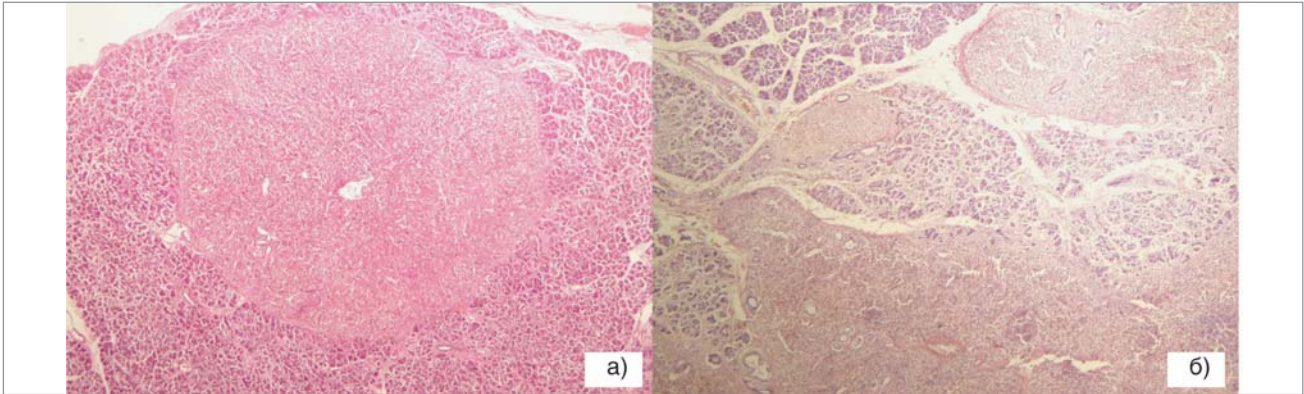


Рис.1. Внутрипанкреатическая добавочная селезенка. Округлая (а) и неправильной формы (б) с четкими контурами. Окраска гематоксилином и эозином. а,б)х40

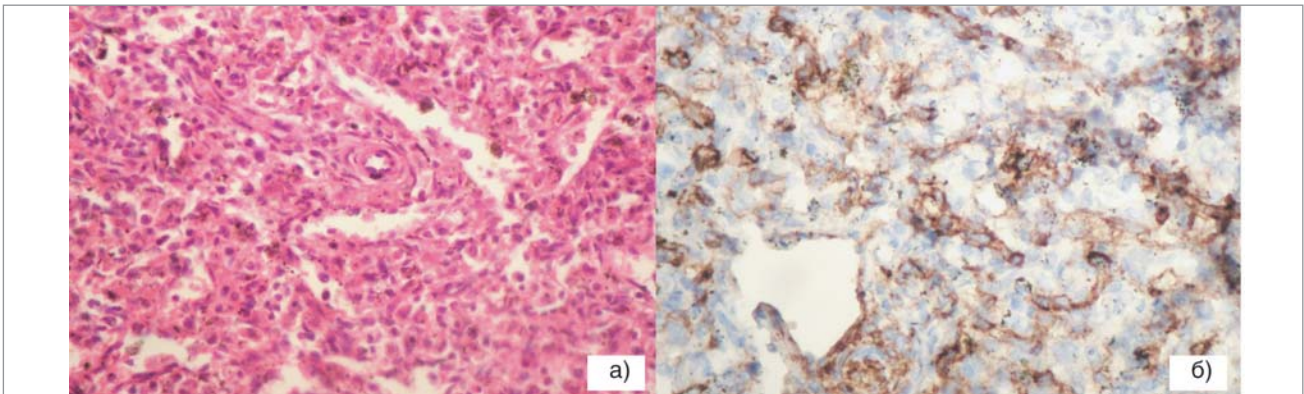


Рис. 2. Внутрипанкреатическая добавочная селезенка. Сосуды капиллярного и синусоидного типа. а) Окраска гематоксилином и эозином, б) ИГХТ с МКАТ к CD34. а,б)Х400

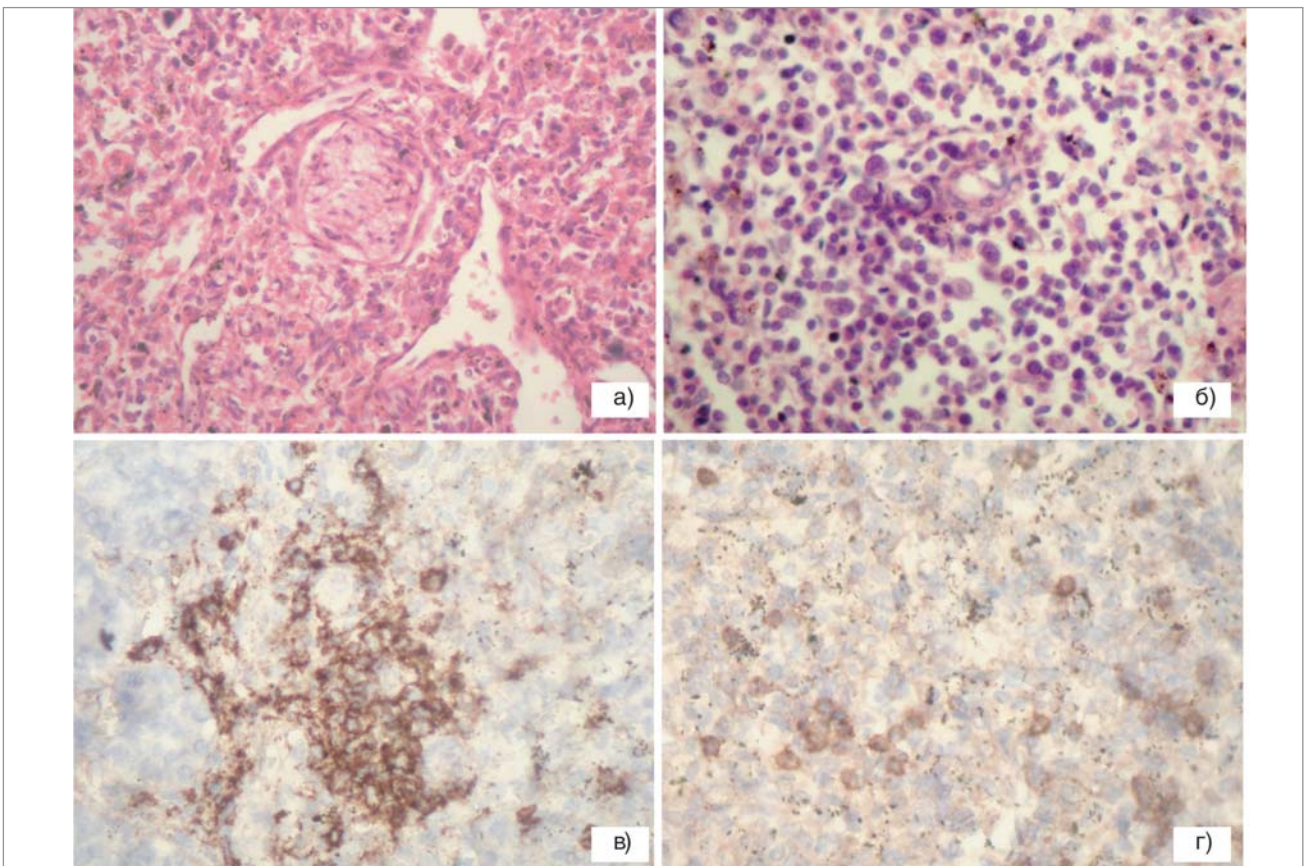


Рис.3. Внутрипанкреатическая добавочная селезенка. Нервный ствол (а), лимфоидный фолликул (б), представленный преимущественно В-лимфоцитами (в) и единичными Т-лимфоцитами (г). а,б) Окраска гематоксилином и эозином, в) ИГХТ с МКАТ к CD20, г) ИГХТ с МКАТ к CD3. а-г)Х400

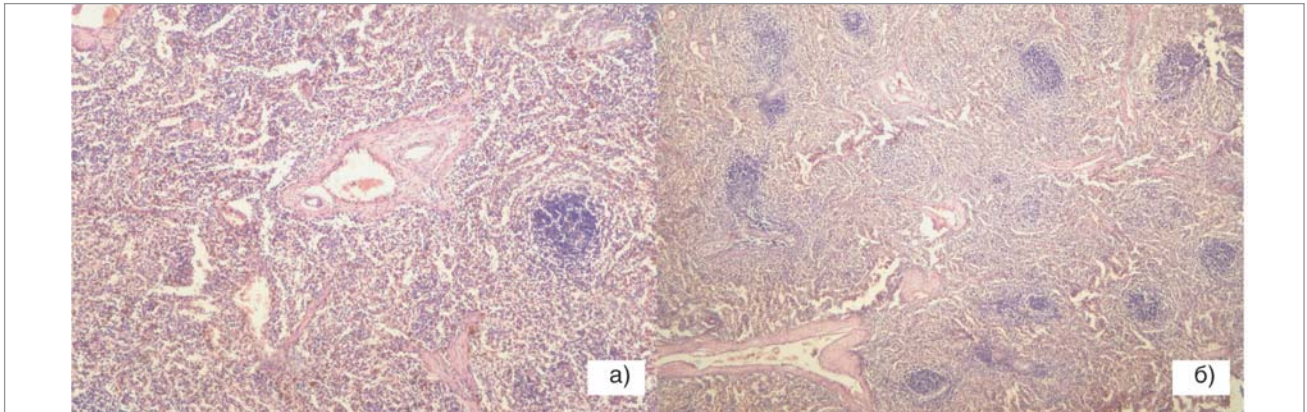


Рис.4. Внутрипанкреатическая добавочная селезенка. Красная пульпа (а), неравномерное распределение лимфоидных фолликулов (б). Окраска гематоксилином и эозином. а)X100, б)X40

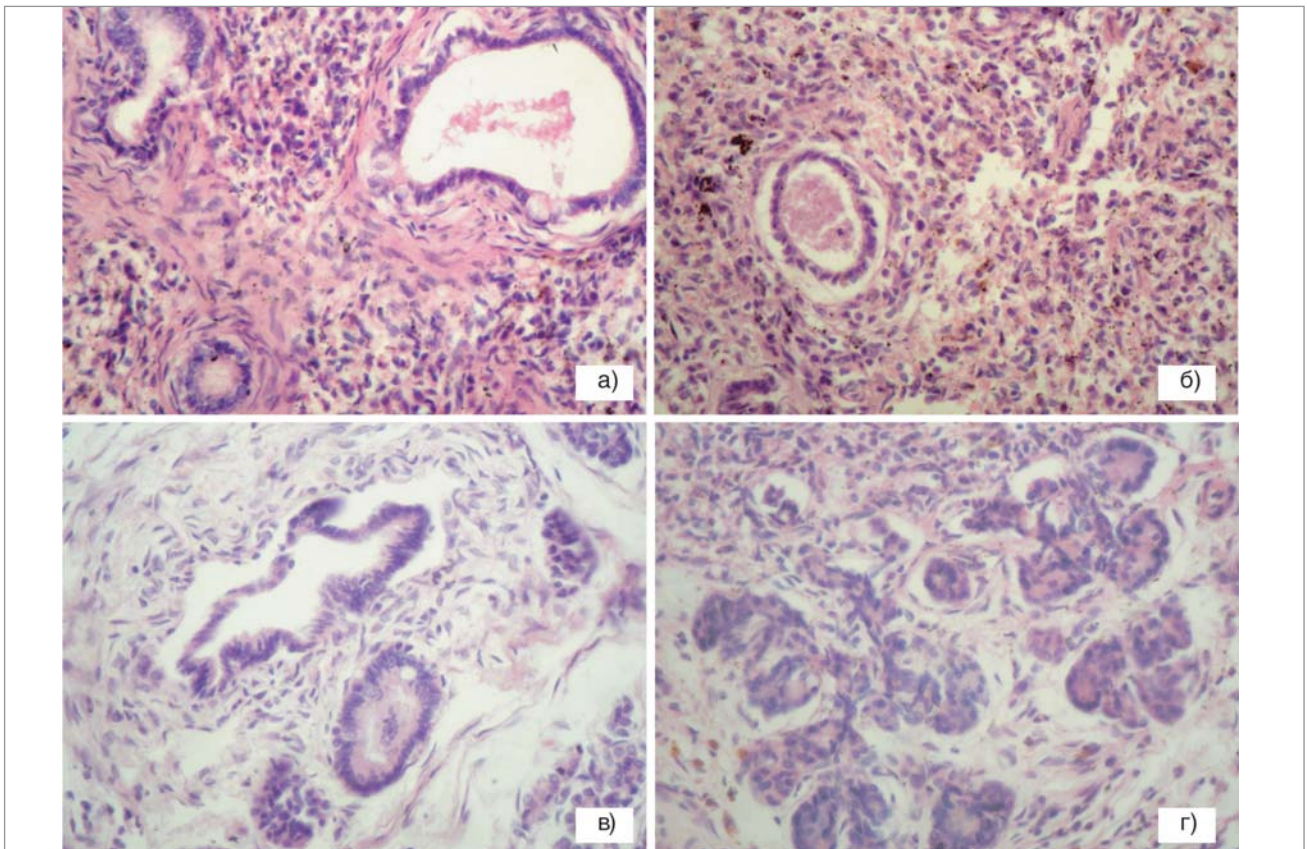


Рис.5. Внутрипанкреатическая добавочная селезенка. Протоки различной формы и размеров (а-д) с содержимым в просвете (е), ацинарные структуры (г). Окраска гематоксилином и эозином. а-г)X400

неровные контуры, располагаясь в паренхиме железы в виде участков различных размеров и формы (рис. 1б).

В первом случае у новорожденного ребенка в добавочной селезенке красная пульпа представлена кровеносными сосудами капиллярного и синусоидного типа с единичными артериями и артериолами (рис. 2). Трабекулярная сеть слабо выражена и состоит из тонких, единичных соединительнотканых перегородок, в большинстве которых артерии и вены отсутствуют.

Клеточный состав красной пульпы представлен лимфоцитами, моноцитами и макрофагами. Отмечается полнокровие синусоидов, внутрисосудистое и экстравазальное разрушение эритроцитов с образованием гранул гемосидерина и явлениями их фагоцитоза. Под капсулой

и в некоторых синусах выявляются нервные волокна различного диаметра (рис. 3а). Лимфоидные фолликулы (белая пульпа) на протяжении добавочной селезенки отсутствуют. Вокруг единичных центральных артерий (рис. 3б) отмечаются малочисленные скопления макрофагов и клеток лимфоидного ряда, преимущественно В-лимфоцитами (рис. 3в) и единичными Т-лимфоцитами (рис. 3г).

Во втором случае у ребенка первого года жизни в гистологической структуре добавочной селезенки выявляется типично сформированная красная пульпа с четко выраженными трабекулярными структурами (рис. 4а). Как и в первом случае, отмечается резкое полнокровие синусоидных сосудов с явлениями разрушения эритро-

цитов, эритрофагоцитозом и формированием гемосидерофагов.

Белая пульпа добавочной селезенки распределена неравномерно с наличием крупных участков, лишенных лимфоидных фолликулов. На остальном протяжении лимфоидные фолликулы мелкие, без четких контуров, герминативные центры в них не выявляются (рис. 4б).

Во многих полях зрения в толще селезенки отмечается разрастание рыхлой и плотной волокнистой соединительной ткани в виде очагов неправильной формы и прослоек различной толщины, часть из которых анастомозирует с трабекулами. В толще многих соединительнотканых прослоек располагаются мелкие тубулярные структуры различной формы и размеров, стенки которых представлены однослойным кубическим эпителием, расположенным на базальной мембране (рис. 5а). В просвете некоторых из них выявляется гомогенное, рыхлое, эозинофильное, бесклеточное содержимое (рис. 5б). Также выявляются протоки, выстилка которых представлена высоким призматическим эпителием с наличием разного количества бокаловидных клеток (рис. 5в). В единичных полях зрения в красной пульпе и соединительнотканых структурах отмечаются скопления секреторных, конусовидных клеток с мелкогранулированной, эозинофильной цитоплазмой. Данные клетки по морфологическому строению соответствуют экзокринным панкреатоцитам, располагаются на базальной мембране и формируют ацинарные структуры (рис. 5г).

Таким образом, морфологическая диагностика внутрипанкреатической добавочной селезенки у детей является наиболее значимым методом при проведении дифференциальной диагностики различных заболеваний поджелудочной железы.

Выводы

1. При наличии врожденных пороков развития значительно возрастает частота встречаемости добавочной селезенки различной локализации, в том числе и внутрипанкреатической. Наиболее часто добавочные селезенки располагаются в области ворот и сосудистой ножки основной селезенки, в желудочно-селезеночной связке; локализация добавочной селезенки в толще поджелудочной железы является крайне редкой патологией.

2. Внутрипанкреатическая добавочная селезенка сформирована из красной и белой пульпы, а также соединительнотканых структур, соотношение между которыми и степень их развития могут существенно варьировать не только в различных наблюдениях, но и в пределах одного случая.

3. В структуре внутрипанкреатической добавочной селезенки могут располагаться компоненты экзокринной части поджелудочной железы в виде протоков и ацинарных комплексов, а также выявляются морфологические признаки функциональной активности с процессом разрушения эритроцитов и фагоцитозом продуктов их распада.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И. В. Болезни поджелудочной железы / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. — М.: Гэотар-Мед, 2009. — 736 с.
2. О добавочной селезенке / Белик О. В., Катеринюк И. М., Спинея Л. В., Наку В. Е. // Клініч. анатомія та оперативна хірургія. — 2010. — Т. 9, № 4. — С. 31—35.
3. Intrapancreatic accessory spleen / Szumilo J., Fronczek A., Bukharin S., Burdan F. // Folia Morphol. — 2012. — Vol. 71, № 1. — P. 45—47.
4. Meiler R. Intrapancreatic accessory spleen / R. Meiler, K. H. Dietl, K. Novak // Int Surg. — 2010. — Vol. 95, № 2. — P. 183—87.
5. Meyer-Rochow G. Y. Intrapancreatic splenunculus / G. Y. Meyer-Rochow // Am. J. Surg. — 2007. — Vol. 194, № 1. — P. 75—76.
6. Specificity of splenopancreatic field abnormality in trisomy 13 syndrome: macroscopic and histological analysis in 21 autopsy cases / Gomi K., Sato Y., Tanaka M., Ijiri R. // Pathol Int. — 2012. — Vol. 59. — P. 147—151.
7. Splenopancreatic field abnormality is not unique to trisomy 13 / Peres L. C., de Sales Barbosa G. H. T., Cerata R. S. [et al.] // Pediatr Dev Pathol. — 2004. — Vol. 7. — P. 91—94.

Морфологічна характеристика внутрішньопанкреатичної додаткової селезінки у новонароджених та дітей першого року життя

Р.Ф. Абдуллін¹, Є.Г. Кондратенко¹, О.О. Кошик², Д.В. Іванов³

¹Обласна дитяча клінічна лікарня, м. Донецьк, Україна

²Обласний протипухлинний центр, м. Донецьк, Україна

³1-ша міська лікарня, м. Стаханов, Україна

Мета: вивчити частоту зустрічаємості та морфологічні характеристики внутрішньопанкреатичної додаткової селезінки у новонароджених і дітей першого року життя.

Матеріали і методи. Матеріалом дослідження стали гістологічні препарати секційного матеріалу та протоколи патологоанатомічних розтинів 270 дітей, що померли у віці до 1 року за період з 2009 р. по 2013 р. Гістологічні препарати виготовляли за стандартною методикою, забарвлювали гематоксиліном і еозинном. Проводилось імуногістохімічне типування тканини додаткової селезінки із моноклональними антитілами до CD3, CD20, CD34.

Результати. Був проведений ретроспективний аналіз протоколів розтинів із розділенням їх на дві групи. До першої групи входили спостереження, в яких вроджені аномалії розвитку не виявлялися. Другу групу склали випадки з наявністю вроджених вад розвитку різних органів і систем. Визначена частота зустрічаємості та локалізація додаткової селезінки в цих групах. Дана морфологічна характеристика структурних компонентів внутрішньопанкреатичної додаткової селезінки.

Висновки. Встановлено, що за наявності вроджених вад розвитку значно зростає частота зустрічаємості додаткової селезінки різної локалізації. Внутрішньопанкреатична додаткова селезінка сформована з червоної та білої пульпи, а також сполучнотканинних структур, в яких можуть виявлятися компоненти екзокринної частини підшлункової залози і морфологічні ознаки руйнування еритроцитів.

Ключові слова: внутрішньопанкреатична додаткова селезінка, структурні компоненти, частота зустрічаємості, локалізація, вроджені вади розвитку.

The morphological characteristic of intrapancreatic accessory spleen at newborns and children of the first year of life

R.F. Abdullin¹, E.G. Kondratenko¹, E.A. Koshyk², D.V.Ivanov³

¹Regional children's clinical hospital, Donetsk, Ukraine

²Regional antitumor center, Donetsk, Ukraine

³First city hospital, Stahanov, Ukraine

Objective: To study the frequency of occurrence and morphological characteristics of an intrapancreatic accessory spleen at newborns and children of the first year of life.

Materials and methods. Material of research were histologic preparations of a section material and protocols of pathoanatomical openings of 270 children who have died aged till 1 year from 2009 for 2013. Histologic preparations made by a standard technique, painted hematoxylin and eosin. Immunohistochemical research of tissue of an accessory spleen with monoclonal antibodies to CD3, CD20, CD34 was carried out.

Results. The retrospective analysis of protocols of openings with division them on two groups is carried out. The first group included supervision in which congenital anomaly of development didn't come to light. The second group was made by cases with existence of congenital developmental anomalies of various organs and systems. Frequency of occurrence and localization of an accessory spleen in these groups is determined. The morphological characteristic of structural components of an intrapancreatic accessory spleen is given.

Conclusions. It is established that in the presence of congenital developmental anomalies the frequency of occurrence of an accessory spleen of various localization considerably increases. The intrapancreatic accessory spleen is created from a red and white pulp, and also the structures of connecting tissue in which components of exocrine part of a pancreas and morphological features of destruction of erythrocytes can come to light.

Key words: intrapancreatic accessory spleen, structural components, occurrence frequency, localization, congenital developmental anomalies.

Сведения об авторах:

Абдуллин Рафаэль Фатяхдинович — к.мед.н., зав. патологоанатомическим отделением Областной детской клинической больницы.

Адрес: г. Донецк, б. Шахтостроителей, 14; тел. (062) 294-12-90.

Кондратенко Евгений Григорьевич — врач-патологоанатом Областной детской клинической больницы.

Адрес: г. Донецк, б. Шахтостроителей, 14.

Кошик Елена Александровна — врач-патологоанатом Областного противоопухолевого центра.

Украина, г. Донецк, ул. Полоцкая, 2а.

Иванов Дмитрий Валерьевич — врач-хирург 1-ой городской больницы.

Украина, г. Стаханов, пер. Лесной, 16.

Статья поступила в редакцию 11.03.2014 г.

НОВОСТИ

Бессонная ночь приравнивается к сотрясению мозга

«Ученые провели исследование, в ходе которого произвели забор крови у группы людей, не спавших всю ночь. Оказалось, что в крови испытуемых был повышен уровень веществ NSE и S-100B, которые также являются показателями травмы головы — сотрясения мозга», — отмечается в сообщении.

Хотя повышение было не таким большим, как после удара по голове, но все же значительным, подчеркнули специалисты.

Ранее было доказано, что во время сна мозг очищается от накопившихся за день токсинов. Данные токсины, в свою очередь, влияют на повышение уровня NSE и S-100B, что способствует потере ткани мозга. Этим объясняется то, что после бессонной ночи человек чаще всего испытывает физическую головную боль и сталкивается с трудностями в концентрации внимания, считают ученые.

Источник: <http://medexpert.com.ua>

О.Г. Иванько

Клинические аспекты антибиотикоассоциированной диареи у детей

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Резюме. Антибиотикоассоциированная диарея (ААД) является частым и достаточно опасным осложнением антибактериальной терапии. Лечение ААД связано с определенными трудностями и не исключает рецидивы, а больные представляют эпидемиологическую опасность в условиях стационара. Показано этиологию и патогенез ААД, основные направления диагностики и лечения. Эффективным средством профилактики ААД является применение современных пробиотических препаратов на фоне антибактериальной терапии.

Ключевые слова: антибиотикоассоциированная диарея, *Clostridium difficile*, профилактика, пробиотик *Лацидофил*.

Общепризнано, что прием антибиотиков вызывает значительные изменения в кишечнике человека и может спровоцировать у пациента диарею. Такую диарею принято называть антибиотикоассоциированной (ААД).

Минимальными клиническими признаками ААД считают учащение стула до трех и более раз в сутки, изменение его характера, когда стул становится в разной степени выраженности водянистым, факт приема любых антибиотиков как внутрь, так и посредством инъекций, в том числе если лекарства назначались в течение последних недель, предшествовавших заболеванию при отсутствии других причин (вирусных, бактериальных и паразитарных инфекций, погрешностей диеты и приема слабительных средств), объясняющих развитие диареи. При ААД длительность расстройств стула составляет обычно не менее 36 часов. Предрасположены к ААД и тяжелее болеют дети младшей возрастной группы, особенно если заболевание началось во время пребывания в медицинском учреждении. Чаще всего ААД вызывают полусинтетические, в том числе «защищенные», пенициллины, клиндамицин, цефтриаксон и многие другие препараты. Не исключение и фторхинолоны. Иногда причиной развития ААД считают воздействие антибиотиков на перистальтическую активность кишечника и количество вырабатываемой им слизи, что характерно для макролидов. Однако участие антибиотиков бесспорно в формировании своеобразного дисбиотического расстройства кишечника, когда вследствие значительного снижения численности и разнообразия природных микробов-комменсалов кишечника под влиянием антибиотиков широкого спектра действия возникают «экологические ниши» для интенсивного роста популяций кишечных микроорганизмов, резистентных к антибиотикам, и, одновременно, способных проявлять патогенные свойства в условиях своего избыточного роста.

Частота возникновения ААД чаще всего оценивается среди лиц, получающих или недавно получавших антибиотики. Отмечаются значительные различия в частоте, что связано с интенсивностью и длительностью лечения антибиотиками. В исследовании, которое было проведено в США D.Turck et al. в 2003 г., распространенность ААД составила 11% детей, получавших антибиотики. В исследованиях, проведенных в Украине, частота ААД у детей, получавших антибактериальную терапию в амбулаторно-поликлинических условиях, составила 15,5% (В.Г. Майданник с соавт., 2010) и 21% в условиях палат интенсивной терапии педиатрических стационаров (О.Г. Иванько с соавт., 2010). Надо признать, что ААД является наиболее частой причиной внутрибольничных диарей.

Следует отметить, что частота ААД повсеместно растет. Клинические ее проявления становятся более тяжелыми, что отражается на ощущаемом росте частоты

летальных исходов при этом заболевании. Тревожной тенденцией формирования заболеваемости ААД стали периодические эпидемические вспышки ААД в больничных стационарах, которые наблюдали в Канаде и Швейцарии, с особо тяжелым течением диареи и высокой летальностью. Следует ожидать, что с появлением на фармацевтическом рынке высокотехнологичных антибактериальных препаратов из стран Евросоюза частота и тяжесть ААД в Украине достигнет уровня, присущего странам Западной Европы и Америки.

Этиология. В настоящее время инфекция, вызываемая токсигенными штаммами *Clostridium difficile*, является признанной ведущей причиной ААД на высоком доказательном уровне во всем мире (Nelsons Text Book of pediatrics, 19-th edition, 2011). Специально проведенные в Украине исследования показали, что с большим постоянством у 76% больных разных групп проявления острой диареи, ассоциированной с приемом антибиотиков, сопровождалось появлением в стуле токсинов *Clostridium difficile* (О.Г. Иванько с соавт., 2010).

Clostridium difficile — строго анаэробная, грампозитивная, спорообразующая палочка. При благоприятных условиях вегетирующие микроорганизмы могут достигать огромной численности в дистальной части тонкого и в толстом кишечнике, составляя до 40% всей толстокишечной микробной биомассы. Токсинпродуцирующие штаммы *Clostridium difficile*, представляющие основную эпидемическую опасность для человека, продуцируют два белковых экзотоксина. Энтеропатогенный токсин А, который еще называют холероподобным, воздействует на плотные контакты энтероцитов, вызывая секрецию ионов Na⁺, что ведет к секреторной диарее. Токсин В обладает выраженным некротическим действием, вызывая значительные поражения стенки кишечника с развитием фибринозного воспаления. Синтез токсинов А и В, продуцируемых *Clostridium difficile*, кодируется генами *tcdA* и *tcdB*, которые расположены в локусе патогенности генома микроорганизма (С.Р. Kelly, J.T. LaMont, 2008). Наличие или отсутствие генов патогенности отличают обычный для многих людей кишечный комменсал и потенциально патогенный микроорганизм *Clostridium difficile*, который также с большой частотой встречается в фекальных массах здоровых людей.

Эпидемиология. Важнейшим свойством *Clostridium difficile* является ее высокая резистентность к большинству антибиотиков. Это свойство создает ей приоритетные условия колонизации просвета кишечника, когда появляется дефицит или супрессия привычной кишечной микрофлоры в результате антибиотикотерапии.

Применение антибиотиков (например, амоксициллин-клавуланата) приводит к драматическому снижению численности индигенных, свойственных обычному кишеч-

ному микробиоценозу, бутиратпродуцирующих бактерий *Eubacterium rectale* и микроорганизмов группы *Clostridium coccoides* и увеличению *Bacteroides* и *Enterobacteriaceae*. Этот дисбаланс, как считает С. Rousseau et al. (2011), и освобождает колонизационную активность *Clostridium difficile*.

Заселение кишечника человека *Clostridium difficile* наиболее вероятно происходит в грудном возрасте, и у многих людей эти микроорганизмы становятся обычным комменсалами (А. Collignon et al., 1993). По данным 15-RNA FISH гибридационного анализа в сочетании с проточной цитометрией *Clostridium difficile* составляет от 0,5% до 1% общего количества кишечных бактерий в фекальных массах здоровых людей (М. Fallani et al., 2007). Колонизация детей штаммами *Clostridium difficile*, 20% которых способны продуцировать энтеропатогенные токсины, определяется особенностями формирующейся в раннем детстве кишечной экосистемы с численным преобладанием штаммов *Fermicutes* над *Bacteroides*, на фоне присутствия в кишечном микробиоценозе бактерий *Ruminococcus gnavus* и *Klebsiella pneumoniae*. Дети, имеющие в кишечнике высокое предствительство *Bifidobacterium longum*, проявляют резистентность к колонизации клостридиями (С. Rousseau et al., 2011). Способность вырабатывать IgG-антитела против токсинов *Clostridium difficile* делает их носителей нечувствительными или малочувствительными к пребыванию микробов в кишечнике.

Возможность фекально-орального заражения спорами *Clostridium difficile* у неиммунных пациентов значительно возрастает в условиях современного больничного стационара. Вероятность возникновения ААД увеличивается в соответствии с длительностью пребывания в больнице и интенсивностью применения антибактериальных препаратов. Вопрос, является ли медицинский персонал резервуаром инфекции, до настоящего времени остается открытым.

В отсутствие применения антибиотиков дисбиотические изменения с преобладанием *Fermicutes* над *Bacteroides* и высокая численность факультативных анаэробов могут способствовать колонизации кишечника токсинобразующими клостридиями даже без участия антибиотиков. Условия для этого могут создавать уремия, врожденные и приобретенные иммунодефициты, в том числе на фоне применения иммунодепрессантов и цитостатических препаратов, хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Гиршпрунга, неспецифический язвенный колит и болезнь Крона), ишемия кишечника. К факторам риска колонизации относят длительное применение назогастрального зонда и зондовое питание, очистительные клизмы, повторные эндоскопические исследования и биопсии кишечника. Таким образом, больные с факторами риска колонизации заболевают ААД значительно чаще. Особенно тяжелые формы ААД могут развиваться после операций на органах брюшной полости.

Патогенез. Механизмы повреждения кишечника при развитии активной *Clostridium difficile*-инфекции связаны с действием токсинов микроорганизмов, которые образуются в результате их избыточного роста (рис.).

Инфекция *Clostridium difficile* чаще всего протекает как энтероколит (А04.07 МКБ-10), который значительно варьирует по тяжести клинических проявлений — от легких форм, заканчивающихся при отмене антибиотика, до тяжелых, требующих специального лечения. Крайними по тяжести состояниями являются псевдомембранозный колит и токсический мегаколон, при которых летальность очень высока — до 40% пораженных в связи с развитием перфораций кишечника и шока. Одновременно отмечены случаи обнаружения токсинов *Clostridium difficile* в стуле

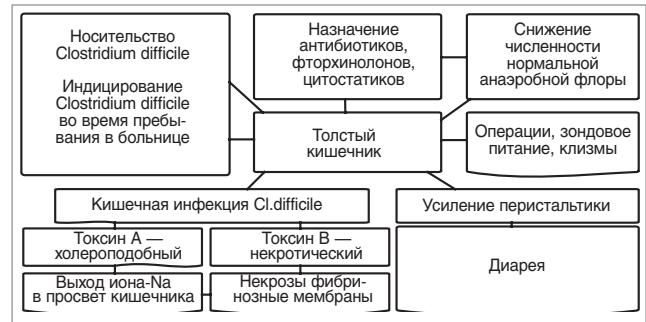


Рис. Схема патогенеза антибиотикоассоциированной диареи

у лиц, получавших антибиотики, но без проявлений диареи. Вероятно, существуют и бездиарейные формы кишечного клостридиоза, ассоциированного с приемом антибиотиков, а также легкие иннапарантные случаи диареи («диарея одного дня»). Эти формы представляют существенную эпидемиологическую опасность, особенно если больные не контролируют дефекацию (маленькие дети, тяжелобольные отделений интенсивной терапии и др.), так как создают дополнительные условия для контаминации больничных помещений спорами *Clostridium difficile*. Поэтому надо признать, что все случаи кишечной инфекции *Clostridium difficile* в условиях стационара, независимо от их тяжести, требуют своевременной диагностики и регистрации в рубрикаторе А04.07 по МКБ-10.

У некоторых больных не удается на доказательном уровне обнаружить признаки *Clostridium difficile*-инфекции, хотя причинно-следственная связь расстройств стула с приемом антибиотика очевидна. В этих случаях механизмам развития такой, по сути идиопатической, антибиотикоассоциированной диареи следует признать прямое токсическое действие антибиотиков на кишечник с возникновением избыточной перистальтики и избыточного образования слизи, а также возможные дисбиотические изменения микрофлоры кишечника, которые еще требуют уточнения. В таких случаях допустимо применение шифра регистрации заболевания К91.8 — «Другие нарушения органов пищеварения после медицинских процедур, не классифицируемые в других рубриках МКБ-10».

Клиника. В типичных случаях проявления ААД начинаются на 3–5 день применения антибактериальных препаратов. Хотя возможно появление диареи уже после первого приема антибиотика, либо ААД может начаться даже через 4 недели после окончания терапии. Проявления диареи могут значительно различаться по тяжести, что создает трудности для выявления и регистрации легких случаев диареи. Число дефекаций может составлять от 3 до 10–15, что может привести больного к обезвоживанию. Характер стула в начале всегда водянистый и соответствует стадии секреторной диареи. Тошнота и рвота беспокоят больных редко. Повышение температуры тела обычно не достигает фебрильных цифр. Многих больных беспокоят боли в животе, которые усиливаются при пальпации толстого кишечника. При прогрессировании заболевания диарея становится инвазивной. В стуле появляется слизь, иногда с прожилками крови. Может развиваться вздутие живота в связи с нарастающим парезом кишечника. Дети выглядят тяжело больными. Риск развития перфорации кишечника и перитонита значителен при развитии тахикардии и требует постоянной оценки симптомов раздражения брюшины.

Изменения свойств периферической крови малоспецифичны. Часто нейтрофильный лейкоцитоз возникает только в терминальной стадии болезни. Избыточная секре-

ция жидкости и электролитов кишечником закономерно проявляется симптомами гемоконцентрации, отражается на повышении гематокрита, концентрации общего белка сыворотки, изменении содержания электролитов крови.

Диагностика. Диагноз ААД основывается на данных анамнеза, подтверждающих факт приема антибактериальных препаратов, жалоб на диарею, по возможности, лабораторных анализах на присутствие токсинов *Clostridium difficile* в стуле иммуноферментным способом, изредка на данных ректороманоскопии, рентгенографии и компьютерной томографии живота.

Диагноз ААД должен быть предположен у любого пациента с диареей, которая развилась через два месяца после проведенной антибактериальной терапии или через 72 часа после госпитализации в больничной стационар. Диагноз *Clostridium difficile*-энтероколита (А04.07, МКБ-10) подтверждается тестами ELISA на специфические токсины *Clostridium difficile*. Одного положительного теста достаточно для диагноза. При отрицательном результате, но в случае, когда вероятность инфекции высокая, анализ рекомендуется повторить. Два негативных теста на токсины *Clostridium difficile* исключают инфекцию (Т. Planche et al., 2008; R. Parcer, I. Achmed, C.S. Probert, 2009).

Ректороманоскопия способна подтвердить развитие тяжелой формы кишечной инфекции *Clostridium difficile* — псевдомембранозного колита. На слизистой толстой кишки видны желтовато-белые налеты, которые легко снимаются. В тяжелых случаях такие фибриновые мембраны могут сливаться друг с другом. Характерная эндоскопическая картина значительно облегчает диагностику в случаях кишечной непроходимости или перфорации кишечника. Обычное рентгенологическое исследование и компьютерная томография, выявляющие признаки кишечной непроходимости, свободный газ в брюшной полости, выпот или экссудат, в сочетании с признаками значительного утолщения стенок толстого кишечника, служат дополнительными признаками псевдомембранозного колита или мегаколона.

В случаях, когда наблюдают нетяжелую диарею с отрицательными тестами на токсины *Clostridium difficile* и прекращающуюся после отмены антибактериальных препаратов, диагностируют антибиотикоассоциированную (идиопатическую) диарею, шифр K91.8 по МКБ-10 (В.Г. Майданник, 2011).

Дифференциальный диагноз проводят с острыми кишечными инфекциями вирусной, бактериальной и паразитарной этиологии. Рецидивы ААД, которые **всегда** связаны с *Clostridium difficile*-инфекцией, требуют исключения хронических воспалительных заболеваний кишечника — болезни Крона и неспецифического язвенного колита, а также болезни раздраженного кишечника. Особую сложность для диагностики представляют коморбидные состояния, когда инфекция *Clostridium difficile* присоединяется к уже существующим воспалительным заболеваниям кишечника.

Лечение. При организации лечения ААД главным принципом является отмена или смена антибактериального препарата, который подозревается в ее инициации. При идиопатической ААД, как правило, диарея быстро прекращается. Основную же проблему составляет лечение *Clostridium difficile*-инфекции, которая может принять упорное, рецидивирующее течение.

Лечение детей включает в себя такие направления, как уничтожение *Clostridium difficile* в кишечнике, сорбцию и удаление из просвета кишки токсинов, восстановление микробной экосистемы кишечника, а также устранение

дегидратации и коррекцию нарушений водно-электролитного баланса (В.Г. Майданник с соавт., 2009).

С самого первого дня диареи необходимо строго контролировать объем получаемой и теряемой ребенком жидкости. Клинической аксиомой является утверждение, что существенная потеря ребенком массы тела за 24 ч связана с потерей организмом воды. Особенностью водно-электролитных нарушений при ААД является факт развития гиповолемии из-за значительного скопления жидкости в просвете кишечника при развитии пареза кишечника (мегаколона).

Основными причинами развития синдрома дегидратации при ААД являются:

- дефицит поступления воды (невозможность есть и пить, дефекты ухода);
- патологические потери (понос, рвота, избыточное потоотделение при лихорадке, испарение воды при учащенном дыхании, учащенный диурез);
- «секвестрация» жидкости в полости кишечника;
- сочетание причин.

При поносе происходит значительная потеря гипотонической жидкости вследствие увеличения секреции кишечного сока со значительными потерями воды и ионов калия, натрия, магния, бикарбоната. Учащение стула у ребенка до 7–10 раз в сутки может привести к потере жидкости от 10 до 50 мл/кг в сутки, что соответствует потере массы тела 1–5%, а при профузном поносе — до 50–100 мл/кг тела в сутки, что составит потерю массы в 5–10% и более. С жидким стулом ребенок теряет 60–80 ммоль натрия на каждый килограмм развивающегося дефицита массы, 40–60 ммоль/л калия, 40–50 ммоль/л хлора.

Основным принципом выхаживания детей с синдромом обезвоживания является регидратация — строго обоснованное введение в организм ребенка воды и электролитов. Стандартные растворы для регидратации могут вводиться ребенку внутрь и внутривенно.

Показаниями для этиотропной терапии является продолжение диареи после отмены антибактериальной терапии или ее рецидив после возобновления дачи антибиотиков в условиях невозможности их отмены.

Препаратом выбора является метронидазол в дозе 30 мг/кг массы тела в сутки, разделенной на 3–4 приема *per os* в течение 10 дней. Пациенты, которые не отвечают на этот вид терапии в течение 48 часов, требуют замены метронидазола на ванкомицин в дозе 40 мг/кг массы тела в сутки, разделенной на 4 приема *per os* в течение 10 дней.

Больные, которые не могут принимать метронидазол и ванкомицин внутрь, могут получать их внутривенно. В случае развития паралитической кишечной непроходимости возможно дополнительное введение ванкомицина в высокой клизме (Л.И. Чернышова, Д.В. Самарин, С.А. Крамарев, 2006).

В качестве дополнительных средств лечения, назначаемых внутрь, используют холестирамин и пробиотики.

Течение и прогноз. Наибольшую опасность представляют такие формы ААД, как псевдомембранозный колит и токсический мегаколон, при которых летальность достигает 20–40%. Нередко эти заболевания осложняются перфорацией кишечника. В этих ситуациях единственным способом спасти больного является колэктомия.

Нередким явлением при *Clostridium difficile*-инфекции являются рецидивы заболевания, которые отмечаются у 20–30% больных. Количество рецидивов иногда достигает 10 и более. Причиной рецидивов может быть сохранение спор в кишечнике больного, а также реинфекция. Лечение рецидивов проводят в соответствии с общими

рекомендациями для лечения, рассматривая каждый рецидив как новый случай инфекции (Л.И. Чернышова, Д.В. Самарин, С.А. Крамарев, 2006).

Генерализованные септические осложнения *Clostridium difficile*-инфекции развиваются редко в противоположность реактивному артриту, который свойственен большим, перенесшим ААД.

Таким образом, ААД является частым и достаточно опасным осложнением антибактериальной терапии. Ее лечение представляет определенные трудности и не исключает рецидивы. Больные с ААД представляют эпидемиологическую опасность в условиях стационара. Вот почему вопросам профилактики ААД нужно уделять особое внимание.

Профилактика. Рациональное применение антибиотиков — наиболее эффективный путь профилактики ААД. Надо твердо уяснить, что все без исключения антибактериальные препараты способны спровоцировать ее развитие, поэтому всегда нужно быть готовым к такому рода осложнению и, по возможности, пытаться его предупредить.

С высокой степенью надежности профилактику ААД можно организовать с помощью современных пробиотических препаратов. Ориентируясь на огромное количество публикаций во всем мире, можно сказать, что разработка принципов профилактики ААД с помощью «полезных микробов» является одним из главных достижений пробиотической теории в медицине.

Чтобы избежать ошибок при применении пробиотического препарата, нужно следовать следующим принципам.

Квалифицированное назначения пробиотика состоит не только в его выборе, но и в выборе эффективной дозы (обычно количество жизнеспособных колониеобразующих единиц — КОЕ). Низких дозировок, составляющих менее 10⁹ КОЕ, нужно избегать. Немаловажное значение имеет форма доставки живых микроорганизмов в кишечник. В этом плане лиофилизированные (высушенные в вакууме) культуры способны преодолевать кислотный барьер желудка, так как полное восстановление жизнеспособности требует некоторого времени. Традиционно пробиотический препарат должен отвечать высоким требованиям FDA и Комиссии по стандартам качества и безопасности пищевых продуктов и лекарств ВОЗ, иметь расшифрованный геном (генетический паспорт), чтобы в любой момент подтвердить аутентичность характеристик штамма, не иметь мутантных генов антибиотикорезистентности, которые могут быть переданы другим микробам, и не проявлять свойств инвазивности для человека. Результатом большой работы, проделанной канадскими микробиологами института Rosell-Llalemand, было создание пробиотического препарата «Лацидофил®» на основе штаммов *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11 и *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52, который удовлетворяет всем вышеперечисленным требованиям. Однако главным достоинством препарата является его способность проявлять целевое превентивное в отношении ААД действие. Многими исследователями подтверждена на практике идея: не дожидаясь осложнений антибиотикотерапии, назначать пробиотик пациентам, получающим антибактериальную терапию (табл.). Установлено, что

Таблица

Сводные данные результатов применения препарата «Лацидофил®» при ААД у детей и взрослых

Автор	Тип исследования	Количество больных	Режим дозирования	Результаты
Иванько О.Г., Радутная Е.А., 2005	Рандомизированное, контролируемое	56 детей в возрасте от 6 мес. до 18 лет с тяжелыми микробно-воспалительными заболеваниями (26 антибактериальная терапия и Lacidofil + 30 только антибактериальная терапия)	возраст <12 мес.: 1 капс./день, 1—3 года: 1 капс. 2 раза, 3—12 лет: 1 капс. 3 раза, > 12 лет: 1 капсулы 4 раза в день	Снижает риск ААД, ассоциированной с инфекцией <i>Clostridium difficile</i> , в 6 раз
ААряев Н.Л., Кононенко Н.И., 2009	Рандомизированное, контролируемое	36 детей с мукосцидозом (18 антибактериальная терапия и Lacidofil + 18 только антибактериальная терапия)	возраст <12 мес.: 1 капс./день, 1—3 года: 1 капс. 2 раза, 3—12 лет: 1 капс. 3 раза, >12 лет: 2 капсулы 3 раза в день	Снижение частоты ААД у детей, получавших Lacidofil; улучшение кишечного микробного состава
Марушко Ю.В. с соавт., 2007	Рандомизированное, контролируемое	34 детей в возрасте от 10 мес. до 3 лет с респираторными заболеваниями (16 антибактериальная терапия и Lacidofil + 16 только антибактериальная терапия)	возраст <12 мес.: 1 капс./день, 1—3 года: 1 капс. 2 раза, в течение 2—4 недель	Снижение частоты и продолжительности ААД у детей, получавших Lacidofil; улучшение кишечного микробного состава
Майданик В.Г. с соавт., 2010	Рандомизированное, контролируемое	244 ребенка в возрасте от 0 до 17 лет с острыми респираторными, кишечными и урологическими микробно-воспалительными заболеваниями (117 антибактериальная терапия и Lacidofil 127 только антибактериальная терапия)	возраст <12 мес.: 1 капс./день, 1—3 года: 1 капс. 2 раза, 3—12 лет: 1 капс. 3 раза, >12 лет: 2 капсулы 3 раза в день	Снижение частоты и продолжительности ААД у детей, получавших Lacidofil; улучшение кишечного микробного состава; снижение частоты обнаружения токсина <i>Clostridium difficile</i> в стуле детей, получавших Lacidofil
Гнатейко О.З. с соавт., 2009	Рандомизированное, контролируемое	45 детей с инфекцией <i>H. pylori</i> (25 на анти-Helicobacter терапии вместе с Lacidofil + 20 только анти-Helicobacter терапия)	1 капс. 2 раза в день 20 дней	Снижение частоты ААД у детей, получавших Lacidofil
Пацера М.В. с соавт., 2010	Когортное, рандомизированное, контролируемое	59 детей в возрасте 8—18 лет с легочным туберкулезом (23 — 1-я когорта — противотуберкулезная терапия и Lacidofil + 36 — 2-я когорта — противотуберкулезная терапия и Lacidofil)	1-я когорта — 3 капс. в день в течение 1 месяца; 2-я когорта — 6 капс. в день 1 месяц	У детей 2-й когорты снижение частоты обнаружения токсинов <i>C. difficile</i> в стуле и рецидивов кишечного дискомфорта; исчезновение симптомов глоссита
Song et al., 2010	Рандомизированное, контролируемое, двойное слепое	214 взрослых лиц с респираторными заболеваниями, получавших антибиотика (103 Lacidofil + 111 placebo)	1 капсула дважды в день в течение 14 дней против плацебо	Диарея развилась у 4 пациентов в опытной группе и у 8 контрольной. Улучшение качества и частоты стула в группе больных, получавших Лацидофил (обратить внимание на очень низкие дозы !)

микроорганизмы *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11, составляющие основную массу (95%) лиофилизированных микробных тел в дозе 2×10^9 КОЕ в одной капсуле, обладают свойствами ограничивать размножение клостридиальной флоры и подавлять ее токсинообразование. *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52 дополняет свойства первого штамма, проявляя в кишечнике противовоспалительные свойства. Назначение препарата пробиотических штаммов эффективно как при *Clostridium difficile*-ассоциированной, так и при неспецифической ААД, значительно снижая шансы развития у пациента диареи при приеме антибиотиков и появления энтеропатогенных токсинов *Clostridium difficile* в стуле. Не является спорным вопрос о целесообразности одновременного применения пробиотика с антибиотиком. Можно сослаться на высказывание научного руководителя института Rosell Т. Томпкина на VI съезде педиатров Украины: «Нет никакого противоречия, когда пробиотик назначается одновременно с антибиотиком. Наши наблюдения, организованные на базе Института пульмонологии в Монреале, входящего в систему университетских госпиталей McGill Hospital Group, показали, что «Лацидофил®», назначаемый одновременно с самыми разнообразными антибиотиками, нисколько не теряет своей активности. Мы по-прежнему фиксировали 100% выделение с фекалиями пациентов ожидаемого количества пробиотических микроорганизмов, введенных с терапевтической целью во время всего курса приема пациентом антибиотиков. Полученные факты можно объяснить различиями фармакокинетики антибиотика и

пробиотика, так как абсорбция антибиотиков, принятых внутрь или выделившихся с секретами, например, с желчью, происходит в верхних отделах тонкого кишечника и заканчивается примерно через два часа. Лиофилизированным пробиотическим микроорганизмам необходимо, как минимум, 5–6 часов, чтобы восстановить свою жизнедеятельность. В это время они достигают уже нижних отделов кишечника. Поэтому встречи антибиотика и пробиотика не происходит. Следует добавить, что штаммы *Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11 и *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52 характеризуются природной видовой резистентностью к большинству антибиотиков при уникально низкой их патогенности для человека (не путать с эффектами генов антибиотикорезистентности, например способностью вырабатывать бета-лактамазы, которые штаммы не содержат)».

Наконец, важным средством ограничения распространения инфекции *Clostridium difficile* в условиях больничных стационаров служит неукоснительное соблюдение внутрибольничной гигиены. Необходимо разобщение ребенка с ААД с другими больными, для которых он представляет эпидемиологическую опасность, особенно если они получают антибиотики или цитостатики. Работа медицинского персонала подразумевает обязательное использование медицинских перчаток и частое мытье рук. Текущая и заключительная дезинфекция требует применения специальных средств на основе гипохлорита, так как к большинству остальных дезинфицирующих препаратов споры *Clostridium difficile* устойчивы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антибиотико-ассоциированная диарея как осложнение антихеликобактерной терапии у детей / Гнатейко О., Личковская О., Кулачковская Е., Семен В. // Практич. медицина. — 2009. — № 5. — С. 76—83.
2. Аряев Н. Л. Предупреждение антибиотик-ассоциированной диареи у больных с муковисцидозом / Н. Л. Аряев, Н. И. Кононенко // Одесский мед. журн. — 2009. — № 4 (114). — С. 78.
3. Ефективність та безпечність застосування лацидофілу у дітей з антибіотико-асоційованою діареєю, що пов'язана з *Clostridium difficile* / Майданник В. К., Хайтович М. В., Боярская Л. Н. [та ін.] // ПАГ. — 2010. — № 72 (3). — С. 53—57.
4. Заболевания кишечника у детей / В. Г. Майданник, В. В. Корнейчук, Н. В. Хайтович, Г. В. Салтыкова. — К., 2009. — 487 с.
5. Иванько О. Г. Антибиотикоассоциированная диарея и *Clostridium difficile*-инфекция у детей Украины. Аспекты патогенеза, клиники, профилактики и лечения / О. Г. Иванько, М. В. Пацера, Е. А. Радутная // Совр. педиатрия 2008. — № 22 (5). — С. 99—105.
6. Иванько О. Г. Лекарственная форма *Lactobacillus acidophilus* снижает частоту диареи, вызванной токсинами *Clostridium difficile* A+V у детей, получающих антибиотикотерапию / О. Г. Иванько, Е. А. Радутная // Запорож. мед. журн. — 2005. — № 2. — С. 21—23.
7. Использование пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus* R0052 и *Lactobacillus rhamnosus* R0011 при легочном туберкулезе у детей, осложненным антибиотико-ассоциированной *Clostridium difficile* кишечной инфекцией / Пацера М. В., Иванько О. Г., Шальмин А. С., Чернышова Л. М. // Запорож. мед. журн. — 2010. — № 12. — С. 30—33.
8. Майданник В. Г. Антибиотико-ассоциированная диарея у детей / В. Г. Майданник. — К., 2011. — 250 с.
9. Марушко Ю. В. Современные представления об антибиотико-ассоциированных кишечных расстройствах у детей / Ю. В. Марушко, Г. П. Шеф // Перинатол. и педиатрия. — 2007. — № 4. — С. 65—68.
10. Пробиотики и пребиотики. Практические рекомендации / Всемирная Гастроэнтерологическая Организация. — 2008. — С. 32.
11. Чернишова Л. І. Гострі кишкові інфекції у дітей / Л. І. Чернишова, Д. В. Самарин, С. А. Крамарев. — К., 2006. — 163 с.
12. *C. difficile* and *C. perfringens* species detected in infant faecal microbiota using 16S rRNA targeted probes / Fallani M. [et al.] // J. Microbiol. Methods. — 2007. — Vol. 67. — P. 150—161.
13. *Clostridium difficile* Colonization in Early Infancy Is Accompanied by Changes in Intestinal Microbiota Composition / Rousseau C. [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2011. — Vol. 49. — P. 3858—3865.
14. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits: asystemic review / Planche T. [et al.] // Lancet Infectious Disease. — 2008. — Vol. 8. — P. 777—784.
15. Effect of probiotic *Lactobacillus* (Lacidofi® Cap) for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a prospective, randomized double-blind multicenter study / Song H. [et al.] // Journal of Korean Medical Science. — 2010. — Vol. 25. — P. 1784—1791.
16. Heterogeneity of *C. difficile* isolates from infants / Collignon A. [et al.] // Eur. J. Pediatr. — 1993. — Vol. 152. — P. 319—322.
17. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population / Turck D. [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2003. — Vol. 37. — P. 22—26.
18. Kelly C. P. *Clostridium difficile* — More difficult Than Ever / C. P. Kelly, J. T. LaMont // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 359 (18). — P. 1932—1940.
19. Parcer R. Two negative tests by toxin detection exclude *Clostridium difficile* infection. Poster Exhibition / R. Parcer, I. Achmed, C. S. Probert // Poster Rounds. S10/11/12. P1508. Wednesday Nov 25th, 2009.

Клінічні аспекти антибіотикоасоційованої діареї у дітей

О.Г. Іванько

Запорізький державний медичний університет, Україна

Резюме. Антибіотикоасоційована діарея (ААД) є частим та досить небезпечним ускладненням антибактеріальної терапії. Лікування ААД пов'язане з певними труднощами та не виключає рецидиви, а хворі становлять епідеміологічну небезпеку в умовах стаціонару. Показано етіологію і патогенез ААД, основні напрямки діагностики і лікування. Ефективним засобом профілактики ААД є застосування сучасних пробіотичних препаратів на тлі антибактеріальної терапії.

Ключові слова: антибіотикоасоційована діарея, *Clostridium difficile*, профілактика, пробіотик Лацидофіл.

Clinical aspects of antibiotic-associated diarrhea in children

O.G. Ivanko

Zaporizhzhya State Medical University, Ukraine

Antibiotic-associated diarrhea (AAD) is a common and quite dangerous complication of antibiotic therapy. AAD treatment is associated with certain difficulties and does not preclude recurrence, and patients are epidemiological risk in the hospital. Etiology and pathogenesis of the AAD and also the main directions of its diagnosis and treatment are shown. Effective means of the AAD prevention is the use of modern probiotic preparations in the setting of antibacterial therapy.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*, prevention, probiotic Lacidofil.

Сведения об авторах:

Іванько Олег Григорьевич — зав. каф. пропедевтической педиатрии Запорожского государственного медицинского университета. Адрес: г. Запорожье, пр. Маяковского, 26; тел: (061) 224-64-69.

Статья поступила в редакцию 15.03.2014 г.

НОВОСТИ

В Шотландии готовятся к промышленному производству крови

Как утверждает профессор Макс Тернер, в лаборатории уже созданы пригодные для клинического применения искусственные эритроциты (красные кровяные тельца) универсальной 1 группы — и в обозримом будущем искусственную кровь можно будет производить в промышленных масштабах.

В лаборатории научилась выращивать эритроциты из стволовых клеток, которые, в свою очередь, создаются из обычных клеток человеческого организма. По словам профессора Тернера, клинические эксперименты

по инфузии этих искусственных эритроцитов пациентам с заболеваниями крови планируется начать в конце 2015–2016 годах.

О создании революционной технологии производства стволовых клеток из обычных без сложных генно-инженерных манипуляций на внутриклеточном уровне сообщили в январе этого года японские ученые. Разработка недорогой технологии производства таких стволовых клеток, (iPS) открывает революционные перспективы в медицине.

Источник: <http://medexpert.com.ua>

**Л.К. Пархоменко, Л.А. Страшок, Е.В. Бузницкая,
М.Ю. Исакова, Є.М. Завеля, А.В. Ещенко**

Неалкогольная жировая болезнь печени — компонент метаболического синдрома в детском и подростковом возрасте

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

***Цель:** выявить ранние маркеры развития метаболического синдрома в детском и подростковом возрасте.*

***Пациенты и методы.** Под наблюдением находилось 304 больных ожирением в возрасте 7–18 лет. Больным проводилась антропометрия с определением индекса массы тела, исследование липидного спектра крови, ультразвуковое исследование, определялся индекс НОМА. Методом иммуноферментного анализа определяли в сыворотке крови биохимические маркеры интенсивности фиброгенеза печени — фибронектин и коллаген IV типа.*

***Результаты.** У 1/3 детей и подростков с ожирением диагностирована хроническая патология гепатобилиарной системы. У половины пациентов выявлялись функциональные нарушения билиарного тракта, признаки хронического холецистита — у 11% пациентов. При ультразвуковом исследовании было установлено увеличение размеров печени и снижение эхогенности ее паренхимы у 1/4 больных с ожирением, достоверно чаще у подростков с инсулинорезистентностью. У всех больных были обнаружены признаки умеренной атерогенной дислипидемии, более выраженные при наличии инсулинорезистентности. Исследование показателей экстрацеллюлярного матрикса печени и фиброгенеза обнаружило достоверное повышение уровней коллагена IV типа и фибронектина у подростков с ожирением, более выраженные у больных с инсулинорезистентностью.*

***Выводы.** Формирование неалкогольной жировой болезни печени при ожирении в детском и подростковом возрасте подтверждается при УЗИ печени и повышении маркеров фиброгенеза в сыворотке крови. У всех больных с ожирением определяются атерогенные сдвиги в липидограмме, более выраженные на фоне инсулинорезистентности. Ожирение и диагностика неалкогольной жировой болезни печени могут быть ранними признаками формирования метаболического синдрома в детском и подростковом возрасте.*

***Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, ожирение, дети, подростки.*

Введение

На сегодняшний день неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) привлекает внимание широкого круга специалистов, как в нашей стране, так и за рубежом. По последним данным, распространенность НЖБП в Западной Европе составляет 20–30%, в странах Азии — 15% [1,7,10,20]. Неалкогольная жировая болезнь печени выделена как самостоятельная нозологическая единица, которая включает такие стадии, как стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, фиброз, цирроз печени, в исходе последнего возможно развитие гепатоцеллюлярной карциномы.

Неалкогольная жировая болезнь печени (синонимы: жировая дистрофия печени, жировая печень, жировая инфильтрация) — первичное заболевание печени или синдром, формируемый избыточным накоплением жиров (преимущественно триглицеридов) в печени. Если рассматривать эту нозологию с количественной точки зрения, то «жир» должен составлять не менее 5–10% веса печени, или более 5% гепатоцитов должны содержать липиды. При естественном течении патологического процесса у 12–14% больных НЖБП трансформируется в стеатогепатит, в 5–10% случаев — в фиброз, до 5% случаев фиброз переходит в цирроз печени; у 13% больных стеатогепатит сразу трансформируется в цирроз печени [1,5,7,20]. Эти данные позволяют понять, почему данная проблема на сегодняшний день вызывает всеобщий интерес, и если будут установлены ее этиология и патогенез, то станет понятно, как наиболее эффективно лечить эту часто встречающуюся патологию.

Признанными факторами риска развития НЖБП являются: ожирение, сахарный диабет 2-го типа, голодание, парентеральное питание, наличие илеоцекального анастомоза, избыточный бактериальный рост в кишечнике, мно-

гие лекарственные препараты [1,3,5,10,13,15]. Часть перечисленных факторов риска НЖБП являются компонентами метаболического синдрома (МС), который, в свою очередь, представляет собой комплекс взаимосвязанных факторов (гиперинсулинемия с инсулинорезистентностью — сахарный диабет 2-го типа, висцеральное ожирение, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия, микроальбуминурия, гиперкоагуляция, гиперурикемия, подагра). По мнению некоторых авторов, НЖБП является предвестником, основой формирования метаболического синдрома. А МС составляет основу патогенеза многих сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, круг заболеваний, который формирует НЖБП, заметно расширяется и включает не только стеатогепатит, фиброз, цирроз печени, но и артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность. По крайней мере, если прямые связи этих состояний требуют дальнейшего изучения доказательной базы, то их взаимное влияние несомненно [3,4,6,10,12,16,17].

Клиническая значимость всех составляющих метаболического синдрома заключается в том, что при их сочетании в значительной степени ускоряется развитие и прогрессирование тех состояний, в основе которых лежит атеросклероз. Следует обратить особое внимание на то, что распространенность МС растет с каждым годом, принимая характер эпидемии. Распространенность МС в два раза превышает распространенность сахарного диабета, и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50% [6,9,12].

До настоящего времени дискутируется причинность метаболических нарушений в патогенезе МС. Одни авторы считают, что наследственная предрасположенность к инсулинорезистентности и ожирению в сочета-

нии с низкой физической активностью и избыточным питанием определяет развитие ожирения и тканевой инсулинорезистентности и, как следствие этого, — компенсаторной гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия сначала снижает чувствительность, а затем и блокирует инсулиновые рецепторы, вследствие чего поступающий с пищей избыток энергии депонируется жировой тканью в виде триглицеридов. Это еще больше усиливает инсулинорезистентность. С другой стороны, гиперинсулинемия подавляет липолиз, что способствует прогрессированию ожирения. Образуется порочный круг. Постоянная гиперинсулинемия истощает секреторный аппарат β -клеток поджелудочной железы, что приводит к нарушению толерантности к глюкозе. Существует и другая гипотеза, которая предполагает, что центральный тип ожирения алиментарного генеза является причиной инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и других метаболических нарушений. Адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют свободные жирные кислоты непосредственно в воротную вену печени. Их высокие концентрации подавляют поглощение инсулина печенью, что приводит к гиперинсулинемии и относительной инсулинорезистентности [2,6,10–12,16].

Однако до настоящего времени не всеми протоколами НЖБП признана как критерий диагностики МС и, соответственно, не входит в алгоритм обследования больных с подозрением на его наличие. При конечной оценке результатов обследования больных МС установлено, что частота стеатоза у них составила 100%, а распространенность НАСГ — 41,7%. Это явилось основанием для выделения печеночного клинического варианта МС [9,16–18].

Распространенность МС и НЖБП в детском и подростковом возрасте недостаточно изучена. С учетом того, что частота ожирения у детей школьного возраста, по данным различных авторов, составляет 10–17,5%, актуальность проблемы МС в детском возрасте возрастает с каждым годом. Среди детей и подростков распространенность МС при применении разных критериев диагностики колеблется в пределах от 0,4% до 25%, НАЖБП — 2,6%. При этом у детей и подростков с избыточной массой тела НЖБП выявляется уже в 22,5–52,8% случаев [2, 4, 6, 11, 14, 16, 18, 19]. Однако реальную частоту распространенности НАЖБП установить сложно в связи с недостаточным использованием неинвазивных скрининговых методов диагностики, благодаря которым возможно выявление начальных стадий заболевания. Несмотря на эпидемический характер роста ожирения среди детей и подростков, проведение крупномасштабных исследований по распространенности МС у них затруднено вследствие отсутствия единого стандарта диагностики в педиатрической практике. Поэтому ранняя диагностика НАЖБП и МС у детей с ожирением до сих пор является не решенной задачей, особенно в ситуации отсутствия полного набора рекомендуемых диагностических признаков. Диагностика же ранних признаков заболевания и прогнозирование возможности его развития позволили бы разработать адекватные меры по предупреждению возникновения и прогрессирования болезни.

Цель исследования — выявить ранние маркеры развития МС в подростковом возрасте.

Материал и методы исследования

Под наблюдением было 304 больных ожирением в возрасте 7–18 лет (107 девушек и 197 юношей), находившихся на стационарном лечении и обследовании в отделении эндокринологии ГУ «Института охраны здоровья детей и

подростков НАМН Украины». Контрольную группу составили 30 здоровых детей того же возраста

Объективное исследование включало антропометрию с определением роста, массы тела, окружности талии и бедер. С целью адекватной оценки массы тела применялся индекс массы тела ($ИМТ = m/h^2$, где m — масса тела, кг; h — рост, м). Оценка ИМТ проводилась в соответствии с Протоколами оказания специализированной помощи детям с эндокринной патологией (Киев, 2006). Для оценки наличия инсулинорезистентности определялся индекс НОМА ($(G0oIns0)/22,5$, где $G0$ — уровень глюкозы плазмы крови натощак, ммоль/л; $Ins0$ — содержание иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови натощак, МКОД/мл. Проводилось исследование липидного спектра крови: триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) с использованием наборов фирмы «Cormay Multi» (Польша), расчет содержания холестерина липопротеидов низкой (ХСЛПНП) и очень низкой (ХСЛПОНП) плотности, коэффициента атерогенности (КА) проводился по стандартной методике. Методом иммуноферментного анализа определяли в сыворотке крови биохимические маркеры интенсивности фиброгенеза [1,7,10,20] печени: фибронектин (Fibronectin ELISA Kit (ЗАО «Биохиммак», РФ), коллаген IV типа — (Serum collagen IV EIA (Argutus Medical, Япония)). Референтные значения для коллагена IV типа — (99,0±2,3) мкг/л в сыворотке крови; фибронектина — (70,0±14,0) мкг/мл в плазме крови. Наличие отмеченных маркеров в сыворотке и плазме крови обследованных лиц выше максимально допустимого уровня свидетельствовало о фиброгенезе печени. Для оценки структурно-функционального состояния печени проводили ультразвуковое исследование по общепринятой методике на аппарате SLE-101 PC, MEDELCOM. Статистическая обработка информационного массива проводилась с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel и SPSS Statistics 17.0. Для оценки достоверности отличий использовался t-критерий Стьюдента (р), наличия взаимосвязей — корреляционный анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

Патология гепатобилиарной системы диагностирована у (37,2±2,7)% больных ожирением. С наибольшей частотой выявлялись функциональные нарушения билиарного тракта: гипотония желчного пузыря — у (45,7±2,8)% больных, признаки хронического холецистита — у (11,2±1,8)% пациентов. Анализ распространенности патологии печени и билиарного тракта в зависимости от наличия ИР не выявил существенных различий. При ультразвуковом исследовании печени было установлено, что у (24,8±3,5)% детей с ожирением размеры печени были увеличены, у (13,0±2,7)% обследованных — резко увеличены, причем достоверно чаще ($p < 0,05$) у подростков с ИР ((31,8±5,0)% — увеличены, у (17,6±4,1)% — резко увеличены), в отличие от детей без ИР ((16,2±4,4)% — увеличены, (7,4±3,1)% — резко увеличены). Снижение эхогенности печени было установлено у (13,2±4,1)% больных без ИР и у (24,7±4,6)% подростков с ИР ($p < 0,05$), а у (9,4±3,1)% пациентов с ИР отмечалось повышение эхогенности, что свидетельствует о неблагоприятной динамике развития стеатогепатоза ($p < 0,05$).

Анализ показателей липидного спектра крови у детей и подростков с ожирением показал, что у (65,5±5,1)% больных обнаруживаются патологические изменения уровня липидов, в том числе у (13,3±2,1)% пациентов повышение уровня общего холестерина, у (25,6±4,7)% —

Таблица 1

Показатели липидного спектра крови в зависимости от наличия инсулинорезистентности у детей и подростков с ожирением (M±σ)

Группа больных по уровню НОМА	n	ХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХСЛПВП ммоль/л	ХСЛПНП ммоль/л	ХСЛПОНП ммоль/л	КА, у.е.
>3,5 у.е.	115	4,2±0,8	1,00±0,34*	1,21±0,30	2,60±0,69	0,45±0,15*	2,7±1,2
<3,5 у.е.	158	4,3±0,7	0,81±0,35**,**	1,30±0,26	2,72±0,89	0,37±0,16**,**	2,4±0,8

Примечание: * – достоверность отличий по сравнению с контролем; ** – достоверность отличий между группами с ИР и без ИР (p<0,05).

Таблица 2

Уровни коллагена IV типа и фибронектина у подростков с ожирением в зависимости от наличия ИР (M±σ)

Группа больных	n	Коллаген IV типа, мкг/л	Фибронектин, мкг/мл
ИР +	113	107,61±7,04*	115,86±7,20* **
ИР –	113	103,76±8,31*	93,00±6,31*
Группа контроля	30	85,91±2,38	78,36±2,12

Примечание: * – достоверность отличий по сравнению с контролем; ** – достоверность отличий между группами с ИР и без ИР (p<0,05).

снижение холестерина ЛПВП, у (9,2±3,1)% – повышение уровня ТГ, у (31,0±5,0)% – повышение КА. Характеристика уровня липидов в зависимости от наличия ИР у детей и подростков с ожирением показала, что в группе больных с показателями НОМА более 3,5 у.е. различия наблюдались лишь в показателях уровня ТГ и ХСЛПОНП, которые были достоверно повышены среди больных с ИР (табл. 1). Таким образом, у обследованных детей и подростков с ожирением были обнаружены признаки умеренной атерогенной дислипидемии, которые характеризовались повышением уровней ХСЛПНП, ХСЛПОНП, достоверно более выраженным у больных с ИР (p<0,05), а также тенденцией к снижению содержания ХСЛПВП. Показатели липидограммы у обследованных больных в зависимости от степени ожирения достоверно не отличались как у подростков с ИР, так и без нее (p>0,05), но у детей с ИР прослеживалась тенденция к увеличению содержания ЛПНП, ЛПОНП, ТГ, КА пропорционально увеличению массы тела, в отличие от детей без ИР.

Исследование показателей экстрацеллюлярного матрикса печени и фиброгенеза (табл. 2) обнаружило достоверное повышение уровней коллагена IV типа и фибронектина у подростков с ожирением (p<0,05). Показатели фибронектина крови достоверно отличались по группам в зависимости от наличия ИР, что, по-видимому, свидетельствует о более тяжелом поражении печени у подростков с ИР (p<0,05).

Таким образом, проведенное исследование подтверждает формирование НЖБП при ожирении в детском и подростковом возрасте. Более выраженные ее проявления определяются на фоне инсулинорезистентности. То есть в детском и подростковом возрасте, по-видимому, именно

избыточная масса тела и ожирение являются механизмом для запуска нарушений, приводящих в дальнейшем к проявлениям МС. Наличие у детей и подростков признаков НЖБП является фактором, способствующим формированию ИР и полного варианта МС.

Выводы

1. У 1/3 детей и подростков с ожирением определяется хроническая патология гепатобилиарной системы.
2. По данным УЗИ у 1/4 больных с ожирением имели место четкие признаки стеатогепатоза (увеличение размеров печени, снижение эхогенности), более выраженные у лиц с ИР (p<0,05).
3. При ожирении у детей и подростков определяются атерогенные изменения в липидном спектре (повышение уровня триглицеридов и ХСЛОНП), более выраженные при наличии инсулинорезистентности.
4. Полученные результаты исследования показателей фиброгенеза печени в сыворотке крови у подростков с ожирением свидетельствуют о достоверном повышении уровней коллагена IV типа и фибронектина по сравнению с показателями в контрольной группе (p<0,05). Показатели фибронектина крови были выше в группе больных с ИР (p<0,05), что связано с более тяжелым поражением печени у детей с ИР

На ранних этапах все заболевания, ассоциированные с лишним весом, являются обратимыми, и разработка простых и доступных методов диагностики и прогнозирования течения заболевания позволит своевременно начать профилактические мероприятия по предупреждению формирования как МС в целом, так и дальнейшего прогрессирования его компонентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабак О. Я. Сывороточные биомаркеры и фибротесты в диагностике фиброза печени: недостатки и перспективы / О. Я. Бабак, Н. А. Кравченко // Сучасна гастроентерол. — 2012. — № 3 (65). — С. 71—80.
2. Болотова Н. В. Особенности формирования метаболического синдрома у детей и подростков / Н. В. Болотова, С. В. Лазебникова, А. П. Аверьянов // Педиатрия. — 2007. — № 3. — С. 35—39.
3. Вопросы диагностики неалкогольной жировой болезни печени в подростковом возрасте / Пархоменко Л. К., Страшок Л. А., Ещенко А. В., Бузницкая Е. В. // Здоровье ребенка. — 2011. — № 7 (34). — С. 107—112.
4. Захарова И. Н. Метаболический синдром: взгляд педиатра / И. Н. Захарова, С. В. Яблочкова // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 7. — С. 84—91.
5. Звенигородская Л. А. Клиникофункциональные и морфологические изменения печени у больных с метаболическим синдромом / Л. А. Звенигородская // Consilium medicum. — 2007. — № 2. — С. 21—24.
6. Метаболический синдром у детей и подростков / Алимова И. Л. [и др.]; под ред. Л. В. Козловой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 96 с.
7. Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней / Павлов Ч. С., Глушников Д. В., Буличенко М. А. [и др.] // РМЖ. — 2010. — Т. 18, № 28 (392). — С. 1742—1748.
8. Пирогова И. Ю. Диагностика фиброза печени: инвазивные и неинвазивные методы / И. Ю. Пирогова, С. А. Пышкин // Сибир. мед. журн. — 2011. — № 3. — С. 10—15.
9. Проект Рекомендаций экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) / Чазова И. Е., Мычка В. Б., Кисляк О. А. [и др.]. — 2009. — 40 с.

10. Семендяева М. Е. Неалкогольная жировая болезнь печени как медицинская и социальная проблема / М. Е. Семендяева // Клин. практика. — 2012. — № 2. — С. 71—80.
11. Урсова Н. И. Жировая дистрофия печени при метаболическом синдроме в практике врача-педиатра / Н. И. Урсова // Лечащий врач. — 2010. — № 1. — С. 37—40.
12. Чазова И. Е. Метаболический синдром / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка. — М.: Медиа Медика, 2008. — 324 с.
13. Чернявский В. В. Жировая болезнь печени как интегральная проблема внутренней медицины / В. В. Чернявский // Нов. медицины и фармации. — 2011. — № 4 (354). — С. 64—67.
14. Dubose K. D. Prevalence of the metabolic syndrome in elementary school children / K. D. Dubose // Acta Paediatrica. — 2006. — Vol. 95 (8). — P. 1005—1011.
15. Genetic variants regulating insulin receptor signaling are associated with the severity of liver damage in patients with nonalcoholic fatty liver disease / Dongiovanni P., Valenti L., Rametta R. [et al.] // Gut. — 2010. — Vol. 59. — P. 267—273.
16. Jolliffe C. J. Development of Age-Specific Adolescent Metabolic Syndrome Criteria That is Linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation Criteria / C. J. Jolliffe, J. Janssen // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007. — Vol. 49. — P. 891—898.
17. Kotronen A. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome / A. Kotronen, H. Yki-Jarvinen // Arterioscler. Thromb. Vas. Biol. — 2008. — Vol. 28 (1). — P. 27—38.
18. Symptoms and Quality of Life in Obese Children and Adolescents with Non-alcoholic Fatty Liver Disease Posted: 02/01/2010 / Kistler K. D., Molleston J., Unalp A., Abrams S. H. // Alimentary Pharmacology s Therapeutics. — 2010. — Vol. 31 (3). — P. 396—406.
19. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report / Zimmet P., Alberti K. G., Kaufman F. [et al.] // Pediatric Diabetes. — 2007. — Vol. 8. — P. 299—306.
20. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years / Feldstein A. E., Charatcharoenwitthaya P., Treeprasertsuk S., Benson J. T. // Gut. — 2009. — Vol. 58. — P. 1538—1544.

Неалкогольна жирова хвороба печінки — компонент метаболічного синдрому у дитячому та підлітковому віці

Л.К. Пархоменко, Л.А. Страшок, О.В. Бузницька, М.Ю. Ісакова, С.М. Завеля, А.В. Щенко

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Мета: виявити ранні маркери розвитку метаболічного синдрому у дитячому та підлітковому віці.

Пацієнти і методи. Під спостереженням перебувало 304 хворих на ожиріння віком 7–18 років. Хворим проводилася антропометрія з визначенням індексу маси тіла, дослідження ліпідного спектра крові, ультразвукове дослідження, визначення індексу HOMA. Методом імуноферментного аналізу визначали у сироватці крові біохімічні маркери інтенсивності фіброгенезу печінки — фібронектин і колаген IV типу.

Результати. У 1/3 дітей та підлітків з ожирінням діагностована хронічна патологія гепатобіліарної системи. У половини пацієнтів виявлялися функціональні порушення біліарного тракту, ознаки хронічного холециститу — у 11% пацієнтів. При ультразвуковому дослідженні печінки було встановлено збільшення розмірів печінки та зниження ехогенності її паренхіми у 1/4 хворих з ожирінням, достовірно частіше у підлітків з інсулінорезистентністю. У всіх хворих були виявлені ознаки помірної атерогенної дисліпідемії, більш виразні за наявності інсулінорезистентності. Дослідження показників екстрацелюлярного матриксу печінки і фіброгенезу виявило достовірне підвищення рівнів колагену IV типу та фібронектину у підлітків з ожирінням, більш виразне у хворих з інсулінорезистентністю.

Висновки. Формування неалкогольної жирової хвороби печінки при ожирінні у дитячому та підлітковому віці підтверджується при УЗД печінки і підвищенням маркерів фіброгенезу у сироватці крові. У всіх хворих з ожирінням визначаються атерогенні зміни в ліпідограмі, більш виразні на тлі інсулінорезистентності. Ожиріння і діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки можуть бути ранніми ознаками формування метаболічного синдрому у дитячому та підлітковому віці.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, метаболічний синдром, ожиріння, діти, підлітки.

Nonalcoholic fatty liver disease — a component of the metabolic syndrome in the infancy and adolescence

L.K. Parkhomenko, L.A. Strashok, E.V. Buznitskaya, M.Yu. Isakova, E.M. Zavelya, A.V. Eshenko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

Objective: To identify early markers of metabolic syndrome in the infancy and adolescence.

Patients and methods. A total of 304 patients with obesity in the age 7–18 years were under observation. Patients underwent anthropometry with the definition of the body mass index, blood lipid study, ultrasound study and also the determination of HOMA index. Biochemical markers of the liver fibrogenesis intensity — fibronectin and type IV collagen in the blood serum were determined by the method of enzyme immunoassay ELISA.

Results. In the 1/3 of children and adolescents with obesity was diagnosed chronic pathology of the hepatobiliary system. In the half of the patients were identified functional disorders of the biliary tract, the symptoms of chronic cholecystitis in — 11% of patients. During the ultrasound study was found an enlarged liver and decreased echogenicity of its parenchyma in 1/4 of patients with obesity, evidently more frequently in adolescents with insulin resistance. In all patients were found signs of moderate atherogenic dyslipidemia, more pronounced at presence of insulin resistance. Examination of the extracellular matrix of liver and fibrogenesis had found a significant increase in the levels of collagen type IV and fibronectin in adolescents with obesity, more pronounced in patients with insulin resistance.

Conclusions. Formation of non-alcoholic fatty liver disease during the obesity in the infancy and adolescence is confirmed by ultrasound study of liver and increased fibrogenesis markers in the blood serum. In all patients with obesity were defined atherogenic changes in lipid profile, more pronounced in the setting of insulin resistance. Obesity and diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease may be as an early signs of metabolic syndrome in the infancy and adolescence.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, obesity, children, adolescents.

Сведения об авторах:

Пархоменко Людмила Константиновна — д.мед.н., проф., зав. каф. подростковой медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования. Адрес: г. Харьков, ул. Корчагинцев, 56; тел. (+0572) 62-70-45.

Страшок Лариса Анатольевна — д.мед.н., проф. каф. подростковой медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования. Адрес: г. Харьков, ул. Корчагинцев, 56; тел. (+0572) 62-70-45.

Бузницька Елена Викторовна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии Харьковской медицинской академии последипломного образования. Адрес: г. Харьков, ул. Корчагинцев, 56.

Ісакова Марина Юрьевна — к.мед.н., доц. каф. подростковой медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования. Адрес: г. Харьков, ул. Корчагинцев, 56; тел. (+0572) 62-70-45.

Завеля Элина Михайловна — к.мед.н., доц. каф. подростковой медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования. Адрес: г. Харьков, ул. Корчагинцев, 56; тел. (+0572) 62-70-45.

Щенко Алла Валентиновна — к.мед.н., доц. каф. подростковой медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования. Адрес: г. Харьков, ул. Корчагинцев, 56; тел. (+0572) 62-70-45.

Статья поступила в редакцию 11.02.2014 г.

В.Н. Буряк, В.Л. Бабич

Характер общей иммунологической резистентности у детей с хроническим необструктивным пиелонефритом

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Цель: изучить особенности общей иммунологической резистентности при хроническом необструктивном пиелонефрите у детей.

Пациенты и методы. Было обследовано 118 детей в возрасте 7–14 лет, разделенных на три группы. В первую основную группу вошли 53 ребёнка с хроническим необструктивным пиелонефритом. Вторая группа состояла из 35-ти детей с хроническим обструктивным пиелонефритом и представляла собой группу сравнения. Контрольную группу составили 30 практически здоровых сверстников. С целью иммунологического обследования в крови в период ремиссии изучали содержание IgA, IgM, IgG, цитокинов ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17.

Результаты. В крови детей с хроническим необструктивным пиелонефритом в сравнении со здоровыми сверстниками установлено снижение концентрации IgA. При этом сравнение концентраций IgM и IgG у них с концентрацией в группе контроля не выявило достоверных отличий. Выявлено статистически значимое повышение в обеих группах больных по сравнению со здоровыми детьми средних значений противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-17 при отсутствии такого же повышения средних концентраций провоспалительных представителей цитокинового статуса ИЛ-1β и ФНО-α.

Выводы. У детей с хроническим необструктивным пиелонефритом констатируется наличие тенденции к снижению функциональной активности механизмов ограничения и ликвидации воспалительной реакции в чашечно-лоханочной системе почек при параллельном запуске иммунологических процессов, присущих хроническому воспалению.

Ключевые слова: хронический необструктивный пиелонефрит, дети, общая иммунологическая резистентность, иммуноглобулины, цитокины.

Введение

В структуре инфекционных заболеваний органов мочевой системы у детей пиелонефрит занимает первое место [2,8,13]. Однако актуальность проблемы пиелонефрита у детей обусловлена не только его высокой распространенностью, но и большой вариабельностью клинической картины заболевания, сложностью диагностики и редким наступлением полного излечения, что диктует необходимость углубления представлений о причинах развития хронического пиелонефрита [5,7,10].

Одним из важнейших условий возникновения хронического необструктивного пиелонефрита является нарушение иммунологической реактивности организма ребёнка, обусловленное снижением неспецифической и специфической резистентности. В развитии и хронизации рассматриваемой патологии значительное место занимают взаимоотношения между внедрившимся патогеном и механизмами противoinфекционного иммунитета, а именно их последствия, во многом определяющие течение воспалительного процесса [9,10].

Обязательным для оценки иммунного статуса организма является определение основных классов иммуноглобулинов. Изменение нормального содержания последних позволяет выявить первичные и вторичные иммунодефицитные состояния при ряде острых и хронических заболеваний, а также может выступать в качестве маркера риска развития таких патологических процессов.

Цель работы: изучить особенности общей иммунологической резистентности при хроническом необструктивном пиелонефрите у детей.

Материал и методы исследования

Нами было обследовано 118 детей (30 мальчиков и 88 девочек) в возрасте от 7-ми до 14-ти лет, разделенных на

три группы. В первую основную группу вошли 53 ребёнка (7 мальчиков и 46 девочек) с хроническим необструктивным пиелонефритом. Вторая группа состояла из 35-ти (9-ти мальчиков и 26-ти девочек) детей с хроническим обструктивным пиелонефритом и представляла собой группу сравнения. У всех пациентов, включённых в исследование, была констатирована сохранённая функция почек. У детей выяснялись жалобы, анамнестические сведения, проводились общеклинические, биохимические, иммунологические и инструментальные обследования. Диагноз хронического необструктивного пиелонефрита устанавливался в соответствии с шифром МКБ-10 № 11.0, хронического обструктивного пиелонефрита — с шифром № 11.1 на основании общепринятых критериев [11]. Кроме указанного контингента пациентов, было обследовано 30 практически здоровых сверстников (14 мальчиков и 16 девочек), составивших контрольную группу.

С целью иммунологического обследования в крови в период ремиссии изучали содержание IgA, IgM, IgG, цитокинов ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17. Данные параметры изучались с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «Вектор-бест» (г. Новосибирск, Россия). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 5.5 (Statsoft) [14].

Результаты исследования и их обсуждение

Проведённые в периоде ремиссии исследования показали, что в крови детей с хроническим необструктивным пиелонефритом по сравнению со здоровыми сверстниками имело место снижение концентрации IgA (табл. 1). У пациентов с хроническим обструктивным пиелонефритом выявлено снижение содержания IgA и IgM при

Таблица 1

Содержание иммуноглобулинов в крови обследованных детей (M±m)

Группа	Показатели		
	IgA (г/л)	IgM (г/л)	IgG (г/л)
Дети с хроническим необструктивным пиелонефритом (n=53)	0,73±0,04*	1,47±0,08**	11,14±0,42**
Дети с хроническим обструктивным пиелонефритом (n=35)	0,74±0,05*	1,24±0,11*	13,88±0,71*
Практически здоровые дети (n=30)	1,07±0,07	1,50±0,10	9,95±0,34

Примечание: *p<0,05 – достоверно по сравнению с практически здоровыми детьми; **p<0,05 – достоверно по сравнению с детьми с хроническим обструктивным пиелонефритом.

повышении уровня IgG. При этом у пациентов с необструктивным процессом содержание IgM оказалось достоверно (p<0,05) выше, а IgG – ниже, чем аналогичные показатели в группе больных, имевших обструкцию.

При рассмотрении колебаний в крови уровней отдельных иммуноглобулинов удалось установить, что у детей с хроническим необструктивным и обструктивным пиелонефритом в сравнении с контрольной группой снижался уровень IgA на 9–49% и 3–31% соответственно (p<0,05). При хроническом необструктивном пиелонефрите содержание данного иммуноглобулина варьировало от 0,30 г/л до 1,50 г/л, было сниженным у 20,8% детей, находясь ещё у 18,9% больных на нижней границе нормы. У пациентов с хроническим обструктивным пиелонефритом его уровень в сыворотке крови находился в пределах от 0,30 г/л до 1,40 г/л, в 22,9% случаев оказался сниженным, в 17,1% наблюдений определялся на границе минимально допустимых значений. Выявленное в обеих группах обследованных больных снижение уровня IgA свидетельствует о недостаточной функциональной активности у них гуморального звена иммунитета, что является типичным для хронизации патологического процесса.

Содержание в крови IgM у детей основной группы при колебаниях от 0,60 г/л до 3,20 г/л в 5,7% случаев оказалось повышенным, в 3,8% наблюдений регистрировалось на верхней границе нормы. Следует отметить, что у 15,1% лиц данной группы рассматриваемый иммуноглобулин пребывал на минимально допустимом уровне. При этом сравнение его концентрации у них с концентрацией в группе контроля не выявило достоверных отличий. В группе же сравнения наблюдалось снижение содержания в крови IgM на 13–73% (p<0,05) относительно здоровых сверстников и на 3–52% (p<0,05) относительно больных основной группы. При этом у детей с обструктивным пиелонефритом концентрация IgM варьировала от 0,40 г/л до 3,20 г/л, у 5,7% лиц была повышенной, в 17,1% случаев – сниженной и у 20% больных – на нижней границе нормы. IgM первыми вырабатываются в ответ на развитие в организме острого инфекционного процесса и формируют антибактериальную иммунную

защиту. Снижение же их концентрации, характерное, прежде всего, для больных группы сравнения, отражает дефицит гуморального звена иммунитета и говорит об отсутствии должествующего воспалительного ответа. В основной группе подобный ответ, по всей видимости, формируется. Однако выраженность последнего, учитывая зарегистрированные нормальные средние значения содержания в крови IgM при отсутствии его повышения, следует считать недостаточной.

Уровень IgG в крови у детей с хроническим необструктивным пиелонефритом варьировал от 4,70 г/л до 24,70 г/л, повышался у 30,2% из них, в 15,1% случаев был снижен, в 9,4% наблюдений находился на уровне минимально допустимых значений. При этом средняя концентрация IgG у обследованных данной группы достоверно не отличалась от таковой у здоровых сверстников группы контроля. При хроническом обструктивном пиелонефрите при колебаниях от 7,50 г/л до 24,50 г/л уровень в крови рассматриваемого иммуноглобулина повышался у 37,1% детей и лишь у 5,7% больных регистрировался на нижней границе нормы. При этом в указанной группе пациентов IgG в среднем статистически значимо (p<0,05) превышал на 7–72% свои средние значения в контрольной и на 12–62% – в основной группах. Иммуноглобулины обсуждаемого класса представляют собой антитела вторичного иммунного ответа на чужеродные агенты и обеспечивают длительный гуморальный иммунитет при хронических и возвратных инфекциях. Статистически значимое увеличение их уровня у детей с хроническим обструктивным пиелонефритом следует рассматривать как признак декомпенсации иммунологических механизмов, направленных на нейтрализацию и предотвращение прогрессирования воспалительного процесса в чашечно-лоханочной системе почек у данного контингента больных. Хронический же необструктивный пиелонефрит отличается в детском возрасте сохранением функционирования указанных механизмов.

Проведенное исследование позволило выявить у детей с хроническим пиелонефритом сниженную функциональную активность гуморального звена иммунитета.

Таблица 2

Показатели цитокинового статуса у обследованных детей (M±m)

Группа	Показатель				
	ИЛ-1β (пг/мл)	ФНО-α (пг/мл)	ИЛ-4 (пг/мл)	ИЛ-10 (пг/мл)	ИЛ-17 (пг/мл)
Дети с хроническим необструктивным пиелонефритом (n=53)	2,67±0,25	2,91±0,22**	2,94±0,21*	11,98±0,56*	1,22±0,04*
Дети с хроническим обструктивным пиелонефритом (n=35)	2,69±0,30	2,29±0,25*	2,95±0,28*	13,06±0,83*	1,17±0,05*
Практически здоровые дети (n=30)	3,53±0,46	3,50±0,38	1,69±0,15	9,73±0,29	0,87±0,08

Примечание: *p<0,05 – достоверно по сравнению с практически здоровыми детьми; **p<0,05 – достоверно по сравнению с детьми с хроническим обструктивным пиелонефритом.

Необструктивный вариант рассматриваемого патологического процесса характеризуется при этом наличием сформированной воспалительной реакции, сопровождающейся запуском иммунологических механизмов, ограничивающих возможности её прогрессирования, но не позволяющих последнюю полностью устранить. В случае же обструктивного пиелонефрита при отсутствии адекватного воспалительного ответа происходит трансформация развивающегося воспаления в персистирующее состояние.

Одним из важнейших факторов, характеризующих функциональную способность клеток иммунной системы и обеспечивающих межклеточные взаимодействия в процессе иммунного ответа, является цитокиновый статус [1,6]. При его изучении у пациентов с хроническим пиелонефритом в периоде клинической ремиссии был выявлен ряд особенностей (табл. 2).

Последние касаются, прежде всего, статистически значимого повышения в обеих группах больных по сравнению со здоровыми детьми группы контроля средних значений противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-17 при отсутствии такого же повышения средних концентраций провоспалительных представителей цитокинового статуса ИЛ-1 β и ФНО- α . При этом в группе сравнения ФНО- α в среднем оказался статистически значимо снижен, и по отношению к группе контроля, и по отношению к основной группе. Поскольку указанные биологически активные вещества находятся в антагонистических взаимоотношениях на этапах развития воспаления и иммунного реагирования, выявленные нами особенности их содержания в крови у детей с хроническим пиелонефритом возможно рассматривать как показатель степени выраженности включения механизмов, направленных на снижение активности воспаления и развитие гуморального иммунного ответа [4,12].

Изучение секреции основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 β при отсутствии статистически значимых отличий средних значений его содержания в крови детей исследуемых групп позволило у 20,8% детей с хроническим необструктивным пиелонефритом констатировать понижение уровня рассматриваемого цитокина и ещё у 22,6% больных данной группы зарегистрировать его на нижней границе нормы. Разброс значений концентраций обсуждаемого интерлейкина находился при этом в пределах от 0,90 пг/мл до 8,20 пг/мл. При хроническом обструктивном пиелонефрите, варьируя от 1,0 пг/мл до 8,0 пг/мл, концентрация ИЛ-1 β в 17,1% случаев оказалась сниженной и у такого же количества пациентов — на нижней границе нормы. По всей видимости, выявленный факт отсутствия статистически значимых отличий средних значений содержания в крови ИЛ-1 β в обеих группах больных по сравнению с группой контроля следует трактовать как результат сниженной способности иммунной системы организма детей, страдающих хроническим пиелонефритом, развивать острый воспалительный ответ на внедрение инфекционных агентов.

ФНО- α в основной группе при колебаниях от 1,0 пг/мл до 6,0 пг/мл в 18,9% случаев находился на нижней границе контрольных значений, при этом в среднем статистически значимо не отличаясь от них. В группе сравнения концентрация рассматриваемого цитокина также варьировала от 1,0 пг/мл до 6,0 пг/мл и оказалась на нижней границе нормы в 37,1% наблюдений и в среднем статистически значимо ($p < 0,05$) понижалась на 14–71% по сравнению с контролем и на 13–56% относительно основной группы.

Поскольку ФНО- α является основным медиатором воспаления и регулятором системного и тканеспецифического ответа на антиген, согласно полученных нами результатов у детей с хроническим необструктивным пиелонефритом следует констатировать сохранение, а у лиц с обструктивным — дефицит ФНО- α -опосредованных реакций организма, ассоциированных с развитием вышеуказанных процессов.

Анализ содержания в крови обследованных детей ИЛ-4 показал статистически значимое ($p < 0,05$) двукратное увеличение его средних величин у больных хроническим необструктивным пиелонефритом по сравнению с контролем. При этом абсолютные значения обсуждаемого интерлейкина были повышены в 43,4% случаев. В 9,4% наблюдений они находились на верхней границе нормы. Величина ИЛ-4 у детей с хроническим необструктивным пиелонефритом варьировала в пределах от 0,50 пг/мл до 6,40 пг/мл. В группе сравнения, при колебаниях от 0,70 пг/мл до 6,40 пг/мл, уровень рассматриваемого цитокина повышался у 42,9% пациентов и в среднем так же, как и в основной группе, статистически значимо ($p < 0,05$) превосходил контрольные значения. Основная функция ИЛ-4 связана с контролем пролиферации, дифференцировки и функций В-лимфоцитов [6]. Усиленная выработка данного интерлейкина приводит, в частности, к снижению выраженности реакций антителозависимой цитотоксичности и антителозависимого фагоцитоза [12]. В связи с этим следует констатировать угнетение данных процессов при обоих изучаемых вариантах хронического пиелонефрита в детском возрасте.

Уровень ИЛ-10, и у детей основной группы, и у пациентов группы сравнения, в среднем статистически значимо ($p < 0,05$) — на 8–38% и на 18–38% соответственно — превышал средние значения его концентрации в группе контроля. При этом у обследованных с хроническим необструктивным пиелонефритом содержание в крови рассматриваемого интерлейкина при колебаниях от 6,0 пг/мл до 22,0 пг/мл было повышенным в 37,7% случаев, находясь ещё в 15,1% наблюдений на верхней границе нормы. У детей с обструктивным вариантом обсуждаемого патологического процесса концентрация ИЛ-10 находилась в пределах от 6,0 пг/мл до 24,0 пг/мл, повышалась у 48,6% лиц, у 14,3% пациентов регистрировалась на верхней границе контрольных значений. ИЛ-10 является потенциальным противовоспалительным медиатором, который подавляет синтез многих белков воспаления [6]. При этом его избыток ведет к снижению противоинфекционной защиты и способствует хронизации инфекционного процесса [3]. Возможно, именно состояние угнетения механизмов, препятствующих заселению и развитию инфекционных и, в частности, бактериальных агентов в чашечно-лоханочной системе почек, является сопутствующим и определяющим характер течения заболевания, как при необструктивном, так и при обструктивном хроническом пиелонефрите в детском возрасте.

При определении в крови больных детей среднего уровня ИЛ-17 констатировано его статистически значимое ($p < 0,05$) повышение по сравнению со средними значениями здоровых детей в основной группе на 2–45% и в группе сравнения на 2–54%. При колебаниях от 0,48 пг/мл до 1,75 пг/мл содержание ИЛ-17 повышалось у 32,1% детей с хроническим необструктивным и при разбросе значений от 0,38 пг/мл до 1,65 пг/мл — у 22,9% лиц с хроническим обструктивным пиелонефритом. В 7,5% случаев у первых и в 5,7% наблюдений у вторых концентрация данного интерлейкина находилась на верх-

Особенности корреляционных взаимосвязей между содержанием в крови основных классов иммуноглобулинов и цитокинов у детей с хроническим необструктивным пиелонефритом

Изучаемые показатели	IgA	IgM	IgG
ИЛ-1 β	0,16	0,21	- 0,10
ФНО- α	0,11	0,07	- 0,51*
ИЛ-4	0,13	- 0,20	0,25
ИЛ-10	- 0,06	0,01	- 0,20
ИЛ-17	- 0,13	- 0,53*	0,52*

Примечание: * $p < 0,05$ — уровень значимости.

ней границе нормы. Повышение содержания обсуждаемого цитокина у детей с хроническим пиелонефритом, возможно, приводит к нарушению процессов нейтрофильного хемотаксиса, что, в свою очередь, способствует поддержанию воспаления.

Выявленные особенности взаимоотношений между рассмотренными группами про- и противовоспалительных цитокинов у обследованных больных позволяют констатировать у них тенденцию к повышению уровня последних при отсутствии увеличения или снижении концентрации первых. Установленная закономерность, по всей видимости, является отражением ситуации, связанной с невозможностью организма детей, страдающих как необструктивным, так и обструктивным хроническим пиелонефритом, в первую очередь, сформировать адекватный воспалительный ответ на внедрение инфекционного агента. В результате патологический процесс приобретает хроническое течение. При этом, если необструктивный вариант рассматриваемого заболевания характеризуется в большей степени только угнетением реакций воспаления, то обструктивный — их полным истощением.

При хроническом необструктивном пиелонефрите весьма показательными для оценки общей иммунологической резистентности оказались результаты проведенного в основной группе корреляционного анализа между уровнем в крови больных детей данной группы изученных иммуноглобулинов и цитокинов (табл. 3).

В частности, была установлена прямая корреляция средней силы между содержанием IgG и ИЛ-17, которую, по всей видимости, следует объяснять включением механизмов, поддерживающих воспалительный процесс, при формировании противоинфекционной иммунной защиты в условиях персистенции инфекционного агента. Кроме того, выявлена средней силы обратная корреляционная связь между уровнем IgG и ФНО- α , свидетель-

ствующая о зависимости степени блокирования реакций, поддерживающих хроническое воспаление, от характера первичного иммунного ответа организма на внедрение антигена. Ещё одна обратная корреляция, также средней силы, установлена между содержанием IgM и ИЛ-17. Последняя демонстрирует подавляющее влияние механизмов, обуславливающих поддержание хронического воспаления, на выраженность острого воспалительного ответа. Оценивая описанные корреляции, следует констатировать наличие у детей с хроническим необструктивным пиелонефритом недостаточности противоинфекционной защиты, которая, в свою очередь, определяет высокую функциональную активность механизмов поддержания воспалительного процесса. Другой, установленной в результате анализа обсуждаемых корреляционных взаимосвязей, особенностью обследованных пациентов с необструктивным вариантом пиелонефрита является угнетение у них функциональной активности механизмов блокирования хронического воспаления вследствие дефицита первичного иммунного ответа на внедрение возбудителя. Кроме того, для больных хроническим необструктивным пиелонефритом характерна недостаточность острого воспалительного ответа из-за подавляющего влияния на него маркеров его хронизации.

Выводы

Результаты исследования у детей с хроническим необструктивным пиелонефритом содержания в крови основных классов иммуноглобулинов и цитокинового статуса позволяют констатировать у них наличие тенденции к снижению функциональной активности механизмов ограничения и ликвидации воспалительной реакции в чашечно-лоханочной системе почек при параллельном запуске иммунологических процессов, присущих хроническому воспалению.

ЛИТЕРАТУРА

- Александрова Ю. Н. О системе цитокинов / Ю. Н. Александрова // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 3. — С. 124—128.
- Вялова А. А. Современные представления о тубулоинтерстициальных нефропатиях и концепция хронической болезни почек в педиатрической нефрологии / А. А. Вялова // Педиатрия. — 2008. — № 3. — С. 129—131.
- Дугарова И. Д. О роли цитокинов при бронхиальной астме / И. Д. Дугарова, Э. Х. Анаев, А. Г. Чучалин // Пульмонология. — 2010. — № 4. — С. 96—102.
- Каладзе Н. Н. Динамика цитокинов сыворотки крови как показатель эффективности пиелодотерапии у больных хроническим пиелонефритом / Н. Н. Каладзе, Е. И. Слободян, А. А. Говдалюк // Вестн. физиотерапии и курортол. — 2012. — Т. 18, № 1. — С. 92—94.
- Кириллов В. И. Инфекция мочевой системы у детей: патогенетические сдвиги и их коррекция с целью профилактики обострений / В. И. Кириллов, Н. А. Богданова // Вопр. совр. педитрии. — 2011. — Т. 10, № 4. — С. 100—104.
- Клінічна імунологія та алергологія : підр. / Г. М. Драннік, О. С. Прилуцький, Ю. І. Бажора [та ін.]; за ред. проф. Г. М. Дранніка. — К. : Здоров'я, 2006. — 888 с.
- Клинико-терапевтические аспекты пиелонефрита у детей / П. Н. Марталог, М. П. Балануца, А. О. Чунту [и др] // Перинатол. и педиатрия. — 2012. — № 2. — С. 78—80.
- Малкоч А. В. Пиелонефрит у детей / А. В. Малкоч, В. А. Гаврилова, Ю. Б. Юрасова // Нов. медицины и фармации. — 2011. — № 355. — С. 45—49.

9. Особенности иммунопатогенеза обострения и клинической ремиссии хронического пиелонефрита у детей / Л. А. Трунова, Н. А. Пекарева, А. П. Шваюк // Аллергол. и иммунол. — 2007. — Т. 8, № 2. — С. 209—210.
10. Пекарева Н. А. Выраженность воспалительного процесса и особенности иммунного реагирования при обострении и клинической ремиссии хронического пиелонефрита у детей / Н. А. Пекарева // Вестн. новых мед. технологий. — 2008. — Т. XV, № 2. — С. 99—101.
11. Протокол лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом : наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008 р. — К., 2008. — 24 с.
12. Симбирцев А. С. Цитокиновая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2002. — № 1. — С. 8—11.
13. Современные представления о механизмах развития хронического пиелонефрита у лиц разного возраста / Л. А. Дасаева, И. С. Шатохина, В. Н. Шабалин, С. Н. Шатохина // Клиническая медицина. — 2012. — Т. 90, № 2. — С. 19—23.
14. Statsoft. Электронный учебник по статистике [Электронный ресурс]. — Режим доступа к журналу : <http://www.statsoft.ru/home/textbook/esc.html>. — Название с экрана.

Характер загальної імунологічної резистентності у дітей з хронічним необрструктивним піелонефритом **В.М. Буряк, В.Л. Бабич**

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Україна

Мета: вивчити особливості загальної імунологічної резистентності при хронічному необрструктивному піелонефриті у дітей.

Пацієнти і методи. Було обстежено 118 дітей віком 7–14 років, розподілених на три групи. У першу основну групу увійшли 53 дитини з хронічним необрструктивним піелонефритом. Друга група складалася з 35-ти дітей з хронічним обструктивним піелонефритом і являла собою групу порівняння. Контрольну групу склали 30 практично здорові однолітків. З метою імунологічного обстеження в крові у період ремісії вивчали вміст IgA, IgM, IgG, цитокінів ІЛ-1β, ФНП-α, ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-17.

Результати. У крові дітей з хронічним необрструктивним піелонефритом порівняно із здоровими однолітками встановлено зниження концентрації IgA. При цьому порівняння концентрацій IgM та IgG у них з концентрацією в групі контролю не виявило достовірних відмінностей. Виявлено статистично значуще підвищення в обох групах хворих порівняно із здоровими дітьми середніх значень протизапальних цитокінів ІЛ-4, ІЛ-10 та ІЛ-17 за відсутності такого ж підвищення середніх концентрацій прозапальних представників цитокінового статусу ІЛ-1β і ФНП-α.

Висновки. У дітей з хронічним необрструктивним піелонефритом констатовано наявність тенденції до зниження функціональної активності механізмів обмеження та ліквідації запальної реакції в чашково-мисковій системі нирок при паралельному запуску імунологічних процесів, властивих хронічному запаленню.

Ключові слова: хронічний необрструктивний піелонефрит, діти, загальна імунологічна резистентність, імуноглобуліни, цитокіни.

The character of the general immunologic resistance of chronic non-obstructive pyelonephritis in children **V.N. Buryak, V.L. Babich**

Donetsk National Medical University named after M. Horky, Ukraine

The aim: to study the peculiarities of the general immunologic resistance during the chronic non-obstructive pyelonephritis of children.

Material and methods of research. To solve the objectives of the research 118 children were examined, aged 7 - 14. The patients were divided into three groups. The basic group included 53 children with chronic non-obstructive pyelonephritis. The comparison group consisted of 35 children with chronic obstructive pyelonephritis. The control group included 30 practically healthy peers. To conduct the immunologic examination the content of IgA, IgM, IgG, cytokines IL-1β, TNFα, IL-4, IL-10, IL-17 in blood during the remission was studied.

Results. The investigation done during the remission period has shown that children with chronic non-obstructive pyelonephritis, as compared with their healthy peers, had in their blood lowering of IgA concentration. In addition, the comparison of concentration of IgM and IgG in these people with the concentration in the control group did not reveal significant differences. Выявлено statistically relevant increase in both groups of patients in comparison with healthy children from the control group of average values of anti-inflammatory cytokines IL-4, IL-10 and IL-17 with the absence of such increase of average concentrations of pro-inflammatory cytokines IL-1β and TNFα.

Conclusions. The results of the research of content in blood of the main classes of immunoglobulins and cytokine status in children with chronic non-obstructive pyelonephritis make it possible to state the tendency to reduce the functional activity of the mechanisms of restriction and elimination of the inflammatory response in the calices-pelvis system accompanied by starting of immunologic processes typical of chronic inflammation.

Key words: chronic non-obstructive pyelonephritis, children, the general immunologic resistance, immunoglobulins, cytokines.

Сведения об авторах:

Буряк Владимир Николаевич — д.мед.н., проф., завкафедрой педиатрии и детских инфекционных болезней Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Адрес: 83001 г. Донецк-01, ул. Постышева, д. 107, кв. 34. Телефон: (моб.) 066 254 45 19; (роб.) 062 313 92 05; (дом.) 062 334 16 64.

Бабич Вероника Леонидовна — ассистент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Адрес: 84637, г. Горловка-37, пр. Ленина, д. 142, кв. 18. Телефон: (моб.) 050 907 90 39; (роб.) 062 313 92 05; (дом.) 062 422 23 37.

Статья поступила в редакцию 20.02.2014

**Н.В. Рымаренко, Е.Н. Дедюра, Э.Р. Мазина,
С.В. Ивановский, Х.Ш. Джемилева**

Бруцеллез — редкое, но все еще существующее заболевание (клинический случай)

Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь
КРУ «Детская клиническая инфекционная больница», г. Симферополь

Резюме. В статье приведен клинический случай бруцеллеза у девочки 10 лет из собственного наблюдения. На момент госпитализации девочка предъявляла жалобы на повышение температуры тела до 38,5–39,0°C в течение двух недель, озноб, головную боль и боль в области крестца справа, слабость, потливость, снижение аппетита, нарушение сна. Из эпидемиологического анамнеза выяснено, что в рацион питания ребенка входит домашний сыр собственного приготовления из некипяченого коровьего молока. При объективном осмотре выявлены лимфаденопатия, увеличение размеров печени и селезенки, боль при пальпации в области правого крестцово-подвздошного сочленения. В периферической крови — лейкопения с относительным лимфоцитозом, увеличенная СОЭ. При серологическом исследовании обнаружен повышенный титр IgM к *Brucella abortus*. Лечение проводилось с использованием комбинации сульфперазона и кларитромицина и было эффективным.

Ключевые слова: бруцеллез, диагностика, дети.

Бруцеллёз (лат. *Brucellosis*, синонимы: мальтийская лихорадка, лихорадка Кипра, лихорадка Гибралтара, волнообразная лихорадка, септицемия Брюса, болезнь Банга) — зоонозная инфекция, передающаяся от животных человеку и характеризующаяся длительной лихорадкой, поражением опорно-двигательной, нервной, сердечно-сосудистой и других систем организма. Возбудитель инфекции был открыт английским ученым Брюсом в 1886 году, в честь которого и названо заболевание. В настоящее время бруцеллез продолжает встречаться на Украине только в виде спорадических случаев. По данным информационного бюллетеня МЗ Украины, как в 2012 г., так и в 2013 г., в стране диагностировано по одоому случаю заболевания [1].

Трудность диагностики бруцеллеза у детей заключается именно в том, что заболевание встречается довольно редко, и если кардиоревматологи еще включают исследование на бруцеллез в перечень необходимых диагностических тестов при обследовании детей, жалующихся на длительную лихорадку и боли в суставах, то инфекционисты, все больше увлеченные поиском маркеров герпесвирусных инфекций, — нет. Надеемся, что приведенный нами клинический случай поможет заподозрить и установить правильный диагноз в сходных случаях.

Этиология и эпидемиология. Возбудителем бруцеллеза являются бруцеллы — очень мелкие неподвижные бактерии палочковидной или овоидной формы. Различают три основных разновидности бруцелл: 1) *Brucella melitensis* (наиболее патогенная) — возбудитель бруцеллеза мелкого рогатого скота; 2) *Brucella abortus* — поражает крупный рогатый скот; 3) *Brucella suis* — поражает свиней. **Источником инфекции** для людей являются больные животные или животные-носители, которые часто переносят латентную инфекцию и могут быть длительными выделителями возбудителя с испражнениями, мочой, молоком. **Передача инфекции** осуществляется алиментарным путем. Дети чаще заражаются при употреблении сырого молока, домашнего сыра или брынзы, мяса больных животных. Заражение может произойти и контактным путем через поврежденную кожу. Бруцеллёзом болеют дети всех возрастов, но наибольшая заболеваемость отмечается у детей младшего школьного возраста [2,3].

Патогенез. Бруцеллы, попав в организм через кожу и слизистые оболочки, распространяются по лимфатическим

путям и оседают в регионарных лимфатических узлах, где происходит их размножение. В последующем возникает генерализация инфекции с бактериемией; бруцеллы проникают в различные органы (печень, селезенку, костный мозг и др.), где образуются вторичные очаги, которые служат резервуаром для повторных генерализаций. Иммунитет вырабатывается медленно и характеризуется нестойкостью. При бруцеллезной инфекции возможно самоизлечение, при этом морфологические изменения (гранулематозного характера) постепенно подвергаются обратному развитию [2,3].

Клиника. Инкубационный период от 7 до 40 суток. Заболевание может протекать в виде острой (длительность менее 3 мес.), подострой (от 3 до 12 мес.) и хронической формы (более 12 мес.). Для **острой формы** характерны высокая лихорадка с ознобом, нарушение аппетита, головная боль, выраженная потливость, лимфаденопатия, артралгии (чаще в области крестцово-подвздошного сочленения), увеличение печени и селезенки. В периферической крови — лейкопения с относительным лимфоцитозом (реже — анемия, тромбоцитопения), увеличенная СОЭ. При **подострой форме** бруцеллеза наблюдаются постепенное начало болезни, субфебрильная температура тела, слабость, повышенная утомляемость, лёгкая головная боль, артралгии. Для **хронической формы** характерны постепенное начало, длительная, до 3–4 месяцев, субфебрильная лихорадка, упорные артралгии (реже — полиартриты), увеличение печени.

Развитие осложнений в большинстве случаев связано с инфекцией *B. melitensis*. Встречаются артриты, спондилиты, остеомиелиты, поражения нервной системы (менингит, энцефалит, миелит, невриты), пневмонии, абсцесс легких, гепатит [2–4].

Диагностика и дифференциальный диагноз. Подтверждением клинического диагноза служит положительная реакция агглютинации Райта (диагностическим считается титр в разведении 1:200), реакция Хеддлсона, внутрикожная аллергическая проба Бюрне, РНГА с бруцеллезным эритроцитарным антигенным диагностиком. В последнее время используют ИФА, где обнаруживают повышение титра IgM [2,3].

Бруцеллез дифференцируют с инфекционным мононуклеозом (вызванным вирусом Эпштейна–Барр или цитомегаловирусом), токсоплазмозом, брюшным тифом,

туберкулезом, системными заболеваниями соединительной ткани, сепсисом.

Лечение. В отечественной литературе в качестве этиотропных средств для лечения бруцеллеза указываются следующие антибиотики: левомицетин, тетрациклин, эритромицин, стрептомицин, мономицин, препараты фторхинолонов, применяемые в обычной дозировке в течение 10–15 дней. Рекомендуется комбинированное применение двух антибиотиков. Их использование в ранние сроки болезни обрывает процесс, но для предупреждения рецидивов курс лечения повторяют через 10–15 дней. При более поздней диагностике, недостаточном эффекте лечения курс повторяют 3 раза со сменой антибиотика [2,3].

Несколько другие рекомендации даны в протоколе CDC (Комитет по контролю заболеваемости и профилактики США) [4]. Детям в **возрасте до 9 лет** рекомендована комбинация триметоприм/сульфаметоксазола (ТМП/СМК) и рифампицина. ТМП/СМК назначается в дозе 10 мг/кг/сут по ТМП внутривенно (разделив на 4 приема в день) или через рот (разделив на 2 приема в день) плюс рифампицин в дозе 15–20 мг/кг/сут через рот, длительность курса 4–6 недель.

Детям **старше 9 лет** рекомендована комбинация доксициклина и рифампицина. Доксициклин назначается в дозе 4 мг/кг/сут (разделив на 2 приема) через рот плюс рифампицин в дозе 15–20 мг/кг/сут через рот, длительность курса 4–6 недель.

Для лечения тяжелых случаев заболевания предлагается использовать стрептомицин 20 мг/кг/сут (разделив на 2 приема) внутримышечно или гентамицин 5 мг/кг/сут внутримышечно в течение 2-х недель плюс ТМП/СМК или доксициклин или тетрациклин в течение 4–6 недель.

Клинический случай

Под нашим наблюдением находилась девочка 10 лет, которая поступила в клинику на 14 день болезни (19.11.13г) с **жалобами** на повышение температуры тела до 38,5–39,0°C в течение двух недель, головную боль и боль в правом боку, слабость, потливость, снижение аппетита, нарушение сна.

При госпитализации был выставлен предварительный диагноз: «Лихорадка неустановленной этиологии».

Данные **эпидемиологического анамнеза** свидетельствуют, что семья проживает в сельской местности, в доме есть кошки и собаки. В рационе питания часто используются домашний сыр и творог собственного приготовления из некипяченого коровьего молока.

Из **анамнеза болезни** выяснено, что ребенок заболел 06.11.13, когда впервые появилось повышение температуры тела до 38,5°C, головная боль. Повышение температуры тела наблюдалось 2 раза в сутки и в большинстве случаев сопровождалось ознобом. С 16.11.13. появилась боль в области крестцово-подвздошного сочленения справа. Боль была интенсивной, носила приступообразный характер (до 7–10 приступов в сутки) и утихала после применения спазмалгона. Из-за приступов боли у девочки появилось нарушение сна. В поликлинике по месту жительства ребенок был осмотрен педиатром и детским хирургом. Острая хирургическая патология была исключена, и девочка направлена в КРУ «Детская клиническая инфекционная больница» г. Симферополя с диагнозом «Лихорадка неустановленной этиологии».

Из **анамнеза жизни** известно, что девочка редко болеет простудными заболеваниями, на диспансерном учете не состоит. Привита согласно календаря прививок. На основании выявления «виража» по результатам пробы Манту в 2012 году получила 3-месячный курс профилактического лечения изониазидом.

При **объективном осмотре** состояние ребенка средней тяжести. Самочувствие нарушается только во время возникновения боли. В это время девочка принимала вынужденное положение, лежа с притянутыми к животу ногами, так как в положении сидя или стоя боль усиливалась. Потливость и вялость усаливались во время повышения температуры тела и возникновения боли. Температурная кривая имела фебрильный характер с четкими пиковыми повышениями два раза в сутки и ознобом, снижалась после применения антипиретиков (парацетамол, ибупрофен, анальгин) до нормы. Ребенок удовлетворительного питания, тургор тканей сохранен. Прощупывались шейные и подчелюстные лимфатические узлы до 0,8–1,0 см в диаметре, подмышечный лимфатический узел справа до 1,0 см, паховые лимфатические узлы до 0,3–0,4 см, безболезненные, эластической консистенции. Слева в подмышечной области определялся единичный лимфатический узел размером до 2,0–2,5 см болезненный при пальпации. Кожные покровы и слизистые оболочки бледно-розовые, сыпи нет. При аускультации легких выслушивалось везикулярное дыхание. Границы сердца — возрастная норма, аускультативно — тоны сердца звучные, ритмичные. Живот увеличен в размере, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступала из-под края реберной дуги по передней подмышечной линии на 2,0 см, по среднеключичной линии на 3,5 см и по срединной линии на 5,0 см. При пальпации печень плотно-эластичная, безболезненная, край закруглен. Селезенка выступала из-под края реберной дуги на 4,0 см мягкая, безболезненная при пальпации. Цвет и температура кожных покровов над областью правого крестцово-подвздошного сочленения не изменены. При пальпации, в проекции гребня тазовой кости справа и в области правого крестцово-подвздошного сочленения, отмечалась боль с иррадиацией в правую боковую область. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул не нарушен. Мочеиспускание свободное.

Учитывая клинико-анамнестические данные, решено было проводить диагностический поиск среди следующих заболеваний: болезнь кошачьих царапин, туберкулез (снондилит), системное заболевание соединительной ткани, бруцеллез, сепсис, гемофагоцитарный гистицитоз, висцеральный лейшманиоз.

Лабораторные обследования. Анализ крови: Эр. — $3,95 \times 10^{12}/л$, Нб — 120 г/л, Цп — 0,91, лейкоц. — $3,9 \times 10^9/л$, палочкоядерные — 17%, сегментоядерные — 36%, лимфоциты — 34%, моноциты — 4%, эозинофилы — 7%, мононуклеары — 2%, тромбоциты — $225 \times 10^9/л$, СОЭ — 18 мм/час. **Анализ мочи:** белок и сахар — отр., лейкоциты до 6–8 в п/з, эпителий 2–3 в п/зр. **Печеночные пробы:** общий билирубин — 10 мкмоль/л, АлАТ — 0,66 мкмоль/л, АсАТ — 0,40 мкмоль/л, тимоловая проба — 0,86 ед. **Посев крови** на стерильность — рост микроорганизмов отсутствует.

Инструментальные методы исследования. Рентгенография органов грудной клетки без патологических изменений. **КТ** органов брюшной полости выявила увеличение печени 155x139x88 мм. Контуры четкие, ровные, паренхима однородная, плотность обычная.

Селезенка: размер 124x80x96 мм, структура паренхимы неоднородная за счет гиподенсивных образований округлой формы, размером от 3 до 7 мм в диаметре, в количестве около 15 шт., плотностью 15–25 едН, которые после внутривенного усиления контрастное вещество не накапливают, но четче визуализируются.

После проведения консультаций гематолога, фтизиатра и ревматолога, получения результатов стерильной пункции (миелограмма соответствует норме, лейшмани

не обнаружены, признаков гемофагоцитоза нет), ревмопроб, показателей ферритина, триглицеридов, фибриногена (находились в пределах нормы) предположения о развитии туберкулеза, системного заболевания соединительной ткани, гемофагоцитарного гистиоцитоза, висцерального лейшманиоза были отвергнуты.

Молекулярно-генетические и серологические методы исследования крови. ПЦР — цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, токсоплазма не обнаружены. ИФА (тест-система EUROIMMUN, Германия): выявлен **повышенный титр IgM к *Brucella abortus*** — 1,36 (результат считается положительным при показателе выше 1,1); титр IgM к *Bartonella hensellae* — ниже порогового значения (результат отрицательный). ИФА ВИЧ — отрицательный результат.

На четырнадцатый день пребывания в стационаре, на основании клинико-лабораторных данных и после получения положительного результата исследования на бруцеллез (*Brucella abortus*) методом ИФА был выставлен **окончательный диагноз:** «Бруцеллез, острая форма, средней степени тяжести».

Лечение. С первых дней госпитализации девочке была начата эмпирическая антибактериальная терапия сульпе-

разоном по 1,0 г дважды в сутки внутривенно и фромидом в дозе 250,0 мг дважды в сутки внутрь. Курс лечения составил 2 недели. Температура тела нормализовалась на 5 сутки, однако сохранялся болевой синдром, в связи с чем была назначена неспецифическая противовоспалительная терапия вольтареном по 25 мг дважды в день внутрь в течение 14 дней.

Девочка выписана на 17 день от момента госпитализации в удовлетворительном состоянии. Период нормальной температуры тела составлял 10 суток, печень пальпировалась на 1,0 см ниже края реберной дуги, увеличения селезенки не было. Нормализовались показатели периферической крови, прекратились боли в области крестцово-подвздошного сочленения справа.

Данный случай указывает на необходимость обязательного исследования на бруцеллез в ходе диагностического поиска причины длительной лихорадки у детей при наличии соответствующих данных эпидемиологического анамнеза (употребление в пищу сырого молока, брынзы, творога или тесного контакта с животными), клинических проявлений (длительная лихорадка, артралгии/артриты, гепатолиенальный синдром, лимфаденопатия) и лабораторных показателей (лейкопения, лимфоцитоз, увеличенная СОЭ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Інформаційний бюлетень про стан інфекційної захворюваності в Україні відповідно до форми №1, затвердженої наказом МОЗ України від 02.06.2009 №378 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.dsesu.gov.ua>. — Назва з екрану.
2. Руководство по инфекционным болезням / под ред. проф. Ю. В. Лобзина и проф. А. П. Казанцева. СПб.: ТИТ «Комета», 1996. — 720 с.
3. Учайкин В. Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей / В. Ф. Учайкин. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. — 809 с.
4. Pediatric infectious diseases: principles and practice / H. B. Jenson, R. S. Baltimore. — USA: W. B. Saunders Company, 2002. — 1304 p.

Бруцеллез — рідкісне, але все ще існуюче захворювання (клінічний випадок)

Н.В. Рымаренко, О.Н. Дедюра, Э.Р. Мазінова, С.В. Івановський, Х.Ш. Джемільова

Державна установа «Кримський державний медичний університет імені С.І.Георгієвського», м. Симферополь
КДУ «Дитяча клінічна інфекційна лікарня», м. Симферополь

Резюме. У статті наведений клінічний випадок бруцельозу у дівчинки 10 років з власного спостереження. На момент госпіталізації дівчинка скаржилася на підвищення температури тіла до 38,5–39,0°C протягом двох тижнів, лихоманку, головний біль та біль у ділянці крижі справа, слабкість, пітливість, зниження апетиту, порушення сну. З епідеміологічного анамнезу з'ясовано, що в раціон харчування дитини входить домашній сир власного приготування з некип'яченого коров'ячого молока. При об'єктивному огляді виявлені лимфаденопатія, збільшення розмірів печінки і селезінки, біль при пальпації у ділянці правого крижово-клубового зчленування. У периферичній крові — лейкопенія з відносним лімфоцитозом, збільшена ШОЕ. При серологічному дослідженні виявлений підвищений титр IgM до *Brucella abortus*. Лікування проводилося з використанням комбінації сульперазону і кларитроміцину і було ефективним.

Ключові слова: бруцеллез, діагностика, діти.

Brucellosis — rare but still existing illness (case study)

N.V. Rymarenko, E.N. Dedura, E.R. Mazinova, S.V. Ivanovskiy, H.S. Dzhemilova

SE «Crimean state medical university named after S.I. Georgievsky», с. Simferopol
CSE «Hospital of Children's Infectious Diseases», с. Simferopol

Summary. The article presents a clinical case of brucellosis in a 10-year-old girl that was supervised by the authors. At the moment of hospitalization a girl complained to fever up to 38,5–39,0°C during two weeks, chill, headache and pain in area of sacrum on the right, weakness, decrease of appetite. The epidemiology anamnesis revealed that the food ration of the child contained home-made cheese cooked from unboiled cow milk. An objective examination revealed lymphadenopathy, increase size of liver and spleen, pain at palpation of right sacroiliac area. In peripheral blood leucopenia with a relative lymphocytosis was found, ESR was increased. At serum research the increased title of IgM was educed to *Brucella abortus*. Treatment was conducted with the use of combination of cefoperazone and clarithromycin and was effective.

Key words: brucellosis, diagnostic, children.

Сведения об авторах:

Рымаренко Наталья Викторовна — д.мед.н., доц. каф. педиатрии с курсом детских инфекционных болезней ГУ «Крымский государственный университет имени С.И. Георгиевского».

Адрес: г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7; e-mail: natadoc@yandex.ru.

Дедюра Елена Николаевна — врач-инфекционист I отделения КРУ «Детская инфекционная клиническая больница».

Мазінова Эльвіра Рефатовна — зав. I отделением КРУ «Детская инфекционная клиническая больница».

Івановський С.В. — к.мед.н., доц. каф. педиатрии с курсом детских инфекционных болезней ГУ «Крымский государственный университет имени С.И. Георгиевского». Адрес: г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7.

Джемільова Хотидже Шевкетовна — врач КРУ «Детская инфекционная клиническая больница».

Статья поступила в редакцию 5.03.2014 г.

Детская коляска, «запряженная» мамой

Маленькая повозка, которую возил пони... Высокая, неустойчивая, без ручек... Под названием «Герцогиня» или «Принцесса»... С красными и белыми фонарями... Детская коляска, которая присутствовала в биографии каждого из нас, начинала свою историю в совершенно невероятных, по сегодняшним представлениям об удобстве, формах. Современным мамам прогулка с детской коляской начала XVIII века показалась бы пыткой. Впрочем, с самого начала их возили не люди, а пони...

Первую детскую коляску, точнее, повозку для детей, создал английский ландшафтный дизайнер Уильям Кент. Это было в 1733 году. Разработка делалась на заказ отца шестерых детей, третьего Девонширского герцога Уильяма Кавендиша. В повозку нужно было запрягать пони или козу. Модель Уильяма Кента хоть и кажется сейчас не очень практичной, в XVIII веке пришлась по вкусу мамочкам из высших слоев европейского общества. Более бедные люди позволить себе такую дорогую покупку не могли. Почти сто следующих лет детская коляска, точнее, детская повозка, была предметом роскоши.

Впрочем, уже в 1840 году коляски для перевозки детей получили более широкое распространение. Мать девяти-

рых детей, королева Виктория, хотела лично гулять со своими детьми в королевском парке. Для нее модель усовершенствовали, хоть и не настолько, чтобы сейчас такая коляска показалась нам практичной и удобной. «Королевская» детская коляска была довольно высокой и не очень устойчивой, ее нужно было тянуть за собой, а не толкать, как современную коляску. Во многих семьях коляску с ребенком возили уже не пони, а няни. Ее наличие, как и наличие коляски, были признаками достатка и принадлежности к высшим слоям общества. Модели детских колясок того времени отражали требования потребителей: «Герцогиня» и «Принцесса» были самыми популярными.

В 1853 году была запатентована детская коляска с ручкой сзади. Теперь коляской не только стало удобнее управлять. Это увеличило степень обзора для маленького пассажира. Внешним видом такая детская коляска напоминала обычный экипаж для взрослых, но в уменьшенном размере. Из-за этого в таких колясках ребенок мог только сидеть, следовательно, использовали их только для подросших малышей. Сходство со средством передвижения для взрослых детская коляска утратила в конце XIX века, однако к ней все еще относились, как к виду транспорта. В 1873 году полиция Лондона запретила





возить детские коляски по тротуарам. **В 1880 году** в Англии решили оборудовать детские коляски красными и белыми фонарями. Наряду с первыми автомобилями появились и автоколяски, и родители малышей стали требовать от нянь не только наличия рекомендаций, но и навыков управления автомобилем. Однако именно благодаря распространению автомобилей и загрязнению воздуха в городах няни с колясками быстро перебрались с улиц в парки и скверы.

Первая компания по производству детских колясок появилась в Великобритании в конце XIX века — это Silver Cross, основанная **в 1877 году**. Она до сих пор суще-

ствует и считается очень престижной. **В 1889 году** была запатентована детская коляска так называемой реверсивной модели — в ней ребенок мог сидеть как лицом к тому, кто его вез, так и спиной к нему. Кроме того, новая коляска стала более маневренной, ее колеса могли вращаться отдельно, независимо друг от друга — в отличие от более ранних моделей, в которых оси и колеса были цельнолитыми.

По окончании Первой мировой войны детские коляски стали более доступными — их не могли позволить себе только самые бедные семьи. В таких колясках уже появились знакомые нам элементы, например, подножки. Сама коляска стала ниже и глубже. Некоторые малыши упорно предпринимали попытки выбраться из своего транспортного средства.

В начале 20-х годов прошлого века деревянные и плетеные части колясок стали заменять резиновыми и пластмассовыми, дорогие медные шарниры сменились на хромовые — они были дешевле. Еще через два-три десятилетия детские коляски стали приобретать все более современный и технологичный вид.

В Советском Союзе детские коляски начали производить **в 1949 году** — из Германии по распоряжению правительства привезли «образец», который в последствии стали тиражировать в собственной интерпретации в 50-ти цехах по всей стране. Одними из самых известных были коляски Дубенского машиностроительного завода «КАМОВ». **С 1953 до 1990 года** предприятие выпустило 4,5 млн. детских колясок. Далеко не таких удобных, как немецкие, но все же доступных советским семьям. Впрочем, действительно доступными они стали только **в начале 1970-х**. И все же многие семьи старались «достать» импортную коляску, немецкую. С ней молодая мама могла справиться самостоятельно во всех ситуациях, а вот с отечественной в некоторых случаях приходилось обращаться за помощью.

Довольно сложно представить себе советскую маму, несущую малыша в слинге. Первые наши соотечественницы, решившиеся вернуться к древнему способу удобно перемещаться в пространстве с малышом, обеспечив ему безопасность, а себе — покой, вызывали удивление. Слинг, конечно, не конкурент детской коляске. Как и коляска двухсотлетней давности — не конкурент сегодняшнему «детскому транспорту». Требования по безопасности, надежности и удобству к ним сегодня по серьезности вполне сравнимы с требованиями к автомобилю... Впрочем цена, как и в XVIII веке, иногда тоже может приближаться к автомобильной.



Первая модель детской коляски, выпущенная Дубенским машиностроительным заводом

23 МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



ЗАПРОШУЄМО ДО УЧАСТІ!



30 вересня-2 жовтня ` 2014

МВЦ • Київ • Україна

ВИСТАВКИ УКРАЇНСЬКОГО МЕДИЧНОГО ТИЖНЯ:

- ✓ Медика
- ✓ Лабораторія
- ✓ Фарма
- ✓ ТехФарм
- ✓ Оптика
- ✓ Стоматологія
- ✓ Медицина катастроф
- ✓ Краса та здоров'я
- ✓ Медичний Туризм
- ✓ Інновації в медицині

ITE HEALTHCARE EXHIBITIONS



Організатори:

PREMIER EXPO



Прем'єр Експо (Україна)

Тел.: +380 44 496-86-45

e-mail: PH@pe.com.ua

WWW.PUBLICHEALTH.COM.UA

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Правила подачи материала для публикации:

- Структура материала: введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, основные задания и методы исследования; основная часть (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейшего развития в данном направлении; список литературы, рефераты на русском, украинском и английском языках.
 - Материал должен сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором он был выполнен, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности в открытой печати.
 - На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес, номера телефонов (служебный, домашний) автора, с которым редакция будет общаться.
 - Авторский текстовый оригинал должен состоять из двух экземпляров на украинском или русском языке:
 - текста (объем оригинальных статей, в том числе рисунков, литературы, рефератов, не более 8 страниц, обзоров литературы, лекций, проблемных статей — не более 12 страниц, кратких сообщений, рецензий — не более 7 страниц);
 - списка литературы (если в статье есть ссылки, не более 20 литературных источников, в обзорах — не более 50),
 - таблиц;
 - рисунков (не более 4) и подписей к ним.
 - К статье прилагаются рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются «ключевые слова» (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме является независимым от статьи источником информации. Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Резюме является кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должно отражать основное содержание статьи, следовать логике изложения материала и описания результатов в статье с приведением конкретных данных.
 - Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом. Для остальных статей (обзор, лекция, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.
 - По Приказу ВАК №1111 от 2.11.2012 г. необходимо предоставить в редакцию экземпляр статьи на английском языке для размещения на web-страницах издания.
- БЕЗ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ АНГЛИЙСКОЙ ВЕРСИИ СТАТЬИ НЕ РАССМАТРИВАЮТСЯ И НЕ ПУБЛИКУЮТСЯ.**

- Статьи набираются на компьютере в программе Word и подаются распечатанными с CD-диск (дискеты приниматься не будут). Текст реферата следует набирать шрифтом 12 пунктов с межстрочным интервалом — 1,5, придерживаясь таких размеров полей: верхний и нижний — 20 мм, левый — 25 мм, правый — 10 мм. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel и в виде отдельных файлов и вместе с текстовым файлом подаются на диске.
- На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, город в скобках, название статьи, название учреждения, где работают авторы.
- Список литературы подается сразу же за текстом. Авторы упоминаются по алфавиту — сначала работы отечественных авторов, а также иностранных, опубликованных на русском или украинском языках, далее иностранных авторов, а также отечественных, опубликованных на иностранных языках. Все источники должны быть пронумерованы и иметь не более 5–7-летнюю давность.
- Ссылки в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы. В библиографическом описании книги нужно указать фамилии и инициалы авторов, ее название (если четыре и более авторов — название книги, а потом за косой чертой инициалы и фамилии всех авторов или, если более четырех, трех авторов и слова «и др.»), город, издательство, год издания, общее количество страниц; статьи — фамилии и инициалы авторов, название периодического издания (журнала, сборника научных работ), год, номер (том, выпуск) и страницы (начальная и последняя); автореферата диссертации — фамилия и инициалы автора, название автореферата, далее с заглавной буквы после двоеточия указывают, на соискание какой степени защищается диссертация и в какой отрасли науки, когда и где защищалась (в каком научном учреждении), город и год издания, общее количество страниц. Сокращения слов и их соединений приводят согласно с ГОСТУ 3582 97 «Сокращения слов в украинском языке в библиографическом описании. Общие требования и правила».
- Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания их. В подписи к рисунку приводят его название, пояснение всех условных обозначений (цифр, букв, кривых и т.д.). Таблицы должны быть компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно отвечать приведенным в тексте.
- Обозначения разных мер, единицы физических величин, результаты клинических и лабораторных исследований следует приводить согласно Международной системы единиц (СИ), медицинские термины — согласно Международной анатомической и Международной гистологической номенклатурам, названия заболеваний — по Международной классификации заболеваний 10-го пересмотра, лекарственные средства — по Державной Фармакопее (X, XI). Названия фирм и аппаратов необходимо подавать в оригинальной транскрипции.
- Сокращения в тексте слов, имен, терминов (кроме общеизвестных) не допускается. Аббревиатура расшифровывается после первого упоминания и остается неизменной во всем тексте.
- Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) полагается на авторов. Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.
- Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статей может осуществляться без объяснения его причины и не считаться негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

Редакционный совет



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 АТС 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.

Противоказання.

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, астенія, 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 $\alpha 1$ -адренорецептори, які стимулюють секрецію в'язкого слизу.

Дітям препарат застосовують тільки з 2-х років і у вигляді сиропу.

Інформація надана в скороченому вигляді, повна інформація – в інструкції для медичного застосування ЛЗ.
Міжнародна непатентована назва: Fenpropriide.

Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сахгаганського, 139);
ПАТ «Галичфарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8).

Регістраційне посвідчення: № УА/14350/01 від 12.04.11 до 12.04.16; № УА9822/01/01 від 07.09.09 до 07.09.14.



Інспірон® – перший генеричний фенспірид в Україні

- цілеспрямована комплексна протизапальна дія по відношенню до дихальних шляхів¹
- дозволене застосування у дітей з 2-х років²

¹ на підставі інструкції для медичного застосування
² дітям у віці від 2 до 14 років рекомендовано використання тільки форми сиропу.
ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.
Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

АКВА[®] МАРИС

ПРЕПАРАТИ НА ОСНОВІ ВОДИ АДРІАТИЧНОГО МОРЯ

ЧИСТОТА

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ¹

НАТУРАЛЬНІСТЬ

Бренд №1 в Україні²



«Ядран - Галенська Лабораторія д. д.», Хорватія. Представництво в Україні: Київ, вул. Інститутська, 28, блок Е. Тел. (044) 377-54-16.
www.aquamaris.com.ua

Лікарський засіб. РП МОЗ України № UA/9898/01/01 від 30.07.2009. Засоби, що застосовуються місцево при захворюваннях порожнини носа. Код АТХ R01A X10. Показання: гострі та хронічні запальні захворювання порожнини носа, придаткових пазух і носоглотки. Побічні ефекти: можливі алергічні реакції. Має протипоказання. Також наявний спрей назальний Аква Маріс[®] у формі медичного виробу. Р.С. ВМП №12659/2013. Застосовується: при гострих та хронічних запальних захворюваннях носоглотки, придаткових пазух носа та носової порожнини різної етіології (риніти, синусити).

³ З приводу більш детальної інформації щодо препарату Аква Маріс[®] дивіться інструкції для медичного застосування. Інформація призначена для використання в професійній діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

¹ Торговельна марка Аква Маріс[®] - переможець в номінації «Препарат від нежитю» конкурсу «Фаворит Успіху 2011», «Фаворит Успіху 2012». Торговельна марка Аква Маріс[®] - переможець в номінації «Препарат року» серед елімінаційних препаратів конкурсу «Панацея 2012».

² За кількістю реалізованих упаковок препаратів сольових розчинів 2008-2012, компанія SMD.